

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İSORAT[®] 20 mg Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir tablette

Etkin madde:

İsosorbid-5- mononitrat 20.0 mg (22,0)*

*Etkin Madde %10 Laktoz içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz Monohidrat (sığır sütünden elde edilen) 65,85 mg (63,85)**

**Etkin madde içinde bulunan Laktoz düşülerek kullanılır.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz, yuvarlak çentikli tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

-Koroner arter hastalığında angina ataklarının önlenmesinde

-Kalp yetersizliğinin semptomik tedavisinde glikozit, diüretik ve arteryel vazodilatörlerle kombine halinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka şekilde önerilmediyse, günde 2 yada 3 kez 1 tablet kullanılır. İSORAT'ı günde 2 yada 3 kez alan hastalarda ikinci doz birinci dozdan 8 saat sonra alınmalıdır. Eğer doz günde 3 kez bir tablet ise, 6 saatte bir alınır. Bu alım şekli 6-8 saatlik serbest nitrat periyodunun gerçekleştirilmesini sağlar.

Uygulama şekli:

Tabletler çiğnenmeden, bütün olarak bir bardak su ile yutulmalıdır

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek / karaciğer yetmezliği:

Değişik derecede böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Ciddi karaciğer ve böbrek hastalığı olan hastalar için Bkz. 4.4. Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri Bölümü

Pediyatrik popülasyon:

İSORAT'ın pediyatrik hastalarda güvenlik ve etkililiği henüz belirlenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlamasına gerek olduğuna dair herhangi bir kanıt yoktur, doktor tarafından önerilen doza göre kullanılır.

4.3. Kontrendikasyonlar

İSORAT aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- İsosorbid-5- mononitrat, diğer nitratlar veya içerdiği yardımcı maddelere karşı alerjik reaksiyonu bulunanlarda
- Kardiyojenik şok (uygun önlemlerle yeterli bir diastol-sonu basıncın sağlanamadığı durumda)
- Hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati
- Konstriktif perikardit
- Kardiyak tamponat
- Akut dolaşım rahatsızlığı (şok, kollaps)
- Şiddetli hipotansiyon (sistolik kan basıncının 90 mmHg'ın altında olması)
- Ciddi anemi, ciddi hipovolemi veya dar açılı glokom olan hastalarda
- Serebral hemoraji
- Kafa travması
- Nitrat tedavisi sırasında fosfodiesteraz inhibitörleri (örn. sildenafil, tadalafil, vardenafil) (bkz. 4.4 ve 4.5) kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İSORAT şu durumlarda dikkatle ve tıbbi gözetim altında kullanılmalıdır:

- Düşük dolum basınçları (örneğin, akut miyokard enfarktüsü, sol ventriküler disfonksiyonu). Sistolik kan basıncının 90 mmHg'nın altına düşmesinden sakınılmalıdır.
- Aortik ve/veya mitral stenoz
- İntrakraniyel basıncın artmasıyla ilgili hastalıklar (bununla birlikte, bugüne kadar intrakraniyel basıncın artması sadece yüksek dozlarda nitroglicerinin *i.v.* kullanımında gözlenmiştir.)
- Ortostatik bozukluk
- Ciddi karaciğer ve böbrek hastalıkları
- Hipotiroidi, hipotermi, malnutrisyon
- Oynak kan basıncı olan hastalarda ilk doz sonrası dolaşım kollapsı gelişebilir.

- Nitratlara bağı olarak oluşan hipotansiyona paradoksik bradikardi ve artmış anjina eşlik edebilir.
- Yakın zamanda geçirilmiş miyokard enfarktüsü

İSORAT akut anginal atakların tedavisinde kullanılmak üzere aksiyonun başlatılması için yeterince hızlı değildir.

Tolerans gelişimi (zaman içinde etkinin azalması) ve diğer nitrat bileşenlerine karşı çapraz tolerans gelişimi (başka bir nitrat ilacının evvelki terapide kullanılması durumunda etkinin azalması) tanımlanmıştır. İlacın etkisinin azalmasının ya da kaybolmasının önlenmesi için sürekli yüksek doz kullanımından kaçınılmalıdır.

İSORAT tedavisine giren hastalar fosfodiesteraz inhibitörleri (örn. sildenafil, tadalafil, vardenafil) içeren ürünler kullanmamaları hususunda bilgilendirilmelidir.

İSORAT tedavisi fosfodiesteraz inhibitörü (örn. sildenafil, tadalafil, vardenafil) içeren ürünler almak üzere kesilmemelidir, zira bunu yapmakla bir anjina pektoris atağının meydana gelme riski yükselebilir (bkz. 4.3 ve 4.5).

