

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ІЗОКЕТ®

(ISOKET®)

Склад:

діюча речовина: ізосорбїду динїтрат;

1 доза (1 натискання на розпилювач) становить 0,05 мл розчину, що містить 1,25 мг ізосорбїду динїтрату;

1 флакон з 15 мл (12,7 г) розчину містить 375 мг ізосорбїду динїтрату;

допоміжні речовини: етанол безводний, макрогол 400.

Лікарська форма. Спрей оромукозний.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний, рухливий розчин.

Фармакотерапевтична група. Вазодилататори, що застосовуються у кардіології.
Органічні нітрати. Код АТХ C01D A08.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка

Ізосорбїду динїтрат спричиняє розслаблення гладких м'язів судин, що веде до вазодилатації.

При цьому розслаблюються як периферичні артерії, так і вени. Такий ефект сприяє венозному пулінгу крові і зменшує венозне повернення до серця; таким чином знижується шлуночковий кінцевий діастолічний тиск і об'єм (переднавантаження).

Дія на артерії, а при вищих дозах — на артеріоли спричиняє зниження системного судинного опору (післянавантаження). Це, в свою чергу, полегшує роботу серця. Вплив як на переднавантаження, так і на післянавантаження приводить до подальшого зменшення споживання серцем кисню.

Ізосорбїду динїтрат спричиняє також перерозподіл кровотоку до субендокардіальних

відділів серця у випадку, коли коронарна циркуляція частково утруднена атеросклеротичними ураженнями. Такий вплив, ймовірно, пояснюється селективною дилатацією великих коронарних судин. Дилатація колатеральних артерій, спричинена нітратами, може поліпшувати перфузію постстенотичного міокарда. Окрім цього, нітрати протидіють появі та усувають коронарні спазми.

У пацієнтів із застійною серцевою недостатністю нітрати поліпшують гемодинаміку у спокої та при навантаженні. Цей позитивний ефект зумовлений низкою патогенетичних механізмів, включаючи поліпшення клапанної регургітації (завдяки зменшенню дилатації шлуночка) і зменшення потреби міокарда в кисні.

Внаслідок зменшення потреби в кисні і збільшення його постачання нітрати обмежують пошкодження міокарда при інфаркті. Таким чином, застосування ізосорбїду динітрату може бути корисним для пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда.

Ізосорбїду динітрат впливає на інші системи органів, включаючи розслаблення мускулатури бронхів, а також м'язів травної системи, жовчних та сечовивідних шляхів. Є також повідомлення про розслаблення гладких м'язів матки.

Механізм дії

Подібно до всіх органічних нітратів, ізосорбїду динітрат діє як донор оксиду азоту (NO). Оксид азоту спричиняє розслаблення гладких м'язів судин шляхом стимуляції гуанілілциклази і подальшого збільшення концентрації циклічного внутрішньоклітинного гуанозилмонофосфату (цГМФ). Таким чином, стимулюється цГМФ-залежна протеїнкіназа і внаслідок цього змінюється фосфорилування протеїнів у клітинах гладких м'язів. Це, в свою чергу, спричиняє дефосфорилування легких ланцюжків міозину і зниження контрактильності.

Фармакокінетика.

Після розприскування у ротовій порожнині активна речовина – ізосорбїду динітрат – дуже швидко всмоктується. Дія препарату починається вже через 1-3 хвилини після застосування, максимальна концентрація у плазмі досягається впродовж 3-6 хвилин. Період напіввиведення становить 30-60 хвилин. Впродовж 90-120 хвилин концентрація у плазмі крові повертається до вихідного рівня. Ізосорбїду динітрат метаболізується з утворенням ізосорбїду-2-мононітрату та ізосорбїду-5-мононітрату з періодами напіввиведення, що становлять відповідно 1,5-2 години та 4-6 годин. Обидва метаболіти мають фармакологічну активність.

При застосуванні в ротовій порожнині ізосорбїду динітрат минає швидкий метаболізм у печінці, завдяки чому досягається значно вища біодоступність – 60-100 % (при пероральному застосуванні – 15-30 %).

Клінічні характеристики.

Показання.

Призначати дорослим:

- для лікування нападів стенокардії, крім випадків, зумовлених гіпертрофічною обструктивною кардіоміопатією;
- для попередження нападів стенокардії;
- при гострому інфаркті міокарда;
- при гострій лівошлуночкової серцевій недостатності.

Протипоказання.

