ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КАРДИКЕТ® РЕТАРД

(KARDIKET® RETARD)

Склад:

діюча речовина: isosorbide dinitrate;

1 таблетка пролонгованої дії містить 20 мг або 40 мг ізосорбіду динітрату;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; тальк; магнію стеарат; полівінілацетат; крохмаль картопляний.

Лікарська форма. Таблетки пролонгованої дії.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетка білого кольору.

Верхній бік: плоска з фаскою та лінією розлому, гравіювання: «IR» з одного боку від лінії розлому, з другого – «20» або «40».

Зворотний бік: опуклий, напис «SCHWARZ PHARMA».

Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на серцево-судинну систему. Кардіологічні лікарські засоби. Вазодилататори, що застосовуються у кардіології. Органічні нітрати. Ізосорбіду динітрат. Код АТХ C01D A08.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Подібно до всіх органічних нітратів, ізосорбіду динітрат (ІСДН) діє як донор оксиду азоту (NO). Оксид азоту призводить до розслаблення гладких м’язів судин шляхом стимуляції гуанілатциклази і подальшого збільшення концентрації внутрішньоклітинного циклічного гуанозину монофосфату (цГМФ). Таким чином, стимулюється (цГМФ)-залежна протеїнкіназа, і внаслідок цього змінюється фосфорилювання різних протеїнів у клітинах гладких м’язів. У свою чергу, це призводить до дефосфорилювання легких ланцюжків міозину і зниження їхньої скорочуваності.

Фармакодинамічний ефект

ІСДН спричиняє розслаблення гладких м’язів судин, що призводить до вазодилатації. Дія ізосорбіду динітрату поширюється на периферичні вени і артерії, що сприяє венозному депонуванню 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 призводить до зниження системного судинного опору (постнавантаження). Це, у свою чергу, зменшує роботу серця.

Вплив як на переднавантаження, так і на постнавантаження призводить до подальшого зменшення споживання серцем кисню.

Крім того, ІСДН спричиняє перерозподіл кровотоку до субендокардіальних відділів серця, якщо коронарна циркуляція частково утруднена атеросклеротичними ураженнями. Останній ефект, можливо, пояснюється селективною дилатацією великих коронарних судин. Дилатація колатеральних артерій, спричинена нітратами, може поліпшувати перфузію міокарда. Крім того, нітрати розширюють просвіт у місці ексцентричного стенозу, оскільки вони мають властивість протидіяти можливим констриктивним факторам, що впливають на частково збережену гладку мускулатуру коронарної судини у місці звуження. Окрім цього, нітрати послаблюють коронарний спазм.

У пацієнтів із застійною серцевою недостатністю нітрати поліпшують гемодинаміку у спокої та при навантаженні. Цей позитивний ефект розвивається внаслідок низки механізмів, включаючи зменшення клапанної регургітації (шляхом зменшення дилатації шлуночка) та зниження потреби міокарда у кисні.

Таким чином, збільшення подачі кисню при зменшенні потреби в ньому до серцевого м’яза зменшує площу ураження міокарда. Отже, 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.

Фармакокінетика.

У травному тракті ізосорбіду динітрат вивільняється з таблетки пролонгованої дії повільно, протягом кількох годин. Препарат швидко всмоктується, починаючи зі слизової оболонки ротової порожнини. Початок терапевтичної дії препарату у формі таблеток по 20 мг та по 40 мг настає відповідно через 1 хв та 2 хв, максимальна терапевтична концентрація у плазмі крові при цьому досягається відповідно через 6 хв та 10 хв. У шлунково-кишковому тракті всмоктування йде дещо повільніше (початок дії препарату – через 15–30 хв), час досягнення максимальної концентрації (C_{max}) – від 15 хв до 1–2 годин. Абсорбція активної речовини висока. Зв’язування з білками плазми крові – 30 %.

Ефект першого проходження вищий при пероральному застосуванні.

ІСДН метаболізується у печінці з утворенням ізосорбіду-2-мононітрату ($T_{1/2}$ – 1,5–2 години) та ізосорбіду-5-мононітрату ($T_{1/2}$ – 4–6 годин). Обидва метаболіти мають фармакологічну активність.

