

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aerosonit 1,25 mg/dawkę, aerozol do stosowania w jamie ustnej, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 dawka zawiera 1,25 mg izosorbidu diazotanu (*Isosorbidi dinitras*).
oraz substancje pomocnicze, w tym: glikol propylenowy, etanol bezwodny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol do stosowania w jamie ustnej, roztwór

Aerozol do stosowania w jamie ustnej, roztwór w formie prawie bezbarwnego, przezroczystego płynu o zapachu miętowym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Profilaktyka i leczenie (objawowe) choroby niedokrwiennej serca.
Zawał serca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczniczo :

Przeciętnie stosuje się 1 dawkę produktu (zawierającą 1,25 mg izosorbidu diazotanu) w napadzie bólu wieńcowego. Jeżeli po upływie 2-5 minut ból nie ustąpi, można zastosować drugą dawkę produktu. Maksymalnie można podać jednorazowo do 3 dawek produktu. Podawanie produktu można powtarzać co 2-3 godziny.

Profilaktycznie:

1 dawka produktu na 5 min przed spodziewanym wystąpieniem bólu wieńcowego (w przypadku występowania bólów wieńcowych w typowych dla danego pacjenta sytuacjach).

4.3 Przeciwwskazania

Nie należy stosować produktu Aerosonit w następujących sytuacjach:

- nadwrażliwość na substancję czynną – izosorbidu diazotan, inne azotany, azotyny lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- jaskra z wąskim kątem przesączania,
- ostry zawał mięśnia sercowego z niskim ciśnieniem napełniania lewej komory serca (w tym świeży zawał ściany dolnej),
- kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu,
- zaciskające zapalenie osierdzia,
- tamponada serca,
- ostra niewydolność krążenia (wstrząs, zapaść naczyniowa),
- bardzo niskie ciśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe poniżej 90 mmHg),
- uraz głowy i krwotok mózgowy,

- ciężka niedokrwistość,
- hipowolemia,
- jednoczesne stosowanie inhibitorów fosfodiesterazy 5, np. syldenafile (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt powinien być ostrożnie stosowany u osób z niedoczynnością tarczycy, hipotermią, u osób niedożywionych oraz u osób z poważnymi chorobami wątroby lub nerek.

Należy zachować szczególną ostrożność u osób z niskim ciśnieniem napełniania komór serca (patrz punkt 4.3), zwężeniem zastawki aortalnej lub dwudzielnej oraz osób z chorobami, w których występuje podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe. Stosowanie produktu u tych pacjentów powinno odbywać się wyłącznie pod kontrolą lekarską.

Z uwagi na niepewne dane mówiące o wzroście ciśnienia śródgałkowego po stosowaniu organicznych azotanów, produkt Aerosonit można stosować u chorych z jaskrą bez zwężenia kąta przesączania wyłącznie z zachowaniem ostrożności i pod nadzorem lekarza.

Hipotensja

Niekiedy po przyjęciu produktu Aerosonit (zwłaszcza w pozycji stojącej i u osób podatnych na działanie produktu) może nastąpić znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego lub utrata przytomności. W związku z powyższym należy szczególnie ostrożnie podawać go osobom z zaburzeniami regulacji krążenia, hipotonią ortostatyczną, hipotensją innego pochodzenia, hipowolemią (np. w trakcie leczenia produktami moczopędnymi) lub z niskim ciśnieniem skurczowym. Paradoksalnie, spadkowi ciśnienia po podaniu azotanów może towarzyszyć bradykardia oraz nasilenie objawów duszniczy bolesnej (patrz punkt 4.8).

Zaleca się, aby pacjent zażywający lek po raz pierwszy w życiu zrobił to w pozycji siedzącej.

Tolerancja

Przewlekłe, nieprzerwane stosowanie produktu może prowadzić do osłabienia lub nawet zniesienia jego działania leczniczego. Dlatego niezbędne jest codzienne zachowanie przerw w stosowaniu produktu (najlepiej nocnych) trwających co najmniej 8-10 godzin.

Hipoksja

Podczas stosowania produktu może wystąpić chwilowe niedotlenienie organizmu spowodowane względną redystrybucją przepływu krwi do hipowentylowanego obszaru pęcherzyków płucnych. Szczególnie u pacjentów z chorobą wieńcową może prowadzić to do niedotlenienia mięśnia sercowego.

Produkt leczniczy zawiera glikol propylenowy – jego przypadkowa aplikacja na skórę może powodować podrażnienia. Należy bezzwłocznie przemyć podrażniony obszar skóry ze względu na ryzyko wchłonięcia roztworu oraz możliwość wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 4.8). Produkt zawiera małe ilości etanolu – mniej niż 100 mg na dawkę.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory fosfodiesterazy

Inhibitory fosfodiesterazy 5 (np. syldenafila) mogą potęgować działanie hipotensyjne azotanów oraz innych donorów tlenu azotu (NO), w wyniku czego może rozwinąć się ciężka hipotensja, oporna na leczenie. Z tego powodu w trakcie stosowania produktu Aerosonit stosowanie syldenafile, tadalafilu oraz wardenafila jest przeciwwskazane. Należy poinformować pacjenta o tej potencjalnej, zagrażającej życiu interakcji. W przypadku zastosowania produktu z grupy inhibitorów fosfodiesterazy należy zachować przynajmniej 24-godzinny odstęp przed zastosowaniem produktu Aerosonit.

