

RESUMO DAS CARACTERISTICAS DOS MEDICAMENTOS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Isoket solução injetável a 0,1%
Solução injetável de dinitrato de isossorbida a 0,1%

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ampola de Isoket solução injetável a 0,1% contém 10 mg de dinitrato de isossorbida em 10ml de solução isotónica estéril de cloreto de sódio.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Sódio – cada ml contém 3.54 mg de sódio (sob a forma de cloreto de sódio)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.
A solução é um líquido límpido, incolor e inodoro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

- Angina pectoris severa (angina instável ou vasospástica)
- Enfarte agudo do miocárdio
- Insuficiência cardíaca esquerda aguda

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose deverá ser ajustada às necessidades do doente e deverá monitorizar-se a resposta dos parâmetros clínicos e hemodinâmicos.

Modo de administração

Administração intravenosa:

Inicialmente, o tratamento começa com uma dose de 1-2 mg/h, a qual, seguidamente pode ser ajustada aos requisitos individuais. A dose máxima não excede normalmente os 8-10 mg/h. No entanto, em doentes com insuficiência cardíaca podem ser necessárias doses mais elevadas: até 10 mg/h e, em casos individuais, até 50 mg/h.

Administração intracoronária:

A dose usual é 1 mg administrado através de uma injeção por bólus antes da insuflação do balão. Doses adicionais não deverão exceder os 5 mg durante um período de 30 minutos.

Não existem evidências que sugiram que o ajuste da dose em doentes idosos seja necessário.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Isoket solução injetável a 0,1% em crianças não foram ainda estabelecidas.

Isoket solução injetável a 0,1% pode ser administrado como uma mistura intravenosa com um veículo adequado. Para exemplos de preparações de misturas ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Insuficiência circulatória aguda (choque, colapso vascular)
- Choque cardiogénico (a menos que seja mantida, através de medidas apropriadas, uma tensão telediastólica ventricular esquerda suficientemente elevada)
- Cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva
- Pericardite constrictiva
- Tamponamento pericárdico
- Hipotensão grave (tensão arterial sistólica inferior a 90 mmHg)
- Hipovolémia severa
- Glaucoma de ângulo fechado
- Traumatismo craniano
- Hemorragia cerebral
- Anemia grave
- Durante a terapêutica com nitratos não deverão ser usados inibidores da fosfodiesterase (p. ex. sildenafil, tadalafil, vardenafil). Ver secções 4.4 e 4.5.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Isoket solução injetável a 0,1% apenas deve ser usado com precaução especial e sob vigilância médica em:

- Diminuição das pressões de enchimento, p. ex. no enfarte agudo do miocárdio ou na insuficiência ventricular esquerda. A redução da pressão sistólica abaixo de 90 mmHg deve ser evitada.
- Estenose aórtica e/ou mitral
- Hipotensão ortostática
- Patologias associadas com um aumento da pressão intracraniana (no entanto, até agora, apenas foi observado um aumento da pressão intracraniana após a administração de doses elevadas de nitroglicerina i.v.)
- Doença hepática grave

Foi igualmente descrito o desenvolvimento de tolerância (redução na eficácia), assim como a ocorrência de tolerância cruzada relativamente a outros compostos de nitratos (redução do efeito no caso de uma terapêutica anterior com outro nitrato). A

fim de evitar uma atenuação do efeito do fármaco, ou mesmo a perda total do efeito deste, há que evitar doses elevadas em tratamento prolongado.

Devido ao facto do Isoket solução injetável a 0,1% estar sobressaturado com a substância ativa, quando o Isoket solução injetável a 0,1% é usado na forma não diluída pode observar-se um depósito de cristais. Apesar de sob condições normais a eficácia não ser prejudicada, na presença de cristais é mais seguro não utilizar a solução.

O tratamento agudo com Isoket solução injetável a 0,1% não deve ser usado em doentes tratados com inibidores da fosfodiesterase (p. ex. sildenafil, vardenafil, tadalafil) nas 24 horas antecedentes (48 horas para o tadalafil).

