

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ISOKET

1 mg/ml

injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ampulka Isoketu obsahuje 10 mg izosorbiddinitrátu v 10 ml sterilného izotonického roztoku chloridu sodného.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok

Roztok je číra bezfarebná tekutina bez zápachu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Isoket je indikovaný pri:

- nestabilnej angíne pectoris a vazospastickej forme angíny pectoris
- akútnom infarkte myokardu
- akútnom ľavostrannom srdcovom zlyhaní

Isoket je určený na liečbu dospelých pacientov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávkovanie sa musí prispôbiť potrebám pacienta a klinickým a aktuálne zisteným hemodynamickým parametrom.

Intravenózna aplikácia:

Začiatková dávka je 1 – 2 mg/h. Dávku možno potom upraviť v závislosti od individuálnych potrieb pacienta. Odporúčaná dávka sa pohybuje od 2 do 7 mg/h. Maximálna dávka zvyčajne neprekračuje 8 (-10) mg/h.

U pacientov so srdcovým zlyhaním môže byť nevyhnutné aplikovať vyššie dávky: do 10 mg/h a v ojedinelých prípadoch až do 50 mg/h.

Intrakoronárna aplikácia:

Zvyčajná dávka je 1 mg podaná vo forme bolusovej injekcie pred dilatáciou ciev balónikovým katétrom. Môžu sa podať ďalšie dávky, ktoré neprekročia dávku 5 mg v priebehu 30 minút.

Spôsob podávania

Izosorbiddinitrát sa môže podávať ako intravenózna príroda s vhodným roztokom. Príklady prídavných roztokov pozri v časti 6.6.

Koncentrácia 100 µg/ml (0,01 %):

50 ml lieku Isoket (5 ampuliek po 10 ml) sa doplní na 500 ml.

Koncentrácia 200 µg/ml (0,02 %):

100 ml lieku Isoket (10 ampuliek po 10 ml) sa doplní na 500 ml.

5 ampuliek po 10 ml Isoketu		Isoket	10 ampuliek po 10 ml Isoketu	
Zriedený na 500 ml (100 µg/ml)			Zriedený na 500 ml (200 µg/ml)	
rýchlosť infúzie		Dávkovanie	rýchlosť infúzie	
ml/h	kvapiek/min	mg/h	ml/h	Kvapiek/min
10	3-4	1	5	1-2
20	7	2	10	3
30	10	3	15	5
40	13	4	20	7
50	17	5	25	8
60	20	6	30	10
70	23	7	35	12
80	27	8	40	13
90	30	9	45	15
100	33	10	50	17

1 ml zodpovedá 20 kvapkám

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť izosorbiddinitrátu u detí neboli doteraz stanovené.

4.3 Kontraindikácie

- precitlivenosť na izosorbiddinitrát, iné nitrozlučieniny 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
- závažná hypotenzia (systolický krvný tlak nižší ako 90 mmHg)
- závažná hypovolémia
- počas liečby nitrátmi sa nesmú používať inhibítory fosfodiesterázy (napr. sildenafil, tadalafil, vardenafil) (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, pri zhoršenej funkcii ľavej komory (zlyhanie ľavej komory). Zníženiu systolického krvného tlaku pod 90 mm Hg sa treba vyhýbať.
- pri aortálnej a/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 izosorbiddinitrátom, je potrebné informovať, že nesmú užívať lieky s obsahom inhibítorov fosfodiesterázy (napr. sildenafil, tadalafil, vardenafil). Liečba izosorbiddinitrátom 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 izosorbiddinitrátom sa nesmie používať u pacientov, ktorí nedávno užívali inhibítory fosfodiesterázy (napr. sildenafil, tadalafil, vardenafil) počas 24 hodín (48 hodín pri tadalafile). Pacientov, ktorí boli akútne liečení izosorbiddinitrátom, 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. Izosorbiddinitrát, 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 izosorbiddinitrátom sa má predísť konzumácii alkoholu, pretože môže zosilniť hypotenzívny a vazodilatačný účinok izosorbiddinitrátu (pozri časť 4.5).

Tento liek obsahuje 0,15 mmol (3,54 mg) sodíka v jednom mililitri, čo je potrebné vziať do úvahy u pacientov s kontrolovaným príjmom sodíka.

