

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

OLICARD 40 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem  
OLICARD 60 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Olicard 40 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem:

Ena trda kapsula vsebuje 40 mg izosorbidmononitrata.

Pomožne snovi z znanim učinkom: Ena trda kapsula vsebuje 206,4 mg saharoze.

Olicard 60 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem:

Ena trda kapsula vsebuje 60 mg izosorbidmononitrata.

Pomožne snovi z znanim učinkom: Ena trda kapsula vsebuje 261,7 mg saharoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula s podaljšanim sproščanjem

Bele, neprosojne trde želatinske kapsule, ki vsebujejo bela ali skoraj bela zrnca izosorbidmononitrata s podaljšanim sproščanjem in bele do skoraj bele sladkorne kroglice.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

- Profilaksa in dolgotrajno zdravljenje angine pectoris.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravljenje začnemo z najmanjšim odmerkom, ki ga postopoma večamo, dokler ne dosežemo terapevtskega učinka.

##### **Profilaksa in zdravljenje angine pectoris**

*Olicard 40 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem*

Običajni začetni odmerek je 40 mg na dan. Po potrebi odmerek povečamo na dve kapsuli, ki ju vzamemo naenkrat, oziroma v časovnem razmiku, ki ni daljši od 6 ur.

*Olicard 60 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem*

Običajni odmerek je 60 mg (1 kapsula) na dan.

Trajanje zdravljenja določi zdravnik.

*Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Olicard pri otrocih do 18. leta starosti nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

### Način uporabe

Kapsula se pogoltne cela brez žvečenja z zadostno količino tekočine (npr. s polnim kozarcem vode). Kapsule se običajno vzame zjutraj. Pri pretežno nočnih napadih angine pektoris se lahko odmerek, namesto zjutraj, vzame zvečer.

### **4.3 Kontraindikacije**

Zdravila Olicard se ne sme jemati v naslednjih primerih:

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- akutni cirkulatorni kolaps (šok, žilne bolezni),
- kardiogeni šok, razen če je dovolj visok končni diastolični tlak levega ventrikla zagotovljen z intraaortno balonsko črpalko ali zdravili s pozitivnim inotropnim učinkom,
- huda hipotenzija (sistolični tlak je nižji od 90 mmHg),
- sočasna uporaba zaviralcev fosfodiesteraze tipa 5 (glejte poglavje 4.5).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Izosorbidmononitrat ni primeren za zdravljenje akutnih napadov angine pektoris in akutnega miokardnega infarkta.

Izosorbidmononitrat se lahko uporablja le previdno v primeru:

- hipertrofične obstruktivne kardiomiopatije, konstriktivnega perikarditisa in perikardialne tamponade;
- nizkega tlaka polnjenja (pri akutnem miokardnem infarktu ali odpovedi levega ventrikla). Znižanje sistoličnega tlaka pod 90 mm Hg je potrebno preprečiti;
- aortne stenoze in/ali mitralne stenoze;
- nagnjenosti k motnjam cirkulatorne regulacije (ortostatska hipotenzija);
- bolezni, povezane s povečanim intrakranialnim tlakom (do sedaj so nadaljno povečevanje intrakranialnega tlaka opazili le pri velikih odmerkih intravenskega gliceril trinitrata).

Uporaba izosorbidmononitrata lahko povzroči prehodno hipoksijo in ishemijo pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo zaradi premika krvnega obtoka na hipoventilirana alveolarna območja.

Zdravilo Olicard vsebuje saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Sočasna uporaba izosorbidmononitrata in drugih vazodilatatorjev, antihipertenzivov, zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta, zaviralcev kalcijevih kanalov, nevroleptikov, tricikličnih antidepresivov ali alkohola lahko pripelje do povečanega hipotenzivnega učinka zdravila Olicard.

Sočasna uporaba donorjev dušikovega oksida, kot je izosorbidmononitrat, in zaviralcev fosfodiesteraze tipa 5, kot so sildenafil, vardenafil in tadalafil, lahko pripelje do izrazitega znižanja krvnega tlaka (glejte poglavje 4.3).

Hipertenzivno učinkovanje dihidroergotamina lahko povečamo s sočasnim jemanjem izosorbidmononitrata, saj slednji zvečuje koncentracijo dihidroergotamina v plazmi.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Na voljo ni kliničnih podatkov uporabe izosorbidmononitrata pri nosečnicah.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj embrija/fetusa, porod ali postnatalni razvoj pri odmerkih, pomembnih za ljudi (glejte poglavje 5.3).

Izosorbidmononitrat se lahko uporablja le, če je morebitna korist večja od morebitnega tveganja za plod.

#### Dojenje

Ni znano ali se izosorbidmononitrat izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Olicard, pri čemer je treba pretehtati prednost dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Med zdravljenjem z izosorbidmononitratom, zlasti na začetku zdravljenja, pri zvečanju odmerka zdravila, pri prehodu na zdravljenje z drugimi zdravili in pri sočasnem uživanju alkohola, lahko pride do omotičnosti, zaspanosti in utrujenosti.

