

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Isoket 1 mg/ml infuzní roztok
(ampule)

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml infuzního roztoku obsahuje isosorbidi dinitras 1 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: chlorid sodný.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok
Popis přípravku: čirý, bezbarvý roztok bez zápachu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- nestabilní angina pectoris a vazospastická forma anginy pectoris
- akutní infarkt myokardu
- akutní levostranné srdeční selhání.

Přípravky jsou určeny k léčbě dospělých pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávka musí být přizpůsobena klinickým a hemodynamickým parametrům, jež byly pacientovi naměřeny.

Intravenózní podání

Počáteční dávka v nemocničních podmínkách je 1–2 mg/hod. Dávka může být dále upravena v závislosti na klinickém stavu pacienta. Obvykle se nepřekračuje maximální dávka 8–10 mg/hod.

U pacientů se srdečním selháním může být nezbytné aplikovat vyšší dávky: do 10 mg/hod a v ojedinělých případech i 50 mg/hod. Střední používaná dávka je 7,5 mg/hod.

Isoket 1 mg/ml infuzní roztok se používá v nemocnicích za stálé kontroly oběhových funkcí a to jak zředěný, tak i neředěný ve formě dlouhodobé i.v. infuze přes automatické infuzní zařízení. Dle povahy a závažnosti onemocnění se během léčby doporučuje kontrola krevního tlaku, monitorování srdeční frekvence, měření diurézy pomocí invazivních hemodynamických měření.

Isoket 1 mg/ml infuzní roztok musí být ředěn za aseptických podmínek bezprostředně po otevření. Zředěný roztok musí být použit neprodleně.

Intrakoronární podání

Obvyklá dávka je 1 mg podaná jako bolus injekce před dilatací koronárních cév balonkovým katetrem. Další dávky při nepřekročení 5 mg se podávají během 30 minut.

Použití zředěného roztoku

Isoket 1 mg/ml infuzní roztok se podává intravenózně ve směsi s vhodnými roztoky (viz bod 6.6).

Koncentrace 100 µg/ml (0,01%): 50 ml roztoku Isoket 1 mg/ml infuzní roztok (5 ampulek po 10 ml) se doplní na 500 ml.

Koncentrace 200 µg/ml (0,02%): 100 ml roztoku Isoket 1 mg/ml infuzní roztok (10 ampulek po 10 ml) se doplní na 500 ml.

5 ampulek po 10 ml Isoket 1 mg/ml infuzní roztok zředěný na 500 ml (100 µg/ml)		ISOKET	10 ampulek po 10 ml Isoket 1 mg/ml infuzní roztok zředěný na 500 ml (200 µg/ml)	
rychlost infuze		dávkování	rychlost infuze	
ml/hod	kapek/min	mg/hod	ml/hod	kapek/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 odpovídá 20 kapkám

Použití neředěného roztoku

Isoket 1 mg/ml infuzní roztok je možné podávat také neředěný perfusorem. 1 ml tohoto roztoku obsahuje 1 mg isosorbid-dinitrátu.

V závislosti na klinickém obrazu, hemodynamických parametrech a EKG je možno podávat přípravek 3 i více dní.

Zvláštní skupiny pacientů

• *Starší pacienti*

Nejsou k dispozici žádné údaje, že u starších pacientů je třeba úprava dávkování.

• *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost isosorbid-dinitrátu u dětí nebyla ještě stanovena.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku, jiné nitro-sloučeniny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- akutní oběhové selhání (šok, kolaps)
- kardiogenní šok, pokud není vhodným způsobem zajištěn dostatečně vysoký konečný diastolický tlak v levé srdeční komoře
- hypertrofická obstrukční kardiomyopatie
- konstriktivní perikarditida
- srdeční tamponáda
- závažná hypotenze (systolický krevní tlak nižší než 90 mm Hg)
- závažná hypovolemie
- v průběhu léčby nitráty se nesmí používat inhibitory fosfodiesterázy (např. sildenafil, tadalafil, vardenafil) (viz body 4.4 a 4.5)
- v průběhu léčby nitráty se nesmí používat riocigvát, stimulator rozpustné guanylatcyklázy, (viz bod 4.5)

