

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

ANGINAL®
40 mg tablete s produženim oslobađanjem
izosorbid mononitrat

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna ANGINAL 40 mg tableta s produženim oslobađanjem sadrži:
izosorbid mononitrata 40 mg (u obliku izosorbid mononitrata diluiranog)

Pomoćne supstance sa poznatim djelovanjem: laktoza monohidrat

Za spisak svih pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produženim oslobađanjem.
Bijele do svijetlo žute tablete u obliku kapsule, bikonveksne, s diobenom crtom s jedne strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

ANGINAL 40 mg tablete s produženim oslobađanjem primjenjuju se za profilaksu i dugotrajno liječenje angine pektoris.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Ukoliko nije drugačije propisano:

1 ANGINAL tableta s produženim oslobađanjem primjenjuje se jedanput na dan (što odgovara 40 mg izosorbid mononitrata).

U pacijenata koji imaju veću potrebu za nitratima, doza se može povećati na 1 ANGINAL tabletu s produženim oslobađanjem dva puta na dan (što odgovara 80 mg izosorbid mononitrata).

Uz dnevni režim doziranja lijeka od 2 x 1 tableta s produženim oslobađanjem (što odgovara 80 mg izosorbid mononitrata), a kako bi se postigao puni efekt lijeka, drugu dozu bi trebalo primjenjivati najkasnije 6 sati nakon prve doze.

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka.

Stariji pacijenti

Nema dokaza koji upućuju na potrebu za podešavanjem doze. Međutim, oprez se može zahtijevati u starijih pacijenata, za koje se zna da su osjetljivi na efekte hipotenzivnih lijekova.

Način primjene

Lijek je namijenjen za oralnu primjenu.

Odobreno
ALMBIH
1.4.2022.

- Tabletu s produženim oslobađanjem bi trebalo progutati cijelu (bez žvakanja), uz dovoljnu količinu tečnosti (npr. čaša vode).
- Liječenje treba započeti s niskom dozom i polako povećavati do potrebnog nivoa.
- O trajanju liječenja odlučuje ordinirajući ljekar. Liječenje ne smije biti naglo prekinuto, nego postepeno, jer se u protivnom ne može isključiti povratak simptoma (*rebound* fenomen).

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.
- Preosjetljivost na izosorbid dinitrat
- U slučajevima izrazito niskog krvnog pritiska (sistolčki krvni pritisak ≤ 90 mmHg)
- Cirkulatorni kolaps
- Šok
- Kardiogeni šok
- Akutni infarkt miokarda s niskim pritiskom punjenja lijeve komore
- Hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija
- Konstriktivni perikarditis
- Tamponada srca
- Stenoza aortalnog/mitralnog zaliska
- Teška anemija
- Glaukom zatvorenog ugla i stanja koja su praćena s povišenim intracerebralnim pritiskom, npr. nakon povrede glave i cerebralne hemoragije
- Teška hipovolemija
- Inhibitori fosfodiesteraze tipa 5, npr. sildenafil, tadalafil i vardenafil, za koje se pokazalo da potenciraju hipotenzivne efekte nitrata (vidjeti dio 4.8.), pa je stoga kontraindicirana njihova istovremena primjena s nitratima ili s donorima azotnog oksida.
- U toku liječenja s nitratima, ne smije se primjenjivati stimulator topive guanilat ciklaze - riociguat (vidjeti dio 4.5.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri primjeni

ANGINAL 40 mg tablete s produženim oslobađanjem, nisu indicirane za olakšanje kod akutnih napada angine pektoris. Kod akutnog napada angine pektoris, treba sublingvalno ili bukalno primijeniti tablete ili sprej sa sadržajem gliceril trinitrata.

Potreban je oprez u pacijenata koji pate od hipotireoidizma, malnutricije, teškog oštećenja bubrega ili jetre, hipotermije, u pacijenata s nedavno pretrpljenim infarktom miokarda, kao i u pacijenata koji već primjenjuju lijekove za snižavanje krvnog pritiska ili uzimaju bilo koji drugi lijek (vidjeti dio 4.5.).

Hipotenzija uzrokovana primjenom nitrata, može biti praćena s paradoksalnom bradikardijom i pojačanom anginom pektoris.

Primjena izosorbid mononitrata može uzrokovati prolaznu hipoksemiju uslijed redistribucije protoka krvi, s relativnim povećanjem perfuzije u slabo ventilirana područja pluća. Ovo može uzrokovati ishemijsku u pacijenata s koronarnom bolesti srca.

Nakon konzumacije alkohola, često je zapažena teška posturalna hipotenzija, uz ošamućenost i vrtoglavicu.

Zabilježeni su razvoj tolerancije na lijek, kao i pojava križne/unakrsne tolerancija s drugim nitratima. Kako bi se spriječilo bilo kakvo smanjenje ili gubitak efekta lijeka, trebalo bi izbjeći režime doziranja s kontinuirano visokim dozama izosorbid mononitrata.

