

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Cardiket retard 120  
120 mg kapsuly s predĺženým uvoľňovaním

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula s predĺženým uvoľňovaním Cardiket retard 120 obsahuje: 120 mg izosorbid-dinitrátu.

#### Pomocné látky so známym účinkom:

Každá kapsula obsahuje 180 mg monohydrátu laktózy a 108 mg sacharózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Kapsula s predĺženým uvoľňovaním pozostáva z vrchnáka karamelovej farby a tela kapsuly karamelovej farby.

Kapsuly obsahujú biele až béžové pelety obalené lakom s predĺženým uvoľňovaním.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Cardiket retard 120 je určený na:

- dlhodobú liečbu ischemickej choroby srdca
- dlhodobú liečbu a prevenciu angíny pectoris (tiež po liečení infarkte myokardu)
- dlhodobú liečbu ťažkých foriem chronickej srdcovej nedostatočnosti v kombinácii so srdcovými glykozidmi, diuretikmi, ACE inhibítormi a arteriálnymi vazodilatanciami,
- pulmonálnu hypertenziu

Cardiket retard 120 je určený pre dospelých pacientov.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Zvyčajne sa podáva jedenkrát denne jedna kapsula lieku Cardiket retard 120.

##### Osobitné skupiny pacientov

###### • Starší pacienti

Nie sú k dispozícii dôkazy, ktoré by naznačovali potrebu úpravy dávky u starších pacientov.

###### • Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť izosorbid-dinitrátu u detí neboli doteraz stanovené.

##### Spôsob podávania

Kapsuly sa prehltávajú nerozhryzené a zapíjajú sa dostatočným množstvom tekutiny.

### 4.3 Kontraindikácie

- precitlivosť na izosorbid-dinitrát, iné nitrozlúčeniny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- akútne zlyhanie krvného obehu (šok, kolaps)
- kardiogénny šok (pokiaľ nie je vhodným spôsobom zabezpečený dostatočný plniaci tlak)
- hypertrofická obštrukčná kardiomyopatia
- konstriktívna perikarditída
- tamponáda srdca
- výrazná hypotenzia (systolický krvný tlak nižší ako 90 mmHg)
- závažná hypovolémia
- počas liečby nitrátmi sa inhibítory fosfodiesterázy (napr. sildenafil, tadalafil, vardenafil) nesmú použiť (pozri časti 4.4 a 4.5)
- počas liečby nitrátmi sa nesmie používať riociguát, stimulátor rozpustnej guanylátcyklázy (pozri časť 4.5)
- závažná anémia.

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liek sa má používať len s mimoriadnou opatrnosťou a za starostlivej lekárskej kontroly:

- pri nízkom plniacom tlaku, napr. pri akútnom infarkte myokardu, zhoršenej funkcii ľavej komory (zlyhanie ľavej komory). Zníženiu systolického krvného tlaku pod 90 mm Hg sa treba vyhýbať.
- pri aortálnej alebo mitrálnej stenóze
- pri ochoreniach sprevádzaných zvýšeným intrakraniálnym tlakom, hoci do súčasnosti bolo ďalšie zvýšenie intrakraniálneho tlaku pozorované len po intravenózne aplikácii nitroglycerínu vo vysokých dávkach
- pri ortostatickej dysfunkcii
- pri závažnom ochorení pečene

Bol popísaný rozvoj tolerancie (zníženie účinnosti) a skrížená tolerancia k ostatným nitrátom (zníženie účinku v prípade predchádzajúcej liečby s iným nitrátovým liečivom). Na minimalizáciu alebo zabránenie rizika rozvoja tolerancie sa liek nemá podávať nepretržite vo vysokých dávkach.

Pacientov, ktorí podstupujú udržiavaciu liečbu izosorbid-dinitrátom, je potrebné informovať, že nesmú užívať lieky s obsahom inhibítorov fosfodiesterázy (napr. sildenafil, tadalafil, vardenafil). Liečba izosorbid-dinitrátom sa nemá prerušovať kvôli užívaniu liekov s obsahom inhibítorov fosfodiesterázy (napr. sildenafil, tadalafil, vardenafil), pretože to môže zvýšiť riziko indukcie záchvatu angíny pectoris (pozri časti 4.3 a 4.5).

Akútna liečba izosorbid-dinitrátom sa nesmie používať u pacientov, ktorí nedávno užívali inhibítory fosfodiesterázy (napr. sildenafil, tadalafil, vardenafil).

Pacientov, ktorí boli akútne liečení izosorbid-dinitrátom, treba upozorniť, aby neužívali lieky s obsahom inhibítorov fosfodiesterázy (napr. sildenafil, tadalafil, vardenafil) (pozri časti 4.3 a 4.5).

