

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Наименование на лекарствения продукт

Isoket® retard 120

Изокет® ретард 120

2. Качествен и количествен състав

1 капсула с удължено действие Isoket® retard 120 съдържа:
120 mg isosorbide dinitrate (INN)

3. Лекарствена форма

Капсули с удължено освобождаване

4. Клинични особености

4.1. Терапевтични показания

Изокет®ретард 120 - капсули с удължено освобождаване

- Продължително лечение на коронарно артериално заболяване
- Продължително лечение и профилактика на ангина пекторис /дори и след лекуван инфаркт на миокарда/
- Продължително лечение на хронична сърдечна недостатъчност в комбинация със сърдечни гликозиди, диуретици, ACE – инхибитори или артериални вазодилататори
- Белодробна хипертония

4.2. Дозировка и начин на приложение

В случай че не е предписано друго:

Isoket® 120 retard

Перорално: една капсула веднъж дневно без да се съдвква с

достатъчно количество вода.

Няма данни които да сочат, че са необходими по-високи дози при пациенти в напреднала възраст.

Ефикасността и безопасността на Isoket® retard 120 не е установена при деца.

4.3. Противопоказания:

Isoket®retard 120 не трябва да се прилага при:

- Свръхчувствителност към изосорбид динитрат, други нитро-съединения или помощни вещества
- Остра циркулаторна недостатъчност (шок, колапс)
- Кардиогенен шок (освен ако не се поддържа задоволително крайно диастолично налягане с помощта на подходящи средства)
- Хипертрофична обструктивна кардиомиопатия
- Констриктивен перикардит
- Сърдечна тампонада
- Тежка хипотония (систолично кръвно налягане по-ниско от 90 mmHg)

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11629/17-10-05	
682/27-09-05	<i>[Signature]</i>



- По време на нитратна терапия, фосфодиестеразни инхибитори (sildenafil, tadalafil, vardenafil) не трябва да бъдат използвани, (виж секцията взаимодействия с други медикаменти или други форми на взаимодействие)

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Isoket®retard 120 трябва да се използва много внимателно и само под лекарски контрол при:

- Ниско диастолично налягане (на пълнене), например при остър инфаркт на миокарда, понижена левокамерна функция (левокамерна недостатъчност)
- Стеноза на аортата и/или митрална стеноза
- Заболявания свързани с повишено вътречерепно налягане
- Тенденция към ортостатично нарушаване на циркулаторната регулация

Развитие на толеранс (намаляване на ефикасността) както и кръстосан толеранс към други нитрати (намаляване на ефекта в случай на първоначална терапия с други нитрати) е описано. За да се профилактира намаляване или загуба на действието, трябва да се избягват продължително време високи дози. Пациенти, които са подложени на поддържащо лечение с Isoket®retard 120 трябва да бъдат информирани, че те не трябва да използват фосфодиестеразни инхибитори (sildenafil, tadalafil, vardenafil). Терапията с Isoket®retard 120 не трябва да бъде прекъсвана, за да се приемат фосфодиестеразни инхибитори (sildenafil, tadalafil, vardenafil), защото рискът от провокиране на пристъп на ангина пекторис може да бъде увеличен (виж секцията взаимодействие с други медикаменти или други форми на взаимодействие).

Поради съдържание на лактоза, пациенти с редки наследствени нарушения като непоносимост към галактоза, дефицит на Lapp лактоза или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат Изокет ретард 120.

Поради съдържание на сукроза, пациенти с редки наследствени нарушения като непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или дефицит на сукраза-изомалтаза, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

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

Едновременното приемане с лекарствени продукти, понижаващи кръвното налягане, като бета-блокери, калциеви антагонисти, вазодилататори и др. и/или комбинацията с алкохол може да засили хипотензивното действие на Isoket®retard 120.

Това също може да се прояви и при невротептици и трициклични антидепресанти. Хипотензивното действие на Isoket®retard 120 може да се засили от фосфодиестеразни-5 инхибитори, като напр. силденафил (sildenafil), които се прилагат при еректилна дисфункция (виж специални предупреждения и противопоказания). Това може да доведе до живото-застрашаващи сърдечно-съдови усложнения. Пациенти, които са на терапия на Isoket®retard 120 не трябва да приемат фосфодиестеразни инхибитори (sildenafil).

Налице са доклади, че при едновременно предписване на Isoket®retard 120 може да повиши серумното ниво на дихидроерготамин и неговото хипертензивно действие.