Біодоступність

Відносна біодоступність препарату Кардикет® ретард при пероральному застосуванні близько 80 % порівняно з такою у ізосорбіду динітрату у формі таблеток, що не мають пролонгованої дії. Після першого проходження через печінку біодоступність становить 15–30 %.

Клінічні характеристики.

Показання.

Профілактика та довготривале лікування стенокардії.

–

Протипоказання.

Препарат протипоказаний:

- при гіперчутливості до ізосорбіду динітрату, інших нітратних сполук або до будь-якої допоміжної речовини;
- при гострій недостатності кровообігу (шок, судинний колапс);
- при кардіогенному шоку (якщо відповідними заходами не підтримується достатній рівень кінцевого діастолічного тиску);
- при гіпертрофічній обструктивній кардіоміопатії;
- при констриктивному перикардиті;
- при тампонаді серця;
- при тяжкій гіпотензії (систолічний кров'яний тиск нижче 90 мм рт. ст.);
- при вираженій анемії;
- при тяжкій гіповолемії.

- Під час терапії нітратами не можна застосовувати інгібітори фосфодіестерази, наприклад силденафіл, тадалафіл, варденафіл (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Під час терапії нітратами не можна застосовувати розчинний стимулятор гуанілатциклази – ріоцигуат (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Гіпотензивна дія препарату може посилюватися при одночасному застосуванні з антигіпертензивними препаратами (наприклад з β-блокаторами, діуретиками, блокаторами кальцієвих каналів, інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), інгібіторами

моноаміноксидази (МАО)), вазодилататорами, нейролептиками, трициклічними антидепресантами, а також при вживанні алкоголю.

Взаємодія у разі одночасного застосування ізосорбіду 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 препарату посилюється при одночасному прийомі з інгібіторами фосфодіестерази (такими як силденафіл, тадалафіл, варденафіл), що може призвести до небезпечних для життя серцево-судинних ускладнень (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Не можна застосовувати терапію ізосорбіду динітратом одночасно з інгібіторами фосфодіестерази (такими як силденафіл, тадалафіл, варденафіл).

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

Пацієнтам, які нещодавно отримували 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 одночасне застосування препарату з дигідроерготаміном може призвести до збільшення концентрації дигідроерготаміну у крові і, таким чином, посилити його дію.

Сапроптерин (тетрагідробіоптерин, BH_4) – кофактор синтетази оксиду азоту. З обережністю рекомендується застосовувати 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. з нітрогліцерином (ГТН), ізосорбіду динітратом (ІСДН), ізосорбіду мононітратом (ІСМН)).

Особливості застосування.

Лікарський засіб слід застосовувати з особливою обережністю та під наглядом лікаря у таких випадках:

- при низькому тиску наповнення, у т. ч. при гострому інфаркті міокарда при порушеній функції лівого шлуночка (лівошлуночкова недостатність). Необхідно підтримувати тиск не нижче 90 мм рт. ст.;

- при аортальному та/або мітральному стенозі;

- при ортостатичній дисфункції;

- при захворюваннях, пов'язаних з підвищеним внутрішньочерепним тиском (можливе подальше підвищення. До цього часу такі симптоми спостерігали тільки після внутрішньовенного введення високих доз нітрогліцерину);

- при тяжких захворюваннях печінки.

Препарат не призначений для лікування гострих нападів стенокардії.

Описаний розвиток толерантності (зниження ефективності), а також перехресної толерантності до інших препаратів групи нітратів (зниження ефекту, якщо пацієнт перед тим приймав інший нітрат). Для запобігання зниженню або втраті ефекту слід уникати тривалого прийому великих доз (120 мг на добу).

Пацієнтам, які знаходяться на підтримуючій терапії препаратом, необхідно повідомити, що їм не можна приймати лікарські засоби, які містять інгібітори фосфодіестерази (наприклад силденафіл, тадалафіл, варденафіл), через ризик розвитку неконтрольованої артеріальної гіпотензії.

