

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Olicard 40 retard, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 40 mg

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda produktu Olicard 40 retard zawiera 40 mg monoazotanu izosorbidu (*Isosorbidi mononitras*).

Jedna kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda zawiera 206,4 mg sacharozy.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde.

Białe, nieprzezroczyste, twarde kapsułki żelatynowe zawierające białe do białawych peletki składające się z rdzenia zawierającego monoazotan izosorbidu i cukrowej otoczki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie napadom dławicy piersiowej w przebiegu stabilnej choroby wieńcowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Jeśli lekarz nie zalecił inaczej:

1 kapsułka o przedłużonym uwalnianiu produktu Olicard 40 retard raz na dobę (co odpowiada 40 mg monoazotanu izosorbidu).

Leczenie należy rozpocząć od niskich dawek produktu, zwiększając je stopniowo do uzyskania pożądaney dawki.

Decyzję o czasie trwania leczenia podejmuje lekarz prowadzący.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu Olicard 40 retard u dzieci poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Kapsułki twarde o przedłużonym uwalnianiu należy przyjmować w całości, popijając odpowiednią ilością płynu (np. szklanką wody).

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na monoazotan izosorbidu, inne azotany lub pozostałe składniki produktu
- ostra niewydolność krążenia (wstrząs, zapaść krążeniowa)

- wstrząs kardiogeny, o ile w wyniku kontrapulsacji wewnątrzaoortalnej lub podawania leków o działaniu inotropowym dodatnim nie przywrócono wystarczająco wysokiej wartości ciśnienia końcoworozkurczowego w lewej komorze
- znaczne niedociśnienie (wartość ciśnienia skurczowego poniżej 90 mmHg)
- jednoczesne podawanie inhibitorów 5-fosfodiesterazy (patrz punkt 4.5)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Monoazotan izosorbidu nie jest przeznaczony do leczenia ostrych napadów dławicy piersiowej oraz ostrego zawału mięśnia sercowego.

Monoazotan izosorbidu należy podawać z ostrożnością w przypadku:

- kardiomiopatii przerostowej z zawężeniem drogi odpływu, zaciskającego zapalenia osierdzia oraz tamponady osierdzia
- niskiego ciśnienia napełniania serca, np. w ostrym zawałe mięśnia sercowego, pogorszeniu czynności lewej komory serca (niewydolności lewokomorowej serca); należy unikać spadków ciśnienia skurczowego krwi poniżej 90 mmHg
- zwężenia zastawki aortalnej lub mitralnej
- skłonności do ortostatycznych zaburzeń krążenia
- schorzeń, w przebiegu których dochodzi do podwyższenia ciśnienia wewnątrzczaszkowego (dotychczas dalszy wzrost ciśnienia obserwowano tylko w przypadku dożylnego podania dużych dawek nitrogliceryny)

Podanie monoazotanu izosorbidu może spowodować przemijającą hipoksję i niedokrwienie u pacjenta z chorobą wieńcową serca z powodu względnego przesunięcia przepływu krwi do hipowentylowanych obszarów płuc.

Ponieważ jedna kapsułka tego produktu zawiera 206,4 mg sacharozy, nie należy stosować go u pacjentów z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne przyjęcie innych leków o działaniu rozszerzającym naczynia, leków przeciwnadciśnieniowych (np. leków blokujących receptory β -adrenergiczne, antagonistów kanałów wapniowych), neuroleptyków, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych lub alkoholu może spowodować wzmocnienie wywieranego przez monoazotan izosorbidu działania obniżającego ciśnienie krwi.

Jednoczesne przyjęcie produktów będących donatorami tlenu azotu, takich jak np. monoazotan izosorbidu i inhibitory 5-fosfodiesterazy, takie jak sildenafil, wardenafil lub tadalafil, może spowodować zwiększenie działania obniżającego ciśnienie krwi (patrz punkt 4.3).

Monoazotan izosorbidu może powodować podwyższenie stężenia w osoczu stosowanej jednocześnie dihydroergotaminy, co może nasilić jej działanie podwyższające ciśnienie krwi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie ma danych na temat stosowania monoazotanu izosorbidu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośrednie lub pośrednie szkodliwe działanie na ciążę, rozwój zarodkowy i płodowy, poród lub rozwój pourodzeniowy w dawkach odpowiednich dla ludzi (patrz punkt 5.3).