4.6. Бременност и кърмене

Изследванията върху възпроизводството, проведени с плъхове и зайци, при дози до нивото на майчината токсичност, не доказаха увреждания на зародиша, дължащи се на изосорбид динитрата. Въпреки това, не са проведени подобни и надеждно контролирани изследвания с бременни жени.

Тъй като изследванията и опитите с животни не винаги са показателни за реакцията при човека, по време на бременност, Isoket@retard 120 следва да се прилага само при строго дефинирана необходимост и по изрично указание от лекар.

Не е известно дали изосорбид динитрат се отделя с кърмата. Тъй като много лекарствени продукти се отделят с кърмата, трябва да се внимава при даването на Isoket@retard 120 на жени-кърмачки.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Isoket@retard 120 може да повлияе върху реакциите на пациента до такава степен, че нейната/неговата способност за шофиране или работа с машини да бъде нарушена. Този ефект се засилва в комбинация с алкохол.

4.8. Нежелани реакции

Както всички лекарствени продукти Изокет ретард 20 би могъл да има нежелани ефекти.

Следната спецификация на честота на страничните ефекти се използва в листата на нежелани ефекти:

Много чести: Повече от 1/10 лекувани пациента	Чести: По-малко от 1/10, но повече от 1/100 лекувани пациента
Нечести: По-малко от 1/100, но повече от 1/1000 лекувани пациента	Редки : По-малко от 1/1000, но повече от 1/10 000 лекувани пациенти
Много редки: По-малко от един на 10 000 лекувани пациента, включително и отделни случаи	

Сърдечни смущения: чести: рефлекторна тахикардия, нечести: засилване на симптомите на ангина пекторис.

Гастро-интестинални смущения: нечести: гадене, повръщане, много редки: киселини.

Общи смущения и свързани с мястото на приложение: чести: чувство на слабост, парене на езика на мястото на приложение.

Разстройство на нервната система: много чести: главоболие, чести: леко чувство на тежест в главата, замаяност, сънливост.

Кожни и подкожни тъканни смущения: нечести: алергични кожни реакции (обрив), зачервяване, много рядко: ангиоедем, синдром на Стивънс-Джонсън, в единични случаи: екسفолитивен дерматит

Съдови смущения: чести: хипотония при изправяне, нечести: колапс (понякога съпроводен от брадиаритмия и синкоп)



Тежки хипотензивни реакции са докладвани от органични нитрати и включват гадене, повръщане, неспокойство, бледност и обилно изпотяване.

По време на лечението с Isoket®retard 120 може да настъпи временна хипоксемия поради относително преразпределение на кръвния ток в хиповентилираните алвеоларни области. В частност, при пациенти с коронарно артериално заболяване това може да доведе до миокардна хипоксия.

4.9. Свърхдозиране

При хора:

Симптоми:

- Спадане на кръвното налягане ≤ 90 mmHg
- Бледност
- Изпотяване
- Слаб пулс
- Тахикардия
- Световъртеж при прав стоеж
- Главоболие
- Отпадналост
- Замаяност
- Гадене
- Повръщане
- Диария
- Съобщава се за метхемоглобинемия при пациенти, приемащи други органични нитрати. По време на биотрансформацията на изосорбид мононитрат се отделят нитритни йони, които могат да причинят метхемоглобинемия и цианоза с последваща тахипнея, подтиснатост, загуба на съзнание и спиране на сърдечната дейност. Не може да се изключи възможността голяма доза от изосорбид динитрат да предизвика такава нежелана реакция.
- При много високи дози може да се увеличи вътречерепното налягане. Това може да доведе до церебрални симптоми.

Обща процедура:

- Спиране приема на лекарството
- Общи начини на процедуриране в случай на хипотония, предизвикана от нитрати
 - Пациентът трябва да се държи в хоризонтално положение, като главата е поставена по-ниско, а краката са повдигнати
 - Даване на кислород
 - Увеличаване обема на плазмата
 - Специфично лечение на шока (приемане на пациента в интензивно отделение!)

Специална процедура:

- Повишаване на кръвното налягане, ако е прекалено ниско
Допълнително приложение на симпатикомиметик, например норепинефрин или друг вазоконстриктор. Приложението на епинефрин в този случай може по-скоро да навреди.



- Лечение на метхемоглобинемия
 - Редукционна терапия при възможност по избор с витамин С, метиленово-синьо или толуидиново-синьо
 - Подаване на кислород (ако е необходимо)
 - Започване на изкуствено вентилиране
 - Хемодиализата не е ефективна при отстраняване на isosorbide dinitrate от тялото
- Реанимационни мерки

При поява симптоми на респираторен и циркулаторен арест, незабавно предприемете реанимационни мерки.

