

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cardiket retard 120 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje 120 mg isosorbid-dinitrátu.

Pomocné látky se známým účinkem:
Cardiket retard obsahuje monohydrát laktosu a sacharosu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním.

Popis přípravku:

Tvrdé neprůhledné želatinové tobolky karamelové barvy obsahující bílé až béžové pelety potažené retardující vrstvou.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- dlouhodobá léčba ischemické choroby srdeční
- dlouhodobá léčba a prevence anginy pectoris (i po dostatečně léčeném infarktu myokardu)
- dlouhodobá léčba těžkých forem chronické srdeční nedostatečnosti v kombinaci se srdečními glykosidy, diuretiky, ACE inhibitory a arteriálními vazodilatancií.

Přípravky jsou určeny k léčbě dospělých pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

- Většinou se užívá 1 tobolka 1x denně (120 mg isosorbid-dinitrátu), pokud není lékařem doporučeno jinak.

Způsob podání

Tobolky se užívají celé, nerozkousané a zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny.

Ukončení léčby přípravkem Cardiket retard by mělo probíhat postupně, neboť nelze vyloučit vznik tzv. rebound fenoménu.

Zvláštní skupiny pacientů

- *Starší pacienti*

Nejsou k dispozici žádné údaje, že u starších pacientů a pacientů s renální insuficiencí je třeba úprava dávkování.

- *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost isosorbid-dinitrátu u dětí nebyla ještě stanovena.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku, jiné nitrosloučeniny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- akutní oběhové selhání (šok, kolaps)
- kardiogenní šok, pokud není vhodným způsobem zajištěn dostatečně vysoký konečný diastolický tlak v levé srdeční komoře
- hypertrofická obstrukční kardiomyopatie
- konstriktivní perikarditida
- srdeční tamponáda
- závažná hypotenze (systolický krevní tlak nižší než 90 mm Hg)
- závažná hypovolemie
- v průběhu léčby nitráty se nesmí používat inhibitory fosfodiesterázy (např. sildenafil, tadalafil, vardenafil) (viz body 4.4 a 4.5)
- v průběhu léčby nitráty se nesmí používat riocigvát, stimulátor rozpustné guanylátcyklázy, (viz bod 4.5)
- závažná anemie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek může být podáván jen po pečlivém zvážení poměru rizika ku prospěchu léčby a za zvlášť pečlivé lékařské kontroly při:

- nízkém plnicím tlaku, např. při akutním infarktu myokardu, poškozené funkci levé komory (selhání levé komory). Je nutno zabránit poklesu systolického krevního tlaku pod 90 mm Hg.
- aortální a/nebo mitrální stenóze
- onemocněních, která jsou provázena zvýšeným intrakraniálním tlakem (i když dosud byl další vzestup intrakraniálního tlaku pozorován jen při vysoké i.v. dávce glyceroltrinitrátu)
- ortostatické dysfunkci
- těžké poruše funkce jater
- glaukomu (nebezpečí zvýšení nitroočního tlaku).

Byl popsán rozvoj tolerance (snížení účinnosti) a zkřížené tolerance k ostatním nitrátům (snížení účinku v případě, že pacient v minulosti užíval jiný lék ze skupiny nitrátů). Ke snížení či vyloučení vzniku tolerance by se neměl lék podávat kontinuálně ve vysokých dávkách.

Pacienti, kteří dlouhodobě užívají isosorbid-dinitrát, by měli být informováni, že nesmějí současně užívat přípravky obsahující inhibitory fosfodiesterázy (např. sildenafil, tadalafil, vardenafil). Léčba

isosorbid-dinitrátem se nemá přerušovat z důvodů užití přípravků obsahujících inhibitory fosfodiesterázy vzhledem k možnosti vzniku záchvatu anginy pectoris (viz body 4.3 a 4.5).