Лікарський засіб протипоказаний при:

- підвищеній чутливості до ізосорбїду динїтрату, інших нїтратних сполук або інших компонентів лікарського засобу;
- гострій судинній недостатності (шок, судинний колапс);
- кардіогенному шоку, у разі неможливості корекції кінцевого діастолічного тиску лівого шлуночка за допомогою відповідних заходів;
- гіпертрофічній обструктивній кардіоміопатії;
- констриктивному перикардиті;
- тампонаді серця;
- тяжкій артеріальній гіпотензії (сistolічний тиск нижче 90 мм рт. ст.);
- тяжкій гіповолемії (їзосорбїду динїтрат може знижувати венoзний відтік та спричинити непритомність);
- тяжкій анемії;
- травмах голови;
- кровотечах;
- аортальному та/або мітральному стенозі;
- закритокутовій глаукомі;
- геморагічному інсульті;
- гіпотермії;
- тяжких розладах з боку печінки та нирок.

Лікарський засіб не слід застосовувати під час терапії інгібіторами фосфодїестерази-5 (наприклад силденафіл, варденафіл, тадалафіл) (див. розділи «Особливості застосування» та

«Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Під час терапії нітратами не слід використовувати розчинний гуанілатциклазний стимулятор ріоцигуат (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При одночасному застосуванні з іншими судинорозширювальними засобами, такими як бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів, вазодилататори, з нейролептиками або трициклічними антидепресантами, етанолом гіпотензивна дія лікарського засобу може посилюватись. Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), інгібітори моноаміноксидази (МАО), фенотіазини, інші нітрати/нітрити, хінідин, новокаїнамід, наркотичні анальгетики потенціюють гіпотензивну дію ізосорбїду динітрату, можливий розвиток ортостатичного колапсу.

Взаємодія у разі одночасного застосування ізосорбїду мононітрату 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.

Гіпотензивна дія лікарського засобу підсилюється при одночасному застосуванні з інгібіторами фосфодіестерази (наприклад, із силденафілом, варденафілом, тадалафілом) (див. розділ «Особливості застосування»). Це може призвести до загрозливих для життя серцево-судинних ускладнень. Пацієнти, яким застосовується терапія ізосорбїду динітратом, не повинні застосовувати інгібітори фосфодіестерази (наприклад, силденафіл, варденафіл, тадалафіл).

Пацієнтам, яким застосовується терапія інгібіторами фосфодіестерази (наприклад, силденафілом, варденафілом, тадалафілом), не можна застосовувати ізосорбїду 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 при його застосуванні разом із ізосорбїду динітратом, що може посилити гіпертензивну дію дигідроерготаміну.

Застосування ізосорбїду динітрату з гуанілатциклазним стимулятором ріоцигуатом протипоказане (див. розділ «Протипоказання»), оскільки одночасне застосування може спричинити артеріальну гіпотензію.

Сапроптерин (тетрагідробіоптерин, ВН₄) – кофактор синтетази оксиду азоту. З обережністю застосовують препарати, що містять сапроптерин, з будь-якими лікарськими засобами, що чинять вазодилатаційну дію за рахунок метаболізму оксиду азоту чи містять у своєму складі донори оксиду азоту (у т. ч. нітрогліцерин (ГТН), ізосорбїду динітрат (ІСДН), ізосорбїду мононітрат і інші).

Норадреналін, ацетилхолін, гістамін – послаблення їх ефектів при застосуванні з нітратами, оскільки ізосорбїду динітрат може бути їх фізіологічним антагоністом.

При одночасному застосуванні симпатоміметичних засобів (адреналіну, ефедрину,

норадреналіну, нафтизину, мезатону, ізадрину) можливе зниження антиангінального ефекту ізосорбіду динітрату.

Особливості застосування.

Препарат слід застосовувати з особливою обережністю і під постійним наглядом лікаря:

- при гіпотиреозі;
- при підвищенні внутрішньочерепного тиску (включаючи травми мозку, геморагічний шок) у зв'язку з тим, що розширення мозкових судин може спричинити його подальше підвищення. Хоча подальше підвищення тиску спостерігалось лише при внутрішньовенному введенні великих доз нітроглицерину;
- при зниженому тиску наповнення, наприклад при гострому інфаркті міокарда, порушенні функції лівого шлуночка (лівошлуночкова недостатність). Слід уникати зниження систолічного артеріального тиску нижче ніж 90 мм рт. ст.;
- при ортостатичній дисфункції;
- при гіпоксемії та вентиляційно-перфузійному дисбалансі, що пов'язані із захворюваннями легень або ішемічною хворобою серця;
- при недостатньому харчуванні;
- пацієнтам літнього віку — з огляду на вікові зміни функції печінки, нирок та серця, супутні захворювання та прийом інших ліків;
- при тяжких захворюваннях печінки.

При застосуванні ізосорбіду динітрату може розвинутисть толерантність до інших препаратів, які містять нітрати. Для запобігання виникненню такого явища необхідно уникати застосування високих доз лікарського засобу.

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 інших вазодилаторів.

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

Як потужний вазодилатор, ізосорбіду динітрат може призвести до збільшення перфузії слабо провітрюваних 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.

