ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Ізокет®

(ISOKET®)

Склад:

діюча речовина: isosorbide dinitrate;

1 мл розчину містить 1,0 мг ізосорбіду динітрату;

допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій, натрію гідроксиду 2М розчин, кислоти хлористоводневої 1М розчин.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна рідина.

Фармакотерапевтична група. Препарати, що впливають на серцево-судинну систему. Кардіологічні засоби. Вазодилататори, що застосовуються в кардіології. Органічні нітрати.
Код АТХ С01D А08.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ізосорбіду динітрат чинить розслаблюючу дію на гладку мускулатуру судин, спричиняючи їх вазодилатацію. Це стосується як периферичних вен, так і артерій. Цей ефект сприяє депонуванню крові у венах і зменшує об'єм венозного повернення до серця; у такий спосіб знижуються шлуночковий кінцевий діастолічний тиск і об'єм (переднавантаження). Дія на артерії, а при вищих дозах – на артеріоли, знижує системний судинний опір (постнавантаження). Це, в свою чергу, зменшує роботу серця. Вплив як на переднавантаження, так і на постнавантаження зменшує потребу серця в кисні. Окрім цього, ізосорбіду динітрат спричиняє перерозподіл кровотоку до субендокардіальних відділів серця, якщо коронарна циркуляція частково утруднена атеросклеротичними ураженнями. Цей ефект, можливо, пояснюється селективною дилатацією великих коронарних судин. Дилатація колатеральних артерій, спричинена нітратами, може поліпшувати перфузію постстенотичного міокарда. Нітрати розширюють просвіт у місці

ексцентричного стенозу, оскільки вони мають властивість протидіяти можливим констриктивним факторам, що впливають на частково збережену гладку мускулатуру коронарних судин у місці звуження. Крім того, нітрати послаблюють коронарний спазм.

У пацієнтів із застійною серцевою недостатністю нітрати поліпшують гемодинаміку у спокої та при навантаженні. Цей позитивний ефект включає декілька механізмів, зокрема покращення клапанної регургітації (завдяки зменшенню дилатації шлуночка) та зниження споживання кисню міокардом. Завдяки зменшенню потреби у кисні та збільшенню постачання киснем, зона порушення міокарда зменшується. Таким чином, ізосорбіду динітрат може бути корисним для пацієнтів з інфарктом міокарда.

Вплив на інші системи органів включає розслаблення бронхіальних м'язів, м'язів шлунково-кишкового тракту, а також м'язів жовчовивідних та сечовивідних шляхів. Є повідомлення про ефект розслаблення гладкої мускулатури матки.

Механізм дії.

Подібно до всіх органічних нітратів, ізосорбіду динітрат діє як донор оксиду азоту (NO). NO спричинює розслаблення васкулярного гладкого м'яза через стимуляцію гуанілілциклази та подальше підвищення концентрації внутрішньоклітинного циклічного гуанозину монофосфату (цГМФ). Залежна від цГМФ протеїнкіназа, таким чином, стимулюється, і в результаті відбувається зміна фосфорилювання різних протеїнів у клітинах гладкого м'яза. Це, в кінцевому підсумку, призводить до дефосфорилювання легкого ланцюга міозину та зниження скоротливості.

Фармакокінетика.

Період напіввиведення після внутрішньовенної інфузії ізосорбіду динітрату становить до 10 хв. Ізосорбіду динітрат метаболізується у ізосорбід-2-мононітрат та ізосорбід-5-мононітрат, що мають період напіввиведення відповідно 1,5–2 години та 4–6 годин. Обидва метаболіти фармакологічно активні.

Біодоступність розчину ізосорбіду динітрату становить 100 %, як і у всіх препаратів, що застосовуються внутрішньовенно.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Симптоматичне лікування нестабільної стенокардії додатково до стандартної терапії, довготривала терапія вазоспастичної стенокардії (стенокардії Принцметала);

- гостра лівошлуночкова серцева недостатність різної етіології (слабкість серцевого м'яза з порушенням функції лівого шлуночка);

- гострий інфаркт міокарда.

