

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Cardox 40 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna Cardox 40 mg tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 40 mg izosorbidmononitrata

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: laktoza hidrat.

Svaka Cardox 40 mg tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 25,5 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem.

Cardox 40 mg tablete s produljenim oslobađanjem su okrugle, bikonveksne tablete krem boje s oznakom „IM 40“ na jednoj strani tablete, promjera 7,8 – 8,2 mm i debljine 4,08 – 5,08 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Profilaktičko liječenje angine pectoris. Ovaj lijek nije indiciran za liječenje akutnih napadaja angine pectoris.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena dnevna doza za odrasle je jedna Cardox tableta s produljenim oslobađanjem, ujutro.

Doza se može povećati do 120 mg dnevno, pri čemu se ukupna dnevna doza mora uzeti odjednom, ujutro. Tako se postiže učinkovita terapijska razina nitrata u krvi tijekom dana, uz pad razine nitrata u krvi tijekom noći, čime se sprječava razvoj tolerancije.

Dozu se može titrirati kako bi se smanjila mogućnost pojave glavobolje, započevši liječenje dozom od 30 mg tijekom prva 2 do 4 dana. Navedenu dozu nije moguće postići primjenom ovog lijeka.

Izosorbidmononitrat nije indiciran za liječenje akutnih napadaja angine pectoris. U slučaju akutnog napadaja, potrebna je sublingvalna ili bukalna primjena gliceriltrinitrata.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Cardox 40 mg tableta s produljenim oslobađanjem u djece nisu još ustanovljene.

Starije osobe

Nije potrebna rutinska prilagodba doze u starijih osoba, ali treba obratiti posebnu pažnju u bolesnika podložnijih hipotenziji ili s uočenom hepatičkom ili renalnom insuficijencijom.

Dodatni terapijski učinak u liječenju angine pektoris postignut je kad se izosorbidmononitrat primijenio u kombinaciji s beta-blokatorima i blokatorima kalcijevih kanala.

Način primjene

Kroz usta.

Tableta se mora uzeti cijela. Ne smije se žvakati, drobiti ili lomiti.

Tableta se mora uzeti s pola čaše vode.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici koji se liječe izosorbidmononitratom ne smiju uzimati inhibitore fosfodiesteraze tip 5 (npr. sildenafil).

Ovaj lijek ne smije se primijeniti u bolesnika s akutnim infarktom miokarda s niskim tlakom punjenja, izraženom anemijom, traumom glave, cerebralnim krvarenjem, teškom hipotenzijom ili hipovolemijom, konstriktivnom kardiomiopatijom i perikarditisom.

Primjena ovog lijeka u bolesnika s teškom cerebrovaskularnom insuficijencijom je kontraindicirana.

4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri uporabi

Nitrati mogu izazvati simptome kolapsa nakon prve doze u bolesnika s labilnom cirkulacijom. Ti se simptomi mogu u velikoj mjeri izbjeći započinjanjem liječenja dozom od 30 mg. Dozu od 30 mg nije moguće postići ovim lijekom.

Ovaj lijek mora se primjenjivati s oprezom u bolesnika s hipotireoidizmom, hipotermijom, malnutricijom te teškom bolesti jetre ili bubrega.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene ovog lijeka u djece nisu ustanovljene.

Laktoza

Ovaj lijek sadrži laktozu hidrat. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ovaj lijek može pojačati neke učinke alkohola i drugih vazodilatatora.

Istodobna primjena izosorbidmononitrata i inhibitora enzima fosfodiesteraze tip 5 može pojačati vazodilatacijski učinak izosorbidmononitrata, s mogućnošću pojave ozbiljnih nuspojava kao što su sinkopa ili infarkt miokarda. Stoga se ovaj lijek i inhibitori fosfodiesteraze tip 5 (npr. sildenafil) ne smiju primjenjivati istodobno.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Sigurnost i djelotvornost izosorbidmononitrata u trudnoći i tijekom dojenja nisu ustanovljene. Ovaj lijek se ne smije primjenjivati u trudnoći ili tijekom dojenja, osim ako liječnik procijeni da je to neophodno.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se izosorbidmononitrat u majčino mlijeko u ljudi.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kod prvog uzimanja ovog lijeka, u bolesnika se može javiti omaglica. Bolesnicima se mora savjetovati da utvrde kako reaguju na ovaj lijek prije nego upravljaju vozilima ili strojevima.

4.8. Nuspojave

Većina nuspojava uvjetovana je farmakodinamikom lijeka i ovisi o dozi. Moguća je pojava glavobolje na početku liječenja, no obično prestaje tijekom daljnje primjene lijeka. Povremeno je zabilježena hipotenzija sa simptomima kao što su omaglica i mučnina, u izoliranim slučajevima sa sinkopom. Ovi simptomi obično nestaju tijekom daljnje primjene lijeka.

Učestalost nuspojava definirana je kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Nuspojave su navedene prema učestalosti i klasifikaciji organskih sustava (SOC):

Organski sustav	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja, omaglica	Često
	Nesvjestica	Rijetko
Srčani poremećaji	Tahikardija	Često
Krvožilni poremećaji	Hipotenzija	Često
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina	Često
	Povraćanje, proljev	Manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip, pruritus	Rijetko
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Mialgija	Vrlo rijetko

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9. Predoziranje

Simptomi

Najčešći simptom predoziranja je pulsirajuća glavobolja. Ozbiljniji simptomi su ekscitacija, naleti crvenila, hladan znoj, mučnina, povraćanje, vrtoglavica, sinkopa, tahikardija i pad krvnog tlaka.

