
 FAKO İLAÇLARI A.Ş. Levent - İSTANBUL	İSORDİL 5 mg SUBLİNGUAL TABLET	KISA ÜRÜN BİLGİLERİ BÖLÜM I-B
	İzosorbid dinitrat 5 mg	

# KISA ÜRÜN BİLGİLERİ



## I B - KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

 <b>FAKO İLAÇLARI A.Ş</b> Levent - İSTANBUL	<b>İSORDİL 5 mg SUBLİNGUAL TABLET</b>	<b>KISA ÜRÜN BİLGİLERİ</b> <b>BÖLÜM I-B</b>
	<b>İzosorbid dinitrat 5 mg</b>	

# KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

## 1. TIBBİ FARMASÖTİK ÜRÜNÜN ADI

İsordil 5 mg Sublingual Tablet


## 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF TERKİBİ

<u>Etken Madde Adı</u>	<u>Miktarı (mg)</u>
Isosorbide Dinitrate, Diluted %25'lik	20.00 mg* <sup>1</sup>

\*<sup>1</sup> % 25 potens üzerinden hesaplanmıştır.

## 3. FARMASÖTİK FORMU

Sublingual tablet

 <b>FAKO İLAÇLARI A.Ş</b> Levent - İSTANBUL	<b>İSORDİL 5 mg SUBLİNGUAL TABLET</b>	<b>KISA ÜRÜN BİLGİLERİ</b> <b>BÖLÜM I-B</b>
	<b>İzosorbid dinitrat 5 mg</b>	

# KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

## 4. KLİNİK BİLGİLER

### 4.1 Terapötik endikasyonu

İzosorbid dinitrat koroner arter hastalığına bağlı anjina pektorisin profilaksi ve tedavisinde endikedir. Ancak sublingual nirtogliserin tabletlerine göre etkisinin başlaması daha yavaş olduğu için akut anjina atağının tedavisinde ilk seçenek ilaç değildir.

### 4.2 Pozoloji ve kullanım şekli

İzosorbid dinitrat ve diğer nitratların plazmada 24 saat süre boyunca bulunması inatçı tolerans gelişmesine neden olur. Tolerans gelişimini minimuma indirmek için izosorbid dinitrat dozunun bulunmadığı günlük zaman sağlanmalıdır. Sublingual tabletler için günlük dozdan serbest zaman 14 saatten uzun olmalıdır.

Hasta yapacağı aktivitenin bir angina atağına neden olabileceğini seziyorsa, aktiviteye başlamadan 15 dakika önce 2.5-5 mg izosorbid dinitrat sublingual tablet almalıdır. İzosorbid dinitrat sublingual tablet akut anginal atağın tedavisinde kullanılabilir, fakat kullanımı sadece sublingual nitrogliserine cevabın başarısız olduğu durumlarda önerilmektedir.


### 4.3 Kontrendikasyonlar

İSORDİL sublingual tablet, izosorbid dinitrata veya ilacın içerdiği maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

### 4.4 Özel uyarılar ve Özel Kullanım Tedbirleri

Akut miyokard enfarktüsünün ilk günlerinde yararlılığı tam olarak tespit edilmemiştir. Enfarktüsün erken döneminde organik nitrat tedavisi seçildiği takdirde hipotansiyon ve taşikardinin zararlı etkileri gözönüne alınmalı ve hemodinamik izleme ile sık klinik değerlendirme ihmal edilmemelidir.

**İzosorbid dinitratın vazodilatör etkisinin sildenafil ile artması ciddi hipotansiyon ile sonuçlanabilir. Bu etkileşimin süreye ve doza bağlılığı ve uygun destekleyici tedavi**

 FAKO İLAÇLARI A.Ş. Levent - İSTANBUL	İSORDİL 5 mg SUBLİNGUAL TABLET	KISA ÜRÜN BİLGİLERİ BÖLÜM I-B
	İzosorbid dinitrat 5 mg	

## KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

araştırılmamıştır, ancak nitrat doz aşımı gibi (hastanın bacaklarının havaya kaldırılması, santral sıvı hacminin arttırılması) tedavi edilmesi uygun gözükmemektedir.