Doentes que receberam tratamento agudo com Isoket solução injetável a 0,1% devem ser alertados para a não utilização de inibidores da fosfodiesterase (p. ex. sildenafil, vardenafil, tadalafil) (ver secções 4.3 e 4.5).

Hipoxemia

Recomenda-se precaução em doentes com hipoxemia e desequilíbrio de ventilação/perfusão causados por doença pulmonar ou insuficiência cardíaca isquémica. Enquanto potente vasodilatador, o Isoket pode resultar no aumento da perfusão de áreas pouco ventiladas, no agravamento do desequilíbrio da ventilação/perfusão e na diminuição da tensão arterial parcial de oxigénio.

Durante o tratamento com Isoket a ingestão de álcool deve ser evitada uma vez que pode potenciar o efeito hipotensor do Isoket (ver secção 4.5).

Não se dispõe de experiência relativamente à utilização da solução injetável de Isoket 0,1% em pediatria.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A administração simultânea de fármacos com a propriedade de reduzir a tensão arterial, p. ex. beta-bloqueadores, antagonistas dos canais de cálcio, vasodilatadores, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), inibidores da monoaminoxidase (iMAO), etc., e/ou álcool pode potenciar o efeito hipotensor do Isoket, solução injetável a 0,1%. Isto pode também acontecer com os neurolépticos e os antidepressivos tricíclicos.

A administração concomitante de Isoket com IECA ou vasodilatadores poderá ser uma interação desejável (ver secção 4.1), a não ser que os efeitos antihipertensores sejam excessivos caso este em que se deve considerar reduzir a dose de um ou de ambos os medicamentos.

A administração concomitante de inibidores da fosfodiesterase, p. ex. citrato de sildenafil, tadalafil, vardenafil com Isoket solução injetável a 0,1%, pode provocar uma hipotensão marcada que nalgumas situações pode ser grave (ver secções 4.3 e 4.4). Esta reação deve-se à amplificação dos efeitos vasodilatadores de Isoket solução injetável a 0,1%, pelos inibidores da fosfodiesterase, p. ex. citrato de sildenafil. Assim, os doentes que estão a seguir uma terapêutica com Isoket solução

injetável a 0,1% não devem usar inibidores da fosfodiesterase (p. ex. sildenafil, vardenafil, tadalafil).

Doentes que tenham recentemente recebido inibidores da fosfodiesterase (p. ex. sildenafil, vardenafil, tadalafil), não devem efetuar um tratamento agudo com Isoket solução injetável a 0,1% nas 24 horas seguintes para o sildenafil e vardenafil, ou nas 48 horas seguintes para o tadalafil.

Estudos sugerem que, quando administrados concomitantemente, o Isoket solução injetável a 0,1% pode aumentar os níveis de dihidroergotamina e o seu efeito hipertensor.

A sapropterina contém a substância ativa tetrahydrobiopterina (BH4). BH4 é um cofator para a síntese de óxido nítrico. Recomenda-se precaução durante o uso concomitante de medicamentos contendo sapropterina com todos os agentes que causam vasodilatação afetando o metabolismo ou a ação do óxido nítrico (NO), incluindo os dadores clássicos de NO (ex. trinitrato de glicerilo (GTN), dinitrato de isossorbido (ISDN), mononitrato de isossorbido e outros).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os estudos de reprodução efetuados em ratos e coelhos com doses até à dose tóxica maternal não revelaram qualquer evidência de dano para o feto devido ao Isoket. No entanto, não existem estudos adequados e controlados em mulheres grávidas.

Uma vez que os estudos em animais nem sempre são preditivos da resposta humana, Isoket solução injetável a 0,1% apenas deve ser utilizado na gravidez se for estritamente necessário, somente por prescrição e sob vigilância contínua de um médico.