-

Протипоказання.

- Гіперчутливість до ізосорбіду динітрату, інших нітратних сполук або інших компонентів лікарського засобу;

- гостра циркуляційна недостатність (шок, колапс);

- кардіогенний шок (крім випадків, коли кінцевий діастолічний тиск лівого шлуночка завдяки відповідним заходам утримується на достатньому рівні);

- гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія;

- констриктивний перикардит;

- тампонада серця;

- тяжка артеріальна гіпотензія (систолічний артеріальний тиск нижче 90 мм рт. ст.);

- тяжка гіповолемія;

- тяжка анемія;

- лікарський засіб не слід застосовувати під час терапії інгібіторами фосфодіестерази-5 (наприклад силденафіл, варденафіл, тадалафіл) - див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами»;

- під час терапії нітратами не можна застосовувати розчинний стимулятор гуанілатциклази – ріоцигуат (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);

- геморагічний інсульт;

- травма голови;

- захворювання, що супроводжуються підвищенням внутрішньочерепного тиску (однак, до цього часу додаткове підвищення внутрішньочерепного тиску спостерігалося тільки після внутрішньовенного введення високих доз гліцерилтринітрату);

- аортальний та/або мітральний стеноз;

- закритокутова глаукома;

- гіпотермія.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При одночасному застосуванні з іншими лікарськими засобами, що знижують артеріальний тиск, наприклад вазодилататорами, антигіпертензивними препаратами [такими як бета-блокатори, діуретики, блокатори кальцієвих каналів, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), інгібітори моноамінооксидази (МАО)], з нейролептиками або трициклічними антидепресантами та етанолом гіпотензивна дія Ізокету® може посилюватись.

Взаємодія у разі одночасного застосування ізосорбіду динітрату з інгібіторами АПФ або артеріальними вазодилататорами може бути бажаною, якщо антигіпертензивний ефект не є надмірним і коли потрібне зниження дози одного або обох лікарських засобів.

Інгібітори АПФ, фенотіазини, інші нітрати/нітрити, хінідин, новокаїнамід, інгібітори МАО, наркотичні анальгетики – потенціюють гіпотензивну дію ізосорбіду динітрату, можливий розвиток ортостатичного колапсу.

Гіпотензивна дія лікарського засобу підсилюється при одночасному застосуванні з інгібіторами фосфодіестерази (наприклад із силденафілом, варденафілом, тадалафілом) (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Це може призвести до загрозливих для життя серцево-судинних ускладнень.

Застосування Ізокету® з ріоцигуатом, розчинним стимулятором гуанілатциклази, протипоказане (див. розділ «Протипоказання»), оскільки одночасне застосування цих засобів може спричинити артеріальну гіпотензію.

Пацієнтам, яким нещодавно застосовували терапію інгібіторами фосфодіестерази (наприклад силденафілом, варденафілом, тадалафілом), не можна застосовувати ізосорбіду динітрат для лікування гострих станів протягом 24 годин після припинення застосування силденафілу та варденафілу і протягом 48 годин після припинення застосування тадалафілу.

Є повідомлення, що вказують на збільшення концентрації дигідроерготаміну в крові та посилення його дії при одночасному прийомі з препаратом.

Сапроптерин (тетрагідробіоптерин, BH_4) – кофактор синтетази оксиду азоту. З обережністю застосовують препарати, що містять сапроптерин, одночасно з будь-якими вазодилататорами, механізм дії яких теж пов’язаний із впливом на метаболізм оксиду азоту або які також є класичними донорами оксиду азоту (у т. ч. нітрогліцерин (ГТН), ізосорбіду динітрат (ІСДН), ізосорбіду мононітрат і інші).

