

Кратка характеристика на продукта

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № <u>20000344</u>
Разрешение № <u>3675</u> / 28. 05. 2010
Одобрение №

1. Наименование на лекарствения продукт

Isoket ®5
Изокет 5

2. Качествен и количествен състав

1 таблетка Isoket ®5/Изокет 5 съдържа:
5 mg isosorbide dinitrate (INN)

3. Лекарствена форма

Таблетка за перорална и сублингвална употреба

4. Клинични особености

4.1. Терапевтични показания

Isoket®5 – за поставяне под езика

- Лечение на остра ангина пекторис
- Профилактика на остра ангина пекторис
- Остър инфаркт на миокарда
- Остра левокамерна недостатъчност

Isoket®5 - при перорално приложение

- Продължително лечение на коронарно артериално заболяване
- 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

В случай че не е предписано друго:

Isoket®5

Перорално: една таблетка 3 до 4 пъти дневно без да се съвква с достатъчно количество вода при начална или продължителна ниско-дозова терапия с isosorbide dinitrate



Сублингвално: една таблетка сублингвално или букално за лечение на остра ангина пекторис или преди физическо или психологическо натоварване, което може да предизвика ангина пекторис

Дозата, която се приема след остър миокарден инфаркт или остра левокамерна слабост, трябва да бъде преценена от лекуващия лекар.

Няма доказателства, че е необходимо допълнително титриране на дозата при пациенти в напреднала възраст.

Не е установена ефикасността и безопасността на Isoket 5 при деца.

4.3. Противопоказания

Isoket® 5 не трябва да се прилага при:

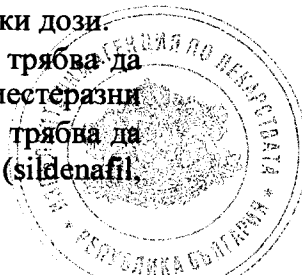
- Свръхчувствителност към изосорбид динитрат, други нитро-съединения или помощни съставки
- Остра циркулаторна недостатъчност (шок, колапс)
- Кардиогенен шок (освен ако не се поддържа задоволително крайно диастолично налягане с помощта на подходящи средства)
- Хипертрофична обструктивна кардиомиопатия
- Констриктивен перикардит
- Сърдечна тампонада
- Тежка хипотония (систолично кръвно налягане по-ниско от 90 mmHg)
- По време на нитратна терапия, фосфодиестеразни инхибитори (sildenafil, tadalafil и vardenafil) не трябва да бъдат използвани, (виж секцията взаимодействия с други медикаменти или други форми на взаимодействие)

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Isoket®5 трябва да се използва много внимателно и само под лекарски контрол при:

- Ниско диастолично налягане (на пълнене), например при остър инфаркт на миокарда, понижена левокамерна функция (левокамерна недостатъчност)
- Стеноза на аортата и/или митрална стеноза
- Заболявания свързани с повишено вътречерепно налягане
- Тенденция към ортостатично нарушаване на циркулаторната регулация

Описани са развитие на толеранс (намаление на ефикасността), както и кръстосан толеранс към други нитрати (намаление на ефекта в случай на първоначална терапия с други нитрати). За да се профилактира намаление или загуба на действието трябва да се избягват продължително време високи дози. Пациенти, които са подложени на поддържащо лечение с Isoket®5 трябва да бъдат информирани, че те не трябва да използват фосфодиестеразни инхибитори (sildenafil, tadalafil и vardenafil). Терапията с Isoket®5 не трябва да бъде прекъсвана, за да се приемат фосфодиестеразни инхибитори (sildenafil,



tadalafil и vardenafil), защото рискът от провокиране на пристъп на ангина пекторис може да бъде увеличен (виж секцията взаимодействие с други медикаменти или други форми на взаимодействие).

Поради съдържанието на лактоза, пациенти с редки наследствени нарушения като непоносимост към галактоза, дефицит на Lapp лактоза или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат Изокет 5.

