

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
24.06.2016 № 623

Реєстраційне посвідчення
№ UA/3055/01/01

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 призводить до зниження системного судинного опору (післянавантаження). Це, в свою чергу, полегшує роботу серця. Вплив як на переднавантаження, так і післянавантаження призводить 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 динїтрату може бути корисним для пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда.

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 гуанїлілциклази і подальшого збільшення концентрації циклічного внутрішньоклітинного гуанозилмонофосфату (сGMP). Таким чином, стимулюється сGMP-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.

Препарат протипоказаний при:

- підвищеній чутливості до ізосорбїду динітрату, інших нітратних сполук або інших компонентів препарату;
- 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 (систоличний тиск нижче 90 мм рт. ст.);
- тяжкій гіповолемії (ізосорбїду динітрат може знижувати венозний відтік та спричиняти непритомність);
- тяжкій анемії;
- травмах голови;
- кровотечах;
- при аортальному та/або мітральному стенозі;
- закритокутовій глаукомі;
- геморагічному інсульті;
- гіпотермії;
- тяжких розладах з боку печінки та нирок;
- під час терапії інгібіторами фосфодіестерази-5 (наприклад силденафіл, варденафіл, тадалафіл) препарат не слід застосовувати. Див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При одночасному застосуванні з іншими судинорозширювальними засобами, такими як бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів; вазодилататори, нейролептиками або трициклічними антидепресантами, етанолом гіпотензивна дія препарату може посилюватись. Інгібітори АПФ, фенотіазини, інші нітрати/нітрити, хінідин, новокаїнамід, інгібітори MAO, наркотичні анальгетики: потенціюють гіпотензивну дію ізосорбіду динітрату, можливий розвиток ортостатичного колапсу.

Гіпотензивна дія препарату підсилюється при одночасному застосуванні з інгібіторами фосфодіестерази (наприклад, із силденафілом, варденафілом, тадалафілом) (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Це може призвести до загрозливих для життя серцево-судинних ускладнень. Пацієнти, яким застосовується терапія ізосорбіду динітратом, не повинні застосовувати інгібітори фосфодіестерази (наприклад, силденафіл, варденафіл, тадалафіл).

Пацієнтам, яким застосовується терапія інгібіторами фосфодіестерази (наприклад, силденафілом, варденафілом, тадалафілом), не можна застосовувати ізосорбіду динітрат для лікування гострих станів.

Є повідомлення, що вказують на збільшення концентрації дигідроерготаміну в крові при його застосуванні разом із органічними нітратами, що може посилити гіпертензивну дію дигідроерготаміну.

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), ізосорбіду динітрат (ІСДН), ізосорбіду мононітрат і інші).

Норадреналін, ацетилхолін, гістамін – послаблення їх ефектів при застосуванні з нітратами, оскільки ізосорбіду 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 можна застосовувати з особливою обережністю і під постійним наглядом лікаря при:

- гіпотеріозі;
- підвищенні внутрішньочерепного тиску (також 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 уведенні великих доз нітрогліцерину;
- 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.;
- ортостатичній дисфункції;
- при гіпоксемії та вентиляційно-перфузійному дисбалансі, що пов'язані із захворюваннями легень або ішемічною хворобою серця;
- недостатньому харчуванні;
- пацієнтам літнього віку з огляду на вікові зміни функції печінки, нирок та серця, супутні захворювання та прийом інших ліків.

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

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 вазодилататорів.

У пацієнтів із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази можливий розвиток гострого гемолізу (фавізму) при застосуванні ізосорбиду динітрату. Прийом ізосорбиду динітрату може впливати на результати колориметричного визначення холестеролу.

Як швидку допомогу препарат не застосовують у пацієнтів, які нещодавно застосовували інгібітори фосфодіестерази (наприклад, силденафіл, варденафіл, тадалафіл). У разі застосування препарату як швидкої допомоги пацієнти повинні бути попереджені щодо заборони застосування одночасно з інгібіторами фосфодіестерази (наприклад, силденафілом, варденафілом, тадалафілом (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.

Препарат 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.

Препарат протипоказаний у I триместрі вагітності. У II-III триместрах вагітності препарат слід застосовувати тільки з урахуванням співвідношення очікуваної користі для матері/потенційного ризику для плода.

Препарат, ймовірно, може проникати у грудне молоко, тому при необхідності застосування препарату у цей період годування груддю необхідно припинити.

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

Препарат може знижувати швидкість реакції або спричиняти запоморочення, 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 впорскування. Якщо і в наступні 10 хвилин поліпшення не спостерігається, можна повторити застосування спрею під 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, препарат 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 препарату минуло більше доби, перше розприскування слід

зробити в повітря, для запобігання 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 препарату в очі. Не можна розбриzkувати 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.

Препарат 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. Відносно пацієнтів, які застосовували інші нітрати, повідомлялося про випадки метгемоглобінемії. Під час біотрансформації ізосорбїду динїтрату 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.
- 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 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).

Реанімаційні заходи:

- у випадку ознак зупинки дихання або кровообігу негайно вжити реанімаційних заходів.

Побічні реакції.

Небажані ефекти можна визначити як дуже часті (понад 10 %), часті (від 1 % до 10 %), нечасті (від 0,1 % до 1 %), поодинокі (від 0,01 % до 0,1 %) та рідкісні (менше 0,01 %) та невідома частота (частота не може бути оцінена на основі наявних даних).

При застосуванні препарату можуть спостерігатися нижченаведені небажані явища.

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;

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

З боку серця:

часті – тахікардія;

рідкісні – посилення симптомів стенокардії;

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

З боку судинної системи:

часті – ортостатична гіпотензія;

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

невідома частота – 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;

невідома частота – ексфолюативний 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 привести 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.

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, №1 в коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

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.

Заявник.

ЮСБ Фарма ГмбХ, Німеччина/
UCB Pharma GmbH, Germany.

Місцезнаходження заявника.

Альфред-Нобель-Штрассе, 10, 40789 Монхайм, Німеччина/
Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim, Germany.

Дата останнього перегляду.