

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ISOKET

1,25 mg/dávka

orálna aerodisperzia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

12,7 g roztoku (=15 ml) obsahuje: 375 mg izosorbiddinitrátu

Jeden vstreok (=0,05 ml) obsahuje: 1,25 mg izosorbiddinitrátu

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Orálna aerodisperzia.

Roztok je číra bezfarebná tekutina s vôňou etanolu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Isoket orálna aerodisperzia je indikovaná pri:

- liečbe všetkých foriem záchvatov angíny pectoris,
- prevencii angíny pectoris,
- akútnom infarkte srdca a akútnej nedostatočnosti ľavej komory,
- pľúcnom edéme pred hospitalizáciou pacienta.

Liek je určený na liečbu dospelých pacientov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávkovanie sa má upraviť individuálne podľa potrieb pacienta. Pri záchvate angíny pectoris alebo bezprostredne pred fyzickou alebo psychickou záťažou, ktoré môžu záchvat angíny pectoris vyvolať, vstrejú sa do úst 1-3 vstreky približne v 30-sekundových intervaloch.

Jednorazová dávka 3 vstreky aplikovaná na liečbu akútneho záchvatu angíny pectoris by sa mala prekročiť len na základe odporúčania lekára.

Pri akútnom infarkte myokardu alebo akútnom zlyhaní srdca sa začína 1-3 vstrekmí. Ak nenastane priaznivá odpoveď v priebehu 5 minút, môže sa aplikovať ďalší vstreok. Pokiaľ ani za ďalších 10 minút nenastane zlepšenie, môže sa za starostlivej kontroly krvného tlaku vstreok opakovať.

Spôsob podávania

Roztok sa aplikuje do úst.

Pri aplikácii sa zadrží dych, orálna aerodisperzia sa neinhaluje. Podrobné pokyny pre používanie pozri v časti 6.6.

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

- precitlivosť na izosorbiddinitrát, iné nitrozlúčeniny 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, inhibítormi fosfodiesterázy (napr. sildenafil, tadalafil, vardenafil) sa nesmie používať (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 (znížená účinnosť) a skrížená tolerancia k ostatným nitrátom (zníženie účinku v prípade predchádzajúcej liečby 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).

Isoket orálna aerodisperzia obsahuje alkohol

Tento liek obsahuje približne 33,7 mg etanolu (alkoholu) v jednom vstreku, čo zodpovedá 33,7 mg/0,05 ml (67,4% w/v). Množstvo etanolu v jednom vstreku tohto lieku zodpovedá menej ako 1 ml piva alebo 1 ml vína. Malé množstvo alkoholu v tomto lieku nemá žiadny pozorovateľný vplyv.

V prípade náhodného nadmerného kontaktu kože s obsahom Isoketu orálnej aerodisperzie sa má kontaminovaná koža okamžite opláchnuť. V opačnom prípade sa môže roztok absorbovať cez kožu a spôsobiť závažné nežiaduce účinky (pozri časť 4.8).

4.5 Liekové a iné interakcie

Súčasná podávanie lieku s antihypertenzívami, napr. beta-blokátormi, blokátormi vápnikového kanála, s vazodilatanciami, inhibítormi ACE, inhibítormi monoaminoxidázy a/alebo alkoholom môže zosilniť hypotenzívny účinok izosorbiddinitrátu. Táto interakcia sa môže vyskytnúť aj v prípade neuroleptík a tricyklických antidepresív.

Súčasná 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 dávka jedného alebo oboch liečiv.

Účinok izosorbiddinitrátu na zníženie krvného tlaku bude znížený, ak sa používa spolu s inhibítormi fosfodiesterázy (napr. sildenafil, tadalafil, vardenafil) (pozri časti 4.3 a 4.4). To môže viesť ku kardiovaskulárnym komplikáciám ohrozujúcim život. 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.

Použitie izosorbiddinitrátu 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 dobre 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 vylúčovania 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, pálenie v mieste aplikácie na jazyku

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.
- Methemoglobinémia 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.
- všeobecné postupy 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 špecifickú 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 methemoglobinémie:
 - 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 konstrikcii hladkých svalov v mieste koronárneho zúženia. Nitráty tiež relaxujú koronárne spazmy.