#### Hypoxémia

U pacientov s hypoxémiou a nerovnováhou medzi ventiláciou a perfúziou z dôvodu ochorenia pľúc alebo ischemického zlyhania srdca sa má postupovať s opatrnosťou. Izosorbid-dinitrát, ako silné vazodilatačné liečivo, môže viesť k zvýšenej perfúzii nedostatočne ventilovaných oblastí, k zhoršeniu nerovnováhy medzi ventiláciou a perfúziou a k ďalšiemu poklesu arteriálneho parciálneho tlaku kyslíka.

Počas liečby izosorbid-dinitrátom sa má predísť konzumácii alkoholu, pretože môže zosilniť hypotenzívny a vazodilatačný účinok izosorbid-dinitrátu (pozri časť 4.5).

Cardiket retard 120 obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Cardiket retard 120 obsahuje sacharózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Súčasné podávanie lieku s antihypertenzívami, napr. beta-blokátormi, blokátormi vápnikového kanála, s vazodilatanciami, inhibítormi ACE, inhibítormi monoaminoxidázy alebo a/alkoholom môže zosilniť hypotenzívny účinok izosorbid-dinitrátu. Táto interakcia sa môže vyskytnúť aj v prípade neuroleptík a tricyklických antidepresív.

Súčasné používanie izosorbid-dinitrátu s inhibítormi ACE alebo arteriálnymi vazodilatanciami môže vyvolať žiaducu interakciu (pozri časť 4.1), pokiaľ antihypertenzívne účinky nie sú príliš silné, kedy je potrebné zvážiť zníženie dávky jedného alebo oboch liečiv.

Súčasné používanie inhibítorov fosfodiesterázy (napr. sildenafil, tadalafil, vardenafil) zosilňuje účinok izosorbid-dinitrátu na pokles krvného tlaku (pozri časti 4.3 a 4.4). To môže viesť ku kardiovaskulárnym komplikáciám ohrozujúcim život. Pacienti, ktorí užívali inhibítory fosfodiesterázy (napr. sildenafil, tadalafil, vardenafil) nedávno, preto nesmú byť akútne liečení izosorbid-dinitrátom počas nasledujúcich 24 hodín pri sildenafili a vardenafili alebo počas nasledujúcich 48 hodín pri tadalafili.

Použitie izosorbid-dinitrátu s riociguátom, stimulátorom rozpustnej guanylátcyklázy, je kontraindikované (pozri časť 4.3), pretože súčasné užívanie môže spôsobiť hypotenziu.

Pri súčasnom podávaní dihydroergotamínu môže izosorbid-dinitrát zvyšovať jeho plazmatickú hladinu, a tým zosilniť jeho účinok.

Sapropterín (tetrahydrobiopterín, BH4) je kofaktorom syntetázy oxidu dusnatého. Opatrnosť sa odporúča počas súbežného používania lieku obsahujúceho sapropterín so všetkými liekmi, ktoré spôsobujú vazodilatáciu ovplyvnením metabolizmu alebo účinku oxidu dusnatého (NO), vrátane klasických donorov NO (napr. glyceroltrinitrát, izosorbid-dinitrát, izosorbid-mononitrát a iné).

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Reprodukčné štúdie vykonané na potkanoch a králikoch s dávkami až hranične toxickými pre gravidnú samicu nedokázali poškodenie plodu vplyvom izosorbid-dinitrátu. Nie sú však k dispozícii žiadne kontrolované štúdie u gravidných žien.

Pretože výsledky štúdií na zvieratách vždy presne nepredurčujú reakciu u ľudí, izosorbid-dinitrát sa má používať počas gravidity len v prípade, ak je to jednoznačne nevyhnutné a jedine pod priamym a nepretržitým dohľadom lekára.

##### Dojčenie

Dostupné údaje pre určenie rizika pre dieťa, keď sa liek používa počas dojčenia, sú nedostačujúce alebo bez výsledkov. Existujú údaje o tom, že nitráty sú vylučované do materského mlieka a môžu vyvolať methemoglobinémiu u detí. Rozsah vylučovania izosorbid-dinitrátu a jeho metabolitov do mlieka u ľudí sa nestanovil. Preto sa pri podávaní tohto lieku dojčiacim ženám odporúča opatrnosť.

##### Fertilita

Údaje o účinku izosorbid-dinitrátu na fertilitu u ľudí nie sú dostupné.

