

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-32592/13.03.06	
682/27.09.05	<i>[Signature]</i>

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Isoket® spray

Изокет спрей

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

12,7 g разтвор /≈15 ml/ съдържа:

375 mg isosorbide dinitrate (изосорбид динитрат)

1 впръскване /≈0,05 ml/ съдържа:

1.25 mg isosorbide dinitrate (изосорбид динитрат)

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Спрей за устната лигавица

/представен като спрей с дозатор за устната лигавица/

4. КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтични показания

- Профилактика и лечение на ангина пекторис
- Остър инфаркт на миокарда
- Остра левостранна сърдечна недостатъчност

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировката се определя така, че да съответства на нуждите на пациента.

1-3 впръсквания в устата на интервали от около 30 секунди по време на пристъп или непосредствено преди физическо и/или умствено натоварване, което може да предизвика пристъп.

Единичната доза от 3 впръсквания при лечение на остър пристъп на ангина пекторис може да бъде надвишена само по изрично лекарско указание.



При остър инфаркт на миокарда или остра сърдечна недостатъчност, началната доза е 1-3 впръсквания. В случай на липса на резултат до 5 минути, може да се направи още едно еднократно впръскване. В случай, че няма подобрение в рамките на следващите 10 минути, прилагането на спрея може да се повтори при непрекъснато следене на кръвното налягане.

Няма доказателства, че е необходимо допълнително титриране на дозата при пациенти в напреднала възраст.

Не е установена ефикасността и безопасността на Изокет спрей при деца.

4.3 Противопоказания

Isoket® spray не трябва да се прилага при:

- Свръхчувствителност към изосорбид динитрат, други нитросъединения или към някоя от помощните му съставки
- Остра циркулаторна недостатъчност /шок, колапс/
- Кардиогенен шок /освен ако не се поддържа задоволително диастолично налягане с помощта на съответни средства/
- Хипертрофична обструктивна кардиомиопатия
- Констриктивен перикардит
- Сърдечна тампонада
- Тежка хипотония /систолично кръвно налягане по-ниско от 90 mmHg/
- По време на нитратна терапия, не трябва да се употребяват фосфодиестеразни инхибитори /sildenafil, tadalafil, vardenafil /, /вж. Раздела за взаимодействия с други медикаменти и други форми на взаимодействие/

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Isoket® spray трябва да се употребява само при особено внимание и под медицински надзор при:

- Ниско налягане на пълнене, напр. при остър миокарден инфаркт, лявокамерна дисфункция. Трябва да се избягва понижаване на крайното систолично налягане под 90 mmHg.
- Аортна и/или митрална стеноза



- Ортостатична дисфункция
- Заболявания, свързани с повишаване на вътречерепното налягане /досега е наблюдавано допълнително увеличение на вътречерепното налягане само след приложение на големи дози нитроглицерин венозно/.

Описани са развитие на толеранс /намаляване на ефикасността/, както и кръстосан толеранс към други нитратни продукти /намаляване на ефекта в случай на предходно лечение с друг нитрат/. За да се профилактира намаляване или загуба на действието, трябва да се избягва продължително приложение на високи дози.

Внимание: Разтворът съдържа 85 обемни % етанол!

Пациенти, които са на поддържащо лечение с Isoket® spray, трябва да бъдат информирани, че не трябва да употребяват лекарствени продукти, съдържащи фосфодиестеразни инхибитори /sildenafil, tadalafil и vardenafil/. Лечението с Isoket® spray не трябва да се прекъсва за да се приемат продукти, съдържащи фосфодиестеразни инхибитори /sildenafil, tadalafil и vardenafil/, тъй като рискът от предизвикване на пристъп от ангина пекторис може да нарастне по този начин /вж. Раздела за взаимодействия с други медикаменти и други форми на взаимодействие/.

В случай на инцидент, при обширен кожен контакт със съдържанието на isosorbide dinitrate спрей, засегнатите кожни участъци трябва веднага да бъдат почистени. В противен случай разтворът може да бъде абсорбиран от кожата и това да доведе до нежелани реакции.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приемане на лекарства, понижавачи кръвното налягане, напр. бета-блокери, калциеви антагонисти, съдоразширяващи и т.н., и/или алкохол, могат да засилят хипотензивния ефект на Isoket® spray. Това може да се получи, също така, с невролептици и трициклически антидепресанти. Хипотензивният ефект на Isoket® spray може да се засили ако се употребява заедно с фосфодиестеразни инхибитори /sildenafil, tadalafil и vardenafil/, които се прилагат при еректилна дисфункция /вж. Специалните предупреждения и противопоказанията/.



Това може да доведе до животозастрашаващи сърдечно-съдови усложнения.

Пациенти, които са на лечение с Isoket® spray, не трябва да употребяват фосфодиестеразни инхибитори /sildenafil, tadalafil и vardenafil/.

Доказано е, че когато се приемат едновременно, Isoket® spray може да повиши нивото в кръвта на дихидроерготамина и да засили неговия хипертензивен ефект.

