# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Изокет 5 mg таблетки

Isoket 5 mg tablets

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 таблетка съдържа 5 mg изосорбиддинитрат (*isosorbide dinitrate).*

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бели, кръгли, плоски таблетки, с вдлъбнато релефно означение “i 5” от горната страна и “SCHWARZ PHARMA” от долната страна.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

Изокет 5 mg таблетки, при сублингвално приложение, е показан за:

* Профилактика и лечение на нестабилна ангина пекторис
* Остър инфаркт на миокарда
* Остра левокамерна недостатъчност

Изокет 5 mg таблетки, при перорално приложение, е показан за:

* Продължително лечение на коронарна болест на сърцето
* 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

### Дозировка

Перорално приложение:

* 1 таблетка 3 до 4 пъти дневно без да се сдъвква и с достатъчно количество течност

при начало на лечението или при продължително лечение с ниски дози изосорбиддинитрат

Сублингвално приложение:

* 1 таблетка сублингвално *или букалио за* лечение на нестабилна ангина пекторис или преди физическо или психическо натоварване, което може да предизвика ангина пекторис.
* Дозата, която се приема след остър миокарден инфаркт или остра левокамерна недостатъчност трябва да бъде определена от лекуващия лекар.

*Пациенти е старческа възраст*

Няма данни, че е необходимо адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

*Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на изосорбиддинитрат при деца все още не е установена.

## 4.3. Противопоказания

* Свръхчувствителност към активното вещество, към други нитросъединения или към някое от помощните вещества
* Остра циркулаторна недостатъчност (шок, колапс)
* Кардиогенен шок (освен ако не се поддържа задоволително крайно диастолно налягане с помощта на подходящи средства)
* Хипертрофична обструктивна кардиомиопатия
* Констриктивен перикардит
* Сърдечна тампонада
* Тежка хипотония (систолно кръвно налягане по-ниско от 90 mm Hg)
* Тежка хиповолемия
* По време на лечение с нитрати не трябва да се използват фосфодиестеразни инхибитори (напр. силденафил, варденафил и тадалафил, вижте точки 4.4 и 4.5)
* *По време на* лечение *с* нитрати не трябва да се използва риоцигуат, който е стимулатор на разтворимата гуанилат-циклаза (вижте точка 4.5)
* Остра анемия

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Изокет 5 mg таблетки трябва да се използва много внимателно и под лекарски контрол при:

* Ниско диастолно налягане (на пълнене), например при остър инфаркт на миокарда, понижена левокамерна функция (левокамерна недостатъчност). Да се избягва понижение на систолното кръвно налягане под 90 mm Hg.
* Стеноза на аортна и/или митрална клапа
* Заболявания, свързани с повишено вътречерепно налягане (до момента последващо повишаване на вътречерепното налягане е наблюдавано единствено при i.v. приложение на високи дози глицерилов тринитрат).
* Ортостатична дисфункция на циркулаторната регулация
* Тежко чернодробно заболяване

Наблюдавани са развитие на толеранс (намалена ефикасност) и кръстосан толеранс към други видове лекарства, съдържащи нитрати (намалено действие в случай на предишно лечение с нитрати). За да се избегне намаляване или загуба на действието, трябва да се *избягва* употребата на високи дози.

Пациенти на поддържащо лечение с изосорбидцинитрат трябва да бъдат предупредени да не приемат продукти, съдържащи фосфодиестеразни инхибитори (напр. силденафил, тадалафил и варденафил). Лечението с изосорбидцинитрат не трябва да се прекъсва, за да се приемат фосфодиестеразни инхибитори (напр. силденафил, варденафил и тадалафил), поради възможно увеличение на риска от поява на пристъп на ангина пекторис (вижте точки 4.3 и 4.5).

Не трябва да се използва изосорбидцинитрат при спешно лечение на пациенти, които са приели фосфодиестеразни инхибитори (напр. силденафил, варденафил и тадалафил) в рамките на 24 часа (48 часа за тадалафил).

