

Souhrn údajů o přípravku

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Isoket roztok 0,1% ampule
Isoket roztok 0,1% lahvička
infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml infuzního roztoku obsahuje 1 mg isosorbidi dinitras.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok
Popis přípravku: čirý, bezbarvý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

Přípravek je určen k léčbě dospělých pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Počáteční dávka v nemocničních podmínkách je 1-2 mg/hod. Dávka může být dále upravena v závislosti na klinickém stavu pacienta. Doporučená dávka se pohybuje od 2 do 7 mg/hod. Obvykle se nepřekračuje 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.

0,1% roztok Isoketu 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 (neinvazivně - manžetou), monitorování EKG (hrudní svody), monitorování srdeční frekvence, měření diurézy.

Použití zředěného roztoku

Isoket roztok 0,1% je kompatibilní s dalšími v klinické praxi běžně používanými infuzními roztoky jako např. fyziologickým roztokem, 5-30% roztokem glukózy, Ringerovým roztokem, 20% roztokem humánního albuminu.

Koncentrace 100 µg/ml (0,01%):

50 ml 0,1% roztoku Isoketu (5 ampulí à 10 ml nebo 1 propichovací lahvička à 50 ml) se doplní na 500 ml.

Koncentrace 200 µg/ml (0,02%):

100 ml Isoket roztok 0,1% (10 ampulí à 10 ml, 2 propichovací lahvičky à 50 ml nebo 1 lahvička à 100 ml) se doplní na 500 ml.

5 ampulí po 10 ml nebo 1 propichovací lahvička à 50 ml Isoket roztok 0,1% zředěný na 500 ml (100 µg/ml)	ISOKET	10 ampulí po 10 ml, 2 propichovací lahvičky à 50 ml nebo 1 lahvička à 100 ml Isoket roztok 0,1%
--	--------	--

		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 roztok 0,1% je možné podávat také neředěný perfuzorem. 1 ml tohoto roztoku obsahuje 1 mg ISDN.

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

4.3 Kontraindikace

Isosorbiddinitrát nesmí být používán při:

- hypersenzitivitě na léčivou látku, jiné nitro- sloučeniny nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku
- akutním oběhovém selhání (šok, srdeční kolaps);
- kardiogenním šoku, pokud není zajištěn dostatečně vysoký konečný diastolický tlak v levé srdeční komoře (LVEDP) intraaortální kontrapulzací nebo pozitivně inotropními léky
- hypertrofické obstrukční kardiomyopatii;
- konstriktivní perikarditidě;
- perikardiální tamponádě;
- velmi výrazné hypotenzi (systolický krevní tlak nižší než 90 mm Hg);
- v průběhu léčby nitráty se nesmí používat **inhibitory fosfodiesterázy 5** (např. sildenafil)

(viz bod 4.5)

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:

- akutním infarktu myokardu s nízkým plicním tlakem (je nutno zabránit poklesu krevního tlaku pod 90 mmHg)
- aortální nebo mitrální stenóze
- sklonu k ortostatickým poruchám oběhové regulace
- onemocněních, která jsou provázena zvýšeným nitrolebním tlakem (dosud byl další vzestup tlaku pozorován jen při vysoké i.v. dávce glyceroltrinitrátu)
- těžké poruše funkce jater
- glaukomu
- hyperthyreóze

Přípravek nesmí být podán pacientům, kteří současně užívají **inhibitory fosfodiesterázy 5** (např. sildenafil).

Tolerance

Byl pozorován rozvoj tolerance a zkřížené tolerance k ostatním nitrátům (snížení účinnosti 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.

Tolerance odezní po přerušení terapie v průběhu 24 hodin.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné podávání vazodilatancií, antihypertenziv, betablokátorů, blokátorů vápníkového kanálu, neuroleptik, tricyklických antidepresiv a alkoholu může zesílit vliv Isoket roztoku 0,1% na pokles krevního tlaku.

Také inhibitory fosfodiesterázy 5 (sildenafil) potencují hypotenzivní účinek přípravku.

Isoket 0,1% roztok nesmí být podáván pacientům užívajícím sildenafil.

Isoket roztok 0,1% může při současném podávání dihydroergotaminu (DHE) zvyšovat jeho hladinu v krvi a tím jeho účinek.