Povećanje doze i/ili promjene u doznom intervalu, mogu dovesti do slabljenja ili gubitka efekta lijeka.

U slučaju potrebe za završetkom liječenja, savjetuje se postepeno prekidanje primjene lijeka, a ne to činiti naglo. Na taj način smanjuje se rizik od povratka simptoma bolesti (*rebound* fenomen).

ANGINAL 40 mg tablete s produženim oslobađanjem sadrže laktozu. Pacijenti s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom lapp laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom, ne bi trebali primjenjivati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Hipotenzivni efekt izosorbid mononitrata može potencirati istovremena primjena drugih vazodilatatora, antihipertenziva (npr. ACE inhibitori, antagonisti angiotenzin II receptora, beta-blokatori, antagonisti kalcija, diuretici), neuroleptika, sapropterina, alprostadila, aldesleukina i alkohola.

Hipotenzivni efekti nitrata, osobito su pojačani pri istovremenoj primjeni inhibitora fosfodiesteraze tipa 5 (npr. sildenafil, vardenafil i tadalafil) (vidjeti dio 4.3.). Ovi efekti su potencijalno opasni po život.

Kontraindicirana je istovremena primjena izosorbid mononitrata sa stimulatorom topive guanilat ciklaze - riociguatom (vidjeti dio 4.3.), zbog mogućnosti uzrokovanja hipotenzije.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nedovoljni su dokazi o sigurnosti izosorbid mononitrata u humanoj trudnoći, iako su nitrati u širokoj primjeni već mnogo godina i bez loših posljedica. Studije na životinjama nisu pokazale neželjene efekte na fetus. Primjena izosorbid mononitrata u trudnoći se ne preporučuje, osim u slučaju kada je nadležni ljekar smatra nužnom.

Dojenje

Nema podataka o izlučivanju izosorbid mononitrata u majčino mlijeko. Primjena izosorbid mononitrata tokom perioda dojenja se ne preporučuje, osim u slučaju kada je nadležni ljekar smatra nužnom.

Plodnost

Nema podataka koji se odnose na plodnost.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Teoretski, sposobnost upravljanja motornim vozilima ili rada na mašinama može biti oštećena u pacijenata u kojih se javljaju hipotenzivni neželjeni efekti, poput vrtoglavice ili zamagljenog vida.

4.8. Neželjena djelovanja

Pri utvrđivanju učestalosti (frekvencije) neželjenih djelovanja, korištene su slijedeće kategorije:

Vrlo često ($\geq 1/10$);

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

Manje često ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$);

Rijetko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$);

Vrlo rijetko ($< 1/10.000$);

Nepoznato (učestalost se ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji nervnog sistema

Vrlo često: naročito na početku liječenja, može se javiti prolazna "nitratna glavobolja", koja se obično povlači nakon nekoliko dana kontinuiranog liječenja.

Vaskularni poremećaji

Često: osobito na početku liječenja je zapažena hipotenzija (uključujući i posturalnu hipotenziju), koja može biti praćena s tahikardijom, blagom vrtoglavicom i s osjećajem slabosti, što se obično poboljšava u nastavku liječenja.

Manje često: uočen je značajan pad krvnog pritiska s pogoršanjem simptoma angine pectoris, kao i stanja kolapsa, ponekad praćena s bradiaritmijama i sinkopom.

Nepoznato: zabilježeni su teški hipotenzivni odgovori uz primjenu organskih nitrata, a uključivali su mučninu, povraćanje, nemir, bljedilo i prekomjerno znojenje.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: navala crvenila i alergijske kožne reakcije.

Nepoznato: ekfolijativni dermatitis.

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Nepoznato: stvaranje methemoglobina osobito u osjetljivih pacijenata, kao što su pacijenti s deficitom methemoglobin reduktaze ili pacijenti s deficitom diaforaze i s abnormalnom strukturom hemoglobina.

Gastrointestinalni poremećaji

Manje često: osobito uz prvu primjenu lijeka, mogu se javiti gastrointestinalni simptomi, poput mučnine i/ili povraćanja.

Nepoznato: žgaravica.

Prijavlivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavlivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, od velike je važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa dobiti/rizika pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa dobiti/rizika i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Simptomi predoziranja

Simptomi predoziranja s izosorbid mononitratom su: mučnina, povraćanje, nemir, topla zacrvenjena koža, zamagljen vid, glavobolja, nesvjestica, tahikardija, hipotenzija i palpitacije.

Uz visoke doze (veće od 20 mg/kg tjelesne težine), mogu se očekivati methemoglobinemija, cijanoza, dispneja i tahipneja, do kojih dolazi uslijed stvaranja nitritnih jona pri razgradnji izosorbid mononitrata.

Uz veoma visoke doze, može doći do povećanja intrakranijalnog pritiska s cerebralnim simptomima.

U slučajevima hroničnog predoziranja, izmjereni su povećani nivoi methemoglobina, o čijoj kliničkoj važnosti se raspravlja.