Пациенти, които използват изосорбидцинитрат при спешно лечение, трябва да бъдат предупредени да не приемат продукти, съдържащи фосфодиестеразни инхибитори (напр. силденафил, варденафил и тадалафил) (вижте точки 43 и 4.5).

Хипоксемия

Трябва да се внимава при пациенти с хипоксемия и вентилационен / перфузионен дисбаланс вследствие на белодробно заболяване или исхемична сърдечна недостатъчност. Като мощен вазодилататор, Изокет 5 mg таблетки може да доведе до повишена перфузия на хиповентилирани участъци, влошаване на вентилационния / перфузионния дисбаланс и по-нататъшно намаляване на парциалното артериално налягане на кислорода.

По време на лечението с Изокет 5 mg таблетки трябва да се избягва употребата на алкохол, тъй като може да усили хипотензивния и вазодилатиращия му ефект (вижте точка 4.5).

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

## 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приемане на лекарствени продукти, понижаващи кръвното налягане, като бета-блокери, калциеви антагонисти, вазодилататори, АСЕ-инхибитори, МАО-инхибитори и др. и/или комбинацията с алкохол може да засили хипотензивното действие на изосорбиддинитрат. Това може да се наблюдава и при невролептици и трициклични антидепресанти.

Съпътстващият прием на Изокет 5 mg таблетки с АСЕ-инхибитори или артериални вазодилататори може да бъде желано взаимодействие (вижте точка 4.1), освен ако антихипертензивните ефекти са прекомерни, като в този случай трябва да се помисли за намаляване на дозата на единия или и на двата лекарствени продукта.

Ефектът на изосорбидцинитрат да понижава кръвното налягане може да бъде потенциран, ако се използва едновременно с фосфодиестеразни инхибитори (напр. силденафил, тадалафил и варденафил), (вижте точки 4.3 и 4.4). Това е възможно да доведе до животозастрашаващи сърдечно-съдови усложнения. Пациенти на лечение с изосорбидцинитрат не трябва да приемат фосфодиестеразни инхибитори (напр. силденафил, тадалафил и варденафил). Пациенти, приемащи Фосфодиестеразни инхибитори (напр. силденафил, тадалафил и варденафил) не трябва да бъдат лекувани по спешност с Изокет 5 mg таблетки в рамките на следващите 24 часа след прием на силденафил и варденафил или в рамките на следващите 48 часа на тадалафил.

Употребата на изосорбидцинитрат с риоцигуат, който е стимулатор на разтворимата гуанилат-циклаза, е противопоказана (вижте точка 4.3), тъй като едновременното приложение може да доведе до хипотония.

Данните предполагат, че когато изосорбидцинитрат се приема едновременно с дихидроерготамин, това може да повиши кръвните нива на дихидроерготамин и неговия ефект.

Сапроптерин (тетрахидробиоптерин, ВН4) е кофактор на азот-оксид синтетазата. Препоръчва се повишено внимание при едновременна употреба на лекарство, което съдържа сапроптерин с всякакви вещества, които предизвикват вазодилатация чрез въздействие върху метаболизма или действието на азотен оксид (NO), включително класическите NO донори (напр. глицерилов тринитрат (GTN), изосорбидцинитрат (ISDN), изосорбидмононитрат и други).

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

### Фертилитет

Няма налични данни за въздействието на изосорбидцинитрат върху фертилитета при хора.

### Бременност

Проучванията върху възпроизводството, проведени при плъхове и зайци не доказват увреждащо действие върху зародиша, дължащо се на изосорбидцинитрат. Не са провеждани достатъчно и добре контролирани проучвания при бременни жени. Тъй като проучванията при животни не винаги могат да предскажат отговора при хора, изосорбидцинитрат не трябва да се прилага на бременни жени, освен в случаите на абсолютна необходимост, единствено от лекар и при постоянен контрол.

### Кърмене

Няма окончателни или достатъчно данни за определяне на риска при новородени по време на кърмене. Има данни, че нитратите се отделят с майчиното мляко и могат да предизвикат метхемоглобинемия при новородени. Степента на екскретиране на нитроглицерин в майчиното мляко не е определена. Необходимо е да се използва с внимание при кърмещи жени.