İzosorbid dinitrat ile çok düşük dozlarda dahi ciddi ortostatik hipotansiyon görülebilir. Bu nedenle diüretik tedavisine bağlı olarak kan volümü azalmış olan veya sistolik kan basıncı 90 mm Hg'nin altında olan hastalarda ilaç uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Nitratlarla oluşan hipotansiyon ile birlikte paradoks bradikardi ve angina pektoris ağrısının artması görülebilir.

Nitrat tedavisi, hipertrofik kardiyomyopatinin neden olduğu anginayı şiddetlendirebilir.

İzosorbid dinitrata karşı tolerans geliştikçe sublingual nitrogliserinin ekzersiz toleransı üzerindeki etkisi gözlemlense bile azalacaktır.

24 saatlik sürenin 12 saatinde devamlı nitrogliserin uygulanan klinik çalışmaların bazılarında doz serbest dönemlerde tedavi öncesine göre anjina taklarının daha kolay ortaya çıktığı, hemodinamik rebound etki olduğu ve ekzersiz toleransının azaldığı görülmüştür. Bu gözlemlerin rutin klinik kullanımdaki önemi henüz bilinmemektedir. Ancak izosorbid dinitrat ile tedavinin sonlandırılmasında ilacın ani olarak değil, yavaş yavaş azaltılarak kesilmesi uygun olur.

### **4.5 Diğer ilaçlarla etkileşim ve diğer etkileşim türleri**


İzosorbid dinitratın vazodilatör etkisi diğer vazodilatörle aditif etkileşebilir. Nitratların hipotansif etkilerine duyarlı olan şahıslarda alkol ile bu duyarlılık artar.

### **4.6 Gebelik ve laktasyonda kullanım**

**Gebelikte kullanımı :** Gebelik kategorisi C'dir. İnsanlarda önerilen günlük maksimum dozun 35-100 kat yüksekliği tavşanlarda doza bağlı olarak artan embriyotoksisiteye neden olmuştur. Gebe kadınlarda kontrollü çalışmalar yapılmamıştır. İzosorbid dinitrat sadece muhtemel zararlarının göze alınabileceği durumlarda gebelere uygulanabilir.

### **Süt verme döneminde kullanımı :**

İlacın süte geçip geçmediği bilinmemektedir. İlaçların çoğu süte geçtiğinden emziren annelere uygulanması durumunda dikkatli olunmalıdır.

 FAKO İLAÇLARI A.Ş. Levent - İSTANBUL	İSORDİL 5 mg SUBLİNGUAL TABLET	KISA ÜRÜN BİLGİLERİ BÖLÜM I-B
	İzosorbid dinitrat 5 mg	

## KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

### **4.7 Araç ve makine kullanmaya etkisi**

Bu konuda bir bilgi bulunmamaktadır.

### **4.8 İstenmeyen etkiler (sıklık ve şiddet)**

İzosorbid dinitrata bağlı yan etkiler genellikle doza bağlıdır ve vazodilatatör etkisinden kaynaklanmaktadır. En sık bildirilen ve ciddi olabilen yan etki baş ağrısıdır. Özellikle yüksek dozlarda her dozdan sonra baş ağrısı tekrarlayabilir. Kan basıncındaki değişikliklere bağlı olarak baş dönmesi görülebilir. Hipotansiyon nadiren olur, ancak bazı hastalarda tedaviyi kesmeyi gerektirecek kadar ciddi olabilir.

Senkop, crescendo anjina ve rebound hipertansiyon bildirilmiştir ancak çok nadirdir. Normal gözüken kişilerde organik nitratların normal dozunda çok nadiren methemoglobinemi olabilir.