Ефекти норадреналіну, ацетилхоліну, гістаміну послаблюються при застосуванні з нітратами, оскільки ізосорбіду динітрат може бути їх фізіологічним антагоністом.

–

Особливості застосування.

Лікарський засіб слід призначати з особливою обережністю і застосовувати під постійним медичним наглядом при:

- низькому тиску наповнення, зокрема при гострому інфаркті міокарда, порушеній функції лівого шлуночка (лівошлуночкова недостатність). Слід уникати зниження систолічного артеріального тиску нижче 90 мм рт. ст.;

- ортостатичній дисфункції;

- недостатньому харчуванні;

- гіпотиреозі;

- вікових змінах функції печінки, нирок та серця, супутніх захворюваннях та у разі прийому інших ліків пацієнтами літнього віку;

- гіпоксемії та вентиляційно-перфузійному дисбалансі, пов’язаному із захворюванням легень або ішемічною хворобою серця;

- тяжких захворюваннях печінки.

Для інфузії препарату можна застосовувати системи, виготовлені з поліетилену, поліпропілену або політетрафторетилену. Показано, що інфузійні системи, виготовлені з полівінілхлориду або поліуретану, призводять до втрати активної речовини через адсорбцію. У разі нагальної потреби їх застосування дозу препарату необхідно відкоригувати.

Через те що препарат є перенасиченим розчином ізосорбіду динітрату, іноді при застосуванні нерозведеного препарату може спостерігатися кристалічний осад. За наявності кристалів безпечніше розчин не застосовувати, хоча за нормальних умов ефективність його не змінюється.

Описано розвиток толерантності (зниження ефективності), а також перехресної толерантності до інших лікарських засобів класу нітратів (зменшення ефекту у разі попереднього лікування іншими препаратами, що належать до нітратів). Для запобігання зменшення або втрати ефекту слід уникати тривалого застосування Ізокету® у високих дозах.

Пацієнтів, які отримують підтримуюче лікування ізосорбіду динітратом, потрібно поінформувати відносно того, що їм заборонено застосовувати препарати, що містять інгібітори фосфодіестерази (наприклад силденафіл, тадалафіл, варденафіл). Терапія ізосорбіду динітратом не повинна перериватись задля прийому препаратів, що містять інгібітори фосфодіестерази (наприклад силденафіл, тадалафіл, варденафіл), оскільки у зв’язку з цим підвищується ризик виникнення нападу стенокардії (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами й інші види взаємодій»).

Термінову терапію ізосорбіду динітратом не слід застосовувати пацієнтам, які нещодавно приймали інгібітори фосфодіестерази (наприклад силденафіл, тадалафіл, варденафіл), протягом 24 годин (48 годин після припинення застосування тадалафілу).

Пацієнтів, що приймають ізосорбіду динітрат як термінову терапію, потрібно попередити щодо небезпеки застосування препаратів, що містять інгібітори фосфодіестерази (наприклад силденафіл, тадалафіл, варденафіл) (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами й інші види взаємодій»).

Пацієнтів слід попередити, що антиангінальний ефект ізосорбіду динітрату тісно пов’язаний з його режимом дозування, тому запропонованого графіку дозування слід ретельно дотримуватися. Для попередження артеріальної гіпотензії та «нітратного» головного болю лікування слід починати з мінімальної дози. Лікування препаратом може викликати розвиток ортостатичних реакцій, що частіше виникають при одночасному вживанні алкоголю або вазодилататорів.

Пацієнтам з гіпоксемією та дисбалансом вентиляції/перфузії через захворювання легенів або ішемічну серцеву недостатність треба вживати запобіжних заходів.

Як потужний вазодилататор, ізосорбіду динітрат може призвести до збільшення перфузії слабо вентильованих ділянок, погіршення вентиляції/дисбалансу перфузії та

подальшого зменшення артеріального парціального кисневого тиску.

Під час лікування ізосорбіду динітратом слід уникати вживання алкоголю, оскільки це може посилити гіпотензивний ефект препарату.