#### **4.8 Neželeni učinki**

Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ); neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče izračunati).

Najpogostejši neželeni učinek, o katerem so poročali, je bil glavobol. Pogostnost pojava glavobola se postopoma zmanjšuje s časom in neprekinjeno uporabo.

<b>Organski sistem po MeDRA</b>	<b>Zelo pogosti</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>	<b>Neznana pogostnost</b>
<b>Bolezni živčevja</b>	glavobol	omotica		zaspanost
<b>Srčne bolezni</b>				angina pectoris (poslabšanje), bradiaritmija, ortostatska hipotenzija, refleksna tahikardija
<b>Žilne bolezni</b>			rdečica	sinkopa, cirkulatorni kolaps
<b>Bolezni prebavil</b>				navzea, bruhanje
<b>Bolezni kože in podkožja</b>				eksfoliativni dermatitis, alergijska kožna reakcija
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>		utrujenost		

Možen je razvoj tolerance in navzkrižne tolerance. V izogib zmanjšanju učinkovitosti ali izgubi učinkovitosti je potrebno prenehati z nadaljnjim jemanjem velikih odmerkov.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco  
Nacionalni center za farmakovigilanco  
Slovenčeva ulica 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 (0)8 2000 500  
Faks: +386 (0)8 2000 510  
e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)  
spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Niso poročali o primerih prevelikega odmerjanja.

*Simptomi zastrupitve so predvidoma:*

Lahko se pojavijo (ortostatska) hipotenzija, refleksna tahikardija in glavobol, utrujenost, omotičnost, vrtoglavica, rdečica, navzea, bruhanje in driska. Pri velikih odmerkih se lahko pojavi methemoglobinemija, cianoza, dispneja in tahipneja zaradi nitritnega iona.

Pri zelo velikih odmerkih se lahko poveča intrakranialni tlak in pojavijo se cerebralni simptomi. V kroničnih stanjih prevelikega odmerjanja so izmerili povečane koncentracije methemoglobina. Klinični pomen teh ugotovitev je sporen.

*Ukrepi v primeru prekomernega odmerjanja zdravila:*

Splošni ukrepi vključujejo dajanje kisika, postavitve bolnika v ležeči položaj in dvig nog. Če je potrebno, uporabimo intravensko infuzijo. Nadzorovati moramo ključne parametre v pogojih intenzivne nege 12 ur po prevelikem odmerjanju. Ostale simptomatske ukrepe je treba izvajati, kot je navedeno. Peroralno aktivno oglje je potrebno dati v eni uri po zaužitju potencialno toksične vsebine.

V primeru methemoglobinemije bolniku damo intravensko metilensko modrilo (1 do 2 mg/kg). Hemodializa in hemoperfuzija nista učinkoviti. Huda methemoglobinemija, pri kateri intravensko dajanje metilenskega modrila ni učinkovito, lahko zahteva transfuzijo krvi.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezni srca, vazodilatatorji za zdravljenje koronarne ishemije, organski nitrati.  
Oznaka ATC: C01DA14

Aktivni princip izosorbidmononitrata je nitritni oksid. Nitritni oksid je enak relaksacijskemu faktorju endotelija (EDRF - angl. endothelium-derived relaxing factor), njegov glavni učinek pa je vazodilatacija, ki je posledica interakcije s sulfhidrilnimi skupinami. Nastali nitrozotoli stimulirajo gvanilat-ciklazo in tako zvečajo koncentracijo cikličnega GMP v celicah, kar povzroči zmanjšanje celične koncentracije prostega kalcija. Tako izzvana vazodilatacija, zlasti venska, povzroči zmanjšanje volumske obremenitve srca in znižanje tlaka v levem prekatu na koncu diastole; s tem se izboljša pretok v globljih plasteh srčne mišice, zmanjša se tudi volumen levega prekata in poraba kisika. Sistemska arterijska dilatacija zmanjša tlačno obremenitev srca (z zmanjšanjem porabe kisika v miokardu), sistemska arteriolarna dilatacija zmanjša periferni odpor in pljučni kapilarni tlak, kar prav tako zmanjša porabo kisika. Razširijo se koronarne arterije zaradi zmanjšanja spazma in tonusa zoženih žil. Razširijo se tudi kolaterale in žile, iz katerih tiste izhajajo, direktno pa se razširijo še aterosklerotične stenoze koronarnih arterij, zlasti tiste ekscentrične. V miokardu se razširijo predvsem velike subepikardne krvne žile, kar izboljša dotok krvi v miokard.