4.6 Těhotenství a kojení

Experimentální studie provedené na zvířatech nenaznačují teratogenní účinek isosorbiddinitrátu. Pro použití přípravku v těhotenství musí být zvlášť závažné důvody a musí být podáván pod dohledem lékaře. Není známo, zda se isosorbiddinitrát vylučuje do mateřského mléka. Přípravek může být kojícím ženám podáván jen po pečlivém zvážení poměru rizika pro kojence ku prospěchu léčby pro matku.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vzhledem k indikacím přípravku není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou podle frekvence výskytu rozděleny dle následujícího pravidla: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $\leq 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $\leq 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $\leq 1/1000$), velmi vzácné ($\leq 1/10\,000$)

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Srdeční poruchy:

časté: reflexní tachykardie, mdloby, pocit závratí

méně časté: zvýšení příznaků anginy pectoris

Gastrointestinální poruchy:

méně časté: nauzea, zvracení

velmi vzácné: pálení žáhy

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

časté: pocit slabosti

Poruchy nervového systému:

velmi časté: bolest hlavy

časté: točení hlavy, pocity závratě, ospalost

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

méně časté: alergické kožní reakce (např. vyrážka), přechodné zčervenání kůže (flush)

velmi vzácné: angioedém, Stevens-Johnsonův syndrom, v ojedinělých případech exfoliativní dermatitida

Cévní poruchy:

časté: hypotenze, ortostatická hypotenze

méně časté: kolapsové stavy (někdy provázené bradykardickými poruchami srdečního rytmu a synkopami)

Závažné hypotenzivní reakce (včetně nauzey, zvracení, neklidu, zsilosti a excesivní perspirace) byly hlášeny při používání organických nitrátů.

Při prvním použití, ale také při zvýšení dávky se občas (u 1-10% pacientů) pozoruje snížení krevního tlaku ortostatická hypotenze; tyto symptomy mohou být doprovázeny reflexním zvýšením srdeční frekvence, mdlobami, pocitem závratí a slabosti.

Isoket roztok 0,1% může vyvolat dočasnou hypoxemii způsobenou redistribucí krve do hypoventilovaných plicních oddílů a u pacientů s ischemickou chorobou srdeční tak snížit myokardiální perfuzi.

4.9 Předávkování

Symptomy Hlavními symptomy předávkování jsou snížení krevního tlaku (≤ 90 mm Hg) provázené ortostatickou hypotenzí, reflexní tachykardií a bolestí hlavy. Mohou se také objevit pocity slabosti, závratě, mdloby, zčervenání kůže, nauzea, zvracení a průjem. Po velmi vysokých dávkách (>20 mg/kg tělesné hmotnosti) se může objevit methemoglobinémie, cyanóza a tachypnoe.

Terapie při předávkování

Terapeutická opatření musí směřovat zejména ke zvýšení krevního tlaku. V lehčích případech postačí obvykle polohování pacienta do horizontální polohy s podložením dolních končetin.

V případech vážné intoxikace je nutné aplikovat obecné zásady pro terapii intoxikace anebo šoku.

V případě výrazné hypotenze může být použito zvýšení objemu cirkulujících tekutin. Ve výjimečných případech je také možno použít sympatomimetika.

Methemoglobinemii je možné léčit (v případě nutnosti) redukcujícími látkami (např. toluidinovou modří 2-4 mg/kg tělesné hmotnosti, methylenovou modří 1% roztok až 50 ml i.v., vitamin C 1 g p.o. nebo i.v.).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina : Vazodilatancia

ATC kód : C01D A08

Účinek isosorbiddinitrátu vyplývá z jeho schopnosti relaxovat hladkou svalovinu cév. Kapacitní cévy a velké arterie jsou působením isosorbiddinitrátu relaxovány výrazněji než rezistenční cévy.

Vazodilatace v systémovém řečišti vede ke zvýšení venózní náplně. Dochází ke snížení žilního návratu. Ventrikulární objem, plicní tlak a diastolický tlak se tím snižují (snížení preloadu).

Dilatace velkých arterií vede ke snížení jak systémové rezistence (snížení afterloadu), tak i odporu pulmonálního řečiště. Zkrácení doby plnění komor a nižší napětí stěny cévní snižují nároky myokardu na energii a kyslík.

Snížení srdečního plicního tlaku je výhodné pro perfuzi subendokardiálních vrstev, kde je riziko vzniku ischemie, takže se zlepšuje lokální funkce stěny a průtok krve ischemickou oblastí.

Dilatace v místě koronárních stenóz a snížení odporu koronárních cév vedou ke zlepšení koronární perfuze a ke zvýšení přísunu kyslíku do srdce.

