

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Изодинит 20 mg таблетки с удължено освобождаване  
Isodinit 20 mg prolonged-release tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 20 mg изосорбиддинитрат (isosorbide dinitrate).

#### Помощно с известно действие:

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 118,30 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване

Жълти, кръгли, плоски таблетки с двустранна фасета и делителна черта от едната страна.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

- Продължително лечение на коронарна артериална болест.
- Продължително лечение и профилактика на стенокардия (включително и в реконвалесцентния период след миокарден инфаркт).
- Продължително лечение на тежка хронична сърдечна недостатъчност в комбинация със сърдечни гликозиди, диуретици, ACE инхибитори или артериални вазодилатори.
- Белодробна хипертония.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

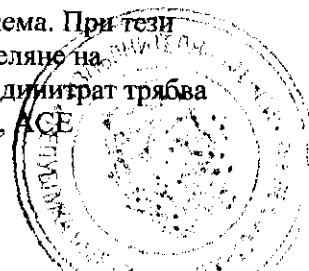
##### Възрастни:

За профилактика и лечение на коронарна болест/стенокардия: 40-120 mg дневно, разделени в два приема в зависимост от индивидуалните нужди и поносимостта на пациента. Вторият прием за деня трябва да бъде 6 до 8 часа след първия. При всеки дозироващ режим, с оглед предотвратяване развитието на нитратен толеранс е необходимо да се осигури 10-12 часов безнитратен интервал (обикновено през нощта, когато пациентът почива).

Като съпътстващо лечение на застойна сърдечна недостатъчност: 40-160 mg дневно в зависимост от индивидуалните потребности, разпределени в два до четири приема. При тези пациенти, хемодинамичното мониториране е от съществено значение за определяне на оптималната доза. При тежка сърдечна недостатъчност, лечението с изосорбиддинитрат трябва да бъде допълнително към основната терапия (сърдечни гликозиди, диуретици, ACE инхибитори, артериални вазодилатори).

Максималната дневна доза не трябва да надвишава 240 mg дневно.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Код Рег. №	20010065
Разрешение №	36/МА/МР-59819
Обществен №	10.08.2022



#### Старческа възраст:

Няма данни, които да показват нуждата от коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефективността на този продукт при приложение върху деца не е доказана.

#### Начин на приложение

Приема се перорално, преди храна с достатъчно количество течност.

### **4.3 Противопоказания**

- Свърхчувствителност към активното вещество, към други нитрати или към някое от помощните вещества на продукта, изброени в точка 6.1.
- Остра циркулаторна слабост (шок, циркулаторен колапс).
- Кардиогенен шок (освен ако не се поддържа задоволително крайно диастолно налягане с помощта на подходящи средства).
- Хипертрофична обструктивна кардиомиопатия.
- Изразена хипотония (сistolно кръвно налягане  $\leq 90$  mmHg).
- Констриктивен перикардит.
- Сърдечна тампонада.
- Остър миокарден инфаркт със засягане на дясната камера.
- Едновременно приложение с фосфодиестеразни-5-инхибитори (като силденафил, тадалафил и варденафил), поради опасност от значително понижаване на кръвното налягане и влошаване на ангинозната симптоматика (вж. точка 4.5).
- По време на лечение с нитрати не трябва да се използва риоцигуат, който е стимулатор на разтворимата гуанилатциклаза (виж точка 4.5).
- Остра анемия.

### **4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба**

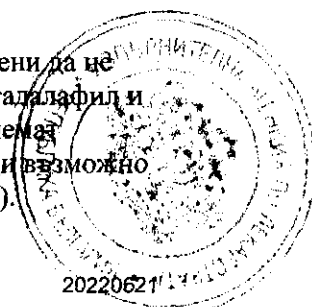
Внимателно наблюдение и лекарски контрол се изисква в следните случаи:

- ниско налягане на камерно пълнене, като например в случай на остър миокарден инфаркт, увредена левокамерна функция (левокамерна недостатъчност);
- аортна и/или митрална стеноза;
- заболявания, протичащи с повишено вътречерепно налягане (до момента повишаване на вътречерепното налягане е наблюдавано единствено при i.v. приложение на високи дози глицеролов тринитрат);
- тенденция към ортостатични циркулаторни нарушения;
- тежко чернодробно увреждане.

Този продукт трябва да се прилага с повишено внимание и при пациенти с хипотиреоидизъм, хипотермия, малнутриция, изразена анемия, тежка чернодробна и бъбречна дисфункция, глаукома.

Описани са развитие на поносимост, както и на кръстосана поносимост към други нитрати (отслабено действие в случай на предишно лечение с нитрати). За да се профилактира намаляване или загуба на действието трябва да се избягва продължителното приложение на високи дози.