- závažná anemie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek může být podáván jen po pečlivém zvážení poměru rizika ku prospěchu léčby a za zvlášť pečlivé lékařské kontroly při:

- nízkém plicním tlaku, např. při akutním infarktu myokardu, poškozené funkci levé komory (selhání levé komory). Je nutno zabránit poklesu systolického krevního tlaku pod 90 mm Hg.
- aortální a/nebo mitrální stenóze
- onemocněních, která jsou provázána zvýšeným intrakraniálním tlakem (i když dosud byl další vzestup intrakraniálního tlaku pozorován jen při vysoké i.v. dávce glyceroltrinitrátu)
- ortostatické dysfunkci
- těžké poruše funkce jater
- glaukomu (nebezpečí zvýšení nitroočního tlaku).

Byl popsán rozvoj tolerance (snížení účinnosti) a zkřížené tolerance k ostatním nitrátům (snížení účinku v případě, že pacient v minulosti užíval jiný lék ze skupiny nitrátů). Ke snížení či vyloučení vzniku tolerance by se neměl lék podávat kontinuálně ve vysokých dávkách.

Akutní léčba roztokem isosorbid-dinitrátu nesmí být použita u pacientů, kteří v uplynulých 24 hodinách (v případě tadalafilu 48 hodinách) užili přípravek obsahující inhibitory fosfodiesterázy (např. sildenafil, tadalafil, vardenafil).

Pacienti akutně léčení roztokem isosorbid-dinitrátu musí být varováni před užitím přípravků obsahujících inhibitory fosfodiesterázy, např. sildenafil, tadalafil, vardenafil (viz body 4.3 a 4.5).

Hypoxemie

Pozornost má být věnována pacientům s hypoxemií a ventilačně/perfúzní nerovnováhou v důsledku plicního onemocnění nebo ischemického srdečního selhání. Isosorbid-dinitrát jako silný vazodilatátor mohl zvýšit perfúzi málo ventilovaných oblastí, zhoršit ventilačně/perfúzní nerovnováhu a dále snížit parciální tlak kyslíku.

Během léčby isosorbid-dinitrátem je nutné se vyvarovat alkoholu, jelikož může zesilovat hypotenzní účinek isosorbid-dinitrátu (viz bod 4.5).

Roztok isosorbid-dinitrátu obsahuje 0,15 mmol (3,54 mg) sodíku v 1 ml roztoku. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

Vzhledem k tomu, že 0,1% roztok isosorbid-dinitrátu je přesycený roztok, při podání v neředěné formě mohou být pozorovány usazeniny krystalů. Jestliže se krystaly objeví, je bezpečnější roztok nepoužít, i když za normálních podmínek není účinnost poškozena.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné podávání léků snižujících krevní tlak, např. beta-blokátorů, blokátorů vápníkového kanálu, vazodilatancií, ACE inhibitorů apod. a/nebo alkoholu může zesílit hypotenzní účinek isosorbid-dinitrátu. To může také nastat v případě neuroleptik a tricyklických antidepresiv a inhibitorů monoaminoxidázy.

Současné podávání isosorbid-dinitrátu s ACE inhibitory nebo vazodilatancií může být žádoucí interakcí (viz bod 4.1), pokud nejsou antihypertenzní účinky příliš silné. V takovém případě zvažte snížení dávky jednoho nebo obou léků.

Také inhibitory fosfodiesterázy (sildenafil, tadalafil, vardenafil) zvyšují hypotenzní účinek isosorbid-dinitrátu (viz body 4.3 a 4.4). To může vést k život ohrožujícím kardiovaskulárním komplikacím. Pacientům léčeným isosorbid-dinitrátem proto nesmí být podávány inhibitory fosfodiesterázy (např. sildenafil, tadalafil, vardenafil).