### **4.9 Doz aşımı (semptomlar, acil önlem, antidot)**


#### **Hemodinamik etkileri:**

İzosorbid dinitratın doz aşımına bağlı etkileri vazodilatasyonu, venöz göllenmeyi, hipotansiyonu tetikleyici özelliğinden kaynaklanır. İnatçı baş ağrısı, konfüzyon, ateş, vertigo, çarpıntı, bulantı, kusma, görme bozukluğu, senkop, hava açlığı, dispne, takiben yavaşlamış nefes alma, azalmış ventilasyon çabası, diaphorezise bağlı deride kızarıklık veya soğuk ve ıslak deri, kalp bloğu ve bradikardi, paralizi, koma ve ölüm gibi bazıları artmış intrakranial basınca bağlı semptomlar görülebilir.

İzosorbid dinitrat ve metabolitlerinin serum seviyesinin laboratuvar tespiti yaygın olarak yapılamamaktadır ve yüksek doz izosorbid dinitrat tedavisinde bu uygulamanın rolü tespit edilmemiştir.

İzosorbid dinitrat ve metabolitlerinin atılımını hızlandıracak fizyolojik manevralar ile ilgili bilgi mevcut değildir. Hemodiyaliz yarar ve izosorbid dinitratın vazodilatatör etkilerinin spesifik bir antidotu bilinmemektedir.

İzosorbid doz aşımı ile birlikte olan vazodilatasyon, venöz dilatasyon ve arteriyel hipovoleminin sonucu olduğundan, bu durumda uygun tedavi santral sıvı hacmini arttırmak olmalıdır. Hastanın bacaklarının havaya kaldırılması ve intravenöz sıvı replasmanı yararlı olabilir. Epinefrin veya diğer vazokonstrüktör ilaçların kullanımı yarardan çok zarara neden olacaktır.

 <b>FAKO İLAÇLARI A.Ş</b> Levent - İSTANBUL	<b>İSORDİL 5 mg SUBLİNGUAL TABLET</b>	<b>KISA ÜRÜN BİLGİLERİ</b> <b>BÖLÜM I-B</b>
	<b>İzosorbid dinitrat 5 mg</b>	

# KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

Renal yetmezliği ve konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda santral sıvı hacmini artıran tedaviler tehlikeli olabilir. İzosorbid dinitrat yüksek doz tedavisi gereken bu tip hastaların tedavisi zor olabilir ve yakın takip gerekebilir.

## **Methemoglobinemi;**

İzosorbit dinitratın metabolizması sırasında serbestleşen nitrat iyonları, hemoglobini methemoglobine yükseltgeyebilir. Ancak sitokrom b<sub>5</sub> redüktaz aktivitesi olmayan hastalarda bile hemoglobinin oksidasyonunda nitrat grupları kullanılsa bile klinik olarak önemli methemoglobin ( $\geq 10$ ) olması için yaklaşık 1 mg/kg izosorbid dinitrat gereklidir. Redüktaz fonksiyonu normal olan kişilerde ise büyük ölçüde methemoglobin olması için daha yüksek dozlarda izosorbid dinitrat kullanılması gereklidir. Organik nitratların hafif yüksek doz kullanımının önemli methemoglobinemi ile eşlik ettiğini bildiren vaka sunumları vardır. Bu hastaların hiçbirisi moleküle karşı duyarlı bulunmamıştır.


Uygun kardiyak debi ve arteriyel pO<sub>2</sub> 'e rağmen bozulmuş oksijen dağılımı gösteren hastalarda tanıda methemoglobinemi düşünülmelidir. Methemoglobinemi teşhis edildiğinde, tedavi için %1'lik metilen mavisi 1-2 mg/kg dozunda intravenöz yoldan uygulanabilir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

İzosorbid dinitrat'ın temel farmakolojik etkisi, damar düz kasını gevşeterek arterlerde ve özellikle venlerde vazodilatasyon sağlamaktır. Büyük venler de dahil postkapiller damarların dilatasyonu ile kan periferde göllenir. Bunun sonucunda venöz dönüş azalır ve sol ventrikül diyastol sonu basıncında düşme sağlanır (preload). Arteriyollerin gevşemesi ile de sistemik vasküler direnç azalır ve kan basıncı düşer (afterload). Ayrıca koroner arterlerde dilatasyon olur.