Як швидку допомогу лікарський засіб не застосовують пацієнтам, які нещодавно застосовували інгібітори фосфодіестерази (наприклад, протягом 24 годин після припинення застосування силденафілу або варденафілу та протягом 48 годин після припинення застосування тадалафілу), див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Терапію ІСДН не можна припиняти задля приймання препаратів, які містять інгібітори фосфодіестерази (наприклад силденафіл, тадалафіл та варденафіл), через підвищення ризику виникнення нападу стенокардії (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Оскільки препарат містить лактозу, його не можна призначати пацієнтам з такими рідкісними генетичними захворюваннями, як непереносимість галактози, спадковий лактазодефіцит Лаппа, глюкозо-галактозна мальабсорбція.

Слід дотримуватись обережності пацієнтам з гіпоксемією та дисбалансом вентиляції/перфузії через захворювання легенів або ішемічну серцеву недостатність.

Як потужний вазодилататор ізосорбіду динітрат може призвести до збільшення перфузії слабопровітрюваних 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.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

<u>Вагітність</u>

Дослідження репродуктивної токсичності на тваринах при застосуванні ізосорбіду динітрату у дозах, токсичних для дорослих особин, не виявили доказів токсичного впливу на плід. Однак адекватні і контрольовані дослідження за участю вагітних жінок відсутні.

З огляду на те, що дослідження на тваринах не завжди можуть спрогнозувати вплив на людину, препарат слід застосовувати у період вагітності лише у разі нагальної потреби та під постійним наглядом лікаря.

<u>Годування груддю</u>

Невідомо, чи проникає ізосорбіду динітрат у грудне молоко, тому не рекомендується

призначати препарат жінкам у період годування груддю.

Фертильність

Немає даних щодо впливу ізосорбіду динітрату на фертильність людини.

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

Такі побічні ефекти, як головний біль, втома, запаморочення, можуть знижувати швидкість реакції або спричиняти запаморочення, тому слід утримуватися від керування автотранспортом або іншими механізмами на час лікування.

Це ще більше стосується випадків поєднання прийому препарату із вживанням алкоголю.

Спосіб застосування та дози.

Кардикет® ретард, 20 мг: по 1 таблетці 2 рази на добу (еквівалентно 40 мг ізосорбіду динітрату). Другу/наступну дозу слід приймати не раніше ніж через 6–8 годин після прийому першої дози.

При підвищеній потребі у нітропрепаратах добову дозу можна збільшити до 1 таблетки 3 рази на добу, але забезпечуючи 12-годинний інтервал до наступного прийому препарату протягом 24 годин.

Кардикет® ретард, 40 мг: по 1 таблетці 1 раз на добу (еквівалентно 40 мг ізосорбіду динітрату). При підвищеній потребі у нітропрепаратах добову дозу можна збільшити до 1 таблетки 2 рази на добу (еквівалентно 80 мг ізосорбіду динітрату), але забезпечуючи 12-годинний інтервал до наступного прийому препарату протягом 24 годин.

Пацієнти літнього віку

Немає свідчень про необхідність змінювати дозування для пацієнтів літнього віку.

Педіатрична популяція

Безпека та ефективність застосування ізосорбіду динітрату дітям на сьогодні не встановлені.

Спосіб застосування

Таблетки ковтати не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини (наприклад склянкою води).

Лікування слід розпочинати з найменших доз, поступово збільшуючи дозу до максимальної ефективної. Тривалість курсу лікування визначає лікар.

Оскільки Кардикет® ретард – матричні таблетки, в окремих випадках може спостерігатися виділення з калом їхнього матричного каркасу без діючої речовини.

Діти. Не застосовувати дітям.

Передозування.

Досвід, отриманий у дослідженнях на тваринах

У мишей спостерігалася значна летальність (LD_{50}) після однократного внутрішньовенного введення препарату у дозі 33,4 мг/кг.