Podávání isosorbid-dinitrátu s riocigvátém, stimulator rozpustné guanylátcyklázy, je kontraindikováno (viz bod 4.3), protože současné používání může způsobit hypotenzi.

Pacienti, kteří nedávno užili inhibitory fosfodiesterázy (např. sildenafil, tadalafil, vardenafil), nesmí být akutně léčeni isosorbid-dinitrátem během následujících 24 hodin po užití sildenafilu a vardenafilu a 48 hodin po užití tadalafilu.

Isosorbid-dinitrát může při současném podávání dihydroergotaminu zvyšovat jeho plazmatickou hladinu v krvi a tím zesílit jeho účinek.

Sapropterin (tetrahydrobiopterin, BH4) je kofaktorem syntetázy oxidu dusnatého. Je třeba zvýšená opatrnost při současném používání léků obsahujících sapropterin se všemi jinými léky, které způsobují vazodilataci mechanismem narušujícím metabolismus nebo účinky oxidu dusnatého (NO), včetně klasických donorů NO (např. glyceroltrinitrát, isosorbid-dinitrát, isosorbid-mononitrát apod.).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Reprodukční studie prováděné u potkanů a králíků v dávkách až k maternální toxicitě nepřinesly důkaz škodlivosti isosorbid-dinitrátu pro plod. Nicméně nejsou k dispozici odpovídající a dobře kontrolované studie u těhotných žen. Protože ze studií u zvířat nelze vždy předpovídat odpověď u člověka, isosorbid-dinitrát smí být v těhotenství používán jen v nezbytném případě a jen pod nepřetržitým dohledem lékaře.

Kojení

Z dostupných údajů nelze určit riziko pro dítě při použití při kojení. Jsou k dispozici údaje o tom, že nitráty se vylučují do lidského mateřského mléka a mohou způsobit methemoglobinemii u kojenců. Rozsah exkrece isosorbid-dinitrátu a jeho metabolitů do mateřského mléka nebyl stanoven. Proto je třeba opatrnosti, pokud je isosorbid-dinitrát podáván kojícím ženám.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku isosorbid-dinitrátu na fertilitu u člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Isosorbid-dinitrát může ovlivňovat reaktivitu pacienta/pacientky v takové míře, že jeho/její schopnost řídit vozidla a obsluhovat stroje může být zhoršená. Tento účinek se zvyšuje při současném požívání alkoholu.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou podle frekvence výskytu rozděleny dle následujícího pravidla: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Během podávání isosorbid-dinitrátu byly pozorovány následující nežádoucí účinky:

Poruchy nervového systému:

velmi časté: bolest hlavy

časté: závrať, somnolence.

Srdeční poruchy:

časté: tachykardie

méně časté: zhoršení anginy pectoris.

Cévní poruchy:

časté: ortostatická hypotenze

méně časté: oběhové selhání (někdy provázené bradyarytmií a synkopami)
není známo: hypotenze.

Gastrointestinální poruchy:

méně časté: nauzea, zvracení
velmi vzácné: pálení žáhy.

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

méně časté: alergické kožní reakce (např. vyrážka), flush
velmi vzácné: angioedém, Stevens-Johnsonův syndrom
není známo: exfoliativní dermatitida.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

časté: astenie.

Závažné hypotenzní reakce, včetně nauzey, zvracení, neklidu, zsinlosti a excesivní perspirace, byly hlášeny při používání organických nitrátů.

V průběhu léčby isosorbid-dinitrátem se může vyskytnout dočasná hypoxemie způsobená relativní redistribucí krve do hypoventilovaných plicních oddílů a zejména u pacientů s ischemickou chorobou srdeční to může vést k myokardiální hypoxii.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Zkušenosti u zvířat:

U myši byla pozorována významná letalita (LD₅₀) při jednorázové intravenózní dávce 33,4 mg/kg.