İSORAT laktöz içerdiğinden nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktöz yetmezliği yada glikoz – galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

İSORAT bazı hastalarda postural hipotansiyon ve senkopa yol açabilir.

Alkol ile birlikte alınmada sersemlik ve baş dönmesiyle birlikte şiddetli postural hipotansiyon sıkça gözlenmiştir.

İSORAT tedavisi, diğer nitratlarda olduğu gibi, aniden kesilmemelidir. Hem dozaj hem de dozaj sıklığı yavaş yavaş azaltılmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Beta-blokörler, kalsiyum kanal blokörleri, vazodilatörler vb. gibi kan basıncını düşürme özelliği taşıyan ilaçların ve/veya alkolün eş zamanlı olarak alınması İSORAT'ın hipotansif etkisini güçlendirebilir. Bu durum nöroleptikler ve trisiklik antidepressanlarla da meydana gelebilir.

İSORAT'ın kan basıncını düşürücü etkisi erektil bozukluklar için kullanılan fosfodiesteraz inhibitörleri (örn. sildenafil, tadalafil, vardenafil) ile birlikte kullanılması durumunda artacaktır (Bkz. 4.3 ve 4.4). Bu durum hayatı tehdit edici boyutta kardiyovasküler komplikasyonlara yol açabilir. Bu nedenle İSORAT tedavisi alan hastalar fosfodiesteraz inhibitörleri (örn. sildenafil, tadalafil, vardenafil) kullanmamalıdır.

Raporlar, İSORAT'ın beraberinde dihidroergotamin uygulamasının, dihidroergotaminin kandaki seviyelerini ve hipertansif etkisini artırabileceğini öne sürmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler :

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda güvenlilik ve etkililiği henüz belirlenmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ embriyonal / fetal gelişim / doğum yada doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir. Ancak, gebe kadınlar üzerinde yapılmış yeteri kadar çalışma bulunmamaktadır.

Hayvan çalışmaları insanların vereceği yanıtlar hakkında her zaman öngörüsül bilgi sağlama niteliğine sahip olmadığından, İSORAT gebelik sırasında yalnızca çok gerekli olduğu durumlarda ve bir doktorun denetiminde kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

İSORAT gebelik sırasında yalnızca çok gerekli olduğu durumlarda ve bir doktorun denetiminde kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Emzirme sırasında yeni doğan üzerindeki riski gösterecek yeterli yada kesin kanıtlar yoktur. Nitratların süte geçtiği ve yeni doğanda methemoglobinamiye sebep olduğuna dair veriler vardır. İsosorbid-5-mononitrat'ın insan sütüne ne oranda geçtiği henüz belirlenmemiştir. Bu nedenle İSORAT emziren annelere verilirken dikkatli olunmalıdır, mutlak gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

Sıçanlarda ve tavşanlarda maternal toksisite dozunda gerçekleştirilen üreme çalışmaları isosorbid mononitratın fetus üzerinde etkisi olduğunu göstermemiştir. Ayrıca hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, isosorbid-5-mononitratın üreme yeteneği ve fertilité üzerine etkisi olduğunu göstermemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Hastanın reaksiyon hızını etkileyeceğinden araç ve makine kullanım yeteneğini bozabilir. Bu etki alkol ile eşzamanlı kullanım halinde artabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100 - < 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000 - < 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000 - < 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Baş dönmesi (ayakta iken baş dönmesi dahil), somnolans, sersemlik hali

Kardiyak Bozukluklar

Yaygın: Taşikardi

Yaygın olmayan: Anjina pektoris semptomlarında artış

Vasküler bozukluklar

Yaygın: Ortostatik hipotansiyon

Yaygın olmayan: Dolaşım kollapsı (bradikardi ve senkop ile ilişkili olarak)

Bilinmeyen: Hipotansiyon

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın olmayan: Bulantı, kusma

Çok seyrek: Mide yanması

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın olmayan: Alerjik deri reaksiyonları (örneğin döküntü), kızarıklık

Çok seyrek: Anjiyoödem, Stevens Johnson sendromu

Bilinmeyen: Eksfoliyatif dermatit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Asteni

Organik nitratların kullanımında bulantı, kusma, huzursuzluk, solgunluk, terleme ve sık nefes almayı da içeren şiddetli hipotansiyon yanıtı bildirilmiştir.

İSORAT ile tedavi sırasında, hipoventile edilmiş alveolar alanlarda kan akışının göreceli olarak yeniden dağılımına bağlı olarak geçici hipoksi görülebilir. Koroner arter hastalığı olan hastalarda bu durum miyokardiyal hipoksiye sebep olabilir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Fannakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; eposta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Hayvan deneyleri:

Sıçanlarda ve farelerde, sırasıyla 1965 mg/kg ve 2581 mg/kg oral dozlarda önemli öldürücü etkiler gözlenmiştir.