Na molekulární úrovni nitráty velmi pravděpodobně působí jako EDRF (endotel relaxační faktor): zvyšují koncentraci cyklického guanozinmonofosfátu (cGMP), jenž je považován za mediátor relaxace.

Isosorbiddinitrát je 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 kontrakce.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Isosorbiddinitrát má po i.v. aplikaci eliminační poločas asi 10 minut. Metabolity vzniklé denitrifikací - isosorbid-2-mononitrát a isosorbid-5-mononitrát - mají poločas 1,5-2 respektive 4-6 hodin a jsou taktéž farmakologicky aktivní. Vylučování se uskutečňuje z 99% renálně. Při poruše funkce ledvin je vylučování ISDN a jeho metabolitů nezměněno, u pacientů s poruchou funkce jater může být koncentrace ISDN v plazmě zvýšena a koncentrace metabolitů snížena.

Biologická dostupnost:

Biologická dostupnost Isoket roztoku 0,1% je - stejně jako u jiných i.v. podávaných přípravků - 100%.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Lokální dráždivost:

Zkoušky na akutní toxicitu, jež následovaly po jedné i.v. neředěné infuzi myším, potkanům a psům prokázaly dobrou místní snášenlivost Isoket roztoku 0,1%. Dobrá lokální snášenlivost byla také prokázána po aplikaci jak zředěného, tak i neředěného roztoku člověku.

Akutní toxicita:

Zkoušky na akutní toxicitu neprokázaly žádné zvláštní riziko přípravku.

Chronická toxicita:

Testy chronické toxicity byly provedeny na potkanech a psech. Byly prokázány symptomy poškození CNS a hepatomegalie (zvětšení jater) v těch případech, kdy byl isosorbiddinitrát podáván ve vysokých dávkách (potkan 480 mg/kg tělesné hmotnosti/den, pes 90 mg/kg tělesné hmotnosti/den).

Hepatomegalie může být vysvětlena farmakodynamickým účinkem isosorbiddinitrátu. Sedace může být výsledkem zvýšeného farmakodynamického účinku.

Studie reprodukce:

Pokusy na zvířatech neprokázaly teratogenní účinek isosorbiddinitrátu. Neexistují však dostatečné zkušenosti s podáváním isosorbiddinitrátu lidem během těhotenství a kojení .

Mutagenita a kancerogenita:

Několik zkoušek na mutagenitu (*in vitro* a *in vivo*) vykazovalo negativní výsledky. Dlouhodobé studie s isosorbiddinitrátem neprokázaly jeho kancerogenní potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný, voda na injekci.

6.2 Inkompatibility

Nejsou známy žádné fyzikální ani chemické inkompatibility s dalšími aditivními látkami.

Při podávání Isoket roztoku 0,1% se doporučuje používat materiály z polyethylenu (PE), polypropylenu (PP) či polytetrafluoroethylenu (PTFE). Nedoporučuje se používání materiálů z polyvinylchloridu (PVC) a polyurethanu (PU), dochází k částečné adsorpci léčivé látky.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Roztok je sterilní, ale neobsahuje konzervační činidla.

Propichovací lahvička není určena k několikanásobnému použití. Isoket roztok 0,1% má být upotřeben ihned po otevření, a to za aseptických podmínek.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Isoket roztok 0,1% lahvička: úzkohrdlá lahvička (penicilinka) z bezbarvého skla typu I nebo z bezbarvého skla typu II, gumová propichovací zátka s pertlem, ochranný kryt z plastické hmoty, krabička

Velikost balení: 1 x 50 ml, 1 x 100 ml

Isoket roztok 0,1% ampule: odlamovací ampule, tvarovaná vložka z plastické 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)

Protože je Isoket roztok 0,1% nasycený roztok, může být při použití roztoku v neředěné formě příležitostně pozorováno jeho vykrystalizování. Pokud jsou pozorovány krystaly, nedoporučuje se roztok dále používat.

Při výměně stříkačky je nutné vyměnit také infuzní hadičky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

UCB Pharma GmbH
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Isoket roztok 0,1% lahvička: 83/131/87-C
Isoket roztok 0,1% ampule: 83/244/80-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Isoket roztok 0,1% lahvička: 13.4.1987 / 10.6. 2009
Isoket roztok 0,1% ampule: 30.12.1980 /10.6. 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

21.6.2010