Kronik kullanılan ilaçların çoğunda doz ilacın plazmada sürekli minimum etkili konsantrasyonun üzerinde olmasını sağlayacak şekilde ayarlanır. Ancak bu strateji organik nitratlar için doğru değildir. Düzenli salınan nitratlarla yapılan çalışmaların çoğunda anti-anjinal etkinlik devamlı tedavinin 24. saatinden sonra plasebodan daha fazla etkili olmamıştır. Sadece saatler boyunca ilaç vücutta bulunmadıktan sonra anti-anjinal etkinlik düzelmiştir.

 <b>FAKO İLAÇLARI A.Ş</b> Levent - İSTANBUL	<b>İSORDİL 5 mg SUBLİNGUAL TABLET</b>	<b>KISA ÜRÜN BİLGİLERİ</b> <b>BÖLÜM I-B</b>
	<b>İzosorbid dinitrat 5 mg</b>	

# KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

## **5.2 Farmakokinetik özellikler**

### **Farmakokinetik özellikleri:**

#### **Absorbsiyon;**

Tek doz izosorbid dinitratın biyoyararlanımı %40-50 arasındadır. Birden çok doz sublingual izosorbid dinitratın farmakokinetiği ise bildirilmemiştir. Çoklu doz uygulamasına örnek olarak kronik uygulanan İzosorbid dinitratın biyoyararlanımı giderek artmıştır. Sublingual tek doz uygulamasından sonra izosorbid dinitratınserum konsantrasyonu 10-15 dakika sonra maksimum olmuştur.

**Dağılım;** absorpsiyonunu takiben dağılım hacmi 2-4 L/kg'dır ve bu volüm 2-4 L/dakika hızında temizlenir. Bu nedenle izosorbid dinitratın plazma yarı-ömrü yaklaşık olarak 1 saattir.


**Metabolizma;** klirens hepatic kan akımını aştığı için önemli ölçüde ekstrahepatik metabolizma meydana gelir. İzosorbid dinitrat, izosorbid-2-mononitrat (%15-25) ve izosorbid-5-mononitrata (%75-85) metabolize olur. Her iki metabolitin de biyolojik aktivitesi vardır ve özellikle 5-mononitrat daha aktiftir.

**Eliminasyon;** Klirensi öncelikle 2-mononitrat ve 5-mononitrata denitrasyonundan etkilenir. 5-mononitrat yaklaşık 5 saatlik yarılanma ömrü ile izosorbite denitrasyon, 5-mononitrat glikuronide glikuranidasyon, ve sorbitole denitrasyon/hidrasyon ile, 2-mononitrat da aynı metabolik yollarla yaklaşık 2 saatte elimine olur.

## **5.3 PREKLİNİK EMNİYET VERİLERİ**

İnsan hayatını tehdit edecek doz bilinmemektedir. Sıçanlarda ortalama akut öldürücü doz (LD<sub>50</sub>) 1100 mg/kg olarak bulunmuştur.

İzosorbid dinitratın karsinojenik potansiyelini inceleyen uzun süreli hayvan çalışmaları yapılmamıştır. İzosorbid dinitratın 25 veya 100 mg/kg/gün pozolojisinde kullanıldığı bir üreme çalışmasında sıçanlarda anlamlı büyüme patolojisi ile doğurganlık veya gebelikte değişiklik görülmemiştir.