У пацієнтів із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази можливий розвиток гострого гемолізу (фавізму) при застосуванні ізосорбіду динітрату. Прийом ізосорбіду динітрату може впливати на результати колориметричного визначення холестеролу. Відміняти препарат слід з поступовим зниженням дози.

Ізокет® містить 0,15 ммоль (3,54 мг) натрію в 1 мл, тому пацієнти, які застосовують ізосорбіду динітрат, повинні контролювати вміст натрію у їжі.

Інфузійну трубку слід замінити у будь-який момент, коли здійснюється заміна голки перфузора.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Протипоказано.

Фертильність

Дані щодо впливу препарату Ізокет® на фертильність людини відсутні.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

У період лікування не рекомендується керувати транспортними засобами та займатися іншими потенційно небезпечними видами діяльності, оскільки, навіть за умови застосування згідно з рекомендаціями, ізосорбіду динітрат знижує здатність до концентрації уваги, швидкість психомоторних реакцій. Цей ефект підсилюється алкоголем.

–

–

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб застосовують внутрішньовенно для інтенсивної терапії дорослих виключно в умовах стаціонару! Доза визначається індивідуально, з урахуванням клінічної картини та стану пацієнта, при постійному контролі клінічних та гемодинамічних показників.

Внутрішньовенне краплинне введення. Терапію розпочинають з дози 1–2 мг/год, поступово доводячи її до необхідної для забезпечення оптимального терапевтичного ефекту. Максимальна доза звичайно не перевищує 8–10 мг/год, але пацієнтам із серцевою недостатністю цю дозу можна підвищити до 10 мг/год, а в індивідуальних випадках – до 50 мг/год. Для пацієнтів, які попередньо отримали терапію органічними сполуками нітратів, наприклад ізосорбіду динітратом або ізосорбіду-5-мононітратом, для досягнення бажаного гемодинамічного ефекту може бути необхідним застосування більш високих доз препарату.

Пацієнти літнього віку.

Відсутні дані щодо необхідності корегування дози для пацієнтів літнього віку.

Педіатрична популяція.

Безпека та ефективність ізосорбіду динітрату для дітей на цей час не встановлені.

Спосіб застосування.

0,1 % розчин препарату вводять:

- *попередньо розведеним* у вигляді безперервної внутрішньовенної інфузії за допомогою автоматичних інфузійних систем;

- у *нерозведеному* вигляді з використанням шприца-помпи в умовах стаціонару при постійному контролі показників серцево-судинної системи. Залежно від захворювання та ступеня його тяжкості, додатково до звичайного обстеження (симптоми, артеріальний тиск, частота серцевих скорочень, діурез) застосовують інвазивні методи для визначення гемодинамічних параметрів.

Залежно від клінічної картини, стану гемодинаміки та показників ЕКГ, лікування може тривати 3 дні або довше.

Ампули слід відкривати в асептичних умовах безпосередньо перед використанням. Розведений розчин слід одразу використовувати.

· Застосування розведених розчинів

Приготування розчинів різної концентрації.

100 мкг/мл (0,01 %): 50 мл препарату (5 ампул по 10 мл) довести до об’єму 500 мл одним із готових до вживання розчинів.

200 мкг/мл (0,02 %): 100 мл препарату (10 ампул по 10 мл) довести до об’єму 500 мл одним із готових до вживання розчинів, що зазначені нижче.

Розчини для розведення: фізіологічний розчин, 5–30 % розчин глюкози, розчин Рінгера, розчини, що містять альбумін.