Tento liek obsahuje 35,4 mg sodíka v jednej ampulke, čo zodpovedá 1,77 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Pretože i.v. roztok izosorbiddinitrátu je presýtený liečivom, môže sa pri použití roztoku v neriedenej forme príležitostne pozorovať jeho vykryštalizovanie. Ak sa zistia kryštály, je bezpečnejšie roztok ďalej nepoužívať, hoci za normálnych podmienok účinnosť nie je narušená.

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 izosorbiddinitrátu. Táto interakcia sa môže vyskytnúť aj v prípade neuroleptík a tricyklických antidepresív.

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

Súčasné používanie inhibítorov fosfodiesterázy (napr. sildenafil, tadalafil, vardenafil) zosilňuje účinok izosorbiddinitrátu na pokles krvného tlaku (pozri časti 4.3 a 4.4). To môže viesť ku kardiovaskulárnym komplikáciám ohrozujúcim život (zvýšené riziko vyvolania záchvatu angíny pectoris). Pacienti, ktorí sú liečení izosorbiddinitrátom, preto nesmú používať inhibítory fosfodiesterázy (napr. sildenafil, tadalafil, vardenafil).

Pacienti, ktorí užívali inhibítory fosfodiesterázy (napr. sildenafil, tadalafil, vardenafil) nedávno, preto nesmú byť akútne liečení izosorbiddinitrátom počas nasledujúcich 24 hodín pri sildenafili a vardenafili alebo počas nasledujúcich 48 hodín pri tadalafili.

Podávanie izosorbiddinitátu s riociguátom, stimulátorom rozpustnej guanylátcyklázy, je kontraindikované (pozri časť 4.3), pretože súčasné používanie môže spôsobiť hypotenziu.

Pri súčasnom podávaní dihydroergotamínu môže izosorbiddinitrát 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, izosorbiddinitrát, izosorbidmononitrát a iné).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Reprodukčné štúdie vykonané na potkanoch a králikoch s dávkami až hranične toxickými pre gravidnú samicu nepreukázali poškodenie plodu v dôsledku podania izosorbiddinitrátu. Nie sú však k dispozícii žiadne kontrolované štúdie u gravidných žien.

Pretože štúdie na zvieratách vždy presne nepredurčujú reakciu u ľudí, izosorbiddinitrát 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 izosorbiddinitrátu a jeho metabolitov do mlieka u ľudí sa nestanovil. Preto sa pri podávaní tohto lieku dojčiacim ženám odporúča opatrnosť.

Fertilita

Údaje o účinku izosorbiddinitrátu na fertilitu u ľudí nie sú dostupné.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Isoket môže nepriaznivo ovplyvniť reaktivitu pacienta do takej miery, že jeho schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje môže byť zhoršená. Tento účinok je zvýšený pri kombinácii s alkoholom.

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 izosorbiddinitrátu 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 izosorbiddinitrátom 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 (LD₅₀) 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.
- Methemoglobinémiu bola zistená u pacientov, ktorí užívali iné organické nitráty. V priebehu biotransformácie izosorbiddinitrátu sa uvoľňujú nitritové ióny, ktoré môžu indukovať methemoglobinémiu a cyanózu s následným tachypnoe, úzkosťou, stratou vedomia a zastavením srdca. Nie je možné vylúčiť, že predávkovanie izosorbiddinitrátom 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
- 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 methemoglobínémie:
 - liečba redukciou vitamínom C, metylénovou modrou alebo toluidínovou modrou
 - v prípade potreby inhalácia kyslíka
 - zaviesť umelú ventiláciu
 - v prípade potreby hemodialýza
- resuscitácia.

V prípade zastavenia dychu a srdca hneď začať resuscitáciu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: vazodilatancia používané pri ochoreniach srdca
ATC kód: C01DA08

Farmakodynamické účinky

Izosorbiddinitrát spôsobuje relaxáciu hladkej svaloviny ciev a následnú vazodilatáciu.