4.5. Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие

Едновременното приемане с лекарствени продукти, понижаващи кръвното налягане, като бета-блокери, калциеви антагонисти, вазодилататори и др. и/или комбинацията с алкохол може да засили хипотензивното действие на Изокет 5.

Това също може да се прояви и при невролептици и трициклични антидепресанти. Хипотензивното действие на Изокет 5 може да се засили от фосфодиестеразни 5 инхибитори, като sildenafil, tadalafil и vardenafil, които се прилагат при еректилна дисфункция (виж специални предупреждения и противопоказания). Това може да доведе до живота-застрашаващи сърдечно-съдови усложнения. Пациенти, които са на терапия с Изокет 5 не трябва да приемат фосфодиестеразни инхибитори (sildenafil, tadalafil и vardenafil).

Налице са доклади, че при едновременно предписване на Изокет 5 може да повиши серумното ниво на дихидроерготамин и неговото хипертензивно действие.

4.6. Бременност и кърмене

Изследванията на възпроизводството, проведени с плъхове и зайци, при дози до нивото на майчината токсичност, не показаха никакви доказателства за увреждане на зародиша, дължащи се на изосорбид динитрат. Въпреки това, не са проведени подобни и надеждно контролирани изследвания с бременни жени.

Тъй като изследванията и опитите с животни не винаги са показателни за реакцията при човека, по време на бременност, Изокет 5 следва да се прилага само при строго дефинирана необходимост и по изрично указание от лекар.

Не е известно дали изосорбид динитрат се отделя с кърмата. Тъй като много лекарства се отделят с кърмата, трябва да се внимава при даването на Изокет 5 на жени-кърмачки.

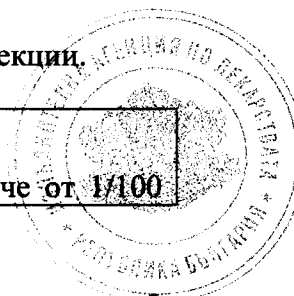
4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Изокет 5 може да повлияе върху реакциите на пациента до такава степен, че нейната/неговата способност за шофиране или работа с машини да бъде нарушена. Този ефект се засилва в комбинация с алкохол.

4.8. Нежелани реакции

Както всички медикаменти Изокет 5 mg би могъл да има нежелани реакции. Следната спецификация се използва в листата на нежелани реакции:

Много чести: Повече от 1/10 лекувани пациента	Чести: По-малко от 1/10, но повече от 1/100
---	---



	лекувани пациента
<u>Нечести:</u> По-малко от 1/100, но повече от 1/1000 лекувани пациента	<u>Редки :</u> По-малко от 1/1000, но повече от 1/10 000 лекувани пациенти
<u>Много редки:</u> По-малко от един на 10 000 лекувани пациента, включително и отделни случаи	

Сърдечни смущения: чести: рефлекторна тахикардия, нечести: засилване на симптомите на ангина пекторис.

Гастро-интестинални смущения: нечести: гадене, повръщане, много редки: киселини.

Общи смущения и свързани с мястото на приложение: чести: чувство на слабост, парене на езика на мястото на приложение.

Разстройство на нервната система: много чести: главоболие, чести: леко чувство на тежест в главата, замаяност, сънливост.

Кожни и подкожни тъканни смущения: нечести: алергични кожни реакции (обрив), зачервяване, много рядко: ангиоедем, синдром на Стивънс-Джонсън, в единични случаи: екسفолитивен дерматит

Съдови смущения: чести: хипотония при изправяне, нечести: колапс (понякога съпроводениот брадиаритмия и синкоп)

Тежки хипотензивни реакции са докладвани от органични нитрати и включват гадене, повръщане, неспокойство, бледност и обилно изпотяване.

По време на лечението с Изокет може да настъпи временна хипоксемия поради относително преразпределение на кръвния ток в хиповентилираните алвеоларни области. В частност, при пациенти с коронарно артериално заболяване, това може да доведе до миокардна хипоксия.