4.6 Бременност и кърмене

Няма доказателство от изследванията върху животни, които да подсказват увреждащи плода ефекти на изосорбид динитрата.

Isoket® spray трябва да се употребява по време на бременност само ако това е категорично необходимо и то под строг лекарски контрол.

Не е известно дали изосорбид динитрат се отделя в майчиното мляко. Тъй като много лекарствени продукти се отделят в майчиното мляко, трябва да се внимава когато се предписва Isoket® spray на кърмещи жени.

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Isoket® spray може да засегне способността за реакция на пациента така, че да наруши нейната/неговата способност да управлява автомобил или да работи с машини. Този ефект се засилва в комбинация с алкохол.

4.8 Нежелани реакции

Както всички лекарствени продукти Изокет спрей би могъл да има нежелани реакции.

Следната спецификация се използва в листата на нежелани реакции:

<u>Много чести:</u> Повече от 1/10 лекувани пациента	<u>Чести:</u> По-малко от 1/10, но повече от 1/100 лекувани пациента
<u>Нечести:</u> По-малко от 1/100, но повече от 1/1000 лекувани пациента	<u>Редки :</u> 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: рефлкторна тахикардия, нечести: засилване на симптомите на ангина пекторис.

Гастроинтестинални 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 съпроводени от брадиаритмия и синкоп).

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

По време на лечението с Isoket® spray, може да се настъпи временна хипоксемия, дължаща се на относително преразпределение на кръвния ток в хиповентилираните алвеоларни области. Особено при пациенти със заболяване на коронарната артерия, това може да доведе до миокардна хипоксия.

4.9 Свръхдозирание

Наблюдения върху хора:

Симптоми:

- Падане на кръвното налягане ≤ 90 mmHg
- Бледност
- Изпотяване
- Слаб пулс
- Тахикардия



- Световъртеж при изправено положение
- Главоболие
- Отпадналост
- Замаяност
- Гадене
- Повръщане
- Диария
- Отбелязани са случаи с метхемоглобинемия при пациенти, приемащи други органични нитрати. По време на биотрансформацията на изосорбид динитрата се освобождават нитритни йони, което може да предизвика метхемоглобинемия и цианоза с последваща тахипнея, безпокойство, загуба на съзнание и спиране на сърдечната дейност. Не е изключено тази реакция да е предизвикана от свръхдоза изосорбид динитрат.
- При много високи дози, вътречерепното налягане може да се повиши. Това може да доведе до церебрални симптоми.

Обща процедура:

- Преустановява се приема на лекарствения продукт
- Общи процедури в случай на нитратно-свързана хипотония
 - Пациентът трябва да се постави в хоризонтално положение, като главата е по-ниско от тялото, а краката са повдигнати
 - Подаване на кислород
 - Увеличаване обема на плазмата
 - Специфична шокова терапия /приемане на пациента в интензивно отделение!/

Специални процедури:

- Повишаване на кръвното налягане, ако е много ниско
 Допълнително приложение на норепинифрин хидрохлорид или друг вазоконстриктор. Приложението на епинифрин в тези случаи може по-скоро да навреди, отколкото да помогне.



- Лечение на метхемоглобинемия
 - Редукционна терапия по избор с витамин С, метиленово синьо или толуидиново синьо.
 - Подаване на кислород /ако е необходимо/
 - Започване на изкуствено вентилиране
 - Хемодиализата е неефективна за отделяне на изосорбид динитрат от тялото
- Кардио-пулмонална реанимация

В случай на спиране на дишането или кръвообращението, незабавно да се предприемат мерки за реанимация.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Изосорбид динитратът води до отпускане на съдовата гладка мускулатура, като така предизвиква вазодилатация.

Периферните артерии и вените се разширяват от изосорбид динитрата. Този ефект способства за венозно напълване на кръв и намалява обратния ток на кръвта от вените към сърцето, като така понижава вентрикуларното крайно-диастолично налягане и обем /преднатоварване/.

Действието върху артериалните, а при високи дози и върху артериоларните съдове, намалява системната съдово съпротивление /следнатоварване/. Това от своя страна намалява сърдечната работа.

Ефектът върху пред- и следнатоварването води до намаляване на консумацията на кислород от сърцето.

Освен това, изосорбид динитрат причинява преразпределение на кръвния поток към субендокардиалните зони на сърцето, когато коронарната циркулация е частично намалена от артериосклеротични увреждания. Този ефект вероятно се дължи на селективна дилатация на големите коронарни съдове. Предизвиканото от нитрата дилатация на колатералните артерии може да подобри перфузията на постстенотичния миокард. Нитратите също така разширяват ексцентричните 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 от нитратите.

Доказано е, че нитратите подобряват хемодинамиката при покой и при активност при пациенти, страдащи от конгестивна сърдечна недостатъчност. В този благоприятен ефект се включват няколко механизма, в това число подобряване на валвуларната регургитация /в резултат на намаляване на вентрикуларната дилатация/ и намаляване на потребността от кислород в миокарда.