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Izosorbid-dinitrát môže nepriaznivo ovplyvniť reaktivitu pacienta do takej miery, že jeho schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje môže byť zhoršená. Tento účinok je zvýšený pri súčasnom požívaní alkoholu.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Frekvencie nežiaducich účinkov sú definované nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

Počas podávania izosorbid-dinitrátu sa môžu vyskytnúť nasledujúce nežiaduce účinky:

##### Poruchy nervového systému:

veľmi časté: bolesť hlavy

časté: závrat, ospalosť

##### Poruchy srdca a srdcovej činnosti:

časté: tachykardia

menej časté: zhoršenie angíny pectoris

##### Poruchy ciev:

časté: ortostatická hypotenzia

menej časté: obehový kolaps (niekedy sprevádzaný bradyarytmiou a synkopou)

neznáme: hypotenzia

##### Poruchy gastrointestinálneho traktu:

menej časté: nauzea, vracanie

veľmi zriedkavé: pálenie záhy

##### Poruchy kože a podkožného tkaniva:

menej časté: alergické kožné reakcie (napr. vyrážka), sčervenanie

veľmi zriedkavé: angioedém, Stevensov-Johnsonov syndróm

neznáme: exfoliatívna dermatitída

##### Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:

časté: asténia

V prípade organických nitrátov sa zaznamenal výrazný pokles krvného tlaku vrátane nauzey, vracania, nepokoja, bledosti a výrazného potenia.

V priebehu liečby izosorbid-dinitrátom sa môže dočasne objaviť hypoxémia v dôsledku relatívnej redistribúcie krvi v nedostatočne ventilovaných alveolách. Osobitne u pacientov s koronárnym arteriálnym ochorením to môže viesť k hypoxii myokardu.

##### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.](#)

#### 4.9 Predávkovanie

##### Skúsenosti u zvierat:

U myší sa pozorovala významná letalita ( $LD_{50}$ ) pri jednorazových intravenózných dávkach 33,4 mg/kg.

### Skúsenosti u ľudí:

#### Symptómy:

- Pokles krvného tlaku pod 90 mmHg, bledosť, potenie, nitkovitý pulz, tachykardia, posturálny závrat, bolesti hlavy, asténia, závrat, nauzea, vracanie, hnačka.
- Methemoglobinémia sa zistila u pacientov, ktorí užívali iné organické nitráty. V priebehu biotransformácie izosorbid-mononitrátu sa uvoľňujú nitritové ióny, ktoré môžu indukovať methemoglobinémiu a cyanózu s následnou tachypnoe, úzkosťou, stratou vedomia a zastavením srdca. Nie je možné vylúčiť, že aj predávkovanie izosorbid-dinitrátom môže spôsobiť túto nežiaducu reakciu.
- Pri predávkovaní veľmi vysokými dávkami sa môže zvýšiť intrakraniálny tlak. To môže viesť k cerebrálnym symptómom.

#### *Všeobecné postupy:*

- prerušiť aplikáciu lieku
- všeobecné postupy v prípade hypotenzie spôsobenej nitrátmi:
  - pacient má byť umiestnený do horizontálnej polohy s hlavou nižšie ako nohy
  - treba zabezpečiť inhaláciu kyslíka
  - zvýšiť objem plazmy (i.v. tekutinami)
  - začať protišokovú liečbu (prijat' pacienta na jednotku intenzívnej starostlivosti!).

#### *Špecifické postupy:*

- zvýšenie krvného tlaku, pokiaľ je pacient v ťažkej hypotenzii
- vazopresorické liečivá sa majú používať len u pacientov, ktorí nereagujú na tekutinovú resuscitáciu
- liečba methemoglobinémie:
  - terapia redukciami vitamínom C, metylénovou modrou alebo toluidínovou modrou
  - v prípade potreby podanie kyslíka
  - zaviesť umelú ventiláciu
  - v prípade potreby hemodialýza
- resuscitácia.

V prípade zastavenia dychu a srdca ihneď začať resuscitáciu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: vazodilatancia používané pri ochoreniach srdca

ATC kód : C01DA08

#### Farmakodynamické účinky

Izosorbid-dinitrát spôsobuje relaxáciu hladkej svaloviny ciev a následnú vazodilatáciu.

Spôsobuje relaxáciu periférnych artérií a vén. Dilatácia vén zvýši venóznú náplň a zníži venózný návrat do srdca, a tým zníži náplň komory a tlak na konci diastoly (preload).

Dilatácia artérií a vo vyšších dávkach arteriol znižuje systémový odpor ciev (afterload). To v konečnom dôsledku znižuje prácu srdca.

Účinok na preload a afterload vedie následne k zníženej spotrebe kyslíka myokardom.