Amamentação

As evidências disponíveis são inconclusivas ou inadequadas para a determinação do risco infantil quando utilizado durante a amamentação. Existem dados que demonstram que os nitratos são excretados no leite materno e podem causar metahemoglobinemia em crianças. A extensão de excreção de dinitrato de isossorbido e seus metabolitos no leite materno não foi determinada. Deste modo, deverão ser tomadas precauções especiais quando este agente for administrado em mulheres a amamentar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Isoket solução injetável a 0,1% pode afetar a reatividade dos doentes de tal modo que pode comprometer a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Este efeito é aumentado com a combinação com o álcool.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis são definidos como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Doenças do sistema nervoso:
Muito frequentes: cefaleias
Frequentemente: tonturas, sonolência

Cardiopatias:
Frequentemente: taquicardia
Pouco frequentes: agravamento da angina pectoris

Vasculopatias:
Frequentemente: hipotensão ortostática
Pouco frequentes: colapso circulatório (por vezes acompanhado por bradiarritmia e síncope)
Pouco frequentes: hipotensão

Doenças gastrointestinais:
Pouco frequentes: náuseas, vômitos
Muito raros: azia

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:
Pouco frequentes: reações cutâneas de etiologia alérgica (p. ex. rash), rubor
Muito raros: angioedema, Síndrome de Steve-Johnson
Desconhecidos: dermatite esfoliativa

Perturbações gerais e alterações no local de administração:
Frequentemente: astenia

Têm sido descritas respostas hipotensoras graves a nitratos orgânicos incluindo náuseas, vômitos, agitação, palidez e transpiração excessiva.
Durante o tratamento com Isoket solução injetável a 0,1% pode ocorrer hipoxémia temporária devida a uma redistribuição relativa do fluxo sanguíneo nas áreas alveolares hipoventiladas.
Particularmente nos doentes com coronariopatia isto pode levar a hipóxia do miocárdio.

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Experiência em animais:

Em ratinhos, foi observada letalidade significativa (LD50) após doses únicas intravenosas de 33,4 mg/kg.

Experiência no Homem:

- Descida da tensão arterial ≤ 90 mmHg
- Palidez
- Sudação
- Pulsação fraca
- Taquicardia
- Tonturas ligeiras ao levantar
- Cefaleias
- Astenia
- Tonturas
- Náuseas
- Vômitos
- Diarreia
- Foi descrita metahemoglobinemia em doentes a receberem outros nitratos orgânicos. Durante a biotransformação são libertos iões nítrico, os quais podem conduzir a metahemoglobinemia e cianose com subsequente taquipneia, ansiedade, perda de consciência e paragem cardíaca. Não pode ser excluído que uma sobredosagem com dinitrato de isossorbida possa causar esta reação adversa.
- Em doses muito elevadas a pressão intracraniana pode ser aumentada, o que pode levar a sintomas cerebrais.

Procedimento geral:

- Suspensão da administração do fármaco
- Medidas gerais em caso de hipotensão relacionada com a administração de nitratos:
- Manter o doente em posição horizontal e com a cabeça para baixo e as pernas levantadas
- Fornecimento de oxigénio
- Expansão do volume plasmático (fluidos intravenosos)
- Tratamento específico em casos de choque (admissão do doente na Unidade de Cuidados Intensivos).

Procedimento especial:

- Em caso de hipotensão, aumento da tensão arterial
- Devem ser utilizados vasopressores apenas em doentes que não respondam a reanimação adequada com fluidos
- Administração adicional de um simpaticomimético, p. ex. o cloridrato de epinefrina ou cloridrato de norepinefrina
- Tratamento da metahemoglobinemia
- Redução da terapêutica de escolha com Vitamina C, azul-de-metileno, ou azul-de-toluidina
- Administração de oxigénio (se necessário)
- Iniciação de ventilação artificial
- Hemodiálise (se necessário)
- Medidas de reanimação.