Таблиця дозування розведених розчинів (1 мл розчину еквівалентно 20 краплям):

100 мкг/мл 50 мл препарату (5 ампул по 10 мл) довести до об’єму 500 мл розчину		**Призначена доза**	**200 мкг/мл** 100 мл препарату (10 ампул по 10 мл) довести до об’єму 500 мл розчину	
Швидкість інфузії			Швидкість інфузії	
мл/год	крапель/хв	мг/год	мл/год	крапель/хв
10	3–4	1	5	1–2
20	7	2	10	3
30	10	3	15	5
40	13	4	20	7
50	17	5	25	8

60	20	6	30	10
70	23	7	35	12
80	27	8	40	13
90	30	9	45	15
100	33	10	50	17

· Застосування нерозведених розчинів

Препарат можна також вводити нерозведеним за допомогою перфузора: 1 мл препарату містить 1 мг ізосорбіду динітрату.

Під час введення необхідно дотримуватись рекомендацій зазначених у цій інструкції.

Діти. Безпечність та ефективність ізосорбіду динітрату для дітей (до 18 років) не вивчалась.

Передозування.

Досвід, отриманий у дослідженнях на тваринах

У мишей спостерігалася значна летальність (LD50) після однократного внутрішньовенного введення препарату у дозі 33,4 мг/кг.

Досвід застосування препарату людям

Симптоми:

· Падіння кров’яного тиску до рівня систолічного артеріального тиску ≤ 90 мм рт. ст.

· Блідість.

· Посилене потовиділення.

· Слабке наповнення пульсу.

· Тахікардія.

· Головний біль.

· Запаморочення.

· Запаморочення, пов’язане зі зміною положення тіла (постуральне).

· Слабкість.

· Нудота.

· Блювання.

· Діарея.

· Метгемоглобінемія. У пацієнтів, які приймали інші органічні нітрати, спостерігалися

випадки метгемоглобінемії. Під час біотрансформації ізосорбіду мононітрату вивільнюються нітритні іони, що можуть індукувати метгемоглобінемію та ціаноз з наступним тахіпное, відчуттям тривоги, втратою свідомості та зупинкою серця. Не можна виключити можливості цієї побічної реакції при передозуванні ізосорбіду динітрату.

· Надмірні дози можуть спричинити підвищення внутрішньочерепного тиску, що іноді призводить до церебральних симптомів.

Лікування:

- припинити застосування препарату.

Загальні заходи у випадку нітратзалежної гіпотензії:

- надати пацієнтові горизонтального положення так, щоб ноги були вище рівня голови;

- забезпечити надходження кисню;

- збільшити об’єм циркулюючої плазми (внутрішньовенне введення рідини);

- провести специфічну протишокову терапію (пацієнт повинен перебувати у відділенні інтенсивної терапії!).

Спеціальні заходи:

- підвищити кров’яний тиск, якщо він надто низький;

- додатково застосувати судинозвужувальні засоби у разі відсутності адекватної реакції на рідинну терапію.

Лікування метгемоглобінемії:

- відновлювальна терапія з вітаміном С, метиленовим синім або толуїдиновим синім;

- застосування кисню (у разі потреби);

- штучна вентиляція легень;

- гемодіаліз (за потреби).

Реанімаційні заходи:

- у разі появи ознак зупинки дихання або кровообігу негайно вживають реанімаційних заходів.

Побічні реакції.

Частоту побічних ефектів визначають таким чином: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, <1/10), нечасто (≥ 1/1000, <1/100), рідко (≥ 1/10000, <1/1000), дуже рідко (< 1/10000), невідомо (не може бути визначено за доступними даними).

При застосуванні ізосорбіду динітрату можуть спостерігатись нижченаведені побічні ефекти.

Порушення з боку нервової системи.

Дуже часто: головний біль («нітратний головний біль»);

часто: запаморочення, сонливість;

невідомо: крововилив у гіпофіз у пацієнтів з недіагностованою пухлиною гіпофіза.

Порушення з боку серця.

Часто: тахікардія;

нечасто: посилення симптомів стенокардії;

невідомо: периферичний набряк (зазвичай у пацієнтів із лівошлуночковою недостатністю).

Порушення з боку судин.