Opazili so, da dolgotrajna uporaba zdravil, ki vsebujejo nitrate, pripelje do postopne oslavitve terapevtskega učinka (razvije se toleranca). Vzrok je najverjetneje deplecija celičnih sulfhidrilnih skupin, potrebnih za reakcijo, s katero nitrat pri sintezi v nitritni oksid postane aktiven. Ugotovili so, da se oslabilitev terapevtskega učinka nitratov lahko onemogoči z intervalno uporabo zdravila oziroma tako, da se občasno dovoli zmanjšanje plazemske koncentracije nitratov in obnovitev celičnih sulfhidrilnih skupin. To dosežemo z uporabo ene kapsule zdravila Olicard s podaljšanim sproščanjem na dan: v 5-urnem intervalu med 24-urnim ciklusom je plazemska koncentracija izosorbidmononitrata manjša od 100 ng/ml, kar omogoča obnovitev celičnih sulfhidrilnih skupin in v popolnosti onemogoči oslabilitev terapevtskega učinkovanja zdravila. Čas uporabe zdravila moramo zato prilagoditi pet-urnemu intervalu, ko je koncentracija zdravila manjša od terapevtske in je nevarnost napada angine pectoris najmanjša.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Pri peroralni uporabi zdravila Olicard se izosorbid-5-mononitrat hitro in popolnoma absorbira. Ni podvržen presnovi prvega prehoda skozi jetra. V prvi uri se sprosti 27 - 28 %, po štirih urah 65 - 70 %, po osmih urah pa 85 - 90 % aktivne snovi. Biološka uporabnost je skoraj 90 – 100 %.

Pri uporabi zdravila Olicard 60 mg kapsule s podaljšanim sproščanjem doseže plazemska koncentracija izosorbidmononitrata v plazmi največjo vrednost po približno 5 urah. Ob jemanju s hrano je največja plazemska koncentracija dosežena 1 uro kasneje.

### Porazdelitev

Izosorbid-5-mononitrat ima velik volumen porazdelitve. Vezava na plazemske proteine je manj kot 5 %.

### Biotransformacija

Izosorbid-5-monitrat se skoraj popolnoma presnovi v jetrih. Nastali presnovki so neaktivni.

### Izločanje

Srednji razpolovni čas po vnosu kapsul zdravila Olicard s podaljšanim sproščanjem je 5 ur. Izosorbid-5-mononitrat se izloči skoraj popolnoma preko ledvic v obliki svojih presnovkov. Samo 2 % se izločita preko ledvic nespremenjena.

### Bolezni jeter

Pri bolnikih s cirozo jeter niso opazili pomembnih razlik v farmakokinetiki po peroralnem vnosu izosorbid-5-monitrata v primerjavi z zdravimi prostovoljci.

### Bolezni ledvic

Farmakokinetika izosorbid-5-mononitrata se ni pomembno razlikovala med bolniki z normalnim ali blagim zmanjšanim delovanjem ledvic in bolniki s hudo okvaro ledvic.

### Toleranca

Kljub nespremenjenem odmerjanju in konstantni koncentraciji nitratov so opazili zmanjšanje učinkovitosti. Toleranca izgine 24 ur po prekinitvi zdravljenja. Z intervalnim zdravljenjem niso opazili razvoja tolerance.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

### Toksičnost po enkratni uporabi

LD<sub>50</sub> po peroralni uporabi izosorbidmononitrata na miših in podganah je višji od 1000 mg/kg.

### Toksičnost po večkratni uporabi

Podgane in psi so 6 mesecev peroralno prejeli izosorbidmononitrat v odmerkih 15, 30 in 60 mg/kg/dan. Le pri psih (zlasti pri samicah), ki so prejeli odmerke, večje od 60 mg/kg/dan, je

prišlo do znatnega povečanja celic v jetrih in manjšega povečanja mase jeter ter skleroze posameznih skupkov glomerul. Nastali so tudi skupki hemosiderina v vranici posameznih živali.

#### Vpliv na reprodukcijo

Raziskave o vplivu izosorbidmononitrata na reprodukcijo, izvedene na kuncih in podganah, niso pokazale negativnega vpliva izosorbidmononitrata na plodnost živali. Podganje samice so prejemale izosorbidmononitrat od 7. do 16. dneva gravidnosti, kunčje samice pa od 7. do 19. dneva, v odmerkih 10, 50 ali 250 mg/kg na dan. Pri uporabi izosorbidmononitrata do sedaj niso opazili embriotoksičnega ali teratogenega učinka.

#### Mutagenost in kancerogenost

Raziskave mutagenosti izosorbidmononitrata niso pokazale mutagenega potenciala zdravila. Raziskave kancerogenosti izosorbidmononitrata na živalih niso pokazale kancerogenega učinka zdravila.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

saharoza  
koruzni škrob  
etilceluloza (E461)  
smukec (E553b)  
titanov dioksid (E171)  
želatina (E441)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

#### Olicard 40 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem:

škatla s 50 trdimi kapsulami s podaljšanim sproščanjem (5 x 10 kapsul v pretisnem omotu)  
pretisni omot: PVC/Al folija

#### Olicard 60 mg trde kapsule s podaljšanim sproščanjem:

škatla s 50 trdimi kapsulami s podaljšanim sproščanjem (5 x 10 kapsul v pretisnem omotu)  
pretisni omot: PVC/Al folija

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom.**

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart, Dublin 15  
DUBLIN  
Irska

**8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/95/01163/001-002

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 23.6.1995  
Datum zadnjega podaljšanja: 24.08.2011

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

9. 11. 2022