İnsan deneyleri:

Semptomlar:

- Kan basıncında düşüş, ≤ 90 mmHg
- Solgunluk
- Terleme
- Nabızda zayıflama
- Taşikardi

- Ayakta iken baş dönmesi
- Baş ağrısı
- Güçsüzlük
- Baş dönmesi
- Mide bulantısı
- Kusma
- Diyare
- Diğer organik nitratları alan hastalarda methemoglobinemi bildirilmiştir. İsosorbid mononitrat biyotransformasyonu sırasında, methemoglobinemi ve siyanoz ile birlikte hızlı solunum (taşpne), anksiyete, bilinç kaybı ve kalp durmasına yol açabilecek nitrit iyonları salıverilir. İsosorbid mononitrat ile doz aşımının bu advers reaksiyonlara yol açabileceği göz ardı edilemez.
- Çok yüksek dozlarda intrakraniyal basınçta yükselme meydana gelebilir. Bu da serebral semptomlara yol açabilir.

Genel önlemler:

- İlaç kesilir.
- Nitratlarla bağlı hipotansiyon durumunda uygulanacak genel önlemler
 - Hasta, başı aşağıda ve ayakları yükseltilmiş olarak yatar vaziyette tutulmalıdır.
 - Oksijen verilir.
 - Plazma hacmi artırılır (*i.v.* sıvılar).
 - Özel şok tedavisi uygulanır (hasta yoğun bakıma alınır).

Özel önlemler:

- Kan basıncı çok düşükse kan basıncı yükseltilir.
- Vasopresörler sadece yeterli sıvı resüsitasyonuna cevap vermeyen hastalarda kullanılmalıdır. Bu durumda epinefrin uygulaması yarardan çok zarar getirir.
- Methemoglobinemi tedavisi
 - C vitamini, metilen-mavisi veya toluidin-mavisi'nden birisi seçilerek indirgenme tedavisi yapılır.
 - Oksijen verilir (gerekirse).
 - Suni solunum yaptırılır.
 - Hemodiyaliz (gerekirse)
- Yeniden canlandırma tedbirlerinin uygulanması

Solunum veya dolaşımın durması halinde kardiyo-pulmoner yeniden canlandırma tedbirleri derhal uygulanır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kardiyak hastalıklarında kullanılan vazodilatörler – organik nitratlar
ATC kodu: C01DA14

İsosorbid mononitrat damar düz kaslarında gevşemeye neden olarak vasodilatasyonu tetikler. İsosorbid mononitrat ile hem periferik arterlerde hem de venlerde gevşeme sağlanır. Venöz göllenme ve kalbe dönen kan hacminde azalma sağlanarak ventriküldeki diyastol sonu basınç ve hacim (preload, önyük) düşürülür.

Periferik arterler ve yüksek dozlarda da arteriyoller üzerindeki etki sayesinde sistemik vasküler direnci (afterload, artyük) azaltır. Bu sayede kalbin yaptığı iş azaltılır.

Hem preload hem de afterload üzerine etkiler kalbin oksijen tüketiminde azalmaya neden olur.

Bunun yanında isosorbid mononitrat, aterosklerotik lezyonlar nedeniyle koroner dolaşımın kısmi olarak engellendiği durumlarda kalbin subendokardiyal bölgelerine kan akımının yeniden dağılımını sağlar. Bu son etki muhtemelen büyük koroner damarların selektif dilatasyonuna bağlıdır. Kollateral arterlerin nitrat tarafından indüklenen dilatasyonu, poststenotik miyokardın perfüzyonunu iyileştirir. Nitratlar aynı zamanda eksantrik stenozları genişletebildiği gibi koroner daralma bölgesindeki uyumlu düz kasın rezidüel yayı üzerinde etki gösteren olası faktörlere karşı etki de gösterebilir. Dolayısıyla koroner spazmlar nitratlar tarafından gevşetilebilir.

Nitratların konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda dinlenme ve egzersiz hemodinamiklerini iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu yararlı etkide, aralarında valvüler geri akışın ilerlemesi (ventriküler genişlemede azalma olması nedeniyle) ve miyokardiyel oksijenin azalması gibi bir çok mekanizma görev almaktadır.

