

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Изокет 5 mg таблетки
Isoket 5 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 таблетка съдържа 5 mg изосорбиддинитрат (*isosorbide dinitrate*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка
Бели, кръгли, плоски таблетки, с вдлъбнато релефно означение "i 5" от горната страна и "SCHWARZ PHARMA" от долната страна.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Изокет 5 mg таблетки, при сублингвално приложение, е показан за:

- Профилактика и лечение на нестабилна ангина пекторис
- Остър инфаркт на миокарда
- Остра левокамерна недостатъчност

Изокет 5 mg таблетки, при перорално приложение, е показан за:

- Продължително лечение на коронарна болест на сърцето
- Продължително лечение и профилактика на ангина пекторис (дори и след лекуван инфаркт на миокарда)
- Продължително лечение на тежка хронична сърдечна недостатъчност в комбинация със сърдечни гликозиди, диуретици, АСЕ-инхибитори или артериални вазодилататори
- Белодробна хипертония

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Перорално приложение:

- 1 таблетка 3 до 4 пъти дневно без да се съдвква и с достатъчно количество течност при начало на лечението или при продължително лечение с ниски дози изосорбиддинитрат



Сублингвално приложение:

- 1 таблетка сублингвално или букално за лечение на нестабилна ангина пекторис или преди физическо или психическо натоварване, което може да предизвика ангина пекторис.
- Дозата, която се приема след остър миокарден инфаркт или остра левокамерна недостатъчност трябва да бъде определена от лекуващия лекар.

Пациенти в старческа възраст

Няма данни, че е необходимо адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на изосорбиддинитрат при деца все още не е установена.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, към други нитросъединения или към някое от помощните вещества
- Остра циркулаторна недостатъчност (шок, колапс)
- Кардиогенен шок (освен ако не се поддържа задоволително крайно диастолно налягане с помощта на подходящи средства)
- Хипертрофична обструктивна кардиомиопатия
- Констриктивен перикардит
- Сърдечна тампонада
- Тежка хипотония (сistolно кръвно налягане по-ниско от 90 mm Hg)
- Тежка хиповолемия
- По време на лечение с нитрати не трябва да се използват фосфодиестеразни инхибитори (напр. силденафил, варденафил и тадалафил, вижте точки 4.4 и 4.5)
- По време на лечение с нитрати не трябва да се използва риоцигуат, който е стимулатор на разтворимата гуанилат-циклаза (вижте точка 4.5)
- Остра анемия

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Изокет 5 mg таблетки трябва да се използва много внимателно и под лекарски контрол при:

- Ниско диастолно налягане (на пълнене), например при остър инфаркт на миокарда, понижена левокамерна функция (левокамерна недостатъчност). Да се избягва понижаване на систолното кръвно налягане под 90 mm Hg.
- Стеноза на аортна и/или митрална клапа
- Заболявания, свързани с повишено вътречерепно налягане (до момента последващо повишаване на вътречерепното налягане е наблюдавано единствено при i.v. приложение на високи дози глицеролов тринитрат).
- Ортостатична дисфункция на циркулаторната регулация
- Тежко чернодробно заболяване

Наблюдавани са развитие на толеранс (намалена ефикасност) и кръстосан толеранс към други видове лекарства, съдържащи нитрати (намалено действие в случай на предишно лечение с нитрати). За да се избегне намаляване или загуба на действието, трябва да се избягва употребата на високи дози.



Пациенти на поддържащо лечение с изосорбиддинитрат трябва да бъдат предупредени да не приемат продукти, съдържащи фосфодиестеразни инхибитори (напр. силденафил, тадалафил и варденафил). Лечението с изосорбиддинитрат не трябва да се прекъсва, за да се приемат фосфодиестеразни инхибитори (напр. силденафил, варденафил и тадалафил), поради възможно увеличение на риска от поява на пристъп на ангина пекторис (вижте точки 4.3 и 4.5).

Не трябва да се използва изосорбиддинитрат при спешно лечение на пациенти, които са приели фосфодиестеразни инхибитори (напр. силденафил, варденафил и тадалафил) в рамките на 24 часа (48 часа за тадалафил).

Пациенти, които използват изосорбиддинитрат при спешно лечение, трябва да бъдат предупредени да не приемат продукти, съдържащи фосфодиестеразни инхибитори (напр. силденафил, варденафил и тадалафил) (вижте точки 4.3 и 4.5).