Zkušenosti u člověka:

Symptomy:

- Pokles krevního tlaku (≤ 90 mm Hg), zsinlost, pocení, slabý puls, tachykardie, posturální závrať, bolest hlavy, astenie, točení hlavy, nauzea, zvracení, průjem.
- U pacientů, kterým byly podány jiné organické nitráty, byla hlášena methemoglobinemie. Během biotransformace isosorbid-dinitrátu se uvolňují nitritové ionty, které mohou indukovat methemoglobinemii a cyanózu s následnou tachypnoe, anxiétou, ztrátou vědomí a zástavou srdce. Nelze vyloučit, že předávkování isosorbid-dinitrátem může způsobit tuto nežádoucí reakci.
- Při velmi vysokých dávkách může být zvýšen intrakraniální tlak. To může vést k cerebrálním symptomům.

Obecné postupy:

- přerušení podávání léku
- obecné postupy v případě hypotenze způsobené nitráty
 - o pacient se uloží s hlavou níže než tělo a se zvednutýma nohama
 - o podání kyslíku
 - o zvýšení objemu plazmy (i.v. tekutiny)
 - o specifická léčba šoku (přijetí pacienta na jednotku intenzivní péče!).

Zvláštní postupy:

- zvýšení krevního tlaku, pokud je velmi nízký
- vazopresory by měly být použity jen u pacientů, kteří neodpovídají na adekvátní resuscitaci tekutinami

- léčba methemoglobinemie
 - o volba redukční terapie s vitaminem C, methylenovou modří nebo toluidinovou modří
 - o podání kyslíku (pokud je nezbytné)
 - o zavedení umělé ventilace
 - o hemodialýza (pokud je nezbytné)
- resuscitace.

V případě známek respirační a cirkulační zástavy se resuscitace zahájí ihned.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Vazodilatancia používaná u onemocnění srdce, ATC kód: C01D A08

Isosorbid-dinitrát vyvolává relaxaci hladkých svalů cév, čímž navozuje vazodilataci.

Isosorbid-dinitrát způsobuje relaxaci tepen i žil. Dochází ke snížení žilního návratu a zvýšení žilní naplně, čímž se snižuje ventrikulární tlak na konci diastoly a objem (preload).

Účinek na arterie, a ve vyšších dávkách na arterioly, vede ke snížení systémové cévní rezistence (afterload). To vede ke snížení srdeční práce.

Účinek na preload i afterload následně vede k poklesu spotřeby kyslíku v srdci.

Kromě toho isosorbid-dinitrát způsobuje redistribuci průtoku krve směrem do subendokardiálních oblastí srdce, je-li koronární oběh částečně omezen arteriosklerotickými lézemi. Tento poslední účinek je pravděpodobně dán selektivní dilatací velkých koronárních cév. Nitráty navozená dilatace kolaterálních tepen může zlepšit perfuzi poststenotického myokardu. Nitráty také dilatují excentrické stenózy, protože působí proti vlivu možných konstričních faktorů působících na reziduální oblouk poddajného hladkého svalstva v místě stenózy koronární tepny. Nitráty mohou také uvolnit spasmy koronárních tepen.

Bylo prokázáno, že nitráty u pacientů trpících městnavým srdečním selháním zlepšují hemodynamiku v klidu i při zátěži. Do tohoto prospěšného účinku je zapojeno několik mechanismů, včetně zlepšení valvulární regurgitace (díky zmenšení dilatace komor) a snížení potřeby kyslíku v myokardu.

Snížením potřeby kyslíku a zvýšením jeho dodávky se zmenšuje oblast poškození myokardu. Proto může být isosorbid-dinitrát prospěšný u některých pacientů po infarktu myokardu.

Účinky na jiné orgánové systémy zahrnují relaxaci bronchiálních svalů, svalů gastrointestinálního, biliárního a močového traktu. Hlášena je také relaxace hladkých svalů dělohy.

