

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Isoket 1 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție conține 1 mg isosorbid dinitrat.

Excipient cu efect cunoscut: fiecare ml de soluție conține 3,54 mg (0,154 mmol) sodiu (sub formă de clorură de sodiu).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Soluție transparentă, incoloră, fără miros.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

##### 1. Administrare intravenoasă

Isoket este indicat în tratamentul infarctului miocardic acut asociat cu insuficiență ventriculară stângă care nu răspunde la tratament, insuficiență ventriculară stângă acută de diversă etiologie care nu răspunde la tratament și angină pectorală severă sau instabilă.

##### 2. Administrare intracoronariană

Isoket este indicat în angioplastie coronariană transluminală percutanată pentru a facilita prelungirea perioadei de dilatare coronariană cu balonul și prevenirea sau diminuarea spasmului coronarian.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Doze:

Adulți, inclusiv vârstnici.

##### *Administrarea intravenoasă*

De obicei o doză în limita de la 2 până la 12 mg/oră este satisfăcătoare. Deși, administrarea dozelor mai mari de 20 mg/oră trebuie ajustate în funcție de răspunsul pacientului la tratament.

##### *Administrarea intracoronariană*

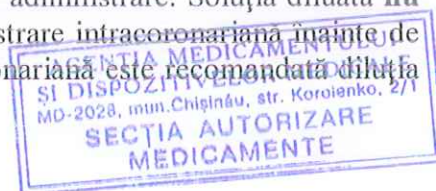
Doza recomandată constituie 1 mg injectată în bolus înainte de dilatarea coronariană cu balonul. Dozele ulterioare pot fi administrate până la 5 mg maxim pe o perioadă de 30 minute.

##### Copii și adolescenți

Siguranța și eficiența Isoket la copii încă nu a fost stabilită.

##### *Mod de administrare*

Isoket reprezintă o soluție concentrată și trebuie diluată înainte de administrare. Soluția diluată **nu trebuie injectată direct în bolus** cu excepția cazurilor de administrare intracoronariană înainte de dilatarea intracoronariană cu balon. Pentru administrarea intracoronariană este recomandată diluția



de 50%.

Isoket poate fi administrat sub formă de amestec pentru administrare intravenoasă diluată cu un solvent potrivit (vezi pct. 6.6.)

#### ***Exemple de preparare a amestecurilor***

Pentru a obține o doză de 6 mg/oră, în condiții aseptice se adaugă 50 ml Isoket 1 mg/ml la 450 ml solvent potrivit. Amestecul obținut (500 ml) conține 100 mcg/ml (1 mg/10 ml) isosorbid dinitrat. Rata de perfuzie de 60 ml/oră (echivalentă cu 60 micropicături pediatrice/minut sau 20 picături standard/minut) vor elibera doza necesară de 6 mg/oră.

Dacă este necesară reducerea volumului de lichide, 100 ml Isoket 1mg/ml poate fi diluată cu 500 ml utilizând un solvent potrivit. Soluția obținută conține 200 mcg/ml (2 mg/10 ml) isosorbid dinitrat. Rata de perfuzie de 30 ml/oră (echivalentă cu 30 micropicături pediatrice/minut sau 10 picături standard/minut) vor elibera doza necesară de 6 mg/oră. Diluția de 50% este destinată pentru a prepara o soluție care conține 0,5 mg/ml în cazul când volumul de lichid este strict limitat.

Administrarea amestecului preparat de Isoket pentru administrare intravenoasă se va face prin seturi de perfuzie sau cu ajutorul unui sistem de pompare cu seringă din sticlă sau plastic rigid. Pe durata administrării este necesară monitorizarea tensiunii arteriale și a pulsului la pacienți.

#### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă, la alți nitrați organici sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.

Contraindicații comune pentru toți nitrații: anemie severă, hemoragie cerebrală, traumatism cranian, afecțiuni asociate cu hipertensiune intracraniană, hipovolemie, hipotensiune severă (tensiunea sistolică sub 90 mm Hg), stenoza valvei aortale și/sau mitrale, glaucom cu unghi îngust.

Administrarea în colaps circulator și presiune de umplere mică la fel, este contraindicată.

Isoket nu se va utiliza în tratamentul șocului cardiogen (cu excepția cazurilor când se iau măsuri de menținere a presiunii diastolice adecvate, de exemplu prin administrarea concomitentă a unui inotrop), cardiomiopatie hipertrofică obstructivă, pericardită constrictivă sau tamponadă cardiacă.