Хипоксемия

Трябва да се внимава при пациенти с хипоксемия и вентилационен / перфузионен дисбаланс вследствие на белодробно заболяване или исхемична сърдечна недостатъчност. Като мощен вазодилататор, Изокет 5 mg таблетки може да доведе до повишена перфузия на хиповентилирани участъци, влошаване на вентилационния / перфузионния дисбаланс и по-нататъшно намаляване на парциалното артериално налягане на кислорода.

По време на лечението с Изокет 5 mg таблетки трябва да се избягва употребата на алкохол, тъй като може да усилва хипотензивния и вазодилатиращия му ефект (вижте точка 4.5).

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приемане на лекарствени продукти, понижаващи кръвното налягане, като бета-блокери, калциеви антагонисти, вазодилататори, АСЕ-инхибитори, MAO-инхибитори и др. и/или комбинацията с алкохол може да засили хипотензивното действие на изосорбиддинитрат. Това може да се наблюдава и при невролептици и трициклични антидепресанти.

Съпътстващият прием на Изокет 5 mg таблетки с АСЕ-инхибитори или артериални вазодилататори може да бъде желано взаимодействие (вижте точка 4.1), освен ако антихипертензивните ефекти са прекомерни, като в този случай трябва да се помисли за намаляване на дозата на единия или и на двата лекарствени продукта.

Ефектът на изосорбиддинитрат да понижава кръвното налягане може да бъде потенциран, ако се използва едновременно с фосфодиестеразни инхибитори (напр. силденафил, тадалафил и варденафил), (вижте точки 4.3 и 4.4). Това е възможно да доведе до животозастрашаващи сърдечно-съдови усложнения. Пациенти на лечение с изосорбиддинитрат не трябва да приемат фосфодиестеразни инхибитори (напр. силденафил, тадалафил и варденафил). Пациенти, приемащи фосфодиестеразни инхибитори (напр. силденафил, тадалафил и варденафил) не трябва да бъдат изложени по спешност с Изокет 5 mg таблетки в рамките на следващите 24 часа след прием на силденафил и варденафил или в рамките на следващите 48 часа на тадалафил.



Употребата на изосорбиддинитрат с риоцигуат, който е стимулатор на разтворимата гуанилат-циклаза, е противопоказана (вижте точка 4.3), тъй като едновременното приложение може да доведе до хипотония.

Данните предполагат, че когато изосорбиддинитрат се приема едновременно с дихидроерготамин, това може да повиши кръвните нива на дихидроерготамин и неговия ефект.

Сапроптерин (тетрахидробиоптерин, ВН4) е кофактор на азот-оксид синтетазата. Препоръчва се повишено внимание при едновременна употреба на лекарство, което съдържа сапроптерин с всякакви вещества, които предизвикват вазодилатация чрез въздействие върху метаболизма или действието на азотен оксид (NO), включително класическите NO донори (напр. глицеролов тринитрат (GTN), изосорбиддинитрат (ISDN), изосорбидмононитрат и други).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Няма налични данни за въздействието на изосорбиддинитрат върху фертилитета при хора.

Бременност

Проучванията върху възпроизводството, проведени при плъхове и зайци не доказват увреждащо действие върху зародиша, дължащо се на изосорбиддинитрат. Не са провеждани достатъчно и добре контролирани проучвания при бременни жени. Тъй като проучванията при животни не винаги могат да предскажат отговора при хора, изосорбиддинитрат не трябва да се прилага на бременни жени, освен в случаите на абсолютна необходимост, единствено от лекар и при постоянен контрол.

Кърмене

Няма окончателни или достатъчно данни за определяне на риска при новородени по време на кърмене. Има данни, че нитратите се отделят с майчиното мляко и могат да предизвикат метхемоглобинемия при новородени. Степента на екскретиране на нитроглицерин в майчиното мляко не е определена. Необходимо е да се използва с внимание при кърмещи жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Изокет 5 mg таблетки може да повлияе реакциите на пациента до степен, да наруши способността за шофиране или работа с машини. Този ефект се засилва в комбинация с алкохол.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Честотата на нежеланите лекарствени реакции е определена както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

По време на приложението на изосорбиддинитрат, могат да се наблюдават следните нежелани лекарствени реакции:



Нарушения на нервната система

много чести: главоболие

нечести: замаяност, сънливост

Сърдечни нарушения

чести: тахикардия

нечести: влошена ангина пекторис

Съдови нарушения

чести: ортостатична хипотония

нечести: циркулаторен колапс (понякога последван от брадиаритмия и синкоп)

с неизвестна честота: хипотония

Стомашно-чревни нарушения

нечести: гадене, повръщане

много редки: киселини в стомаха

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

нечести: алергични реакции на кожата (вкл. обрив), зачервяване

много редки: ангиоедем, синдром на Stevens-Johnson

неизвестна честота: екسفолитивен дерматит

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

чести: астения

За органичните нитрати са съобщавани тежки случаи на хипотония, включващи: гадене, повръщане, безпокойство, бледност и обилно изпотяване.

По време на лечението с изосорбиддинитрат може да настъпи временна хипоксемия, дължаща се на преразпределението на кръвния ток в хиповентилираните алвеоларни области. Особено при пациенти с коронарна болест на сърцето, това може да доведе до миокардна хипоксия.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +35928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Наблюдение при животни:

При мишки е наблюдавана значителна смъртност (LD_{50}) при еднократна интравенозна доза до 33,4 mg/kg.



Наблюдение при хора:

Симптоми:

- Спадане на кръвното налягане ≤ 90 mm Hg
- Бледост
- Изпотяване
- Слаб пулс
- Тахикардия
- Световъртеж при изправяне
- Главоболие
- Астения
- Замаяност
- Гадене
- Повръщане
- Диария
- Съобщава се за метхемоглобинемия при пациенти, приемащи други органични нитрати. По време на биотрансформацията на глицерил тринитрат се отделят нитритни йони, които могат да причинят метхемоглобинемия и цианоза с последваща тахипнея, тревожност, загуба на съзнание и спиране на сърдечната дейност. Не може да се изключи възможността предозирането с изосорбиддинитрат да предизвика такава нежелана реакция.
- При много високи дози може да се увеличи вътречерепното налягане. Това може да доведе до церебрални симптоми.

Общи процедури:

- Преустановяване приема на лекарството
- Общи процедури в случай на хипотензия, предизвикана от нитрати:
 - Пациентът трябва да е легнал, като главата е поставена по-ниско, а краката са вдигнати.
 - Подаване на кислород
 - Увеличаване на плазмения обем (i.v. течности)
 - Специфично лечение на шока (приемане на пациента в интензивно отделение)

Специфични процедури:

- Повишаване на кръвното налягане, ако е прекалено ниско
- Трябва да се използват вазоконстриктори само при пациенти, които не отговарят на адекватното обемно заместване.
- Лечение на метхемоглобинемия:
 - Терапия на избор с витамин С, метиленово-синьо или толуидиново-синьо
 - Подаване на кислород (ако е необходимо)
 - Започване на изкуствена вентилация
 - Хемодиализа (ако е необходимо)
- Реанимационни процедури
 - Незабавно предприемете реанимационни действия при поява на респираторен и циркулаторен арест.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства



Фармакотерапевтична група: вазодилатори за лечение на сърдечни заболявания.
АТС код: C01D A 08

Фармакодинамични ефекти

Изосорбиддинитрат води до отпускане на съдовата гладка мускулатура, като по този начин предизвиква вазодилатация.

Изосорбиддинитрат отпуска, както периферните артерии, така и периферните вени. Този ефект спомага за венозното напълване на кръв и намалява връщането на кръвта от вените към сърцето, като по този начин понижава вентрикуларното крайно-диастолно налягане и обема (преднатоварване).

Действието върху артериалните, а при по-високи дози и върху артериоларните съдове, понижава системното васкуларно съпротивление (следнатоварване). Това от своя страна намалява сърдечната работа.

Ефектът върху преднатоварването и следнатоварването води впоследствие до по-ниска кислородна консумация на сърцето.

Освен това, изосорбиддинитрат води до преразпределение на кръвния ток към субендокардните области на сърцето, когато коронарната циркулация е частично намалена от артеросклеротични увреждания. Този ефект най-вероятно се дължи на селективната дилатация на големи коронарни съдове. Предизвиканата от нитрати дилатация на колатералните артерии може да подобри перфузията на постстенотичния миокард. Нитратите разширяват също и ексцентричните стенози, тъй като те могат да противодействат на възможни констриктивни фактори, действащи върху гладката мускулатура на мястото на коронарното стеснение. Нещо повече, коронарният спазъм може да се намали с помощта на нитрати.