Leki hipotensyjne

Aerosonit może potęgować działanie leków obniżających ciśnienie tętnicze.

Działanie hipotensyjne diazotanu izosorbidu może być szczególnie nasilone w wyniku równoczesnego podawania innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, leków blokujących receptory β -adrenergiczne, leków blokujących wolne kanały wapniowe, neuroleptyków oraz trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Działanie produktu może być nasilone przez alkohol etylowy. Objawy zapaści naczyniowej mogą pojawić się u pacjentów przyjmujących inhibitory konwertazy angiotensyny.

Dihydroergotamina

Aerosonit stosowany równocześnie z dihydroergotaminą może spowodować zwiększenie stężenia dihydroergotaminy we krwi i tym samym nasilić efekt działania tego produktu.

4.6 Ciąża lub laktacja

Ciąża nie stanowi bezwzględnego przeciwwskazania do leczenia produktem Aerosonit. Ze względu na ogólnie przyjętą zasadę unikania podawania leków podczas ciąży (zwłaszcza w I trymestrze) produkt może być zastosowany u kobiet w ciąży tylko wtedy, gdy korzyści wynikające z leczenia matki przewyższają ewentualne ryzyko dla płodu.

Nie ma danych na temat przenikania produktu do mleka matek karmiących i dlatego w okresie laktacji produkt należy stosować ze szczególną ostrożnością.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Produkt może ograniczyć zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu w przypadku, gdy dojdzie do spadku ciśnienia (wystąpienia objawów: mroczki przed oczyma, zawroty i bóle głowy, znużenie, zaburzenia widzenia). Alkohol może nasilać efekt hipotensyjny produktu.

4.8 Działania niepożądane

Występują stosunkowo często, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia, rzadko jednak stwarzają zagrożenie dla chorego.

Częstość występowania działań niepożądanych szacowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100 < 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000 < 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000 < 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia serca

Często: odruchowe przyspieszenie częstości rytmu serca.

Niezbyt często: znaczne zmniejszenie ciśnienia krwi (może prowadzić do nasilenia objawów choroby niedokrwiennej serca).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: methemoglobinemia (występuje po długotrwałym stosowaniu bardzo dużych dawek). Opisano 2 przypadki hemolizy u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: przemijające bóle głowy występujące u ok. 40 % chorych i w większości ustępujące po kilku dniach leczenia, 10 % chorych wymaga jednak odstawienia produktu.

Często: zawroty głowy, zamroczenie w pozycji stojącej, senność.

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: nudności, wymioty.

Bardzo rzadko: zgaga.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: skórne reakcje alergiczne (np. wysypka).

Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy, zespół Stevensa-Johnsona.

Częstość nieznana: złuszczone zapalenie skóry.

Zaburzenia naczyniowe

Często: zmniejszenie ciśnienia krwi w pozycji stojącej.

Niezbyt często: zaczerwienienie skóry (głównie twarzy), omdlenie (czasem z równoczesnym zwolnieniem rytmu serca oraz utratą przytomności).

W odpowiedzi na znaczne zmniejszenie ciśnienia krwi (wskutek stosowania organicznych azotanów) mogą pojawić się nudności, wymioty, niepokój, błądź oraz nadmierne pocenie się.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: osłabienie.

Częstość nieznana: pieczenie języka w miejscu podania.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Do przedawkowania produktu może dojść po wielokrotnym przekroczeniu dawek rozpylanych do jamy ustnej lub po przyjęciu produktu wziewnie. Nasilenie objawów przedawkowania zależy od wielkości dawki. Głównymi objawami przedawkowania są: uporczywe bóle głowy, znaczne zmniejszenie ciśnienia tętniczego do wstrząsu włącznie oraz przyspieszenie rytmu serca.

Przedawkowaniu mogą towarzyszyć także: uporczywe zawroty głowy, nagła utrata przytomności, zaburzenia przewodnictwa w sercu, bradykardia, zaburzenia widzenia, nudności, wymioty, biegunka, zaczerwienienie skóry, zaburzenia oddychania (duszność, bezdech), błądź, pocenie się, zamroczenie w pozycji stojącej, osłabienie oraz słaby puls.

Przy bardzo wysokich dawkach może wystąpić odwracalne powstawanie methemoglobiny oraz sinica, przyspieszenie oddechu i wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego, mogący prowadzić do wystąpienia objawów ze strony mózgu.

Leczenie

Działania terapeutyczne polegają głównie na przywróceniu prawidłowego ciśnienia krwi.

W łagodniejszych przypadkach ułożenie pacjenta płasko z uniesionymi nogami prowadzi do ustąpienia objawów przedawkowania.