## 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Изокет 5 mg таблетки може да повлияе реакциите на пациента до степен, да наруши способността за шофиране или работа с машини. Този ефект се засилва в комбинация с алкохол.

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Честотата на нежеланите лекарствени реакции е определена както следва: много чести (≥1/10), чести (≥1/100 до <1/10), нечести (≥1/1 000 до <1/100), редки (≥1/10 000 до <1/1 000), много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

По време на приложението на изосорбиддинитрат, могат да се наблюдават следните нежелани лекарствени реакции:

Нарушения на нервната система

много чести: главоболие нечести: замаяност, сънливост

Сърдечни нарушения

чести: тахикардия

нечести: влошена ангина пекторис

Съдови нарушения

чести: ортостатична хипотония

нечести: циркулаторен колапс (понякога последван от брадиаритмия и синкоп) с неизвестна честота: хипотония

Стомашно-чревни нарушения

нечести: гадене, повръщане много редки: киселини в стомаха

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

нечести: алергични реакции на кожата (вкл. обрив), зачервяване много редки: ангиоедем, синдром на Stevens-Johnson неизвестна честота: ексфолиативен дерматит

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

чести: астения

За органичните нитрати са съобщавани тежки случаи на хипотония, включващи: гадене, повръщане, безпокойство, бледност и обилно изпотяване.

По време на лечението с изосорбиддинитрат може да настъпи временна хипоксемия, дължаща се на преразпределението на кръвния ток в хиповентилираните алвеоларни области. Особено при пациенти с коронарна болест на сърцето, това може да доведе до миокардна хипоксия.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул.,Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.:+35928903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## 4.9. Предозиране

Наблюдение при животни:

При мишки е наблюдавана значителна смъртност (LD50) при еднократна интравенозна доза от 33,4 mg/kg.

Наблюдение при хора:

Симптоми:

* Спадане на кръвното налягане < 90 mm Hg
* Бледост
* Изпотяване
* Слаб пулс
* Тахикардия
* Световъртеж при изправяне
* Главоболие
* Астения
* Замаяност
* Гадене
* Повръщане
* Диария
* Съобщава се за метхемоглобинемия при пациенти, приемащи други органични нитрати. По време на биотрансформацията на глицерилов тринитрат се отделят нитритни йони, които могат да причинят метхемоглобинемия и цианоза с последваща тахипнея, тревожност, загуба на съзнание и спиране на сърдечната дейност. Не може да се изключи възможността предозирането с изосорбид цинитрат да предизвика такава нежелана реакция.
* При много високи дози може да се увеличи вътречерепното налягане. Това може да доведе до церебрални симптоми.

Общи процедури:

* Преустановяване приема на лекарството
* Общи процедури в случай на хипотензия, предизвикана от нитрати:
* Пациентът трябва да е легнал, като главата е поставена по-ниско, а краката са вдигнати.
* Подаване на кислород
* Увеличаване на плазмения обем (i.v. течности)
* Специфично лечение на шока (приемане на пациента в интензивно отделение)

Специфични процедури:

* Повишаване на кръвното налягане, ако е прекалено ниско
* Трябва да се използват вазоконстриктори само при пациенти, които не отговарят на адекватното обемно заместване.
* Лечение на метхемоглобинемия:
* Терапия на избор с витамин С, метиленово-синьо или толуидиново-синьо
* Подаване на кислород (ако е необходимо) Започване на изкуствена вентилация
* Хемодиализа (ако е необходимо)
* Реанимационни процедури
* Незабавно предприемете реанимационни действия при поява на респираторен и циркулаторен арест.

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: вазодилататори за лечение на сърдечни заболявания. АТСкод: C01DA08

Фармакодинамнчни ефекти

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

Изосорбидцинитрат отпуска, както периферните артерии, така и периферните вени. Този ефект спомага за венозното напълване на кръв и намалява връщането на кръвта от вените към сърцето, като по този начин понижава вентрикуларното крайно-диастолно налягане и обема (преднатоварване).