Okrem toho spôsobuje izosorbid-dinitrát redistribúciu krvi do subendokardiálnych oblastí srdca, kde je prietok krvi obmedzený arteriosklerotickými léziami. Tento efekt je pravdepodobne zapríčinený selektívnou dilatáciou hlavných koronárnych ciev. Dilatácia kolaterálnych artérií indukovaná nitrátmi zlepšuje perfúziu oblastí za stenózou. Nitráty tiež dilatujú excentrické stenózy, pretože pôsobia proti faktorom vyvolávajúcim konstriktciu hladkých svalov v mieste koronárneho zúženia. Nitráty tiež relaxujú koronárne spazmy.

Ukázalo sa, že nitráty zlepšujú pokojovú aj námahovú hemodynamiku u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním. Na tomto účinku sa podieľa celý rad mechanizmov vrátane zníženia regurgitácie zmenšením dilatácie komôr a zníženia spotreby kyslíka myokardom.

Znížením spotreby kyslíka a zvýšením jeho prívodu sa redukuje oblasť poškodenia myokardu. Preto môže byť izosorbid-dinitrát užitočný u niektorých pacientov s infarktom myokardu.

Ďalšími účinkami lieku sú relaxácia hladkého svalstva bronchov, gastrointestinálneho traktu, žlčových a močových ciest. Dochádza tiež k relaxácii hladkej svaloviny maternice.

#### Mechanizmus účinku

Ako ostatné organické nitráty je aj izosorbid-dinitrát donorom oxidu dusnatého (NO). NO spôsobuje relaxáciu hladkého svalstva ciev stimuláciou guanylylcyklázy a následné zvýšenie intracelulárnej koncentrácie cyklického guanozínmonofosfátu (cGMP). Tým sa stimuluje cGMP-dependentná proteínkináza a tak dochádza k zmene fosforylácie niektorých proteínov v bunke hladkého svalu. To nakoniec vedie k defosforylácii ľahkého reťazca myozínu a ku zníženiu kontraktility.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Izosorbid-dinitrát sa rýchlo vstrebáva sliznicou úst. K nástupu účinku dochádza v priebehu 1 – 2 (- 5) minút, maximálne plazmatické hladiny sa objavujú v priebehu 6 – 10 (- 15) minút. Gastrointestinálna absorpcia je pomalšia. K nástupu účinku dochádza v priebehu 15 – 30 minút, maximálne plazmatické koncentrácie sa objavujú v priebehu 15 minút až 1 – 2 hodín. Efekt prvého prechodu pečeňou je väčší, pokiaľ sa látka podá perorálne. Izosorbid-dinitrát sa metabolizuje na izosorbid-2-mononitrát a izosorbid-5-mononitrát, ktoré majú biologické polčasy 1,5 – 2, resp. 4 – 6 hodín. Obidva metabolity sú farmakologicky aktívne.

Relatívna biologická dostupnosť izosorbid-dinitrátu vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním v porovnaní s tabletami s okamžitým uvoľňovaním sa po perorálnom použití rovná viac ako 80 %.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

#### Akútna toxicita:

Výsledky testov akútnej toxicity neukázali žiadne zvláštne riziko.

#### Chronická toxicita:

Štúdie chronickej toxicity uskutočnené na potkanoch a psoch odhalili toxické účinky, ako sú symptómy centrálného nervového systému a zvýšenie hmotnosti pečene v tých prípadoch, keď sa izosorbid-dinitrát podával vo vysokých dávkach (potkany: 480 mg/kg telesnej hmotnosti denne, psy 90 mg/kg telesnej hmotnosti denne).

#### Reprodukčné štúdie:

V štúdiách na zvieratách neboli pozorované žiadne teratogénne účinky izosorbid-dinitrátu.

#### Mutagenita:

V niekoľkých štúdiách *in vitro* ani *in vivo* sa nepozorovali žiadne mutagénne účinky.

#### Karcinogenita:

Dlhodobé štúdie na potkanoch nepreukázali známky karcinogenity.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Obsah kapsuly:

monohydrát laktózy,

sacharóza,  
kukuričný škrob,  
šlak,  
etylcelulóza,  
mastenec.

Obal kapsuly:

želatína,  
oxid titaničitý (E 171),  
oxid železitý (E 172).

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

5 rokov

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Blister (PP/PP), papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa.

Balenie: 20, 50, 100 kapsúl

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Merus Labs Luxco II S.à r.l.  
208, Val des Bons Malades  
L-2121 Luxembourg  
Luxembursko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

83/0112/87-CS

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 25. februára 1987

Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. decembra 2006

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Február 2024