Часто: ортостатична гіпотензія;

нечасто: судинний колапс (іноді може одночасно супроводжуватись брадіаритмією та непритомністю);

невідомо: гіпотензія.

Порушення з боку шлунково-кишкової системи.

Нечасто: нудота, блювання;

дуже рідко: печія.

Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин.

Нечасто: алергічні реакції шкіри (наприклад висипання), короткочасна гіперемія обличчя (припливи);

дуже рідко: набряк Квінке, синдром Стівенса – Джонсона;

невідомо: ексфоліативний дерматит, свербіж.

Загальні порушення та порушення у місці застосування.

Часто: астенія.

Можуть виникнути гематологічні побічні ефекти, включаючи метгемоглобінемію. Є випадок гемолітичної анемії, індукованої ізосорбіду динітратом, у пацієнта з супутньою недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.

У разі виявлення перших ознак гіперчутливості введення лікарського засобу зупиняють.

Для органічних нітратів характерна тяжка гіпотензивна реакція, включаючи нудоту, блювання, неспокій, блідість і надмірне потовиділення.

Під час лікування ізосорбіду динітратом може виникнути тимчасова гіпоксемія, спричинена відносним перерозподілом потоку крові в гіповентильованих альвеолярних зонах. Це може призвести до гіпоксії міокарда, особливо у пацієнтів із захворюваннями коронарних артерій.

Були описані випадки розвитку толерантності до ізосорбіду динітрату, а також перехресної толерантності до інших нітратів. Тривале застосування високих доз та/або скорочення інтервалу між прийомами може призвести до зниження або навіть до втрати терапевтичного ефекту препарату.

Повідомлення про підозрювані небажані реакції

Повідомлення про підозрювані небажані реакції після реєстрації препарату має велике значення. Це дозволяє здійснювати тривалий моніторинг відношення користь/ризик застосування лікарського засобу. Просимо медичних працівників повідомляти про усі підозрювані небажані реакції через національну систему фармаконагляду.

Термін придатності. 5 років.

Термін придатності після розведення. Розведений розчин повинен бути введений протягом 24 годин.

Розчин стерильний, не містить консервантів.

Лікарський засіб повинен використовуватися з додержанням асептики одразу після відкривання ампули.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці. Не вимагає особливих умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Умови зберігання після розведення. Якщо продукт не використаний негайно, він може зберігатись протягом 24 години при температурі 2–8 °C.

Несумісність.

Матеріали з поліетилену (ПЕ), поліпропілену (ПП) або політетрафторетилену (ПТФЕ) придатні для застосування лікарського засобу. У випадку застосування інфузійних систем з полівінілхлориду (ПВХ) або поліуретану (ПУ) доведено, що можлива втрата активної речовини за рахунок адсорбції такими матеріалами. У разі використання цих матеріалів (ПВХ, ПУ) слід здійснювати моніторинг реакції пацієнта на застосування препарату і за потреби відкоригувати дозу.

Розчин не містить етанолу, пропіленгліколю та іонів калію.

Препарат не слід змішувати з іншими лікарськими засобами, за винятком рекомендованих у цій інструкції.

Упаковка. По 10 мл в ампулі, № 10 у картонній пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Заявник.

Зентіва, к.с.

Місцезнаходження заявника.

Прага-10 Долні Мєхолупи, У кабеловни 130, поштовий індекс 10237, Чеська Республіка.

Виробник.

Ейсіка Фармасьютикалз ГмбХ, Німеччина/ Aesica Pharmaceuticals GmbH, Germany.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Альфред-Нобель-Штр. 10, 40789 Монхайм на Рейні, Німеччина.

Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim am Rhein, Germany.

У разі виникнення небажаних проявів, побічних реакцій або у разі відсутності терапевтичної дії необхідно повідомити за адресою ТОВ «Зентіва Україна», 02660, м. Київ, Броварський проспект, 5 И, тел./факс 38 044 517-75-00, електронна адреса PV-Ukraine@zentiva.com