

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Isoket spray 375 mg/15 ml sublingvální sprej, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

12,7 g roztoku (=15 ml) obsahuje: isosorbidi dinitras 375 mg
1 vstřík (= 0,05 ml) obsahuje: isosorbidi dinitras 1,25 mg

Pomocná látka se známým účinkem: bezvodý ethanol.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Sublingvální sprej, roztok.

Popis přípravku: čirý, bezbarvý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- krátkodobá profylaxe a léčba záchvatu anginy pectoris
- první pomoc při akutním infarktu myokardu s levostrannou srdeční nedostatečností při stabilním oběhu (systolický TK>100 mm Hg)
- podpůrná léčba akutního levostranného srdečního selhání.
Přípravek je určen k léčbě dospělých pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování musí být upraveno individuálně podle potřeb pacienta.

V průběhu ataky či krátce před fyzickou nebo psychickou zátěží, která může ataku vyvolat, se vstříkují do dutiny ústní (nejlépe sublingválně) 1–3 vstříky roztoku (1,25–3,75 mg isosorbid-dinitrátu) v přibližně 30 sekundových intervalech.

U akutní ataky anginy pectoris se aplikuje jednorázová dávka 3 vstříků, dávka může být překročena, pouze však na doporučení lékaře.

U akutního infarktu myokardu nebo akutního srdečního selhání se začíná s 1–3 vstříky. Pokud pacient nereaguje na léčbu do 5 minut, může být aplikován další vstřík. Pokud se stav nezlepší do 10 minut, může být za kontinuální kontroly krevního tlaku podána další dávka.

Roztok se aplikuje do dutiny ústní.

Při aplikaci se zadrží dech, sprej se neinhaluje. Přesný návod k použití viz bod 6.6.

Zvláštní skupiny pacientů

- *Starší pacienti*

Nejsou k dispozici žádné údaje, že u starších pacientů a pacientů s renální insuficiencí je třeba úprava dávkování.

- *Pediatrická populace*

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

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku, jiné nitrosloučeniny 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 guanylátcyklázy, (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 pacientům při:

- nízkém plicním tlaku, např. při akutním infarktu myokardu, při 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 sprejem 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 sprejem 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).

Isoket spray obsahuje ethanol (alkohol)

Tento léčivý přípravek obsahuje 33,7 mg alkoholu (ethanolu) v jednom vstříku, což odpovídá 33,7 mg/0,05ml (67,4% w/v). Množství ethanolu v jednom vstříku léčivého přípravku odpovídá méně než 1 ml piva nebo 1 ml vína. Takto malé množství alkoholu v tomto léčivém přípravku nemá žádné znatelné účinky.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné podávání léků snižujících krevní tlak, např. beta-blokátorů, blokátorů vápníkového kanálu, vazodilancí, 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 vazodilancii 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 (např. 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, stimulátor rozpustné guanylátcyklázy, je kontraindikováno (viz bod 4.3), protože současné používání může způsobit hypotenzi.

Pacienti, kteří nedávno užívali 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 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, pálení jazyka v místě aplikace.

Závažné hypotenzní reakce, včetně nauzey, zvracení, neklidu, zsnalosti 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), bledost, 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:

- přerušit 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 vitamínem 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

Pokud je isosorbid-dinitrát vstříknut do dutiny ústní, rychle se resorbuje sliznicí. Účinek se objeví již za 1–3 minuty po aplikaci. Maximální plazmatické hladiny se objevují za 3–6 minut. Biologický poločas je 30–60 minut. V průběhu 90–120 minut klesne plazmatická hladina k hodnotě před aplikací. Isosorbid-dinitrát se metabolizuje na isosorbid-2-mononitrát a isosorbid-5-mononitrát, které mají biologické poločasy 1,5–2, resp. 4–6 hodin. Oba metabolity jsou farmakologicky aktivní.

Po perorálním podání podléhá isosorbid-dinitrát významnému efektu prvního průchodu játry, což snižuje jeho biologickou dostupnost na 15–30%.

Isoket spray je určený pouze pro aplikaci přímo do dutiny ústní. Tím, že se obejde gastrointestinální trakt, léčivá látka bezprostředně proniká do systémové cirkulace, nedochází k rychlé biodegradaci v játrech a dosáhne se významně vyšší biologické dostupnosti, 60–100%.

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 zvýšení 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

Bezvodý ethanol, makrogol 400.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

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

Lahvička z hnědého průsvitného skla s dávkovací pumpičkou a mechanickým bílým plastovým rozprašovačem a červeným krytem, krabička.

Velikost balení: 12,7 g (=15 ml).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Roztok je určen pro aplikaci do dutiny ústní. Nesmí se vdechovat!

Před první aplikací spreje je třeba několikrát lehce zmáčknout píst – zapumpovat, dokud se nevytvoří stejnoměrná mlha. Poté je sprej připraven pro použití.

Pokud nebyl sprej více než jeden den používán, je třeba první střík provést do vzduchu, aby bylo zajištěno, že další dávka bude obsahovat kompletní množství léčivé látky.

Při aplikaci je třeba lahvičku držet kolmo s pumpičkou směrem vzhůru.

Správný postup aplikace spreje do úst:

- hluboce se nadechnout
 - zadržet dech
 - zmáčknutím dávkovací pumpičky vstříknout lék do úst – nejlépe pod jazyk (roztok může způsobit lehké pálení jazyka)
 - zavřít ústa a po dobu asi 30 vteřin dýchat jen nosem.

Upozornění:

Na etiketě lahvičky je na dolní části značka (šipky). Jakmile hladina tekutiny v lahvičce poklesne k této značce, je třeba z bezpečnostních důvodů začít užívat nové balení přípravku. Otevřené balení lze používat, dokud je hadička spreje ponořena v tekutině. Je možno si pomoci i mírným nakloněním lahvičky.

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

83/242/80-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 12. 1980

Datum posledního prodloužení registrace: 29. 7. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 12. 2022