Inhibitorii fosfodiesterazei tip 5 (ex. sildenafil, vardenafil sau tadalafil) au demonstrat că potențează acțiunea antihipertensivă a nitraților. Prin urmare, Isoket nu trebuie administrat pacienților care primesc inhibitori ai fosfodiesterazei de tip 5 (vezi pct. 4.4 și 4.5).

În timpul terapiei cu nitrați, nu trebuie utilizat riociguatul, un stimulator al guanilat ciclazei solubile (vezi pct. 4.5).

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Isoket trebuie administrat cu precauție și sub supraveghere medicală la pacienții care suferă de:

- hipotiroidism,
- malnutriție,
- afecțiuni renale sau hepatice severe,
- hipotermie,
- sindrom ortostatic.

Au fost descrise cazuri de dezvoltare a toleranței (atenuarea eficienței), precum și apariția unei toleranțe încrucișate cu alți nitrați (atenuare a efectului terapeutic în cazul terapiei cu alți nitrați). De aceea, trebuie evitată administrarea continuă de doze mari pentru a preveni o atenuare sau o

pierdere a efectului terapeutic.

Tensiunea arterială și pulsul trebuie monitorizate continuu și dozele ajustate în funcție de răspunsul clinic al pacientului.

Isoket conține 0,15 mmol (3,54 mg) sodiu per ml. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.

#### *Hipoxemie*

Este necesar de respectat precauție la pacienții cu hipoxemie și dezechilibru de ventilație/perfuzie din cauza bolilor pulmonare sau insuficienței cardiace ischemice. În calitate de un vasodilatator puternic, isosorbidul dinitrat poate duce la o perfuzie crescută a zonelor slab ventilate, agravarea dezechilibrului de ventilație/perfuzie și o scădere suplimentară a presiunii parțiale arteriale a oxigenului.

Pe durata tratamentului cu isosorbid dinitrat trebuie evitat consumul alcoolului, deoarece alcoolul poate potența efectul hipotensiv și vasodilatator al isosorbidului dinitrat (vezi pct. 4.5).

Pacienții care primesc tratament de întreținere cu isosorbid dinitrat nu trebuie să utilizeze produse care conțin inhibitori de fosfodiesterază (de exemplu, sildenafil, tadalafil, vardenafil). Tratamentul cu isosorbid dinitrat nu trebuie întrerupt pentru a lua produse care conțin inhibitori ai fosfodiesterazei (de exemplu, sildenafil, tadalafil, vardenafil), în caz contrar, riscul de a induce un atac de angină pectorală ar putea crește (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Terapia acută cu isosorbid dinitrat (0,5 mg/ml și 1 mg/ml, comprimate 5 și 10 mg sau spray oromucozal) nu trebuie utilizat la pacienții care au luat recent inhibitori de fosfodiesterază (de exemplu, sildenafil, tadalafil, vardenafil), care constituie 24 ore (48 ore pentru tadalafil).

Pacienții care primesc isosorbid dinitrat ca terapie acută trebuie avertizați să nu ia produse care conțin inhibitori de fosfodiesterază (de exemplu, sildenafil, vardenafil, tadalafil) (vezi pct. 4.3 și 4.5).

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

La utilizarea concomitentă a medicamentelor antihipertensive de ex. beta-blocante, antagoniști ai canalelor de calciu, vasodilatatoarele, inhibitori ai ECA, inhibitori de monoaminoxidază, etc. și/sau alcoolul etilic, este posibilă potențarea efectului hipotensiv al Isoket-ului. Același lucru e posibil la utilizarea concomitentă cu neuroleptice și antidepresante triciclice.

Administrarea concomitentă de isosorbid dinitrat cu inhibitori ECA sau vasodilatatoare arteriale poate fi o interacțiune favorabilă, cu excepția cazului în care efectele antihipertensive sunt excesive, caz în care se va lua în considerație reducerea dozei unuia sau ambelor medicamente.