Як швидкої допомоги препарат не застосовують пацієнтам, які нещодавно застосовували інгібітори фосфодіестерази (наприклад, силденафіл, варденафіл, тадалафіл). У разі застосування лікарського засобу як швидкої допомоги пацієнти повинні знати, що не можна застосовувати одночасно інгібітори фосфодіестерази (наприклад, силденафіл, варденафіл, тадалафіл) (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнтів, які знаходяться на підтримуючій терапії препаратом, слід поінформувати, що їм забороняється застосування препаратів, що містять інгібітори фосфодіестерази (наприклад, силденафіл, варденафіл, тадалафіл) у зв'язку з ризиком виникнення нападу стенокардії.

Лікарський засіб містить невелику кількість етанолу (спирту), менше 100 мг/дозу 85 об. % спирту.

Відмінити препарат слід поступовим зниженням дози. Запобігати потраплянню розчину в очі. При потраплянні препарату на велику ділянку шкіри слід негайно його змити. Внаслідок всмоктування препарату через шкірні покриви можуть розвинути виражені побічні реакції (див. розділ «Побічні реакції»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

У першому триместрі вагітності препарат протипоказаний. У II і III триместрі вагітності ліки слід застосовувати лише з урахуванням співвідношення очікуваної користі для матері / потенційного ризику для плода.

Репродуктивні дослідження, проведені на тваринах, не виявили жодного шкідливого впливу ізосорбіду динітрату на плід. Проте немає адекватних та добре контрольованих досліджень за участю вагітних жінок.

Годування груддю

За наявними даними неможливо визначити ризик для немовлят під час годування груддю. Є дані про те, що нітрати проникають у грудне молоко і можуть викликати метгемоглобінемію у немовлят. Кількість ізосорбіду динітрату та його метаболітів, яка потрапляє у грудне молоко людини, не визначено, тому при необхідності застосування лікарського засобу годування груддю необхідно припинити.

Фертильність

Немає даних про вплив ізосорбіду динітрату на фертильність у людей.

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

Лікарський засіб може знижувати швидкість реакції або спричиняти запаморочення, тому слід утримуватися від керування автотранспортом або іншими механізмами на час лікування. Такий ефект посилюється при вживанні алкоголю.

Спосіб застосування та дози.

Доза повинна бути адаптована до індивідуальних особливостей пацієнта, вона залежить від тяжкості захворювання та індивідуальної потреби у нітратах.

Для припинення нападу стенокардії або перед фізичним чи емоційним навантаженням, що може спричинити напад, слід упорснути препарат у ротову порожнину 1-3 рази з інтервалом між упорскуваннями 30 секунд.

Разову дозу (до 3 упорскувань) для припинення нападу стенокардії можна збільшувати лише за рекомендацією лікаря.

При гострому інфаркті міокарда або гострій серцевій недостатності починати з 1-3 упорскувань. У разі відсутності ефекту впродовж 5 хвилин можна зробити ще одне упорскування. Якщо і в наступні 10 хвилин поліпшення не спостерігається, можна повторити застосування спрею з ретельним контролем артеріального тиску.

Для пацієнтів літнього віку корекція дози не потрібна.

Була описана толерантність (зниження ефективності), а також перехресна толерантність з іншими препаратами нітратної групи (зниження ефекту у випадку попередньої терапії іншим нітратом). Щоб запобігти зниженню або втраті ефекту, слід уникати частого застосування високих доз.

Спосіб застосування.

Тільки для розприскування у ротовій порожнині — лікарський засіб не призначений для інгаляцій!

Перед першим застосуванням препарату слід декілька разів натиснути на розпилювач, спрямовуючи бризки в повітря, доки не сформується рівномірна хмаринка спрею. Тепер препарат готовий до застосування.

Якщо після останнього застосування лікарського засобу минуло більше доби, перше розприскування слід зробити в повітря, щоб запобігти застосуванню неповної дози.

При застосуванні флакон слід тримати вертикально, розпилювачем догори.

Флакон піднести впритул до рота і, натиснувши на розпилювач, впорснути розчин до рота таким чином:

- зробити глибокий вдих;
- затримати дихання;

- натискаючи на розпилювач, упорснути розчин до рота (при цьому може виникнути легке печіння на язиці);
- закрити рот і впродовж наступних 30 секунд дихати лише через ніс.

Необхідно запобігати потраплянню спрею в очі. Не можна розбризкувати препарат біля відкритого вогню або на предмети, що мають високу температуру (розжарені).

Розчин не слід вдихати. Для гарантії бездоганної дії слід натиснути на розпилювач не перериваючи і до кінця та знов відпустити. Час від часу слід перевіряти роботу розпилювача, особливо при тривалому невикористанні.