Em caso de falência respiratória ou circulatória iniciar de imediato medidas de reanimação.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.5.1. Aparelho Cardiovascular. Vasodilatadores. Antianginosos, código ATC: C01DA08

Mecanismo de ação

O dinitrato de isossorbida (DNIS) causa um relaxamento da musculatura lisa vascular induzindo uma vasodilatação, tanto das artérias como das veias periféricas. Essa ação promove um aumento do pooling venoso e uma redução do retorno venoso e das pressões de enchimento, o que resulta numa diminuição da pré-carga cardíaca.

A ação nos vasos arteriais, e em dose superior nos vasos arteriolares reduz a resistência vascular sistêmica (pós-carga), o que por sua vez reduz o trabalho cardíaco.

Os efeitos tanto sobre a pré-carga como sob a pós-carga conduz subsequentemente a uma redução no consumo de oxigênio pelo coração.

Além disso, quando a circulação coronária está parcialmente obstruída devido a arteriosclerose o DNIS provoca a redistribuição do fluxo sanguíneo às regiões subendocardiais do coração. Este último efeito é muito provavelmente devido a uma dilatação seletiva das artérias coronárias de maior calibre. A dilatação das artérias colaterais induzida pelos nitratos pode melhorar a perfusão dos territórios do miocárdio pós-estenose. Os nitratos também dilatam as estenoses excêntricas e deste modo podem contrariar a ação dos possíveis fatores constritores sobre o músculo liso intacto no local da estenose coronária. Além disso, os espasmos coronários podem ser atenuados pelos nitratos.

Nos doentes sofrendo de insuficiência cardíaca congestiva os nitratos demonstraram melhorar as condições hemodinâmicas em repouso e em resposta ao exercício. Neste efeito benéfico estão envolvidos vários efeitos incluindo uma melhoria da regurgitação valvular (devido à redução da dilatação ventricular) e a redução da necessidade de oxigênio ao nível do miocárdio.

Com a diminuição da necessidade de oxigênio e o aumento do fornecimento de oxigênio é reduzida a área de miocárdio lesada. Consequentemente, o DNIS pode ser útil em doentes selecionados que sofrem de enfarte do miocárdio.

Os efeitos sobre outros sistemas de órgãos incluem o relaxamento do músculo brônquico, dos músculos do sistema gastrointestinal, do trato urinário e biliar. Também foi descrito o relaxamento do músculo liso uterino.

Tal como todos os nitratos orgânicos, o DNIS age como um dador de óxido nítrico (NO). O NO provoca um relaxamento do músculo liso vascular via a estimulação da guanil ciclase e o subsequente aumento da concentração de guanosina monofosfato cíclica (cGMP). A proteína cinase dependente da cGMP é então estimulada, resultando a alteração da fosforilação de várias proteínas nas células do músculo liso, o que eventualmente conduz à desfosforilação da cadeia curta de miosina e à redução da contractilidade.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O DNIS perfundido por via intravenosa tem uma semivida de 10 minutos. O DNIS é metabolizado em 2-mononitrato de isossorbida e em 5-mononitrato de isossorbida, os quais têm uma semivida média de 1,5-2, e de 4-6 horas, respetivamente. Ambos os metabolitos são farmacologicamente ativos.

Biodisponibilidade

A biodisponibilidade da solução Isoket é por definição, como para todas as preparações para administração intravenosa, de 100%.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade aguda

Os estudos de toxicidade aguda não revelaram qualquer risco particular.

Toxicidade crónica

Estudos de toxicidade crónica em ratos e cães revelaram efeitos tóxicos como sintomas do SNC e um aumento de peso do fígado quando o DNIS foi administrado em doses tão elevadas como 480 e 90 mg/kg por dia, respetivamente.

Estudos de reprodução

Estudos em animais não revelaram qualquer evidência de efeitos teratogénicos do DNIS.