Ze względu na brak specyficznego antidotum, w ciężkich przypadkach zatrucia należy chorego natychmiast przewieźć do szpitala, gdyż o skuteczności postępowania leczniczego decyduje jak najszybszy kontakt z fachowym personelem medycznym.

Przy wystąpieniu methemoglobinemii należy podać dożylnie jeden ze środków o działaniu redukcyjnym, tj. witaminę C, błękit toluidynowy lub błękit metylenowy (w dawce 1 do 2 mg/kg masy ciała). W razie konieczności można wykonać hemodializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki rozszerzające naczynia krwionośne stosowane w chorobach serca; azotany organiczne; kod ATC: C 01D A08

Mechanizm działania diazotanu izosorbitolu polega na dostarczeniu egzogennej tlenku azotu (NO) do komórek śródbłona oraz mięśni gładkich, co w konsekwencji powoduje rozszerzenie naczyń. Lek po wnikięciu do komórki mięśnia gładkiego ulega redukcji do NO. Tlenek azotu po połączeniu z grupą sulfhydrylową tworzy S-nitrozotiol reagujący z cyklazą guanylową w wyniku czego powstaje cykliczny guanozynomonofosforan (cGMP), który powoduje rozkurcz naczyń.

Diazotan izosorbitolu silnie rozszerza naczynia żyłne i tętnicze, w tym tętnice wieńcowe.

Rozszerzenie żył stanowi podstawę działania leku i prowadzi do gromadzenia krwi w objętościowych

naczyniach żylnych. Następstwem tego działania jest zmniejszenie napływu krwi do serca (zmniejszenie obciążenia wstępnego), zmniejszenie objętości i ciśnienia późnorozkurczowego w komorach oraz ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej. Mniejszy jest wpływ leku na naczynia tętnicze powodujący obniżenie systemowego oporu obwodowego i obciążenia następczego. Redukcja obu obciążeń prowadzi do zmniejszenia zużycia tlenu przez serce.

Skutkiem tych działań jest ustąpienie bólu wieńcowego w klatce piersiowej. Działanie diazotanu izosorbitolu po podaniu leku na błonę śluzową jamy ustnej występuje już po 1 minucie i utrzymuje się do 2 godzin. Zmienność efektu terapeutycznego może zależeć od pory podania produktu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Parametry farmakokinetyczne diazotanu izosorbitolu w postaci aerozolu doustnego różnią się korzystnie w porównaniu z innymi postaciami farmaceutycznymi tego leku.

Absorpcja

Po podaniu leku w postaci aerozolu doustnego wchłanianie jest bardzo dobre i prawie natychmiastowe. Dostępność biologiczna (AUC) wynosi średnio 40 do 60 %. Stężenie maksymalne (C_{max}) osiągane jest w czasie (t_{max}) wynoszącym od 10 do 15 minut. Działanie to utrzymuje się do 2 godzin.

Po podaniu doustnym dostępność biologiczna (AUC) jest bardzo zmienna i wynosi od 10 – 90 % (średnio ok. 25 %) i wzrasta w trakcie przewlekłej terapii.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji (V_d) wynosi 2-4 l/kg. Wiązanie z białkami osocza dochodzi do 28 %.

Metabolizm

Podanie leku w postaci aerozolu pozwala na znaczne ograniczenie efektu pierwszego przejścia (metabolizmu wątrobowego).

Po podaniu doustnym, przy udziale reduktazy glutationu, lek jest całkowicie metabolizowany do dwóch aktywnych metabolitów: 2- i 5- monoazotanów izosorbitolu.

Eliminacja

Biologiczny okres półtrwania ($t_{0,5}$) wynosi około 1 h.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Z ograniczonych danych nieklinicznych nie wynikają żadne istotne informacje dla przepisującego lek.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Makrogol 400
Glikol propylenowy 400
Etanol bezwodny
Olejek mięty pieprzowej

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie występują

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Szklana butelka zawierająca 18 ml (200 dawek), umieszczona w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

1. Zdjąć nasadkę ochronną.
2. Przed pierwszym użyciem nowego opakowania produktu należy, trzymając butelkę pionowo, nacisnąć główkę rozpryskową. Czynność powtórzyć maksymalnie 10 razy. Wtedy produkt gotowy jest do podania. Czynność tę należy powtórzyć za każdym razem, gdy produkt nie był stosowany przez kilka dni.
3. Zbliżyć szklaną butelkę do ust.
4. Wykonać głęboki wdech.
5. Skierować otwór główki rozpryskowej na błonę śluzową jamy ustnej, najlepiej pod język.
6. Nacisnąć główkę rozpryskową – uwolni się jedna dawka produktu.
7. Zamknąć usta i wykonać spokojny wydech przez nos.
8. Nałożyć nasadkę ochronną.

Uwaga! Nie wdychać produktu! Nie rozpylać produktu w kierunku źródeł ognia, nie stosować podczas palenia tytoniu.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals Spółka Akcyjna
ul. Grunwaldzka 189,
60-322 Poznań
tel. (61) 8601-200
fax. (61) 8675-717

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/1473

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

07.07.2004 r./23.05.2005 r./ 24.09.2008r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2011 -12- 09