5. Фармакологични свойства

5.1. Фармакодинамични свойства

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

Както периферните артерии, така и периферните вени се разширяват от изосорбид динитрата. Този последен ефект спомага за венозното напълване на кръв и понижава връщането на кръвта от вените към сърцето, като по този начин понижава вентрикуларното крайно-диастолично налягане и обема (преднатоварването).

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

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

Освен това, изосорбид динитрат причинява преразпределение на кръвния ток към субендокардиалните области на сърцето, когато коронарната циркулация е частично намалена от артеросклеротични увреждания. Този последен ефект най-вероятно се дължи на селективната дилатация на големите коронарни съдове. Предизвиканата от нитрати дилатация на колатералните артерии може да подобри перфузията на постстенотичния миокард. Нитратите също така разширяват ексцентрични стенози, тъй като те могат да противодействат на възможни констриктивни фактори, въздействащи върху гладката мускулатура на мястото на коронарното стеснение. Нещо повече, коронарните спазми могат да бъдат отстранени с помощта на нитрати.

Оказва се, че нитратите подобряват състоянието на хемодинамиката при пациенти, страдащи от конгестивна сърдечна недостатъчност. Този благоприятен ефект обхваща няколко механизма, в това число подобряване на валвуларната регургитация (дължаща се на намалена вентрикуларна дилатация) и понижаването на миокардната кислородна нужда.

С подобряване на кислородните нужди и увеличеното снабдяване с кислород се намалява областта на миокардно увреждане. Следователно, изосорбид динитрат може да бъде полезен при определени пациенти с прекаран инфаркт на миокарда.

Влиянието върху други системи и органи включва бронходилатация, релаксация на мускулите на стомашно-чревния тракт, жлъчните и пикочни



каналите. Налице са също така и данни за отпускане на гладката мускулатура на матката.

Механизъм на действие:

Подобно на всички органични нитрати, изосорбид динитрат 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 (сGMP). По този начин се стимулира белтъчната киназа, която е зависима от цикличния гуанозин монофосфат (сGMP) с последващо променяне на фосфорилацията на различни протеини в клетките на гладкия мускул. Това в крайна сметка води до дефосфорилиране на леката верига на миозина и понижаване на контрактилитета.

5.2. Фармакокинетични свойства

Изосорбид динитратът се абсорбира бързо през устната лигавица. Начало на действието на капсулите с удължено освобождаване на Isoket®retard 120 е 10 минути след перорално приложение, максималните плазмени концентрации се наблюдават най-малко 6 часа. Продължителността на действие на капсулите е 12 часа. Изосорбид динитрат се метаболизира до изосорбид-2-мононитрат и изосорбид-5-мононитрат съответно с от 1,5 до 2 и 4 до 6 часа краен полуживот. И двата метаболита са фармакологично активни.

Бионаличност: Относителната бионаличност на Isoket®retard 120 в сравнение с таблетките с бързо освобождаване е повече от 80 % при перорално приложение.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност: изследванията за остра токсичност не показаха никакви особени рискове.

Хронична токсичност: изследванията за хронична токсичност, проведени с плъхове и кучета показаха токсични реакции като ЦНС симптоми и увеличаване на масата на черния дроб тогава, когато изосорбид динитрат се приема в дози по-високи от 480 и 90 мг/кг телесно тегло/ден.

Изследвания върху възпроизводството: по време на изследванията, проведени с животни не бяха открити данни предполагащи тератогенен ефект на изосорбид динитрат.

Мутагенност: от няколко изследвания, проведени както *in vitro* така и *in vivo* не бяха открити доказателства за мутагенна реакция.

Канцерогенност: проведените продължителни изследвания с плъхове не откриха доказателства за канцерогенност.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Lactose monohydrate; sucrose; corn starch; scharlac; poly-(o-ethyl)-cellulose, talc



6.2. Несъвместимости

До този момент няма доказана несъвместимости.

6.3. Срок на годност

За климатична зона I (в която е България) срокът на годност е 5 (пет) години от датата на производство.

Препаратът да не се използва след изтичане срока на годност.

6.4. Специални указания за съхранение

Няма.

6.5. Вид и съдържание на първичната опаковка

Полипропиленови моноблистери.

6.6. Инструкции за употреба/манипулиране

Няма.

7. Притежател на разрешението за употреба

Schwarz Pharma AG

Alfred-Nobel-Str.10

40789-Monheim, Germany

8. Номер на разрешението за употреба

20000343

9. Дата на първото разрешение/подновяване на разрешението

08.06.2000 г

10. Дата на /частична/преработка на текста: Април 2005 г.