Terapijske mjere kod predoziranja

Osim općih mjera poput gastrične lavaže i postavljanja pacijenta u horizontalan položaj s glavom spuštenom naniže i nogama podignutim naviše, vitalni parametri moraju biti pažljivo praćeni u uvjetima intenzivne njege, a po potrebi i korigirani.

U slučaju značajne hipotenzije i/ili šoka, treba izvršiti nadoknadu volumena. U izuzetnim slučajevima, može se primijeniti noradrenalin i/ili dopamin kao iv. infuzija (cirkulatorna terapija). Kontraindicirana je primjena adrenalina i srodnih supstanci.

U zavisnosti od stepena metemoglobinemije primjenjuju se slijedeći antidoti:

1. Vitamin C: 1 g p.o. ili kao natrijumska so i.v.
2. Metilensko plavilo: do 50 ml 1%-tne otopine metilenskog plavila i.v.
3. Toluidinsko plavilo: 2-4 mg/kg tjelesne težine strogo intravenski, a ukoliko je potrebno može se ponavljati u jednosatnim intervalima u dozi od 2 mg/kg tjelesne težine.
4. Liječenje kisikom, hemodijaliza, zamjena krvi.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Vazodilatatori koji se primjenjuju kod bolesti srca; organski nitriti.

ATC kod: C01DA14.

Glavno farmakoterapijsko djelovanje izosorbid mononitrata je stvaranje značajne venske vazodilatacije, bez bitnog djelovanja na sistemske arterije. Venska dilatacija dovodi do nakupljanja krvi u kapacitetima krvnih sudova, što rezultira smanjenim vraćanjem venske krvi prema srcu. Posljedica ovoga je smanjenje ventrikularnog diastoličkog volumena, što uzrokuje smanjenje intramuralnog pritiska (*afterload*), kao i smanjenja pritiska punjenja i plućnog kapilarnog pritiska (*preload*), čime se umanjuju potrebe miokarda za kisikom. Iz svega ovoga proizlazi antianginalni efekt izosorbid mononitrata.

Beta-blokatori imaju različito farmakološko djelovanje kod angine i mogu imati komplementarni učinak kada sa primjenjuju istovremeno s izosorbid mononitratom.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Pri oralnoj primjeni, izosorbid mononitrat se brzo i potpuno apsorbira. Sistemska raspoloživost iznosi 90-100%. Izosorbid mononitrat se skoro u potpunosti metabolizira u jetri. Stvoreni metaboliti su neaktivni. Poluživot lijeka u plazmi je 4-5 sati.

Izosorbid mononitrat se skoro u potpunosti izlučuje preko bubrega u obliku metabolita. Samo oko 2% se eliminira u nepromijenjenom obliku preko bubrega.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

a) Hronična toksičnost

Studije hronične toksičnosti na štakorima nisu ukazala na postojanje toksičnih efekata. Nakon oralne primjene od 191 mg izosorbid mononitrata/kg tjelesne težine kod pasa je izmjeren porast nivoa metemoglobina za samo 2,6% iznad polazne vrijednosti. Koncentracija nitrita u serumu je nakon 191 mg izosorbid mononitrata/kg tjelesne težine peroralno bila na granici mogućnosti utvrđivanja (manje od 0,02 mg/l); alkalni fosfati i GPT se nisu mijenjali.

b) Mutageni i tumorogeni potencijal

Dugotrajne studije na štakorima nisu ukazala na tumorogeni potencijal izosorbid mononitrata. Studije mutagenosti u različitim sistemima ispitivanja (*in vitro* i *in vivo*) bile su negativne.

c) Reproductivna toksičnost

Nije bilo dokaza iz studija na životinjama koji bi ukazivali na teratogeno djelovanje izosorbid mononitrata. U perinatalnim i postnatalnim toksikološkim studijama pokazani su fetotoksični efekti samo nakon primjene vrlo velikih doza, toksičnih i za životinje majke.

Odobreno
ALMBIH
1.4.2022.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

- Laktoza
- Hidroksipropilmetilceluloza
- Povidon
- Makrogol 4000
- Magnezij stearat (E572)
- Silicij dioksid koloidni

6.2. Inkompatibilnosti

Podaci o inkompatibilnostima nisu poznati.

6.3. Rok trajanja

24 mjeseca.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Blister pakovanje od termoformirajuće PVC/PVdC folije, bez boje i aluminijske folije (20 µm), sa sadržajem 10 tableta (3 ili 5 blistera u kutiji).

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materija koje potiču od lijeka, vrši se u skladu s lokalnom regulativom.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA, PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA I NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Bosnalijek d.d., farmaceutska i hemijska industrija, dioničko društvo, Jukićeva 53, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Anginal 30 x 40 mg broj: 04-07.3-2-2701/16 od 09.11.2016.

Anginal 50 x 40 mg broj: 04-07.3-2-2703/16 od 09.11.2016.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

Mart/ožujak 2021.

**Odobreno
ALMBIH
1.4.2022.**