Пациенти на поддържащо лечение с изосорбиддинитрат трябва да бъдат предупреждени да не приемат продукти, съдържащи фосфодиестеразни инхибитори (напр. силденафил, тадалафил и варденафил). Лечението с изосорбиддинитрат не трябва да се прекъсва, за да се приемат фосфодиестеразни инхибитори (напр. силденафил, варденафил и тадалафил), поради възможно увеличение на риска от поява на пристъп на ангина пекторис (вижте точки 4.3 и 4.5).



#### Хипоксемия

Изисква се повишено внимание при пациенти с хипоксемия и вентилационен/перфузионен дисбаланс вследствие на белодробно заболяване или исхемична сърдечна недостатъчност. Като мощен вазодилататор изосорбиддинитрат 20 mg таблетки с удължено освобождаване може да доведе до повишена перфузия на хиповентилирани участъци, влошаване на вентилационния/перфузионния дисбаланс и по-нататъшно намаляване на парциалното артериално налягане на кислорода.

Съществува възможност от развитие на хемолиза при пациенти с глюкозо-6-фосфатдеhidрогеназна недостатъчност (G6PD) – фавизъм.

При прием на високи дози може да се развие метхемоглобинемия.

След продължителна терапия с високи дози, прекратяването на лечението трябва да се извършва постепенно, за да се предотврати развитието на нова стенокардна симптоматика.

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приложение с други вазодилататори, антихипертензивни средства (напр. бета-блокери, диуретици, калциеви антагонисти, АСЕ инхибитори, MAO инхибитори), невroleптици или трициклични антидепресанти може да потенцира хипотензивния (особено ортостатичния) им ефект.

Едновременната употреба на алкохол може да предизвика развитие на тежка хипотония и колапс.

Фосфодиестеразните инхибитори (силденафил, тадалафил и варденафил), използвани за лечение на еректилна дисфункция, потенцират хипотензивния ефект на нитратите и могат да предизвикат развитието на животозастрашаващи сърдечносъдови усложнения.

Ефектите на норадреналин, ацетилхолин, хистамин и др. могат да бъдат отслабени при едновременна употреба с нитрати.

Употребата на изосорбиддинитрат с риоцигуат, който е стимулатор на разтворимата гуанилатциклаза, е противопоказана (вижте точка 4.3), тъй като едновременното приложение може да доведе до хипотония.

Нитратите могат да повишат плазмените нива на дихидроерготамин и да засилят неговия хипертензивен ефект.

Сапроптерин (тетрахидробиоптерин, BH4) е кофактор на азот-оксид синтетазата. Препоръчва се повишено внимание при едновременната употреба на сапроптерин с вещества, които предизвикват вазодилатация като въздействат върху метаболизма или действието на азотен оксид (NO), включително класическите NO донори (напр. глицерил тринитрат, изосорбиддинитрат, изосорбидмононитрат и други).

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Изодинит трябва да се използва по време на бременност и кърмене, само ако това е категорично необходимо и то под строг лекарски контрол, тъй като няма достатъчен опит с неговата употреба при бременни и кърмещи жени.



### Фертилитет

Няма налични данни за въздействието на изосорбиддинитрат върху фертилитета при хора. При проучвания върху фертилитета, проведени при плъхове и зайци не се установява увреждащо действие върху зародиша, дължащо се на изосорбиддинитрат.

### Бременност

Не са провеждани достатъчно и добре контролирани проучвания при бременни жени. Тъй като проучванията при животни не винаги могат да предскажат отговора при хора, изосорбиддинитрат не трябва да се прилага на бременни жени, освен в случаите на абсолютна необходимост, единствено от лекар и при постоянен контрол.

### Кърмене

Няма окончателни или достатъчно данни за определяне на риска при новородени по време на кърмене. Има данни, че нитратите се отделят с майчиното мляко и могат да предизвикат метхемоглобинемия при новородени. Степента на екскретиране на нитроглицерин в майчиното мляко не е определена. Необходимо е да се използва с повишено внимание при кърмещи жени.

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Дори при спазване на указанията за употреба изосорбиддинитрат може да засегне способността за реагиране на пациента до такава степен, че да наруши неговата способност да шофира или да работи с машини. Това е възможно най-вече в началото на лечението, при повишаване на дозата и при комбиниране с алкохол.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Съобщените реакции са класифицирани по следния начин: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

### Нарушения на нервната система

*Много чести:* главоболие ("нитратно главоболие"), явяващо се особено в началото на лечението, като в повечето случаи преминава след няколко дни, ако пациентът продължи да приема лекарствения продукт.