Monoazotan izosorbidu może być przyjmowany tylko jeśli potencjalna korzyść przeważa nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Brak danych dotyczących przenikania monoazotanu izosorbidu do mleka kobiet karmiących piersią i mleka zwierząt. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Decyzję o kontynuacji lub przerwaniu karmienia piersią dziecka oraz kontynuacji lub przerwaniu leczenia monoazotanem izosorbidu kobiety należy podjąć biorąc pod uwagę stosunek korzyści do ryzyka dla dziecka i kobiety.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono żadnych badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas leczenia monoazotanem izosorbidu, zwłaszcza na początku leczenia, przy zwiększaniu dawki produktu, przy zmianie na inny produkt oraz przy równoczesnym spożywaniu alkoholu mogą wystąpić zawroty głowy, senność lub zmęczenie. Należy brać to pod uwagę w trakcie wykonywania tego typu czynności.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych przedstawiono wg częstości: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Bóle głowy były najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym. Przypadki bólu głowy z czasem kontynuacji leczenia stopniowo ulegały zmniejszeniu.

System klasyfikacji układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy		Senność
Zaburzenia serca				Nasilenie lub wystąpienie dławicy piersiowej, bradyarytmia, niedociśnienie ortostatyczne, odruchowa tachykardia
Zaburzenia naczyniowe			Uderzenia gorąca	Omdlenia, zapaść krążeniowa
Zaburzenia żołądka i jelit				Nudności, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				Złuszczone zapalenie skóry, skórne reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie		

Opisywano rozwój tolerancji oraz tolerancji krzyżowej na inne azotany. Aby nie doszło do osłabienia lub zniesienia działania produktu należy unikać ciągłego podawania produktu w dużych dawkach.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa Tel.: + 48 22 49 21 301; Faks: + 48 22 49 21 309; e-mail: ndl@urpl.gov.pl Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie został zgłoszony żaden przypadek przedawkowania.

Przewidywane objawy przedawkowania produktu:

Może wystąpić niedociśnienie (ortostatyczne), odruchowa tachykardia i ból głowy, zmęczenie, zawroty głowy, uczucie zamroczenia, uderzenia gorąca, nudności, wymioty oraz biegunka.

Po dużych dawkach może dojść do tworzenia methemoglobiny, sinicy, duszności oraz przyspieszenia częstości oddechów na skutek działania jonów azotynowych.

Po bardzo dużych dawkach może dojść do podwyższenia ciśnienia wewnątrzczaszkowego z objawami pochodzenia mózgowego.

Przy przewlekłym przedawkowaniu obserwowano zwiększenie stężenia methemoglobiny. Kliniczne znaczenie tego zjawiska pozostaje niejasne.

Sposób postępowania w przypadku przedawkowania:

Ogólne metody postępowania powinny obejmować podanie tlenu i ułożenie w pozycji poziomej z uniesionymi nogami. Jeśli to konieczne należy podać dożylnie płyny. Należy poddać pacjenta obserwacji w warunkach oddziału intensywnej opieki medycznej, z możliwością monitorowania podstawowych funkcji życiowych przynajmniej przez 12 godzin po przedawkowaniu. Należy zastosować leczenie objawowe. Należy rozważyć doustne podanie węgla aktywnego w ciągu jednej godziny od przyjęcia potencjalnie szkodliwej ilości produktu.

Objawowa methemoglobinemia może być leczona błękitem metylenowym (1 do 2 mg/kg mc) podawanym dożylnie. Hemodializa i hemoperfuzja nie są skuteczne. W przypadku ciężkiej methemoglobinemii nie odpowiadającej na błękit metylenowy może być konieczna transfuzja wymienna krwi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki rozszerzające naczynia stosowane w chorobach serca; nitraty
Kod ATC: C01DA14

Mechanizm działania

Monoazotan izosorbidu działa bezpośrednio rozkurczająco na mięśniówkę gładką naczyń krwionośnych, wywołując rozszerzenie naczyń.

Monoazotan izosorbidu działa silniej na postkapilarne naczynia objętościowe oraz duże tętnice, w tym w szczególności na wciąż reaktywne fragmenty tętnic wieńcowych, niż na naczynia oporowe. Rozszerzenie naczyń powoduje wzrost objętości układu żylnego („pooling”), ponadto maleje powrót żylny w kierunku serca, objętości komór i ciśnienia napełniania (spadek wartości obciążenia

wstępny). Zmniejszenie promieni komórek i napięcia ich ścian w czasie skurczu obniża zapotrzebowanie mięśnia sercowego na energię oraz na tlen.