Inhibitorii fosfodiesterazei tip 5, de ex. sildenafil, de asemenea, potențează efectul hipotensiv al Isoket-ului. Aceasta poate duce la complicații cardiovasculare periculoase pentru viață (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Pacienții care au administrat recent inhibitori de fosfodiesterază (de exemplu, sildenafil, vardenafil, tadalafil) nu trebuie să primească terapie acută cu isosorbid dinitrat în următoarele 24 ore pentru sildenafil și vardenafil sau în următoarele 48 ore pentru tadalafil.

Utilizarea ISDN cu riociguat, un stimulator al guanilat ciclazei solubile, este contraindicată (vezi pct. 4.3), deoarece utilizarea concomitentă poate provoca hipotensiune arterială.

Datele raportate sugerează că administrarea concomitentă de Isoket și dihidroergotamina poate



cauza creșterea nivelurilor serice ale dihidroergotaminei și efectul ei hipertensiv.

Sapropterina (tetrahidrobiopterina, BH4) este un cofactor pentru sintetaza oxidului nitric. Se recomandă precauție la administrarea concomitentă a medicamentelor cu conținut de sapropterină cu orice substanță activă, care provoacă vasodilatație prin afectarea metabolismului sau a acțiunii oxidului nitric (NO), inclusiv donatorii clasici de NO (de exemplu, trinitratul de glicerol, isosorbidul dinitrat, isosorbidul 5-mononitrat și altele).

#### **4.6 Sarcina și alăptarea**

##### Sarcină:

Studiile de reproducere, efectuate la șobolani și iepuri în doze până la toxicitatea maternă, nu au evidențiat nicio dovadă de afectare a fătului, determinată de isosorbid dinitrat. Cu toate acestea, nu există studii adecvate și bine controlate la gravide.

Deoarece studiile la animale nu sunt întotdeauna predictive pentru răspunsul la om, isosorbidul dinitrat nu trebuie utilizat în timpul sarcinii sau alăptării decât dacă este considerat esențial de către medic și numai sub îndrumarea și supravegherea continuă a unui medic.

##### Alăptare:

Datele disponibile sunt neconcludente sau inadecvate pentru determinarea riscului pentru sugar la utilizarea în timpul alăptării. Există date, conform cărora nitrații sunt excretați în laptele matern și pot provoca metemoglobinemie la sugar. Gradul de excreție a isosorbidului dinitrat și a metaboliților săi în laptele matern nu a fost determinat. Prin urmare, este necesară precauție la administrarea acestui medicament femeilor care alăptează.

##### Fertilitate

Date disponibile despre efectul isosorbidului dinitrat asupra fertilității umane nu există.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Similar altor medicamente care produc modificări ale valorilor tensiunii arteriale, pacienții care administrează Isoket trebuie atenționați să nu conducă autovehicule și să nu folosească utilaje dacă prezintă amețeli sau simptome asemănătoare.

Isosorbid dinitrat poate afecta reacționarea pacientului într-o măsură care afectează capacitatea acestuia de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Acest efect este crescut în combinație cu alcoolul.

#### **4.8 Reacții adverse**

Frecvențele apariției reacțiilor adverse sunt definite ca: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

La administrarea isosorbidului trinitrat pot fi observate următoarele reacții adverse:

##### *Tulburări ale sistemului nervos:*

Foarte frecvente: cefalee.

Frecvente: amețeli, somnolență.

##### *Tulburări cardiace:*

Frecvente: tahicardie.

Mai puțin frecvente: angină pectorală agravată.

##### *Tulburări vasculare:*

Frecvente: hipotensiune ortostatică.

Mai puțin frecvente: stări de colaps circulator (uneori asociate cu bradiaritmie și sincopă).

Cu frecvență necunoscută: hipotensiune arterială.

La administrarea nitraților organici au fost raportate reacții de hipotensiune severă, inclusiv greață, vomă, agitație, paloare și hiperhidroză.

#### *Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*

Cu frecvență necunoscută: hipoxiemie (vezi pct.4.4).

Pe perioada tratamentului cu isosorbid dinitrat, poate să apară hipoxemie temporară datorită redistribuirii relative a fluxului sanguin în zonele alveolare hipoventilate. Îndeosebi la pacienții cu afecțiuni ale arterelor coronariene redistribuirea fluxului sanguin poate duce la hipoxia miocardului.

#### *Tulburări gastrointestinale:*

Mai puțin frecvente: greață, vomă.

Foarte rare: pirozis.

#### *Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:*

Mai puțin frecvente: reacții alergice cutanate (ex. erupții cutanate), hiperemie cutanată.