Hypoxemie

Pozornost má být věnována pacientům s hypoxemií a ventilačně/perfúzní nerovnováhou v důsledku plicního onemocnění nebo ischemického srdečního selhání. Isosorbid-dinitrát jako silný vazodilatátor mohl zvýšit perfúzi málo ventilovaných oblastí, zhoršit ventilačně/perfúzní nerovnováhu a dále snížit parciální tlak kyslíku.

Během léčby isosorbid-dinitrátem je nutné se vyvarovat alkoholu, jelikož může zesilovat hypotenzní účinek isosorbid-dinitrátu (viz bod 4.5).

Cardiket retard není vhodný k léčbě akutního záchvatu anginy pectoris a akutního srdečního infarktu.

Tobolky přípravku Cardiket retard obsahují monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tobolky přípravku Cardiket retard obsahují sacharózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo sacharázo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné podávání léků snižujících krevní tlak, např. beta-blokátorů, blokátorů vápníkového kanálu, vazodilatancií, ACE inhibitorů, apod. a/nebo alkoholu může zesílit hypotenzní účinek isosorbid-dinitrátu. To může také nastat v případě neuroleptik, tricyklických antidepresiv a inhibitorů monoaminoxidázy.

Současné podávání isosorbid-dinitrátu s ACE inhibitory nebo vazodilatancií může být žádoucí interakcí (viz bod 4.1), pokud nejsou antihypertenzní účinky příliš silné. V takovém případě zvažte snížení dávky jednoho nebo obou léků.

Také inhibitory fosfodiesterázy (např. sildenafil, tadalafil, vardenafil) zvyšují hypotenzní účinek isosorbid-dinitrátu (viz body 4.3 a 4.4). To může vést k život ohrožujícím kardiovaskulárním komplikacím. Pacientům léčeným isosorbid-dinitrátem proto nesmí být podávány inhibitory fosfodiesterázy.

Podávání isosorbid-dinitrátu s riocigvátém, stimulátor rozpustné guanylátcyklázy, je kontraindikováno (viz bod 4.3), protože současné používání může způsobit hypotenzi.

Isosorbid-dinitrát může při současném podávání dihydroergotaminu zvyšovat jeho plazmatickou hladinu a tím zesílit jeho účinek.

Sapropterin (tetrahydrobiopterin, BH₄) je kofaktorem syntetázy oxidu dusnatého. Je třeba zvýšená opatrnost při současném používání léků obsahujících sapropterin se všemi jinými léky, které způsobují vazodilataci mechanismem narušujícím metabolismus nebo účinky oxidu dusnatého (NO), včetně klasických donorů NO (např. glyceroltrinitrát, isosorbid-dinitrát, isosorbid-mononitrát apod.).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Reprodukční studie prováděné u potkanů a králíků v dávkách až k maternální toxicitě nepřinesly důkaz škodlivosti isosorbid-dinitrátu pro plod. Nicméně nejsou k dispozici odpovídající a dobře kontrolované studie u těhotných žen. Protože ze studií u zvířat nelze vždy předpovídat odpověď u člověka, isosorbid-dinitrát smí být používán jen v nezbytném případě a jen pod nepřetržitým dohledem lékaře.

Kojení

Z dostupných údajů nelze určit riziko pro dítě při použití při kojení. Jsou k dispozici údaje o tom, že nitráty se vylučují do lidského mateřského mléka a mohou způsobit methemoglobinemii u kojenců. Rozsah exkrece isosorbid-dinitrátu a jeho metabolitů do mateřského mléka nebyl stanoven. Proto je třeba opatrnosti, pokud je isosorbid-dinitrát podáván kojícím ženám.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku isosorbid-dinitrátu na fertilitu u člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Isosorbid-dinitrát může ovlivňovat reaktivitu pacienta/pacientky v takové míře, že jeho/její schopnost řídit vozidla a obsluhovat stroje může být zhoršená. Tento účinek se zvyšuje při současném požívání alkoholu.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou podle frekvence výskytu rozděleny dle následujícího pravidla: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Během podávání isosorbid-dinitrátu byly pozorovány následující nežádoucí účinky:

Poruchy nervového systému:

velmi časté: bolest hlavy

časté: závrať, somnolence.

