

ИСТОПНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20000341
Разрешение №	BG/MK/MP-6132
117-01-2023	

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Изокет спрей 1,25 mg/доза спрей за устна лигавица
Isoket spray 1,25 mg/dose oromucosal spray

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

12,7 g разтвор (= 15 ml) съдържа: 375 mg изосорбиддинитрат (*isosorbide dinitrate*).
1 впъскване (= 0,05 ml) съдържа: 1,25 mg изосорбиддинитрат (*isosorbide dinitrate*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Спрей за устна лигавица.
Разтворът е бистра и прозрачна течност с мирис, подобен на етанол.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Изокет спрей 1,25 mg/доза спрей за устна лигавица е показан за:

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

1-3 впъсквания 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 впъсквания 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 впъсквания. В случай на липса на резултат до 5 минути, може да се направи още едно допълнително впъскване. В случай че няма подобрение през следващите 10 минути, прилагането на спрея може да се повтори при внимателно следене на кръвното налягане.

Пациенти в 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

- Свърхчувствителност 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 диастолично налягане с помощта на подходящи средства)
- Хипертрофична обструктивна кардиомиопатия
- Констриктивен перикардит
- Сърдечна тампонада
- Тежка хипотония (сistolно 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 спрей 1,25 mg/доза спрей за устна лигавица трябва да се използва много внимателно и под лекарски контрол при:

- Ниско диастолично налягане (на пълнене), например при остър инфаркт на миокарда, понижена левокамерна функция (левокамерна недостатъчност). Да се избягва понижаване 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 глицеролов 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 изосорбиддинитрат трябва да бъдат предупреждени да не приемат продукти, съдържащи фосфодиестеразни инхибитори (напр. силденафил, тадалафил и варденафил). Лечението с изосорбиддинитрат 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 изосорбиддинитрат (спрей за устна лигавица) 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 изосорбиддинитрат при спешно лечение, трябва да бъдат предупредени да не приемат продукти, съдържащи фосфодиестеразни инхибитори (напр. силденафил, варденафил и тадалафил) (вижте точки 4.3 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 вазодилатор, Изокет спрей 1,25 mg/доза спрей за устна лигавица 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 спрей 1,25 mg/доза спрей за устна лигавица трябва да се избягва употребата на алкохол, тъй като може да усилва хипотензивния и вазодилатиращия му ефект (вижте точка 4.5).

Изокет спрей 1,25 mg/доза спрей за устна лигавица съдържа малки количества етанол (алкохол), по-малко от 100 mg в една доза.

В случай на инцидентен, обширен контакт с кожата със съдържанието на Изокет спрей 1,25 mg/доза спрей за устна лигавица, засегнатата кожа трябва веднага да бъде почистена. В противен случай разтворът може да бъде абсорбиран от кожата и това да доведе до сериозни нежелани лекарствени реакции (вж. точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

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, вазодилатори, 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 трициклически антидепресанти.

Съпътстващият прием на Изокет спрей 1,25 mg/доза спрей за устна лигавица с АСЕ-инхибитори или артериални вазодилатори 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.

Хипотензивният ефект на изосорбиддинитрат 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 изосорбиддинитрат 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 спрей 1,25 mg/доза спрей за устна лигавица в рамките на следващите 24 часа след прием на силденафил или варденафил или в рамките на следващите 48 часа на тадалафил.



Употребата на изосорбиддинитрат 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 изосорбиддинитрат се приема едновременно с дихидроерготамин, това може да повиши кръвните нива на дихидроерготамин и неговия ефект.

Сапроптерин (тетрахидриобиоптерин, 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. глицеролов тринитрат (GTN), изосорбиддинитрат (ISDN), изосорбидмононитрат и други).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

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

Бременност

Проучванията върху възпроизводството, проведени при плъхове и зайци не доказват увреждащо действие върху зародиша, дължащо се на изосорбиддинитрат. Не са провеждани достатъчно и добре контролирани проучвания при бременни жени.