Zmniejszenie ciśnienia napelniania jam serca sprzyja lepszej perfuzji warstwy podśierdziejowej, szczególnie zagrożonej niedokrwieniem. Miejscowa kurczliwość ścian i pojemność wyrzutowa mogą się poprawić.

Rozszerzenie dużych naczyń tętniczych położonych blisko serca prowadzi do zmniejszenia oporu obwodowego (zmniejszenie obciążenia następczego) oraz oporu płucnego.

Monoazotan izosorbidu powoduje relaksację mięśniówki oskrzeli, dróg odprowadzających mocz, mięśniówki pęcherzyka żółciowego, przewodu żółciowego wspólnego, przełyku, jelita cienkiego i grubego, w tym również zwieraczy.

Na poziomie molekularnym działanie azotanów polega na wytwarzaniu tlenku azotu (NO) i cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP), który uznawany jest za mediatora w procesie relaksacji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym monoazotan izosorbidu ulega szybkiej i całkowitej resorpcji. Nie podlega efektowi pierwszego przejścia. Dostępność układowa wynosi 90-100%. Maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte jest po 5 godzinach od przyjęcia produktu Olicard 40 retard. Po przyjęciu produktu z jedzeniem stężenie maksymalne osiągnięte jest godzinę później.

Dystrybucja

Monoazotan izosorbidu ulega szerokiej dystrybucji z dużą objętością dystrybucyjną. Wiązanie z białkami osocza jest mniejsze niż 5%.

Metabolizm

Monoazotan izosorbidu jest prawie całkowicie metabolizowany w wątrobie. Powstające metabolity są nieczynne biologicznie.

Wydalanie

Osoczowy średni okres półtrwania po podaniu produktu Olicard 40 retard wynosi 5 godzin.

Monoazotan izosorbidu jest prawie całkowicie wydalany przez nerki w postaci swoich metabolitów. Tylko około 2% produktu jest eliminowane przez nerki w formie niezmięnionej.

Niewydolność wątroby

Nie obserwowano znaczących różnic w farmakokinetyce doustnie podanego monoazotanu izosorbidu u pacjentów z marskością wątroby w porównaniu do zdrowych pacjentów.

Niewydolność nerek

Farmakokinetyka monoazotanu izosorbidu u pacjentów zdrowych lub z nieznaczną niewydolnością nerek i u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek nie wykazywała znaczących różnic.

Tolerancja

Pomimo niezmiennego dawkowania i zachowania stałego stężenia azotanu w osoczu obserwowano zmniejszanie się jego skuteczności. Tolerancja na produkt ustępuje w ciągu 24 godzin po przerwaniu leczenia. Przy zachowaniu przerywanego schematu podawania produktu nie obserwowano rozwijania się tolerancji.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

a) Toksyczność przewlekła

Badania dotyczące toksyczności przewlekłej u szczurów nie wykazały żadnych dowodów toksycznego działania. Po podaniu doustnym 191 mg/kg mc monoazotanu izosorbidu u psów obserwowano zwiększenie stężenia methemoglobiny o 2,6% w stosunku do wartości wyjściowej. Po podaniu doustnym 191 mg/kg mc monoazotanu izosorbidu stężenie azotynu w osoczu było na granicy wykrywalności (mniejsze niż 0,02 mg/l). Stężenia fosfatazy zasadowej i GPT nie uległy zmianie.

b) Potencjał mutagenny i rakotwórczy

Badania długoterminowe na szczurach nie wykazały żadnego potencjału rakotwórczego monoazotanu izosorbidu.

Wyniki badań dotyczących mutagenności w różnych systemach (*in vitro* i *in vivo*) były negatywne.

c) Szkodliwy wpływ na płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały żadnego działania teratogennego monoazotanu izosorbidu.

W badaniach toksyczności około i poporodowej stwierdzono działanie toksyczne w stosunku do płodu tylko po podaniu bardzo dużych dawek, w zakresie dawek toksycznych dla matki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Skrobia kukurydziana
Etyloceluloza
Talk
Skład otoczki:
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

20 lub 50 kapsułek w blistrach z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych zaleceń.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE
NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
ul. Postępu 21B
02-676 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14039

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.07.2007 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03.08.2012 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**