 <b>FAKO İLAÇLARI A.Ş</b> Levent - İSTANBUL	<b>İSORDİL 5 mg SUBLİNGUAL TABLET</b>	<b>KISA ÜRÜN BİLGİLERİ</b> <b>BÖLÜM I-B</b>
	<b>İzosorbid dinitrat 5 mg</b>	

# KISA ÜRÜN BİLGİLERİ


## 6. FARMASÖTİK BİLGİLER

### 6.1 Yardımcı Maddelerin Kalitatif ve Kantitatif Miktarı

<u>Yardımcı Madde Adı</u>	<u>Miktarı (beher tablet, mg)</u>
Lactose	10,000
Eurolake Erythrosine	0,002
Solca Floc. BW 200	2,000
Magnesium Stearate	0,330
Starch (Corn)	2,668 *2
<b>Tablet Ağırlığı</b>	<b>35 mg (Aktif madde dahil)</b>

\*2:Aktif maddenin potensine bağlı olarak tablet ağırlığı 35 mg olacak şekilde değişkendir.




 <b>FAKO İLAÇLARI A.Ş</b> Levent - İSTANBUL	<b>İSORDİL 5 mg SUBLİNGUAL TABLET</b>	<b>KISA ÜRÜN BİLGİLERİ</b> <b>BÖLÜM I-B</b>
	<b>İzosorbid dinitrat 5 mg</b>	

# KISA ÜRÜN BİLGİLERİ



## 6.2 Üretimdeki Temel Proseslerin Tanımı

1. Kurutma
2. Eleme
3. Öğütme
4. Eleme
5. Karıştırma
6. In Proses Kontroller
7. Tabletlerin Basımı
8. Bitmiş Ürün Kontrolleri
9. Ambalajlama

 <b>FAKO İLAÇLARI A.Ş</b> Levent - İSTANBUL	<b>İSORDİL 5 mg SUBLİNGUAL TABLET</b>	<b>KISA ÜRÜN BİLGİLERİ</b> <b>BÖLÜM I-B</b>
	<b>İzosorbid dinitrat 5 mg</b>	

# KISA ÜRÜN BİLGİLERİ



## 6.3 BİTMİŞ ÜRÜN SPESİFİKASYONLARI

### TEST

### SPESİFİKASYON

#### GÖRÜNÜŞ

Açık pembe renkte, temiz, düzgün , yuvarlak, düz kenarlı, düzgün yüzeyli, küçük tablet

#### DAĞILMA

Max. 20 saniye

#### KURUTMA KAYBI

Max. % 3.5


#### TANINMA (IR)

Numune ve standart spektrumlarından elde edilen tepecikler, aynı dalga boyunda minimum ve maksimum vermelidir.

#### MİKTAR TAYİNİ ( Isosorbit Dinitrat)

##### A) HPLC

4.5-5.5 mg/tb

 <b>FAKO İLAÇLARI A.Ş</b> Levent - İSTANBUL	<b>İSORDİL 5 mg SUBLİNGUAL TABLET</b>	<b>KISA ÜRÜN BİLGİLERİ</b> <b>BÖLÜM I-B</b>
	<b>İzosorbid dinitrat 5 mg</b>	

# KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

B) **Spektrofotometrik**  
(Alternatif metot)

**Etiket Değeri: 5 mg/tb**

4.5-5.5 mg/tb

**Etiket Değeri: 5 mg/tb**

**MİKTAR UNİFORMİTESİ (HPLC)**

Her bir değer etiket değerinin  $\pm$  %15'i

içinde ve RSD maksimum % 6.0 olmalıdır

**ÇÖZÜNME HIZI (HPLC)**

20 dakika sonunda, minimum %85'i

(Q= %80 ) çözünmeli



## TEST

## SPESİFİKASYON

### **MIKROBİYOLOJİK TESTLER\***

#### **Toplam Aerobik Mikrop Sayımı**

A) **Toplam Bakteri**

Max. 1000 /g

B) **Toplam Maya, Mantar**

Max.100/g


**E.Coli**

Olmamalı

### **IN - PROSES TESTLERİ**

## **GÖRÜNÜŞ**

Açık pembe renkte, temiz, düzgün , yuvarlak,  
düz kenarlı, düzgün yüzeyli, küçük tablet