Srdeční poruchy:

časté: tachykardie

méně časté: zhoršení anginy pectoris.

Cévní poruchy:

časté: ortostatická hypotenze

méně časté: oběhové selhání (někdy provázené bradyarytmií a synkopami)

není známo: hypotenze.

Gastrointestinální poruchy:

méně časté: nauzea, zvracení

velmi vzácné: pálení žáhy.

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

méně časté: alergické kožní reakce (např. vyrážka), flush

velmi vzácné: angioedém, Stevens-Johnsonův syndrom

není známo: exfoliativní dermatitida.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

časté: astenie.

Závažné hypotenzní reakce, včetně nauzey, zvracení, neklidu, bledosti a excesivní perspirace, byly hlášeny při používání organických nitrátů.

V průběhu léčby isosorbid-dinitrátem se může vyskytnout dočasná hypoxemie způsobená relativní redistribucí krve do hypoventilovaných plicních oddílů a zejména u pacientů s ischemickou chorobou srdeční to může vést k myokardiální hypoxii.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Zkušební u zvířat:

U myši byla pozorována významná letalita (LD₅₀) při jednorázové intravenózní dávce 33,4 mg/kg.

Zkušební u člověka:

Symptomy

- Pokles krevního tlaku (≤ 90 mm Hg), bledost, pocení, slabý puls, tachykardie, posturální závrať, bolest hlavy, astenie, točení hlavy, nauzea, zvracení, průjem.
- U pacientů, kterým byly podány jiné organické nitráty, byla hlášena methemoglobinemie. Během biotransformace isosorbid-dinitrátu se uvolňují nitritové ionty, které mohou indukovat methemoglobinemii a cyanózu s následnou tachypnoe, anxiétou, ztrátou vědomí a zástavou srdce. Nelze vyloučit, že předávkování isosorbid-dinitrátem může způsobit tuto nežádoucí reakci.
- Při velmi vysokých dávkách může být zvýšen intrakraniální tlak. To může vést k cerebrálním symptomům.

Obecné postupy:

- přerušení podávání léku
- obecné postupy v případě hypotenze způsobené nitráty
 - o pacient se uloží s hlavou níže než tělo a se zvednutýma nohama
 - o podání kyslíku
 - o náhrada objemu plazmy (i.v. tekutiny)
 - o specifická léčba šoku (přijetí pacienta na jednotku intenzivní péče!).

Zvláštní postupy:

- zvýšení krevního tlaku, pokud je velmi nízký
- vazopresory by měly být použity jen u pacientů, kteří neodpovídají na adekvátní resuscitaci tekutinami
- léčba methemoglobinemie
 - o volba redukční terapie s vitaminem C, methylenovou modří nebo toluidinovou modří
 - o podání kyslíku (pokud je nezbytné)
 - o zavedení umělé ventilace
 - o hemodialýza (pokud je nezbytné)
- resuscitace.

V případě známek respirační a cirkulační zástavy se resuscitace zahájí ihned.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: Vazodilatancia používaná u onemocnění srdce, ATC kód: C01D A08

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Isosorbid-dinitrát vyvolává relaxaci hladkých svalů cév, čímž navozuje vazodilataci.

Isosorbid-dinitrát způsobuje relaxaci tepen i žil. Dochází ke snížení žilního návratu a zvýšení žilní naplně, čímž se snižuje ventrikulární tlak na konci diastoly a objem (preload).

Účinek na arterie, a ve vyšších dávkách na arterioly, vede ke snížení systémové cévní rezistence (afterload). To vede ke snížení srdeční práce.

Účinek na preload i afterload následně vede k poklesu spotřeby kyslíku v srdci.