Oksijen ihtiyacını azaltıp oksijen teminini artırarak miyokardın hasarlı alanını azaltır. Bu nedenle isosorbid mononitrat miyokard infarktüsü geçirmiş seçilmiş hastalarda faydalı olabilir. Diğer organ sistemleri üzerine etkiler bronşiyal, gastrointestinal biliyer ve üriner kaslarda gevşemeyi içerir. Rahim düz kaslarının gevşemesi de bildirilmiştir.

Etki mekanizması

Tüm organik nitratlar gibi isosorbid mononitrat nitrik oksit (NO) donörü gibi davranır. NO vasküler düz kaslarda, guanilil siklaz stimülasyonu ve hücre içi siklik guanozin monofosfat (cGMP) konsantrasyonunda artış yoluyla gevşeme sağlar. cGMP'ye bağımlı bir protein kinaz uyarılır ve düz kas hücresinde birçok proteinin fosforilasyonu ile sonuçlanır. Bu durum miyozinin hafif zincirinde defosforilasyona ve düz kas tonüsünde azalmaya neden olur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim: İsosorbid mononitrat oral uygulamayı takiben hızlı bir şekilde tam olarak absorbe edilir. Oral alımdan sonra biyoyararlanım %90-100'dür. Yemeklerle birlikte alınması absorpsiyonu belirgin olarak etkilemez. Cmax kullanımdan yaklaşık 1 saat sonra görülür.

Dağılım: Görünür dağılım hacmi yaklaşık 50 L olması isosorbid mononitratın ağırlıklı olarak toplam vücut sıvısında dağıldığını ifade etmektedir.

Biyotransformasyon: İsosorbid mononitrat, büyük ölçüde NO ve isosorbide metabolize edilmektedir, burada birinci madde aktif iken sonucusu aktif değildir.

Eliminasyon: Eliminasyon yarılanma ömrü, 4 - 5 saat arasındadır.

İsosorbid ve isosorbid mononitratın metabolitleri renal olarak atılmaktadır.

Doğrusallık/ Doğrusal olmayan durum: Yapılan deneysel çalışmalar isosorbid mononitratın doğrusal bir farmakokinetik profile sahip olduğunu göstermektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Sağlıklı gönüllülerde ve kronik stabil anjinal şikayetçi olan hastalarda plazma profillerinin benzer olduğu kanıtlanmıştır.

İsosorbid mononitrat diyalize uygundur

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite: Fare ve sıçanlarda değişik yollardan uygulama düşük akut toksisiteye işaret etmektedir (LD₅₀ oral yaklaşık 2000-2500 mg/kg v.a)

Kronik toksisite: Uzun dönem toksisite sıçanlar için 78, köpekler için 52 hafta test edilmiştir. İlk toksik reaksiyonlar köpeklerde 90 mg/kg ve sıçanlarda 405 mg/kg dozlarında gerçekleşmiştir. İnsanlarda 20-30 mg/gün dozu göz önüne alındığında terapötik indeksin yüksek olduğu söylenebilir.

Üreme çalışmaları: Bu çalışmalar iki kuşak sıçan jenerasyonunda üreme ve emzirme, sıçan ve tavşanlarda teratoloji ve sıçanlarda peri-postnatal çalışmalarını içermektedir. Bu çalışmalarda doz seviyeleri genel olarak yüksektir ve en yüksek dozlarda maternal toksik etkiler görülmüştür. İsosorbid mononitratın teratojenik etkisi gözlenmemiştir.

Mutajenite: İsosorbid mononitrat hem *in vitro* hem de *in vivo* çalışmalarda muhtemel mutajenik etkiler açısından test edilmiştir (Ames testi, insan periferik lenfositleri, sıçanlarda ve hamsterlarda kemik iliği, V 79 test, SCE test). Tüm testler negatif olduğundan insanlarda mutajenite riskinin düşük olduğu düşünülmektedir.

Karsinojenite: Ne sıçan ve köpeklerdeki uzun dönem toksisite çalışmaları ne de sıçanlarda erkekler için 125, dişiler için 138 haftadan uzun süren karsinojenite çalışması isosorbid mononitratın neoplastik özelliğini göstermiştir. Bu nedenle insanlarda karsinojenik riskin düşük olduğu söylenebilir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilen),

Mikrokristalin selüloz (avisel pH 101),

Kolloidal silikon dioksit,

Mısır nişastası,

Magnezyum stearat,

Talk

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve orijinal ambalajında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Tabletler kutuda PVC alüminyum folyo blisterde ambalajlanmıştır.

20 tabletlik ambalajda bulunmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Biofarma İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Akpınar Mah. Osmangazi Cad. No: 156
34885 Sancaktepe/İstanbul
Telefon: (0216) 398 10 63
Faks: (0216) 398 10 20

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2016/264

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 12.04.2016

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