Mutagenicidade

Não foram observados efeitos mutagénicos em inúmeros testes realizados in vitro e in vivo.

Carcinogenicidade

Um estudo a longo prazo, efetuado em ratos, não revelou nenhuma evidência de carcinogenicidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio

Hidróxido de sódio 2M (para ajuste de pH)

Ácido clorídrico (para ajuste de pH)

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Os materiais em Polietileno (PE), Polipropileno (PP) ou Politetrafluoretileno (PTFE) dos sistemas de perfusão, são compatíveis com a solução injetável de Isoket 0,1%. No entanto, os materiais de cloreto de polivinil (PVC) ou de poliuretano (PU)

adsorvem o dinitrato de isossorbida, conduzindo à perda de atividade da solução injetável. No caso de estes materiais serem utilizados, a dose deve ser ajustada às necessidades do doente.

Isoket solução injetável a 0,1% não contém propilenoglicol, etanol, nem iões de potássio.

Isoket solução injetável a 0,1% não deve ser misturado com outros medicamentos exceto com aqueles especificamente recomendados.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

Prazo de validade após diluição

A solução diluída deve ser administrada dentro de 24 horas.

A solução concentrada é estéril, mas não contém conservantes.

Não utilizar a preparação após o prazo de validade ter expirado.

6.4 Precauções especiais de conservação

Para a solução diluída: se não for utilizada num prazo de 24 horas, por favor, conservar a solução diluída no frigorífico.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, o tempo de utilização e as condições de armazenamento prévios à utilização são da responsabilidade do utilizador e não deverão ser superiores a 24 horas entre os 2 a 8°C, exceto se a reconstituição/diluição tenha ocorrido em condições de assepsia controladas e validadas.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem com 10 ampolas, doseadas a 10 mg de dinitrato de isossorbida/10 ml de solução.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Isoket solução injetável a 0,1% é compatível com todas as soluções para infusão administradas no hospital, tais como soro fisiológico, solução de glicose a 5-30%, solução de Ringer, soluções contendo albumina. Isoket solução injetável a 0,1% não contém propilenoglicol, etanol, nem iões de potássio. Não foram descritas incompatibilidades.

Administração intravenosa:

Isoket solução injetável a 0,1% tanto pode ser administrado diluído por perfusão intravenosa contínua, através de um dispositivo para perfusão automática, como não diluído, utilizando uma seringa infusora, em ambiente hospitalar sob constante monitorização cardiovascular.

Dependendo do tipo e da gravidade da doença, as avaliações de rotina (sintomas, tensão arterial, frequência cardíaca, urina) devem ser completos com medição invasiva dos parâmetros hemodinâmicos.

Isoket solução injetável a 0,1% deve ser diluído, imediatamente após abertura, em condições assépticas. A solução diluída é de utilização imediata.

Concentração a 0,1 mg/ml (0,01%):

50 ml de solução injetável Isoket a 0,1 % (5 ampolas de 10 ml ou um frasco-ampola de 50 ml) são completos com solução para diluição até obtenção de um volume de 500 ml de solução pronta a usar.

Concentração a 0,2 mg/ml (0,02%):

100 ml de solução injetável Isoket a 0,1% (10 ampolas de 10 ml ou 2 frascos-ampola de 50 ml) são completos com solução para diluição até obtenção de um volume de 500 ml de solução pronta a usar.

Isoket solução injetável a 0,1% também pode ser usada sob a forma não diluída.

1 ml desta solução contém 1 mg de DNIS.

Administração intracoronária:

Isoket solução injetável a 0,1% pode ser injetado diretamente por esta via de administração de acordo com o esquema posológico proposto.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merus Labs Luxco II S.à r.l.
26-28, rue Edward Steichen
L-2540 Luxembourg
Luxemburgo

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 8543900 - 10 ml solução injetável, 0,1 mg/ml, frasco-ampola vidro tipo I

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 23 de março de 1982

Data da última renovação: 20 de junho de 2005

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO