

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства**  
**охорони здоров'я України**  
**18.07.2013 № 615**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/3055/02/01**

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**  
**Наказ Міністерства**  
**охорони**  
**здоров'я України**  
**03.11.2016 № 1166**

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ІЗОКЕТ®**  
**(ISOKET®)**

**Склад:**

*діюча речовина:* isosorbide dinitrate;

1 мл розчину містить 1,0 мг ізосорбиду 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 C01D A08.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Ізосорбиду 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, ізосорбиду 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, ізосорбиду 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, ізосорбиду динітрат діє як донор оксиду азоту (NO). NO спричинює розслаблення васкулярного гладкого м'яза через стимуляцію гуанілілциклази та подальшим підвищенням концентрації внутрішньоклітинного циклічного гуанозину монофосфату (сGMP). Залежна від сGMP протеїнкіназа, таким чином, стимулюється і в результаті відбувається зміна фосфорилування різних протеїнів у клітинах гладкого м'яза. Це, в кінцевому підсумку, призводить до дефосфорилування легкого ланцюга міозину та зниження скоротливості.

#### *Фармакокінетика.*

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

Біодоступність розчину ізосорбиду динітрату визначається 100 %, як і для 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 ізосорбиду динітрату, інших нітратних сполук або інших компонентів препарату;
- 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 (сistolічний артеріальний тиск нижче 90 мм рт. ст.);
- тяжка гіповолемія;
- тяжка анемія;
- препарат 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 спостерігалось 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 препарату з іншими лікарськими засобами, що знижують артеріальний тиск, наприклад вазодилаторами, антигіпертензивними препаратами (такими як бета-блокатори, діуретики, блокатори кальцієвих каналів, інгібітори АПФ), з нейролептиками або трициклічними антидепресантами та етанолом гіпотензивна дія препарату може посилюватись. Інгібітори АПФ, фенотіазіни, інші нітрати/нітриди, хінідин, новокаїнамід, інгібітори МАО, наркотичні анальгетики – потенціюють гіпотензивну дію ізосорбиду динітрату, можливий розвиток ортостатичного колапсу.

Гіпотензивна дія препарату 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. Пацієнти, яким застосовується терапія ізосорбиду динітратом, не повинні застосовувати інгібітори фосфодіестерази (наприклад силденафіл, варденафіл, тадалафіл).

Застосування Ізокету<sup>®</sup> 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 ізосорбиду динітрат для лікування гострих станів.

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

Сапроптерин (тетрагідробіоптерин, ВН<sub>4</sub>) – кофактор синтетази оксиду азоту. З обережністю застосовують препарати, що містять сапроптерин, одночасно з будь-якими вазодилаторами, 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), ізосорбиду динітрат (ІСДН), ізосорбиду мононітрат і інші).

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

### ***Особливості застосування.***

Препарат 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.

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 ізосорбїду динїтрату, 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 препарату у високих дозах.

Пацієнтів, які отримують підтримуюче лікування ізосорбїду динїтратом, потрібно поінформувати відносно того, що їм заборонено застосовувати препарати, що містять інгібітори фосфодіестерази (наприклад силденафіл, тадалафіл, варденафіл). Терапія ізосорбїду динїтратом не повинна перериватись задля прийому препаратів, що містять інгібітори фосфодіестерази (наприклад силденафіл, тадалафіл, варденафіл), оскільки у зв'язку з цим може підвищитись ризик виникнення нападу стенокардії (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами й інші види взаємодій»). Термінову терапію ізосорбїду динїтратом не слід застосовувати пацієнтам, які нещодавно приймали інгібітори фосфодіестерази (наприклад силденафіл, тадалафіл, варденафіл).

Пацієнтів, що приймають ізосорбїду динїтрат 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 ізосорбїду динїтрату 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. У пацієнтів із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази можливий розвиток гострого гемолізу (фавізму) при застосуванні ізосорбїду динїтрату. Прийом ізосорбїду динїтрату може впливати на результати колориметричного визначення холестеролу. Відмінити препарат слід з поступовим зниженням дози.

Ізокет<sup>®</sup> містить 0,15 ммоль (3,54 мг) натрію в 1 мл, тому пацієнти, які застосовують ізосорбїду динїтрат, 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<sup>®</sup> 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, ізосорбїду динїтрат знижує здатність до концентрації уваги, швидкість психомоторних реакцій. Цей ефект підсилюється алкоголем.

#### **Спосіб застосування та дози.**

*Препарат 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/годину, поступово доводячи її до необхідної для забезпечення оптимального терапевтичного ефекту. Максимальна доза звичайно не перевищує 8-10 мг/годину, але пацієнтам із серцевою недостатністю цю дозу можна підвищити до 10 мг/годину, а в індивідуальних випадках - до 50 мг/годину. Для пацієнтів, які попередньо отримали терапію органічними сполуками нітратів, наприклад ізосорбїду динітратом або ізосорбїду-5-мононітратом, для досягнення бажаного гемодинамічного ефекту може бути необхідним застосування більш високих доз препарату.

*Пацієнти літнього віку.*

Відсутні дані щодо необхідності коректування дози пацієнтам літнього віку.

*Педіатрична популяція.*

Безпека та ефективність ізосорбїду 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 моніторингу 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 можна продовжувати до 3 днів 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 ізосорбїду динїтрату.

Під час введення необхідно дотримуватись рекомендацій.

*Діти.* Безпечність та ефективність ізосорбїду динїтрату для дітей (до 18 років) не вивчалась.

### ***Передозування.***

#### Досвід, отриманий у дослідженнях на тваринах

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

#### Досвід застосування препарату у людей

##### *Симптоми:*

- Падіння кров'яного тиску до рівня систолічного артеріального тиску  $\leq 90$  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 ізосорбїду мононїтрату вивільнюються нітритні іони, що можуть індукувати метгемоглобінемію та ціаноз з наступним тахіпноє, відчуттям тривоги, 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 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 ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ), невідомо (не може бути визначено з використанням доступних даних).

При застосуванні ізосорбиду 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 недиагностованою 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: ексфолювативний дерматит, свербіж.

#### Загальні порушення та порушення у місці застосування.

Часто: астенія.

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

У разі виявлення перших ознак гіперчутливості введення препарату зупиняють.

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

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

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.

#### 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 повідомлень.

***Термін придатності.*** 5 років.

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

Розчин стерильний, не містить консервантів.

Препарат повинен використовуватися з додержанням асептики одразу після відкриття 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 °С.

***Несумісність.***

Матеріали з поліетилену (ПЕ), поліпропілену (ПП) або політетрафторетилену (ПТФЕ) є придатними для застосування препарату. У випадку застосування матеріалів з полівінілхлориду (ПВХ) або поліуретану (ПУ) для виготовлення інфузійних систем, 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 тих, які конкретно рекомендуються.

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

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

Ейсіка Фармасьютікалз 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.**

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

**Дата останнього перегляду.**