

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, або 60 мг ізосорбиду 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», або «60».

Зворотний бік: опуклий, напис «SCHWARZ PHARMA».

Фармакотерапевтична група. Вазодилататори, що застосовуються у кардіології.

Код АТХ C01D A08.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Подібно до всіх органічних нітратів, ізосорбиду 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 фосфорилування різних протеїнів у клітинах гладких м'язів. У свою чергу, це призводить до дефосфорилування легких ланцюжків міозину і зниження їх скорочуваності.

Фармакодинамічний ефект

ІСДН спричиняє розслаблення гладких м'язів судин, що призводить до вазодилатації. Дія ізосорбиду динітрату поширюється на периферичні вени і артерії. Останній ефект, 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. 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.

Фармакокінетика.

У травному тракті ізосорбиду динітрат вивільняється з таблетки пролонгованої дії повільно, протягом кількох годин. Препарат швидко всмоктується, починаючи зі слизової оболонки рота (початок терапевтичної дії для таблеток по 20 мг, 40 мг, 60 мг настає вже через відповідно 1 хв, 2 хв, 5 хв), максимальна терапевтична концентрація у плазмі крові при цьому досягається через 6 хв, 10 хв, 15 хв відповідно. 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 ізосорбиду-2-мононітрату ($T_{1/2}$ – 1,5-2 години) та ізосорбиду-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 ізосорбиду 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 ізосорбиду 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 (систолический 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 АПФ), вазодилаторами, нейролептиками, трициклічними антидепресантами, а також при вживанні алкоголю.

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 ізосорбїду 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 ізосорбїду динітрат для лікування гострих станів.

Є повідомлення, що одночасне застосування препарату з дигідроерготаміном може призвести до збільшення концентрації дигідроерготаміну у крові і, таким чином, посилити його дію.

Сапроптерин (тетрагідробіоптерин, ВН₄) – кофактор синтетази оксиду азоту. З обережністю рекомендується застосовувати 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. з нітрогліцерином (ГТН), ізосорбїду динітратом (ІСДН), ізосорбїду мононітратом (ІСМН)).

Особливості застосування.

Препарат 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 даного часу такі симптоми спостерігали тільки після внутрішньовенного уведення високих доз нітрогліцерину).

Препарат не призначений для лікування гострих нападів стенокардії.

Описаний розвиток толерантності (зниження ефективності), а також перехресна толерантність 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. 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»).

Унаслідок того, що препарат містить лактозу, його не можна призначати пацієнтам з такими рідкісними генетичними захворюваннями, як непереносимість галактози, спадковий лактазодефіцит Лаппа, глюкозогалактозна мальабсорбція.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дослідження репродуктивної токсичності на тваринах при застосуванні ізосорбїду динітрату у дозах, токсичних для дорослих особин, не виявили доказів токсичного впливу на плід. Однак адекватні і контрольовані дослідження у 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.

Годування груддю

Невідомо, чи проникає ізосорбїду динітрат у грудне молоко, тому не рекомендується призначати препарат жінкам у період годування груддю.

Фертильність

Не існують данні щодо впливу ізосорбїду динітрату на фертильність людини.

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

Навіть за умови застосування згідно з призначенням, препарат може впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Цей ефект підсилюється алкоголем.

Спосіб застосування та дози.

Кардикет[®] ретард, 20 мг: по 1 таблетці 2 рази на добу (еквівалентно 40 мг ізосорбїду 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 (еквівалентно 60 мг ізосорбїду динітрату), інтервал між прийомом – 6 годин.

Кардикет[®] ретард, 40 мг: по 1 таблетці 1 раз на добу (еквівалентно 40 мг ізосорбїду динітрату). При підвищеній потребі у нітропрепаратах добову дозу можна збільшити до 1 таблетки 2 рази на добу (еквівалентно 80 мг ізосорбїду динітрату). Другу/наступну дозу слід приймати не раніше ніж через 6-8 годин після прийому першої дози.

Кардикет[®] ретард, 60 мг: по 1 таблетці 1 раз на добу (еквівалентно 60 мг ізосорбїду динітрату). При підвищеній потребі у нітропрепаратах добову дозу можна збільшити до 1 таблетки 2 рази на добу (еквівалентно 120 мг ізосорбїду динітрату). Другу/наступну дозу слід приймати не раніше ніж через 6-8 годин після прийому першої дози.

Пацієнти літнього віку

Немає свідчень про необхідність змінювати дозування для пацієнтів літнього віку.

Педіатрична популяція

Безпека та ефективність ізосорбїду динітрату для дітей 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 їх матричного каркасу без діючої речовини.

Діти. Не застосовувати дітям.

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 людині:

Симптоми:

- 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 вивільнюються нітритні іони, що можуть індукувати метгемоглобінемію та ціаноз із подальшим тахіпноє, 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:

- припинити прийом препарату;
- загальні заходи, що застосовують у разі спричиненої нітратами артеріальної гіпотензії:
 - надати пацієнтові горизонтального положення з опущеною головою при низькому узголів'ї та піднятими ногами;
 - забезпечити надходження кисню;
 - збільшити об'єм плазми (внутрішньовенне вливання);
 - провести спеціальну протишокову терапію (пацієнт має перебувати у відділенні інтенсивної терапії!).

Спеціальні заходи.

- 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*
 - Відновлювальна терапія з вітаміном С, метиленовим синім або толуїдиновим синім на вибір;
 - застосування кисню (у разі потреби);
 - розпочати штучну вентиляцію, заміну 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 ($\geq 1/10$), 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 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 – ексfolіативний 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/ризиків цього лікарського засобу. Медичні працівники повинні повідомляти про усі підозрювані небажані реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності.

5 років.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Кардикет[®] ретард, таблетки пролонгованої дії, по 20 мг та Кардикет[®] ретард, таблетки пролонгованої дії, по 40 мг: не потребує спеціальних умов зберігання.

Кардикет[®] ретард, таблетки пролонгованої дії, по 60 мг: зберігати при температурі не вище 25 °С.

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.

Дата останнього перегляду.