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

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

Освен това, изосорбидцинитрат води до преразпределение на кръвния ток към субендокардните области на сърцето, когато коронарната циркулация е частично намалена от артеросклеротични увреждания. Този ефект най-вероятно се дължи на селективната дилатация на големи коронарни съдове. Предизвиканата от нитрати дилатация на колатералните артерии може да подобри перфузията на постстенотичния миокард.

Нитратите разширяват също и ексцентричните стенози, тъй като те могат да противодействат на възможни констриктивни фактори, действащи върху гладката мускулатура на мястото на коронарното стеснение. Нещо повече, коронарният спазъм може да се намали с помощта на нитрати.

Нитратите подобряват хемодинамиката при покой и работа при пациенти, страдащи от конгестивна сърдечна недостатъчност. Този благоприятен ефект обхваща няколко механизма, в това число подобряване на клапната регургитация (дължаща се на намалена камерна дилатация) и понижаването на миокардната кислородна нужда.

С намаляването на кислородните нужди и увеличеното снабдяване с кислород се намалява областта на миокардно увреждане. Следователно, изосорбидцинитрат може да е полезен при определени пациенти с прекаран инфаркт на миокарда.

Ефектите върху други системи и органи включва бронходилатация, релаксация на мускулите на стомашно-чревния тракт, жлъчните и пикочни канали. Има данни за отпускане на гладката мускулатура на матката.

Механизъм на действие:

Подобно на всички органични нитрати, изосорбиддинитрат действа като донор на азотен оксид (NO). Азотният оксид предизвиква отпускане на гладката мускулатура на съдовете чрез стимулацията на гуанилил циклаза и последващото повишаване на вътреклетъчната концентрация на цикличния гуанозин монофосфат (cGMP). Това стимулира cGMP- зависимата протеин киназа, с последващо въздействие върху фосфорилацията на различни протеини в клетките на гладките мускули. Това в крайна сметка води до дефосфорилиране на леката верига на мнозина и понижаване на контрактилитета.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

Изокет 5 mg таблетки, сублингвално приложение

Изосорбиддинитратът се абсорбира бързо през устната лигавица - начало на действие след 1-2 (-5) минути, максимални плазмени нива се достигат за 6-10 (-15) минути.

Стомашно-чревната абсорбция е бавна - начало на действие след 15-30 минути, максималните плазмени нива се достигат за 15 минути до 1-2 часа. Ефектът на първо преминаване е по-висок при перорално приложение. Изосорбиддинитратът се метаболизира до изосорбид-2-мононитрат и изосорбид-5-мононитрат съответно с полуживот от 1,5 до 2 и 4 до 6 часа. И двата метаболита са фармакологично активни.

Изокет 5 mg таблетки, перорално приложение

Абсолютната бионаличност на непромененото активно вещество представлява 20-30% след перорално приложение и 60% след сублингвално приложение. Съответните метаболити изосорбид-2-мононитрат и изосорбид-5-мононитрат са хемодинамично ефективни и аналогични на изосорбиддинитрат.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност:

Изследванията за остра токсичност не показват някакви особени рискове.

Хронична токсичност:

Изследванията за хронична токсичност, проведени при плъхове и кучета показват токсични ефекти като ЦНС симптоми и увеличаване на масата на черния дроб, когато изосорбиддинитрат се приема в дози по-

високи съответно от 480 и 90 mg/kg телесно тегло за ден.

Репродуктивни изследвания:

Няма данни от изпитванията при животни, предполагащи тератогенен ефект на изосорбиддинитрат.

Мутагенност:

Няма данни за мутагенност от изследвания, проведени, както *in vitro,* така и *in vivo,*

Канцерогенност:

Проведените продължителни изпитвания при плъхове не дават доказателство за канцерогенност.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merus Labs Luxco И S.a.R.L.

26-28, rue Edward Steichen

L-2540 Люксембург

# 8.НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20000344

# 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 08 юни 2000 г.

Дата на последно подновяване: 11 ноември 2011 г.

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Септември 2020