 <b>FAKO İLAÇLARI A.Ş</b> Levent - İSTANBUL	<b>İSORDİL 5 mg SUBLİNGUAL TABLET</b>	<b>KISA ÜRÜN BİLGİLERİ</b> <b>BÖLÜM I-B</b>
	<b>İzosorbid dinitrat 5 mg</b>	

# KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

<b>KALINLIK</b>	1,98 mm - 2,08 mm
<b>DAĞILMA</b>	Max. 20 saniye
<b>ORTALAMA TABLET AĞIRLIĞI</b>	Teorik ağırlığın $\pm$ %10 sınırları içinde olmalıdır. Teorik tablet ağırlığı : 35 mg/tb
<b>AĞIRLIK SAPMASI</b>	20 adet tablet ağırlığı içinde 2 taneden fazlası , ortalama tablet ağırlığın $\pm$ %10 sınırları dışında ve hiçbiri ortalama tablet ağırlığının $\pm$ % 20 sınırları dışında olmamalıdır.

\*: 10 lotta bir yapılıdır.


## 6.4 Geçimsizlik

Preparatın yapılan preformülasyon, formülasyon ve stabilite incelemelerinde aktif madde yardımcı maddeler- iç ambalaj materyalleri üçgeninde herhangi bir ters etkileşim gözlenmemiştir. İlacın oral kullanımı sonrası meydana gelebilecek tıbbi geçimsizlikler ise prospektüste ‘İlaç Etkileşimleri’ bölümünde detaylı olarak açıklanmaktadır.

## 6.5 Raf ömrü, Rekonstitüsyon ve/veya İlk Açılıştan Sonraki Saklama Şartları ve Süresi

36 ay

## 6.6 Özel muhafaza şartları

 <b>FAKO İLAÇLARI A.Ş.</b> Levent - İSTANBUL	<b>İSORDİL 5 mg SUBLİNGUAL TABLET</b>	<b>KISA ÜRÜN BİLGİLERİ</b> <b>BÖLÜM I-B</b>
	<b>İzosorbid dinitrat 5 mg</b>	

# KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

25°C' nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde muhafaza ediniz.

## 6.7 Ambalaj Türü ve Yapısı

Şişe : Alüminyum

Kapak : 19 mm spiralli şeffaf plastik kapak

## 6.8 Kullanma Talimatı

- Özel bir kullanım talimatı yoktur. Tabletler çiğnenmeden yutulmalıdır.
- Tıbbi yönden ise;  
Detaylı bilgi prospektüsde verilmektedir.



## 7 REÇETELİ /REÇETESİZ SATIŞ ŞEKLİ


Reçete ile satılır.

## 8 RUHSAT SAHİBİNİN

Adı : FAKO İLAÇLARI A.Ş.

Adresi : Gültepe Mah. Harman Cad. Ali Kaya Sok. Polat İş Merkezi  
No: 2 B Blok Kat: 1-7-8 Levent/İstanbul

Tel : 212 316 67 00

 <b>FAKO İLAÇLARI A.Ş</b> Levent - İSTANBUL	<b>İSORDİL 5 mg SUBLİNGUAL TABLET</b>	<b>KISA ÜRÜN BİLGİLERİ</b> <b>BÖLÜM I-B</b>
	<b>İzosorbid dinitrat 5 mg</b>	

# KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

Fax : 212 264 42 68

## 9 RUHSAT TARİH - NO

AYERST LABORATORIES INC.U.S.A Lisansı ile  
06.09.1972 tarih ve 110 / 77 no

## 10 ÜRETİCİNİN

Adı : FAKO İLAÇLARI A.Ş.  
Adresi : BÜYÜKDERE CADDESİ, NO.205  
Levent -34394 / İSTANBUL  
Tel : 0212 279 28 20 (10 Hat)  
Fax : 0212 264 42 68