Foarte rare: angioedem, sindromul Stevens-Johnson.

Cu frecvență necunoscută: dermatită exfoliativă.

#### *Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:*

Frecvente: astenie.

### **Raportarea reacțiilor adverse suspectate**

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: [www.amdm.gov.md](http://www.amdm.gov.md) sau e-mail: [farmacovigilenta@amdm.gov.md](mailto:farmacovigilenta@amdm.gov.md)

### **4.9 Supradozaj**

#### *Simptome:*

- Hipotensiune arterială  $\leq 90$  mmHg
- Paloare
- Hiperhidroză
- Puls slab
- Tahicardie
- Vertij postural
- Cefalee
- Astenie
- Vertij
- Greață
- Vomă
- Diaree
- Metemoglobinemia a fost raportată la pacienții tratați cu alți nitrați organici. În perioada de metabolizare isosorbid dinitrat eliberează ioni de nitriți, care pot induce metemoglobinemie și cianoza cu tahipnee ulterioară, anxietate, pierderea cunoștinței și stop cardiac. Nu poate fi exclus faptul că supradozajul de Isoket poate provoca aceste reacții adverse.
- Presiunea intracraniană poate fi crescută la doze foarte mari. Acest lucru ar putea duce la simptome cerebrale.



*Proceduri generale:*

- Sistarea administrării preparatului.
- Proceduri generale în caz de hipotensiune arterială cauzată de administrarea de nitrați:
  - Pacientul trebuie plasat în poziția orizontală cu ridicarea picioarelor
  - Administrare de oxigen
  - Corijarea volumului sângelui circulant (administrarea de lichide i.v.)
  - Tratament specific în caz de șoc (internarea pacientului în secția de terapie intensivă).

*Proceduri speciale:*

- Normalizarea tensiunii arteriale în caz de hipotensiune arterială severă.
- Medicamente cu acțiune vasoconstrictoare se vor administra doar pacienților care nu răspund la resuscitarea adecvată de lichide.
- Tratamentul metemoglobinemiei:
  - Terapie de reducere la alegere cu vitamina C, albastru de metilen sau albastru de toluidină
  - Oxigenoterapie (la necesitate)
  - Inițierea ventilației artificiale
- Măsuri de resuscitare.

În caz de semne de stop respirator și cardiac se va recurge imediat la măsuri de resuscitare.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Terapie cordului, vasodilatatoare, nitrați organic; codul ATC: C01DA08.

*Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice:*

Isosorbid dinitrat este un nitrat organic, care la fel ca și alți nitrați cardioactivi este un vasodilatator. Produce descreșterea presiunii diastolice ventriculare drepte și stânga la finele diastolei într-o măsură mai mare decât scăderea presiunii arteriale sistemice, astfel reducând postsarcina și mai ales presarcina cordului.

Isosorbid dinitrat influențează asigurarea cu oxigen a miocardului ischemic cauzând redistribuirea fluxului sanguin în vasele colaterale și din regiunea epicardială spre cea endocardială prin dilatarea selectivă a vaselor epicardiale.

Isosorbid dinitrat reduce consumul de oxigen al miocardului prin creșterea capacității venoase, cauzând golirea venelor periferice, astfel reducând volumul ventricular și a tensiunii peretelui cardiac.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Isosorbid dinitrat (ISDN) se elimină din circuitul plasmatic având timpul de înjumătățire scurt (aproximativ 0,7 ore). Degradarea metabolică a isosorbidului dinitrat, la fel ca și pentru alți nitrați organici, are loc prin denitrare și glucuronidare. Viteza de formare a metaboliților a fost calculată pentru isosorbid 5-mononitrat (IS-5-MN) cu  $0,57 \text{ ore}^{-1}$ , urmată de isosorbid 2-mononitrat (IS-2-MN) cu  $0,27 \text{ ore}^{-1}$  și isosorbid (IS) cu  $0,16 \text{ ore}^{-1}$ . IS-5-MN și IS-2-MN sunt metaboliții primari care la fel sunt farmacologic activi. IS-5-MN este metabolizat până la isosorbid 5-mononitrat-2-glucuronid (IS-5-MN-2-GLU). Timpul de înjumătățire a acestui metabolit (aproximativ 2,5 ore) este mai scurt decât pentru IS-5-MN (aproximativ 5,1 ore). Timpul de înjumătățire a ISDN este cel mai scurt și pentru IS-2-MN (aproximativ 3,2 ore) în acest interval.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

*Toxicitate acută:*

Toxicitatea acută a Isosorbid dinitrat a fost asociată cu un efect farmacodinamic exagerat. Pentru soluția nediluată de Isosorbid dinitrat, studiile pe animale au arătat o toleranță locală satisfăcătoare.