Liječenje predoziranja

Potrebno je izazvati povraćanje i primijeniti aktivni ugljen. U slučaju izražene hipotenzije bolesnika je najprije potrebno postaviti u ležeći položaj na leđima s podignutim nogama. Po potrebi treba primijeniti intravensku nadoknadu tekućine.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na srce, vazodilatatori za liječenje bolesti srca.
ATK oznaka: C01DA14

Glavno farmakološko djelovanje izosorbidmononitrata, aktivnog metabolita izosorbiddinitrata, je relaksacija glatkih mišića krvnih žila, koja dovodi do vazodilatacije arterija i pretežito vena. Učinak liječenja ovisi o dozi. Niske koncentracije lijeka u plazmi dovode do venske dilatacije, rezultirajući punjenjem perifernog venskog bazena, smanjenjem venskog dotoka i smanjenjem tlaka punjenja lijeve klijetke (*preload*). Visoke koncentracije lijeka u plazmi dilatiraju također i arterije, smanjujući sistemski vaskularni otpor i arterijski tlak, što dovodi do smanjenja tlačnog opterećenja srca (*afterload*). Izosorbidmononitrat može imati i direktni dilatacijski učinak na koronarne arterije. Smanjenjem dijasstoličkog tlaka i volumena, nitrati smanjuju intramuralni tlak te tako dovode do poboljšanja subendokardijalnog protoka krvi.

Ukupni učinak primjene izosorbidmononitrata je stoga smanjeno opterećenje srca i poboljšanje ravnoteže opskrbe kisikom i potrebe za kisikom u miokardu.

5.2. Farmakokinetička svojstva

U obliku tableta s produljenim oslobađanjem, djelatna tvar izosorbidmononitrat se otpušta neovisno o vrijednostima pH tijekom 10 sati. U usporedbi s uobičajenim tabletama, razdoblje apsorpcije je produženo, a učinak dugotrajniji.

Izosorbidmononitrat se u potpunosti apsorbira te ne podliježe učinku prvog prolaska kroz jetru. To smanjuje intra- i inter-individualne razlike u razini izosorbidmononitrata u plazmi te dovodi do predvidivih i ponovljivih kliničkih učinaka.

Poluvrijeme eliminacije izosorbidmononitrata iznosi oko 5 sati. Manje od 5% izosorbidmononitrata veže se na proteine plazme. Volumen raspodjele iznosi oko 0,6 l/kg, a ukupni klirens oko 115 ml/min. Eliminira se iz organizma prvenstveno procesom denitracije i konjugacije u jetri. Metaboliti se uglavnom izlučuju putem bubrega. Samo otprilike 2% primijenjene doze izlučuje se u nepromijenjenom obliku bubrezima.

Oštećenje funkcije jetre ili bubrega nema veliki utjecaj na farmakokinetička svojstva izosorbidmononitrata.

U usporedbi s tabletama s trenutnim oslobađanjem, opseg bioraspoloživosti izosorbidmononitrata u obliku tableta s produljenim oslobađanjem iznosi oko 90%. Unos hrane ne utječe značajno na apsorpciju izosorbidmononitrata i nema nakupljanja u stanju dinamičke ravnoteže. Izosorbidmononitrat pokazuje linearnu kinetiku u primijenjenim dozama do 120 mg. Nakon ponovljene peroralne primjene u dozi od 60 mg jednom dnevno, najveća koncentracija u plazmi (oko 3000 nmol/l) postiže se nakon otprilike 4 sata. Koncentracija u plazmi zatim postupno pada ispod 500 nmol/l na kraju intervala doziranja (24 sata nakon unosa doze).

U placebom kontroliranim studijama, izosorbidmononitrat jednom dnevno bio je učinkovit u kontroli angine pectoris u okviru kapaciteta vježbanja i simptoma te također u smanjenju znakova ishemije miokarda. Trajanje učinka iznosi najmanje 12 sati, kada je koncentracija u plazmi jednake razine kao što je otprilike 1 sat nakon unosa doze (oko 1300 nmol/l).

Izosorbidmononitrat je učinkovit kao monoterapija kao i u kombinaciji s kroničnom terapijom β -blokatorima i blokatorima kalcijevih kanala.

Klinički učinci nitrata mogu biti smanjeni tijekom ponovljene primjene zbog visoke i/ili konstantne razine nitrata u plazmi. Ovo se može izbjeći postizanjem niske razine nitrata u plazmi tijekom određenog razdoblja u intervalu doziranja. Primjena izosorbidmononitrata jednom dnevno, ujutro, rezultira njegovom visokom razinom u plazmi tijekom dana i niskom razinom tijekom noći. Primjenom izosorbidmononitrata u dozi od 60 mg ili 120 mg jednom dnevno nije uočen razvoj tolerancije s obzirom na antiangiozni učinak. "*Rebound fenomen*" između doza, opisan u slučaju intermitentne terapije

nitratima u obliku transdermalnog flastera, nije uočen pri primjeni izosorbidmononitrata u obliku tableta s produljenim oslobađanjem.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Prema dostupnim podacima izosorbidmononitrat ima očekivana farmakodinamička svojstva za organski nitratni ester, ima jednostavna farmakokinetička svojstva i nema toksične, mutagene ili karcinogene učinke. To je pokazatelj da se izosorbidmononitrat može koristiti klinički s dovoljno sigurnosti, a tome u prilog idu podaci iz kliničke uporabe izosorbidmononitrata, koji pokazuju da se lijek dobro podnosi u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

hipromeloza
karnauba vosak
stearatna kiselina
laktoza hidrat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Film ovojnica:

talk
hipromeloza
magnezijev stearat
makrogol 4000
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

50 (5x10) tableta u blisteru (PVC/ PVDC//Al)

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mibe Pharmaceuticals d.o.o., Zavrtnica 17, 10 000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-185637747

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 29.04.2003.

Datum posljednje obnove odobrenja: 12.09.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Siječanj, 2020.