4.9. Свърхдозиране

При хора:

Симптоми:

- Спадане на кръвното налягане ≤ 90 mmHg
- Бледност
- Изпотяване
- Слаб пулс
- Тахикардия
- Световъртеж при прав стоеж
- Главоболие
- Отпадналост
- Замаяност
- Гадене
- Повръщане
- Диария
- Съобщава се за метхемоглобинемия при пациенти, приемащи други органични нитрати. По време на биотрансформацията на изосорбид



мононитрат се отделят нитритни йони, които могат да причинят метхемоглобинемия и цианоза с последваща тахипнея, подтиснатост, загуба на съзнание и спиране на сърдечната дейност. Не може да се изключи възможността голяма доза от изосорбид динитрат да предизвика такава нежелана реакция.

- При много високи дози може да се увеличи вътречерепното налягане. Това може да доведе до церебрални симптоми.

Обща процедура:

- Спиране приема на лекарството
- Общи начини на процедиране в случай на хипотония, предизвикана от нитрати
 - Пациентът трябва да се държи в хоризонтално положение, като главата е поставена по-ниско, а краката са повдигнати
 - Даване на кислород
 - Увеличаване обема на плазмата
 - Специфично лечение на шока (приемане на пациента в интензивно отделение!)

Специална процедура:

- Повишаване на кръвното налягане, ако е прекалено ниско
Допълнително приложение на симпатикомиметик, например норепинефрин или друг вазоконстриктор. Приложението на епинефрин в този случай може по-скоро да навреди.
- Лечение на метхемоглобинемия
 - Редукционна терапия при възможност по избор с витамин С, метиленово-синьо или толуидиново-синьо
 - Подаване на кислород (ако е необходимо)
 - Започване на изкуствено вентилиране
 - Хемодиализата не е ефективна при отстраняване на isosorbide dinitrate от тялото
- Реанимационни мерки
При поява симптоми на респираторен и циркулаторен арест, незабавно предприемете реанимационни мерки.

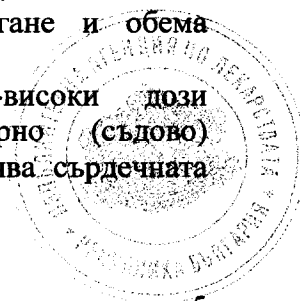
5. Фармакологични свойства

5.1. Фармакодинамични свойства

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

Както периферните артерии, така и периферните вени се разширяват от изосорбид динитрата. Този последен ефект спомага за венозното напълване на кръв и понижава връщането на кръвта от вените към сърцето, като по този начин понижава вентрикуларното крайно-диастолично налягане и обема (преднатоварването).

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



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

Освен това, изосорбид динитрат причинява преразпределение на кръвния ток към субендокардиалните области на сърцето, когато коронарната циркулация е частично намалена от артеросклеротични увреждания. Този последен ефект най-вероятно се дължи на селективната дилатация на големите коронарни съдове. Предизвиканата от нитрати дилатация на колатералните артерии може да подобри перфузията на постстенотичния миокард. Нитратите също така разширяват ексцентрични стенози, тъй като те могат да противодействат на възможни констриктивни фактори, въздействащи върху гладката мускулатура на мястото на коронарното стеснение. Нещо повече, коронарните спазми могат да бъдат отстранени с помощта на нитрати.

Оказва се, че нитратите подобряват състоянието на хемодинамиката при пациенти, страдащи от конгестивна сърдечна недостатъчност. Този благоприятен ефект обхваща няколко механизма, в това число подобряване на валвуларната регургитация (дължаща се на намалена вентрикуларна дилатация) и понижаването на миокардната кислородна нужда.

С подобряване на кислородните нужди и увеличеното снабдяване с кислород се намалява областта на миокардно увреждане. Следователно, изосорбид динитрат може да бъде полезен при определени пациенти с прекаран инфаркт на миокарда.