Kromě toho isosorbid-dinitrát způsobuje redistribuci průtoku krve směrem do subendokardiálních oblastí srdce, je-li koronární oběh částečně omezen arteriosklerotickými lézemi. Tento poslední účinek je pravděpodobně dán selektivní dilatací velkých koronárních cév. Nitráty navozená dilatace kolaterálních tepen může zlepšit perfuzi poststenotického myokardu. Nitráty také dilatují excentrické stenózy, protože působí proti vlivu možných konstričních faktorů působících na reziduální oblouk poddajného hladkého svalstva v místě stenózy koronární tepny. Nitráty mohou také uvolnit spasmy koronárních tepen.

Bylo prokázáno, že nitráty u pacientů trpících městnavým srdečním selháním zlepšují hemodynamiku v klidu i při zátěži. Do tohoto prospěšného účinku je zapojeno několik mechanismů, včetně zlepšení valvulární regurgitace (díky zmenšení dilatace komor) a snížení potřeby kyslíku v myokardu.

Snížením potřeby kyslíku a zvýšením jeho dodávky se zmenšuje oblast poškození myokardu. Proto může být isosorbid-dinitrát prospěšný u některých pacientů po infarktu myokardu.

Účinky na jiné orgánové systémy zahrnují relaxaci bronchiálních svalů, svalů gastrointestinálního, biliárního a močového traktu. Hlášena je také relaxace hladkých svalů dělohy.

Mechanismus účinku

Podobně jako všechny organické nitráty je isosorbid-dinitrát donorem oxidu dusnatého (NO). NO způsobuje relaxaci hladkého svalstva stimulací guanylycyklázy a následně zvýšením intracelulární koncentrace guanosinmonofosfátu (cGMP). Tím se stimuluje cGMP-dependentní proteinkináza a dochází ke změně fosforylace některých proteinů v buňce hladkého svalstva. To nakonec vede k defosforylaci lehkého řetězce myozinu a ke snížení kontraktility.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Isosorbid-dinitrát se rychle absorbuje sliznicí úst. Maximální plazmatické hladiny se objevují za 1–2 (–5) minut. Maximální plazmatické koncentrace dosáhne za 6–10 (–15 min) po podání.

Gastrointestinální absorpce je pomalejší. Začíná působit za 15–30 min, maximální plazmatické koncentrace se objevují za 15 minut až 1–2 hodiny. Efekt prvního průchodu játry je větší, pokud se látka podá perorálně. Isosorbid-dinitrát se metabolizuje na isosorbid-2-mononitrát a isosorbid-5-mononitrát, které mají biologické poločasy 1,5–2, resp. 4–6 hodin. Oba metabolity jsou farmakologicky aktivní.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

Výsledky testů akutní toxicity neprokázaly žádná zvláštní rizika přípravku.

Chronická toxicita

Testy chronické toxicity na potkanech a psech prokázaly toxické symptomy jako poškození CNS a zvýšení hmotnosti jater v těch případech, kdy byl isosorbid-dinitrát podáván ve vysokých denních dávkách – 480 mg/kg u potkanů a 90 mg/kg u psů.

Studie reprodukce

V experimentálních studiích nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky isosorbid-dinitrátu.

Mutagenita

V experimentálních studiích *in vitro* ani *in vivo* nebyly pozorovány žádné mutagenní účinky.

Kancerogenita

Dlouhodobá studie na potkanech neprokázala známky kancerogenity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy, zrněný cukr (sacharosa a kukuřičný škrob), ethylcelulosa, šelak, mastek
tobolka: želatina, oxid titaničitý (E171), žlutý a červený oxid železitý (E172).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

- a) blistr (PP/Al), krabička.
- b) blistr PP (průhledný PP/bílý neprůhledný PP), krabička.

Velikosti balení:

20, 30 a 50 tobolek

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merus Labs Luxco II S.à.r.l.
208, Val des Bons Malades
L-2121 Luxembourg
Lucembursko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

83/112/87-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. 2. 1987

Datum posledního prodloužení registrace: 19. 8. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 9. 2026