Ukázalo sa, že nitráty zlepšujú pokojovú 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 matrice.

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 svalstva. To nakoniec vedie k defosforylácii ľahkého reťazca myozínu a k zníženiu kontraktility.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Pokiaľ je izosorbiddinitrát vstreknutý do dutiny ústnej, rýchlo sa vstrebáva sliznicou úst. Účinok sa objaví už za 1 – 3 minúty po aplikácii. Maximálne plazmatické hladiny sa objavujú za 3 – 6 minút. Polčas eliminácie je 30 – 60 minút. V priebehu 90 – 120 minút klesne plazmatická hladina k hodnote pred aplikáciou. Izosorbiddinitrát sa metabolizuje na izosorbid-2-mononitrát a izosorbid-5-mononitrát, ktoré majú polčasy 1,5 – 2, resp. 4 – 6 hodín. Oba metabolity sú farmakologicky aktívne.

Biodostupnosť: Po perorálnom podaní podlieha izosorbiddinitrát významnému efektu prvého prechodu pečeňou, čo znižuje jeho biologickú dostupnosť na 15 – 30 %.

Isoket orálna aerodisperzia je liek upravený pre aplikáciu priamo do dutiny ústnej. Tým, že sa obíde gastrointestinálny trakt a tým i rýchla biodegradácia v pečeni, dosiahne sa významne vyššej biologickej dostupnosti: 60 – 100 %.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita:

Testy akútnej toxicity neodhalili žiadne zvláštne riziko.

Chronická toxicita:

Štúdie chronickej toxicity 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 (480 a 90 mg/kg telesnej hmotnosti denne v uvedenom poradí).

Reprodukčné štúdie:

V štúdiách na zvieratách neboli pozorované žiadne teratogénne účinky izosorbiddinitrátu.

Mutagenita:

V niekoľkých štúdiách uskutočnených *in vitro* ani *in vivo* sa nepozorovali žiadne mutagénne účinky.

Karcinogenita:

Dlhodobé štúdie na potkanoch neodhalili známky karcinogenity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

etanol
makrogol 400

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hnedá priehľadná sklenená fľaštička s rozprašovačom s bielou dávkovacou pumpičkou (20 ml).

Jedna fľaštička obsahuje 300 dávok s 1,25 mg izosorbiddinitrátu v jednej dávke.
Veľkosť balenia: 1 fľaštička (15 ml) s rozprašovačom.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Roztok je určený na aplikáciu do dutiny ústnej. Nesmie sa vdychovať!

Pred prvou aplikáciou orálnej aerodisperzie treba niekoľkokrát ľahko stisnúť piest – zapumpovať, dokiaľ sa nevytvorí rovnomerná hmľa. Potom je orálna roztoková aerodisperzia pripravená na použitie. Pokiaľ nebola orálna roztoková aerodisperzia viac ako jeden deň používaná, pred ďalšou aplikáciou treba z nej jedenkrát vystreknúť do vzduchu a presvedčiť sa tak, že ďalšia dávka bude obsahovať predpísané množstvo liečiva.

Pri aplikácii treba fľaštičku držať kolmo, pumpou hore.

Správny postup aplikácie orálnej aerodisperzie do úst:

- hlboko sa nadýchnuť,
- zadržať dych,
- stisnutím pumpy vstreknúť liek do úst (roztok môže spôsobiť ľahké pálenie jazyka),
- zatvoriť ústa a počas asi 30 sekúnd dýchať len nosom.

Upozornenie:

Na etikete fľaštičky je na dolnej časti značka. Len čo hladina tekutiny vo fľaštičke dosiahne k tejto značke, z bezpečnostných dôvodov si treba zaobstarat' nové balenie lieku. Otvorené balenie je možné používať, dokiaľ je hadička roztoku ponorená v tekutine. Je možné si pomôcť i miernym naklonením fľaštičky.

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

83/0242/80-C/S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30.12.1980
Dátum posledného predĺženia: 11.4.2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

December 2022