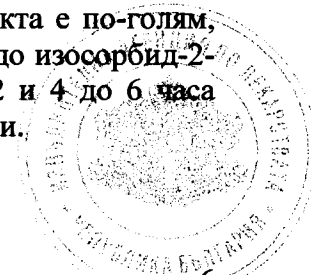
Влиянието върху други системи и органи включва бронходилатация, релаксация на мускулите на стомашно-чревния тракт, жлъчните и пикочни канали. Налице са също така и данни за отпускане на гладката мускулатура на матката.

Механизъм на действие:

Подобно на всички органични нитрати, изосорбид динитрат действа като донор на азотен оксид (NO). Азотният окис предизвиква отпускане на гладката мускулатура на съдовете чрез стимулацията на гуанилил циклаза и последващото повишаване на вътреклетъчната концентрация на цикличния гуанозин монофосфат (cGMP). По този начин се стимулира белтъчната киназа, която е зависима от цикличния гуанозин монофосфат (cGMP) с последващо променяне на фосфорилацията на различни протеини в клетките на гладкия мускул. Това в крайна сметка води до дефосфорилиране на леката верига на миозина и понижаване на контрактилитета.

5.2. Фармакокинетични свойства

Изосорбид динитратът се абсорбира бързо през устната лигавица. Начало на действието 1-2 (-5) минути, максималните нива в плазмата се достигат на 6-10 /-15/ мин. Стомашно-чревната абсорбция се осъществява по-бавно. Началото на действието е между 15 и 30 минута, максимални нива в плазмата се наблюдават в рамките на 15 минути до 1-2 часа. First pass ефекта е по-голям, когато приемът е орално. Изосорбид динитрат се метаболизира до изосорбид-2-мононитрат и изосорбид-5-мононитрат съответно с от 1,5 до 2 и 4 до 6 часа краен полуживот. И двата метаболита са фармакологично активни.



Бионаличност

Isoket (таблетка с бързо освобождаване)

Абсолютната бионаличност на непроменените активни субстанции след перорално приложение е 20 –30 %, а при сублингвално 60 %. Всъщност, образуваните метаболити изосорбид-2-мононитрат и изосорбид-5-мононитрат – хемодинамично ефективни са аналогични на изосорбид динитрат

5.3. Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност:

Изследванията за остра токсичност не показаха никакви особени рискове.

Хронична токсичност:

Изследванията за хронична токсичност, проведени с плъхове и кучета показаха токсични реакции като ЦНС симптоми и увеличаване на масата на черния дроб тогава, когато изосорбид динитрат се приема в дози по-високи от 480 и 90 мг/кг телесно тегло/ден.

Изследвания върху възпроизводството:

По време на изследванията, проведени с животни не бяха открити данни предполагащи тератогенен ефект на изосорбид динитрат.

Мутагенност:

От няколкото изследвания, проведени както *in vitro* така и *in vivo* не бяха открити доказателства за мутагенна реакция.

Канцерогенност:

Проведените продължителни изследвания с плъхове не откриха доказателства за канцерогенност.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Isoket® 5 таблетки:

Lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, potato starch, talk, silicon, colloidal anhydrous, aluminium stearate

6.2. Несъвместимости

До този момент няма доказана несъвместимости.

6.3. Срок на годност

За климатична зона I (в която е България) срокът на годност е 5 (пет) години от датата на производство.

Препаратът да не се използва след изтичане срока на годност.

6.4. Специални указания за съхранение

Няма.

6.5. Вид и съдържание на първичната опаковка



Полипропиленови моноблистери.; 60 таблетки

6.6. Инструкции за употреба/манипулиране
Няма.

7. Притежател на разрешението за употреба
UCB Pharma GmbH
Alfred-Nobel-Str.10
40789-Monheim, Germany

8. Номер на разрешението за употреба
20000344

9. Дата на първото разрешение за употреба
08.06.2000 г.

10. Дата на /частична/преработка на текста:
Април 2010 г.