Лікарський засіб необхідно зберігати при кімнатній температурі. На етикетці флакона знизу нанесено стрілку. Якщо рівень рідини у флаконі сягає верхнього краю стрілки, рекомендовано придбати новий флакон препарату. Втім, подальше застосування теж можливо, доки у злегка нахиленому флаконі кінцівка трубки ще занурена у рідину.

Діти. Не застосовувати.

Передозування.

Симптоми:

- Падіння артеріального тиску до рівня систолічного артеріального тиску <90 мм рт. ст., ортостатична гіпотензія.
- Блідість.
- Посилене потовиділення.
- Слабке наповнення пульсу.
- Тахікардія.
- Головний біль.
- Запаморочення.
- Слабкість.
- Нудота.
- блювання.
- Діарея.
- Метгемоглобінемія. Відомо про випадки метгемоглобінемії у пацієнтів, які застосовували інші нітрати. Під час біотрансформації ізосорбїду динітрату вивільнюються нітритні іони, що можуть індукувати метгемоглобінемію та ціаноз з наступним тахіпноє, відчуттям тривожності,

втратою свідомості та зупинкою серця. Не можна виключити можливості цієї побічної реакції при передозуванні ізосорбїду динїтрату.

· Підвищення внутрішньочерепного тиску, що іноді призводить до виникнення церебральних симптомів.

Лікування: припинити застосування лікарського засобу.

Загальні заходи у випадку нітратзалежної гіпотензії:

- надати пацієнтові горизонтального положення з опущеною головою та піднятими вище рівня голови ногами;
- забезпечити надходження кисню;
- збільшити об'єм циркулюючої плазми крові;
- провести специфічну протишокову терапію (пацієнт повинен перебувати у відділенні інтенсивної терапії).

Спеціальні заходи:

- підвищення артеріального тиску, якщо він надто низький;
- додаткове застосування судинозвужувальних засобів — у випадку 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);
- у разі появи ознак зупинки дихання або кровообігу негайно вжити реанімаційних заходів.

Побічні реакції.

При застосуванні лікарського засобу можуть спостерігатися нижченаведені небажані явища. Частоту небажаних ефектів визначено таким чином: дуже часті (понад 10 %), часті (від 1 % до 10 %), нечасті (від 0,1 % до 1 %), поодинокі (від 0,01 % до 0,1 %), рідкісні (менше 0,01 %), частота невідома (не може бути оцінена на основі наявних даних).

З боку нервової системи:

дуже часті - головний біль (так званий «нітратний» головний біль, який виникає на початку

лікування, зазвичай поступово зменшується/зникає при подальшому прийомі препарату, але може бути сильним та стійким);

часті - запаморочення, сонливість;

частота невідома - крововилив у гіпофіз у пацієнтів з недиагностованою пухлиною гіпофіза.

З боку серця:

часті - тахікардія;

рідкісні - посилення симптомів стенокардії;

частота невідома - периферичний набряк (зазвичай у пацієнтів із лівошлуночковою недостатністю).

З боку судинної системи:

часті - ортостатична гіпотензія;

нечасті - судинний колапс (що інколи супроводжується брадіаритмією, порушенням серцевого ритму і втратою свідомості);

частота невідома - гіпотензія.

З боку травної системи:

нечасті - нудота, блювання;

поодинокі - печія.

З боку шкіри та підшкірної клітковини:

нечасті - алергічні шкірні реакції (наприклад, висипання), короткочасна гіперемія обличчя, припливи;

рідкісні - судинний набряк, синдром Стівенса - Джонсона;

частота невідома - ексфоліативний дерматит, свербіж.

Загальні порушення:

часті - астенія (відчуття слабкості), почервоніння язика у місці введення.

Можуть виникнути гематологічні побічні ефекти, включаючи метгемоглобінемію; відомий випадок ізосорбіддинітратіндукованої гемолітичної анемії у пацієнта з супутньою недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.

Були описані випадки розвитку толерантності до ізосорбиду 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.

При застосуванні органічних нітратів повідомлялося про тяжкі гіпотензивні реакції, що супроводжувалися нудотою, блюванням, відчуттям неспокою, блідістю та підвищеним потовиділенням.

Застосування препарату може спричинити тимчасову гіпоксемію через відносний перерозподіл кровотоку в альвеолярні зони з гіповентиляцією. У хворих на ішемічну хворобу серця це може призвести до тимчасової гіпоксії міокарда.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим заходом. Це дає змогу здійснювати моніторинг співвідношення користі/ризиків при застосуванні лікарського засобу. Лікарі повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Не вимагає особливих умов зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 15 мл (300 доз) у флаконі. По 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Заявник.

Зентіва, к.с.

Місцезнаходження заявника.

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

Виробник.

Ейсіка Фармасьютикалз ГмбХ, Німеччина.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

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