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

Влиянието върху други системи от органи включва бронходилатация, гастроинтестинална мускулна релаксация, както и на жлъчните и пикочни канали.

Съобщава се също така за отпускане на гладката мускулатура на матката.

Механизъм на действие:

Като всички органични нитрати, изосорбид динитрат действа като донор на азотен окис /NO/. Азотният окис причинява отпускане на гладката съдова мускулатура чрез стимулиране на гуанилил циклаза и последващо повишаване на вътреклетъчната концентрация на цикличен гуанозин монофосфат /сGMP/. Така се стимулира сGMP-зависимата протеинова киназа с последваща промяна на фосфорилацията на различни протеини в клетките на гладкия мускул. Това в крайна сметка води до дефосфорилиране на леката верига на миозина и намаляване на контрактилитета.

5.2 Фармакокинетични свойства

След впръскване в устната кухина, лекарственото вещество, изосорбид динитрат, се абсорбира много бързо от лигавицата. Ефектът настъпва 1-3 мин. след прилагането на Isoket® spray. Максимално плазмено ниво се постига в рамките на 3-6 мин. Елиминирането започва по средата на действието, на 30. до 60. минута. В рамките на 90-120 минути, плазмената концентрация спада отново до начални стойности. Изосорбид динитратът се метаболизира до изосорбид-2-мононитрат и



изосорбид-5-мононитрат, имайки съответно период на полуживот 1.5 до 2 и 4 до 6 часа. Двата метаболита са фармакологично активни. Бионаличност: При перорално приложение isosorbide dinitrate е обект на first pass метаболизъм, довеждащ до бионаличност от около 15-30%.

Isoket® spray е изключително предназначен за приложение в устната кухина.

Заобикаляйки стомашно-чревния тракт, лекарственото вещество попада директно в кръвообращението, при което се избягва чернодробния метаболизъм. По този начин се осигурява висока бионаличност от 60-100%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност:

Проучванията върху острата токсичност не разкриха никакви особени рискове. Изследванията при животни показаха добра локална поносимост към неразреден разтвор на Isoket® spray. По същия начин, бе установена добра поносимост при хора при предписване едновременно на неразреден и разреден разтвор.

Хронична токсичност:

Изследванията за хронична токсичност при плъхове и кучета разкри токсични ефекти като централно-нерврологична симптоматика и увеличаване на теглото на черния дроб, когато изосорбид динитратът е прилаган в дози от 480 mg/kg телесно тегло дневно.

Изследвания върху възпроизводството: няма доказателства от проучванията върху животни, подсказващи увреждащи плода ефекти на изосорбид динитрата.

Мутагенност: нямаше открити доказателства за мутагенни ефекти при неколкостепенните тестове, направени ин витро и ин vivo.

Канцерогенност: продължителните изследвания върху плъхове не откриха доказателство за канцерогенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помошните вещества:

- етанол
- макрогол 400

6.2 Несъвместимости



Не са били проявявани несъвместимости.

6.3 Срок на годност

Срокът на годност на продукта в опаковката за продажба: 5 години.

Лекарството не трябва да се употребява след изтичане на срока на годност.

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Никакви специални предпазни мерки при съхранение не са необходими за запазване на фармацевтичното качество на продукта.

6.5 Вид и съдържание на първичната опаковка

Един флакон съдържа не по-малко от 300 дози /впръсквания/ всяка от по 1.25 mg изосорбид динитрат.

6.6 Инструкции за употреба

Моля отбележете!

Разтворът е за впръскване в устата; не трябва да се инхалира!

Преди първата употреба на спрея, дозаторът трябва да се натисне няколко пъти /чрез леко помпане/, докато се появи равномерен облак. В този момент, спреят е готов за употреба. Ако спреят не е бил използван повече от един ден, първото впръскване трябва да е във въздуха, така че да се постигне правилно дозиране.

По време на приложение, флаконът трябва да се държи във вертикално положение с дозатора нагоре.

Разтворът се впръсква в устата както следва:

- Поема се дълбоко дъх
- Задържа се дъха
- С натискане на дозатора лекарството се впръсква в устата /това може да предизвика леко усещане за парене на езика/
- Затваря се устата и се продължава да се диша само през носа в продължение на около 30 секунди.

Забележка:

Етикетът на бутилката на спрея има знак в долното поле. Когато нивото на течността във флакона достигне тази точка, за безопасност трябва да се снабдите с нова опаковка Isoket® spray. Във всеки случай, отвореният спрей може да се



използва – дори при леко навеждане на флакона– докато краят на тръбичката на помпата е все още потопен в течността.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Schwarz Pharma AG
Alfred-Nobel-Str. 10
40789-Monheim, Germany

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20000341

**9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО**

08.06.2000 г.

10. ДАТА НА /ЧАСТИЧНА/ ПРЕРАБОТКА НА ТЕКСТА

Април 2005