Симптоми передозування у людини:

· зниження артеріального тиску ≤ 90 мм рт. ст.;

· блідість;

· потовиділення;

· слабке наповнення пульсу;

· тахікардія;

· запаморочення (ортостатичні реакції при зміні положення тіла);

· головний біль;

· астенія;

· слабкість;

· запаморочення;

· нудота;

· блювання;

· діарея;

· відносно пацієнтів, які приймали інші органічні нітрати, повідомлялося про випадки метгемоглобінемії. Під час біотрансформації ізосорбіду мононітрату вивільняються нітритні іони, що можуть індукувати метгемоглобінемію та ціаноз із подальшим тахіпное, відчуттям тривожності, втратою свідомості та зупинкою серця. Не можна виключити можливості цієї побічної реакції при передозуванні ізосорбіду динітрату;

· надмірні дози можуть підвищувати внутрішньочерепний тиск, що іноді спричиняє церебральні симптоми.

Загальні заходи при передозуванні:

· припинити прийом препарату;

· загальні заходи, що застосовують у разі спричиненої нітратами артеріальної гіпотензії:

– надати пацієнтові горизонтального положення з низьким узголів'ям та припіднятими нижніми кінцівками;

– забезпечити надходження кисню;

– збільшити об'єм плазми (внутрішньовенне вливання);

– провести спеціальну протишокову терапію (пацієнт має перебувати у відділенні інтенсивної терапії!).

Спеціальні заходи при передозуванні:

- у разі сильного зниження тиску необхідно виконати дії щодо його підвищення;
- вазопресорні (судинозвужувальні) препарати слід застосовувати у разі, коли у пацієнта відсутній адекватний ефект на рідинну терапію.

Лікування метгемоглобінемії, яка є наслідком передозування:

– відновлювальна терапія з вітаміном С, метиленовим синім або толуїдиновим синім на

вибір;

– застосування кисню (у разі потреби);

– розпочати штучну вентиляцію легень, розглянути питання щодо переливання крові (у разі потреби);

– гемодіаліз (у разі потреби).

Реанімаційні заходи:

– у разі ознак зупинки дихання або кровообігу негайно слід вжити реанімаційних заходів.

Побічні реакції.

Частоту небажаних ефектів можна визначити як: 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 з доступних даних).

При застосуванні препарату можливі нижченаведені небажані явища.

З боку нервової системи: дуже часто – головний біль («нітратний» головний біль); часто – запаморочення, сонливість.

З боку серцевої системи: часто – тахікардія; нечасто – посилення симптомів стенокардії.

З боку судинної системи: часто – ортостатична гіпотензія; нечасто – судинний колапс (що інколи супроводжується брадіаритмією і втратою свідомості); невідомо – гіпотензія.

З боку травного тракту: нечасто – нудота, блювання; дуже рідко – печія.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: нечасто – алергічні шкірні реакції (наприклад висипання), припливи; дуже рідко – ангіоневротичний набряк, синдром Стівенса – Джонсона; невідомо – ексфоліативний дерматит.

Загальні порушення: часто – астенія.

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

Під час терапії препаратом може виникнути тимчасова гіпоксемія через відносний перерозподіл кровотоку в альвеолярні зони з гіповентиляцією. Зокрема, у пацієнтів з ішемічною хворобою серця це може призвести до гіпоксії міокарда.

Збільшення дози та/або зміна інтервалу між прийомами може призвести до зниження ефективності або відсутності ефекту.

Повідомлення про підозрювані небажані реакції

Повідомлення про підозрювані небажані реакції після реєстрації препарату має велике значення. Це дає змогу здійснювати тривалий моніторинг користі/ризику цього лікарського засобу. Медичні працівники повинні повідомляти про усі підозрювані небажані реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності.

5 років.

Умови зберігання.

Не потребує спеціальних умов зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері. По 5 блістерів в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Ейсіка Фармасьютикалз ГмбХ, Німеччина.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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

Заявник.

Зентіва к.с.

Місцезнаходження заявника.

Прага-10 Долні Мєхолупи, У кабеловни 130, поштовий індекс 102 37, Чеська Республіка.