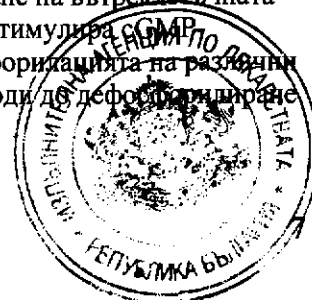
Нитратите подобряват хемодинамиката при покой и работа при пациенти, страдащи от конгестивна сърдечна недостатъчност. Този благоприятен ефект обхваща няколко механизма, в това число подобряване на клапната регургитация (дължаща се на намалена камерна дилатация) и понижаването на миокардната кислородна нужда.

С намаляването на кислородните нужди и увеличеното снабдяване с кислород се намалява областта на миокардно увреждане. Следователно, изосорбиддинитрат може да е полезен при определени пациенти с прекаран инфаркт на миокарда.

Ефектите върху други системи и органи включва бронходилатация, релаксация на мускулите на стомашно-чревния тракт, жлъчните и пикочни канали. Има данни за отпускане на гладката мускулатура на матката.

Механизъм на действие:

Подобно на всички органични нитрати, изосорбиддинитрат действа като донор на азотен оксид (NO). Азотният оксид предизвиква отпускане на гладката мускулатура на съдовете чрез стимулацията на гуанилил циклаза и последващото повишаване на вътреклетъчната концентрация на цикличния гуанозин монофосфат (сGMP). Това стимулира сGMP зависимата протеин киназа, с последващо въздействие върху фосфорилацията на различни протеини в клетките на гладките мускули. Това в крайна сметка води до дефосфорилиране на леката верига на миозина и понижаване на контрактилитета.



5.2 Фармакокинетични свойства

Изокет 5 mg таблетки, сублингвално приложение

Изосорбиддинитратът се абсорбира бързо през устната лигавица - начало на действие след 1-2 (-5) минути, максимални плазмени нива се достигат за 6-10 (-15) минути.

Стомашно-чревната абсорбция е бавна - начало на действие след 15-30 минути, максималните плазмени нива се достигат за 15 минути до 1-2 часа. Ефектът на първо преминаване е по-висок при перорално приложение. Изосорбиддинитратът се метаболизира до изосорбид-2-мононитрат и изосорбид-5-мононитрат съответно с полуживот от 1,5 до 2 и 4 до 6 часа. И двата метаболита са фармакологично активни.

Изокет 5 mg таблетки, перорално приложение

Абсолютната бионаличност на непромененото активно вещество представлява 20-30% след перорално приложение и 60% след сублингвално приложение. Съответните метаболити изосорбид-2-мононитрат и изосорбид-5-мононитрат са хемодинамично ефективни и аналогични на изосорбиддинитрат.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност:

Изследванията за остра токсичност не показват никакви особени рискове.

Хронична токсичност:

Изследванията за хронична токсичност, проведени при плъхове и кучета показват токсични ефекти като ЦНС симптоми и увеличаване на масата на черния дроб, когато изосорбиддинитрат се приема в дози по-високи съответно от 480 и 90 mg/kg телесно тегло за ден.

Репродуктивни изследвания:

Няма данни от изпитванията при животни, предполагащи тератогенен ефект на изосорбиддинитрат.

Мутагенност:

Няма данни за мутагенност от изследвания, проведени, както *in vitro*, така и *in vivo*.

Канцерогенност:

Проведените продължителни изпитвания при плъхове не дават доказателство за канцерогенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат; микрокристална целулоза; картофено нишесте; талк; силициев диоксид, колоиден безводен; алуминиев стеарат.

6.2 Несъвместимости

Няма проявена несъвместимост до момента.



6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Полипропилен/алуминиеви блистери или полипропиленови моноблистери.

Опаковки, съдържащи 60 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merus Labs Luxco II S.à.R.L.
208, Val des Bons Malades
L-2121 Luxembourg
Люксембург

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20000344

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 08 юни 2000 г.
Дата на последно подновяване: 11 ноември 2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Декември, 2022 г.