Mechanismus účinku

Podobně jako všechny organické nitráty je isosorbid-dinitrát donorem oxidu dusnatého (NO). NO způsobuje relaxaci hladkého svalstva stimulací guanylylcyklázy a následně zvýšením intracelulární koncentrace guanosinmonofosfátu (cGMP). Tím se stimuluje cGMP-dependentní proteinkináza a dochází ke změně fosforylace některých proteinů v buňce hladkého svalstva. To nakonec vede k defosforylaci lehkého řetězce myozinu a ke snížení kontraktility.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Isosorbid-dinitrát má po i.v. aplikaci eliminační poločas asi 10 minut. Isosorbid-dinitrát je metabolizován na isosorbid-2-mononitrát a isosorbid-5-mononitrát s poločasem 1,5–2 hod, resp. 4–6 hodin. Oba metabolity jsou farmakologicky aktivní.

Biologická dostupnost isosorbid-dinitrátu je 100%, stejně jako u jiných i.v. podávaných přípravků.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

Výsledky testů akutní toxicity neprokázaly žádná zvláštní rizika přípravku.

Chronická toxicita

Testy chronické toxicity na potkanech a psech prokázaly toxické symptomy jako poškození CNS a zvětšení hmotnosti jater v těch případech, kdy byl isosorbid-dinitrát podáván ve vysokých denních dávkách - 480 mg/kg u potkanů a 90 mg/kg u psů.

Studie reprodukce

V experimentálních studiích nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky isosorbid-dinitrátu.

Mutagenita

V experimentálních studiích *in vitro* ani *in vivo* nebyly pozorovány žádné mutagenní účinky.

Kancerogenita

Dlouhodobá studie na potkanech neprokázala známky kancerogenity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný, hydroxid sodný (na úpravu pH), kyselina chlorovodíková (na úpravu pH), voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Materiály vyrobené z polyethylenu (PE), polypropylenu (PP) či polytetrafluoroethylenu (PTFE) byly vyzkoušeny jako vhodné pro infuzi isosorbid-dinitrátu 0,1% i.v. U materiálů vyrobených z polyvinylchloridu (PVC) a polyurethanu (PU) však bylo prokázáno, že při jejich použití dochází ke ztrátě léčivé látky způsobené adsorpcí. Při používání těchto materiálů musí být upravena dávka podle potřeb pacienta.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Isoket 1 mg/ml infuzní roztok ampule: odlamovací ampulka ze skla třídy I, tvarovaná vložka z plastové hmoty, krabička
Velikost balení: 10 x 10 ml

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek je možno podávat neředěný nebo ředěný vhodným infuzním roztokem (viz bod 4.2).

Isosorbid-dinitrát 0,1% roztok je kompatibilní se všemi v klinické praxi běžně používanými infuzními roztoky, jako jsou fyziologický roztok chloridu sodného, 5–30% roztok glukózy, Ringerův roztok, roztoky obsahující albumin.

Roztok isosorbid-dinitrátu neobsahuje propylenglykol, ethanol ani ionty draslíku.

Isosorbid-dinitrát 0,1% roztok nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky, než jsou výslovně doporučeny.

Roztok je sterilní, ale neobsahuje konzervační činidla.

Z mikrobiologického hlediska musí být Isoket 1 mg/ml infuzní roztok použit ihned po rekonstituci a za aseptických podmínek. Jestliže není použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání před použitím v zodpovědnosti uživatele.

Při výměně stříkačky je nutné vyměnit také infuzní hadičky.

Vzhledem k tomu, že 0,1% roztok isosorbid-dinitrátu je přesycený roztok, při podání v neředěné formě mohou být pozorovány usazeniny krystalů. Jestliže se krystaly objeví, je bezpečnější roztok nepoužít, i když za normálních podmínek není účinnost poškozena.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Isoket 1 mg/ml infuzní roztok (ampule): 83/244/80-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Isoket 1 mg/ml infuzní roztok ampule

Datum první registrace: 30. 12. 1980

Datum posledního prodloužení registrace: 29. 7. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 12. 2022