*Чести:* чувство за напрежение в главата, сънливост, замаяност и слабост.

### Сърдечни нарушения

*Чести:* при първоначален прием, както и при повишаване на дозата може да се наблюдава на спадане на кръвното налягане и/или ортостатична хипотония, които могат да са придружени от рефлекторна тахикардия.

*Нечести:* изразено понижаване на кръвното налягане със засилване на симптомите на ангина пекторис, ритъмни нарушения.

### Съдови нарушения

*Чести:* ортостатична хипотония.

*Нечести:* циркулаторен колапс (понякога последван от брадикардия и синкоп).

*С неизвестна честота:* хипотония

### Стомашно-чревни нарушения

*Нечести:* гадене, повръщане.

*Много редки:* стомашни киселини.

### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

*Нечести:* пристъпно зачервяване и алергични кожни реакции.

*Много редки:* ексфолиативен дерматит, синдром на Стивънс-Джонсън, ангиоедем.



## Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

*Чести:* астения

За органичните нитрати са съобщавани тежки случаи на хипотония, включващи гадене, повръщане, безпокойство, бледност и обилно изпотяване.

По време на приложението на изосорбиддинитрат, може да настъпи временна хипоксемия, дължаща се на относително преразпределение на кръвния ток в хиповентилираните алвеоларни зони, което може да предизвика миокардна исхемия при пациенти със заболяване на коронарните артерии.

При продължителна употреба и по-често при високи дози може да се развие поносимост към лекарственото вещество. У някои пациенти може да се загуби антиангинозната и антиисхемична активност.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## 4.9 Предозиране

### Данни при животни:

При мишки е наблюдавана значителна смъртност ( $LD_{50}$ ) след еднократна интравенозна доза от 33,4 mg/kg.

### Данни при хора:

#### *Симптоми на интоксикация*

Могат да се появят хипотония ( $\leq 90$  mm Hg) с ортостатични циркулаторни нарушения, рефлекторна тахикардия, бледост, замаяност, слабост и отпадналост, главоболие, изпотяване, зачервяване и затопляне на кожата на лицето и шията, гадене, повръщане, диария.

Съобщава се за метхемоглобинемия при пациенти приемащи други органични нитрати. Като резултат на формирането на нитритни йони, образувани от разграждането на изосорбиддинитрат, може да се развие метхемоглобинемия с цианоза, тахипнея, потиснатост, загуба на съзнание и спиране на сърдечната дейност. Не може да се изключи възможността предозирането с изосорбиддинитрат да предизвика такава нежелана реакция.

При много високи дози може да настъпи повишаване на интракраниалното налягане с церебрални симптоми.

#### *Лечение на интоксикация*

След спиране на приема на лекарствения продукт, освен общите мерки, като стомашна промивка, поставяне на пациента в хоризонтално положение с повдигане на краката за подобряване на венозното връщане, трябва да се мониторира и виталните показатели и, ако е необходимо, да се коригират в реанимационни условия.

В случай на изразена хипотония и/или шок, трябва да се предприеме обемно заместителна терапия и в изключителни случаи да се приложат норадреналин и/или допамин. Приложението на адреналин е противопоказано.

#### *Лечение на метхемоглобинемия*

- Редукционна терапия по избор с витамин С, метиленово синьо или толуидиновото синьо;
- Кислородна терапия.
- Изкуствена вентилация.



Хемодиализата не е ефективна за отстраняване на изосорбиддинитрат от организма.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Вазодилатори използвани при сърдечни заболявания; органични нитрати, АТС код: C01DA08.

#### *Механизъм на действие*

Както и всички останали нитрати изосорбиддинитрат действа като донор на азотен окис (NO). Азотният окис предизвиква релаксация на съдовата гладка мускулатура чрез стимулиране на гуанилатциклазата и последващо повишаване на интрацелуларния цикличен гуанозин монофосфат (сGMP). Активира се сGMP-зависимата протеинкиназа, което води до промяна във фосфорилирането на редица протеини в съдовите гладкомускулни клетки. В резултат на това настъпва дефосфорилиране на леката верига на миозина и намаляване на контрактилитета. Азотният окис взаимодейства със сулфхидрилните посредници и свързва SH-групи, при което се получават нитрозотиоли. Затова при изчерпване на сулфхидрилните посредници в организма се развива нитратен толеранс.

#### *Фармакодинамични ефекти и клинична ефикасност*

Изосорбиддинитрат предизвиква релаксация на съдовата гладка мускулатура и вазодилатация. Той дилатира едновременно периферните вени и артерии. Това води до увеличаване на венозния капацитет и намаляване на обратното венозно връщане към сърцето и по този начин до редуциране на камерното теледиастолично налягане и на преднатоварването.