Тъй като проучванията при животни не винаги могат да предскажат отговора при хора, изосорбиддинитрат 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 спрей 1,25 mg/доза спрей за устна лигавица 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 ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ 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: екسفолитивен дерматит

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

чести: астения, парене на мястото на приложение върху езика

За органичните нитрати са съобщавани тежки случаи на понижено кръвно налягане, 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

4.9 Предозиране

Наблюдение при животни:

При мишки е наблюдавана значителна смъртност (LD_{50}) 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 глицерил 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 изосорбиддинитрат да предизвика такава нежелана реакция.
- При много високи дози може да се увеличи вътречерепното налягане. Това може да доведе до церебрални симптоми.

Обща процедура:

- 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)

Специфична процедура:

- 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)
 - Инициране 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.
АТС код: C01D A 08

Фармакодинамични ефекти

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

Изосорбиддинитрат 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-диастолично 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, изосорбиддинитрат 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 застойна 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, изосорбиддинитрат 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 (сGMP). Това стимулира сGMP-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 миозина и понижаване на контрактилитета.



5.2 Фармакокинетични свойства

След впръскване в устната кухина, активното вещество изосорбиддинитрат се абсорбира бързо от лигавица. Фармакологичните ефекти се наблюдават 1-3 минути след прилагане на Изокет спрей 1,25 mg/доза спрей за устна лигавица, а максимално допустимите плазмени нива в рамките на 3-6 минути. Елиминирането се извършва с период на полуживот 30-60 минути. В рамките на 90-120 минути плазмената концентрация спада отново до началните стойности. Изосорбиддинитратът се метаболизира до изосорбид-2-мононитрат и изосорбид-5-мононитрат като периода на полуживот е съответно 1,5 до 2 и 4 до 6 часа. И двата метаболита са фармакологично активни.

Бионаличност: След перорално приложение изосорбиддинитрат има значим ефект на първото преминаване, водещ до бионаличност от около 15-30%.

Изокет спрей 1,25 mg/доза спрей за устна лигавица е изключително предназначен за приложение в устната кухина. Заобикаляйки стомашно-чревния тракт, лекарственото вещество достига директно до системното кръвообръщение, като съответно се избягва бързия чернодробен метаболизъм. По този начин се осигурява значимо висока бионаличност от 60-100%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност:

Изследванията за остра токсичност не показват никакви 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Етанол, макрогол 400

6.2 Несъвместимости



Няма проявена несъвместимост до момента.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Първичната опаковка е 20 ml спрей помпа, направена от кафяво стъкло и бяла, дозираща помпа.

Един флакон съдържа не по-малко от 300 дози (впръсквания) по 1,25 mg изосорбиддинитрат.

Опаковки, съдържащи 1 спрей.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Внимание!

Разтворът е за впръскване в устата. Да не се вдишва!

Преди първоначалната употреба на спрея, дозаторът трябва да се натисне няколко пъти (чрез леко помпване) до поява на равномерно пулверизиране. Вече спреят е готов за употреба.

Ако спреят не е ползван повече от един ден, първото впръскване трябва да е във въздуха, за да се гарантира пълна последваща доза.

По време на употреба е необходимо флаконът да се държи във вертикално положение с дозатора нагоре. Разтворът се впръсква в устата по следния начин:

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

Забележка:

Етикетът на флакона на спрея има знак „грешка“ в долното поле. Когато нивото на течността във флакона достигне тази точка, като мярка за безопасност трябва да се снабдите с нова опаковка Изокет спрей 1,25 mg/доза спрей за устна лигавица. Във всеки случай, отвореният спрей може да се използва, докато при леко навеждане на флакона, краят на тръбичката на помпата е все още потопен в течността.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merus Labs Luxco II S.à.R.L.



208, Val des Bons Malades
L-2121 Luxembourg
Люксембург

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20000341

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

Дата на първо разрешаване: 08 юни 2000 г.
Дата на последно подновяване: 27 май 2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Декември, 2022 г.