Spôsobuje relaxáciu periférnych artérií i 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 izosorbiddinitrát redistribúciu krvi do subendokardiálnych oblastí srdca, kde je prietok 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 kľudovú i 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 izosorbiddinitrát 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 izosorbiddinitrát donorom oxidu dusnatého (NO). NO spôsobuje relaxáciu hladkého svalstva ciev stimuláciou guanylcyklázy a následné zvýšenie intracelulárnej koncentrácie cyklického guanozínmonofosfátu (cGMP). Tým sa stimuluje cGMP-dependentná proteínkináza a tým dochádza k zmene fosforylácie niektorých proteínov v bunke hladkého svalu. To nakoniec vedie k defosforylácii ľahkého reťazca myozínu a k zníženiu kontraktility.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Izosorbiddinitrát má po i.v. aplikácii eliminačný polčas asi 10 minút. Izosorbiddinitrát je metabolizovaný na izosorbid-2-mononitrát a izosorbid-5-mononitrát, ktoré majú polčas 1,5 – 2 respektíve 4 -6 hodín a sú tiež farmakologicky aktívne.

Biologická dostupnosť

Biologická dostupnosť izosorbiddinitrátu je, rovnako ako u iných i.v. podávaných liekov, 100 %.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita:

Testy akútnej toxicity nepreukázali žiadne zvláštne riziko.

Chronická toxicita:

Štúdie chronickej toxicity uskutočnené na potkanoch a psoch odhalili toxické účinky, ako sú symptómy CNS a zvýšenie hmotnosti pečene v tých prípadoch, kde bol izosorbiddinitrát podávaný 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 izosorbiddinitrátu.

Mutagenita:

V niekoľkých štúdiách *in vitro* ani *in vivo* neboli pozorované žiadne mutagénne účinky izosorbiddinitrátu.

Karcinogenita:

Dlhodobé štúdie na potkanoch nepreukázali známky karcinogenity izosorbiddinitrátu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
voda na injekciu
hydroxid sodný (na úpravu pH)
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH).

6.2 Inkompatibility

Preukázalo sa, že materiály vyrobené z polyetylénu (PE), polypropylénu (PP) alebo polytetrafluóretylénu (PTFE) sú vhodné pre infúziu roztoku izosorbiddinitrátu. Dokázalo sa však, že materiál pre infúziu vyrobený z polyvinylchloridu (PVC) alebo polyuretánu (PU) indukuje stratu liečiva z dôvodu adsorpcie. Ak sa používajú PVC a/alebo PU hadičky, je potrebné sledovať reakciu pacienta na izosorbiddinitrát v prípade, že je potrebná úprava dávkovania.

Roztok izosorbiddinitrátu neobsahuje propylénglykol, etanol ani ióny draslíka.
Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sa jednoznačne odporúčajú.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

Čas použiteľnosti po zriedení:

Zriedený roztok sa musí podať v priebehu 24 hodín.

Konzentrát roztoku je sterilný, ale neobsahuje konzervačné látky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v suchu, pri teplote do 25 °C.

Zriedený roztok: zriedený roztok uchovávať v chladničke, pokiaľ sa nepoužije v priebehu 24 hodín. Z mikrobiologického hľadiska sa liek má použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ a nemajú byť za normálnych okolností dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C, pokiaľ sa rekonštitúcia/riedenie nevykoná za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenená OPC ampulka zo skla typ I, písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľka.

Veľkosť balenia

10 x 10 ml (ampulka)

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Intravenózna/intrakoronárna aplikácia:

Isoket je kompatibilný so všetkými infúznymi roztokmi podávanými v klinickej praxi, ako je napr. fyziologický roztok, 5 – 30 % roztok glukózy, Ringerov roztok, roztoky s obsahom humánneho albumínu.

Intravenózna aplikácia:

Intravenózny izosorbiddinitrát sa používa zriedený, ako aj neriedený vo forme kontinuálnej i.v. infúzie cez automatické infúzne zariadenie alebo neriedený pomocou injekčnej pumpy v nemocnici pri stálej kontrole kardiovaskulárnej funkcie.

Podľa povahy a závažnosti ochorenia sa musia urobiť zvyčajné následné vyšetrenia (príznaky, krvný tlak, srdcový rytmus, moč) pomocou invazívnych hemodynamických vyšetrení.

Intrakoronárna aplikácia:

Intravenózny izosorbiddinitrát sa môže aplikovať injekčne priamo intrakoronárne podľa odporúčanej schémy.

Isoket sa má za aseptických podmienok zriediť hneď po otvorení.

Zriedený roztok sa má ihneď použiť.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

83/0244/80-C/S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30.12.1980

Dátum posledného predĺženia: 23.10.2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

August 2024