### *Toxicitate cronică:*

În studiile de toxicitate cronică orale efectuate la șobolani și câini, efectele toxice, inclusiv simptome SNC și mărirea ficatului, au fost observate la nivele de expuneri considerate excesive suficient expunerii maxime umane indicând o relevanță clinică foarte mică.

### *Studii asupra funcției de reproducere:*

Datele obținute din cadrul studiilor pe animale nu au evidențiat efecte teratogene asupra funcției de reproducere. Expunerea maternală cu doze toxice orale mari de isosorbid dinitrat a fost asociată cu creșterea pierderilor post-implantare și reducerea supraviețuirii embrionilor.

### *Mutagenitate și carcinogenitate:*

Efecte de mutagenitate nu s-au evidențiat la efectuarea diverselor teste efectuate atât in vitro cât și in vivo.

Studii pe termen îndelungat efectuate la șobolani nu au prezentat nici un semn de carcinogenitate.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Clorură de sodiu.

Apă pentru injecții.

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului).

Acid clorhidric diluat (pentru ajustarea pH-ului).

### **6.2 Incompatibilități**

Utilizarea seturilor de perfuzie și containerelor din polivinilclorid (PVC) sau poliuretan (PU) trebuie evitate, deoarece determină o pierdere importantă a substanței active prin absorbție și nu a fost verificată modalitatea de ajustare a dozei pentru a suplini necesitatea pacientului, luând în considerație absorbția.

S-a demonstrat că materialele produse din polietilenă (PE), polipropilenă (PP) sau politetrafluoroetilenă (PTFE) sunt compatibile cu soluția de Isoket 1 mg/ml.

Isoket nu trebuie amestecat cu alte medicamente cu excepția celor menționate în pct. 6.6.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

60 luni, pentru soluția ambalată pentru comercializare.

Fiolele sau flacoanele deschise trebuie administrate imediat și orice produs neutilizat se aruncă. Pentru soluțiile diluate s-a demonstrat stabilitatea fizică și chimică pentru 24 ore la temperatura 2-8°C.

Din punct de vedere microbiologic produsul trebuie administrat imediat ce a fost deschis/diluat. Dacă nu a fost administrat imediat, termenul de păstrare și condițiile înainte de administrare țin de responsabilitatea utilizatorului și în mod normal, nu vor depăși 24 ore la temperatura 2-8°C, deși reconstituire/diluția a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

*Soluția nediluată:* A se păstra la temperaturi sub 25°C.

*Soluție diluată:* vezi pct 6.3 condiții de păstrare a soluției diluate.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 10 fiole din sticlă a câte 10 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.



#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Isoket conține isosorbid dinitrat în soluție izotonică și este compatibil cu următoarele soluții perfuzabile: soluție izotonică de clorură de sodiu, soluție glucoză 50-300 mg/ml, soluție Ringer, ce conțin proteine.

Isoket trebuie diluat în condiții aseptice imediat după deschidere. Soluția diluată trebuie administrată imediat. Orice produs sau recipient neutilizat trebuie aruncat.

Acest produs trebuie diluat înainte de administrare.

Pentru un exemplu de preparare a amestecului, vezi secțiunea 4.2.

Flacoanele de Isoket sunt de unică folosință și nu trebuie considerate recipiente cu mai multe doze.

#### **7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE**

GlaxoSmithKline Export Limited.,

980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Marea Britanie

#### **8. NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE**

26361

#### **9. DATA AUTORIZĂRII**

22.07.2020

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iulie 2020.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amed.md/>.

Suplimentar, despre apariția reacțiilor adverse după administrarea medicamentului, Vă rugăm să raportați la adresa de e-mail: [oax70065@gsk.com](mailto:oax70065@gsk.com).

Reclamațiile cu privire la calitatea medicamentelor se primesc la adresa de e-mail [reclamatie@tetis.md](mailto:reclamatie@tetis.md) sau la numărul de telefon +373 22 40 64 08.