Повлияването на артериалните, а при по-високи дози на артериоларните съдове, води до редуциране на системното съдово съпротивление (следнатоварването) и по този начин облекчава работата на сърцето.

Едновременното повлияване на преднатоварването и следнатоварването води до намаляване на миокардната кислородна консумация.

Освен това изосорбиддинитрат предизвиква преразпределение на кръвотока към субендокардните съдове, когато коронарният кръвоток е частично снижен от атеросклеротични лезии. Този ефект най-вероятно се дължи селективната дилатация на големи коронарни съдове. Нитратно индуцираната дилатация на колатералните артерии може да подобри перфузията на постстенотичния миокард. Нитратите също така дилатират ексцентричните коронарни стенози и могат да намалят коронарните спазми.

Нитратите подобряват хемодинамиката в покой и при усилие при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност. Този ефект се осъществява по няколко механизма, включително намаляване на клапната регургитация (резултат на камерна дилатация) и редуциране на кислородните нужди на миокарда.

Чрез понижаване на кислородните нужди и повишаване на кислородните доставки, площта на миокардното увреждане се ограничава. Поради това изосорбиддинитрат може да е подходящ при определени пациенти с преживян миокарден инфаркт.

Изосорбиддинитрат има ефекти и върху други органи и системи, включително релаксация на бронхиалната мускулатура, на мускулите на гастроинтестиналната система, на билиарния и уринарния тракт. Има данни за отпускане на гладката мускулатура на матката.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

#### Абсорбция

Изосорбиддинитрат се абсорбира бързо през устната лигавица с начало на действие след 5) минути, максимални плазмени концентрации се достигат за 6-10 (до 15) минути. Стомашно-чревната абсорбция е бавна. Началото на действието е между 15 и 30 минути. Максимални плазмени концентрации се наблюдават в рамките на 15 минути до 1-2 часа.



Абсолютната бионаличност на непроменената активна субстанция след перорално приложение е 20-30%, като тя показва прогресивно нарастване при хронично приложение.

След перорално приложение относителната бионаличност на изосорбиддинитрат във форми с удължено освобождаване надвишава 80% в сравнение с таблетките с незабавно освобождаване.

#### Биотрансформация

Подлага се на значителен "first-pass" метаболизъм. Изосорбиддинитрат се метаболизира в черния дроб чрез ензимно денитриране, последвано от глюкурониране до изосорбид-2-мононитрат с плазмен полуживот 1.5 до 2 часа и изосорбид-5-мононитрат с полуживот 2 до 4 часа. И двата метаболита са фармакологично активни.

#### Елиминирание

Съвсем малка част се екскретира с урината и фекалиите като непроменено лекарство.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Няма допълнителни данни по отношение на безопасността на лекарствения продукт, освен информацията написана в отделните точки от кратката характеристика на продукта.

#### Остра токсичност

Изследванията за остра токсичност не показват никакви особени рискове.

#### Хронична токсичност

При изследванията за хронична токсичност, проведени върху плъхове и кучета са наблюдавани токсични ефекти като симптоми от страна на ЦНС и увеличаване на масата на черния дроб, когато изосорбиддинитрат се приема в дневни дози, по-високи съответно от 480 и 90 mg/kg телесно тегло.

#### Репродуктивни проучвания

Няма данни за тератогенност.

#### Мутагенност

Няма данни за мутагенност при *in vitro* и *in vivo* изследвания.

#### Канцерогенност

Няма доказателства за канцерогенност от продължителни проучвания върху плъхове.

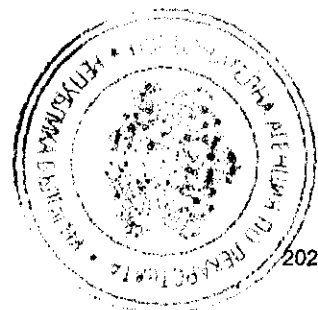
## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Лактоза монохидрат  
Калциев хидрогенфосфат дихидрат  
Хипромелоза  
Талк  
Повидон  
Безводен силициев диоксид  
Магнезиев стеарат  
Оцветител Е 104.

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.



### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25°C.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Таблетки с удължено освобождаване по 10 броя в блистер.  
По 3 блистера в картонена кутия.

Таблетки с удължено освобождаване по 10 броя в блистер.  
По 6 блистера в картонена кутия.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Тева Фарма ЕАД  
ул. „Люба Величкова“ № 9, 1407 София  
България

## **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Reg. № 20010065

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 03.01.2001 г.

Дата на последно подновяване: 14.07.2011 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

