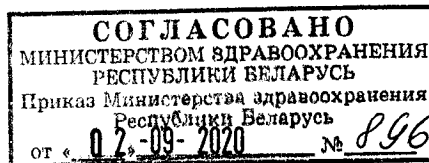


НД РБ

6617 - 2020



ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства
ИЗО-МИК
(ISO-MIK)

Общая характеристика:

действующее вещество: изосорбида динитрат;

основные физико-химические свойства: прозрачная бесцветная жидкость;

состав: 10 мл концентрата содержат изосорбида динитрата (в виде изосорбида динитрата водного) – 10 мг;

вспомогательные вещества – натрия хлорид, вода для инъекций.

Форма выпуска.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Фармакотерапевтическая группа.

Периферические вазодилататоры, применяемые при лечении заболеваний сердца.
Органические нитраты. Код АТХ C01D A08.

Фармакологические свойства.

Фармакокинетика.

Изосорбида динитрат – антиангинальное средство, вазодилататор, влияющий преимущественно на венозные сосуды, расслабляет также артерии. За счет этого уменьшается объем венозного возврата к сердцу; таким образом, снижаются желудочковое конечное диастолическое давление и объем (преднагрузка). Действие на артерии, а при более высоких дозах – на артериолы, приводит к снижению системного сосудистого сопротивления (постнагрузка). Это, в свою очередь, облегчает работу сердца. Влияние как на преднагрузку, так и на постнагрузку приводит к дальнейшему уменьшению потребности сердца в кислороде. Кроме этого, изосорбида динитрат вызывает перераспределение кровотока в субэндокардиальных отделах сердца, если коронарная циркуляция частично затруднена атеросклеротическими поражениями. Этот эффект, возможно, объясняется селективной дилатацией крупных коронарных сосудов. Дилатация коллатеральных артерий, вызванная нитратами, может улучшать перфузию ишемизированных участков.

У пациентов с застойной сердечной недостаточностью нитраты улучшают гемодинамику в покое и при нагрузке. Этот положительный эффект включает несколько механизмов, в частности улучшение клапанной регургитации (благодаря уменьшению дилатации желудочка) и снижение потребления кислорода миокардом. Благодаря уменьшению потребности в кислороде и увеличению его поступления зона нарушения миокарда уменьшается. Таким образом, изосорбида динитрат может быть полезным для пациентов с инфарктом миокарда.

Влияние на другие системы органов включает расслабление бронхиальных мышц, мышц желудочно-кишечного тракта, а также мышц желчевыводящих и мочевыводящих путей. Имеются сообщения об эффекте расслабления гладкой мускулатуры матки.

Механизм действия.

Изосорбида динитрат действует как донор оксида азота (NO), что приводит к расслаблению гладких мышц сосудов путем стимуляции гуанилилциклазы и

6617 - 2020

последующему увеличению концентрации циклического гуанозилмонофосфата (цГМФ); последний считается медиатором расслабления. Зависимая от цГМФ протеинкиназа, таким образом, стимулируется, и в результате происходит изменение фосфорилирования различных протеинов в клетках гладких мышц. Это, в конечном итоге, приводит к дефосфорилированию легкой цепи миозина и снижению сократительности.

Фармакокинетика.

Период полувыведения изосорбида динитрата после инфузии составляет 10 минут. Изосорбида динитрат метаболизируется в печени с образованием изосорбида-2-мононитрата и изосорбида-5-мононитрата с периодами полувыведения 1,5–2 часа и 4–6 часов соответственно. Оба метаболита обладают фармакологической активностью. Биодоступность раствора изосорбида динитрата составляет 100 %, как и у всех препаратов, применяемых внутривенно.

Экскретируется почками и через кишечник, преимущественно в виде метаболитов.

Показания к применению.

- Острый инфаркт миокарда;
- острая левожелудочковая сердечная недостаточность различной этиологии (слабость сердечной мышцы с нарушением функции левого желудочка);
- симптоматическое лечение нестабильной стенокардии дополнительно к стандартной терапии, длительная терапия вазоспастической стенокардии (стенокардии Принцметала).

Способ применения и дозировка.

Доза определяется индивидуально с учетом клинической картины и состояния пациента, при постоянном контроле клинических и гемодинамических показателей. Лечение следует начинать с низких доз и постепенно увеличивать до необходимой дозы.

Терапию начинать с дозы 1–2 мг/ч, постепенно доводя ее до необходимого для обеспечения оптимального терапевтического эффекта. Максимальная доза обычно не превышает 8–10 мг/ч, но для пациентов с сердечной недостаточностью эта доза может быть повышена до 10–50 мг/ч. Для пациентов, которые предварительно получили терапию органическими соединениями нитратов, например, изосорбида динитрат или изосорбида-5-мононитрат, для достижения желаемого гемодинамического эффекта может потребоваться применение более высоких доз препарата.

Пациенты пожилого возраста.

Отсутствуют данные о необходимости корректировки дозы пациентам пожилого возраста.

Педиатрическая популяция.

Безопасность и эффективность изосорбида динитрата для детей в настоящее время не установлены.

Способ применения.

0,1 % раствор препарата вводить:

- *предварительно разведенным* в виде непрерывной внутривенной инфузии с помощью автоматических инфузионных систем;
- *в неразведенном* виде с использованием шприца-помпы, в условиях стационара при постоянном мониторинге показателей сердечно-сосудистой системы. В зависимости от заболевания и степени его тяжести, дополнительно к обычному обследованию (симптомы: артериальное давление, частота сердечных сокращений, диурез) применять инвазивные методы для определения гемодинамики. Ампулы следует открывать в асептических условиях непосредственно перед использованием. Разведенный раствор следует сразу использовать.

Приготовление растворов различной концентрации:

0,1 мг/мл (0,01 %): 50 мл препарата (5 ампул по 10 мл) довести до объема 500 мл одним из перечисленных ниже растворов.

0,2 мг/мл (0,02 %) 100 мл препарата (10 ампул по 10 мл) довести до объема 500 мл одним из перечисленных ниже растворов.

Растворы для разведения: физиологический раствор, 5–30 % раствор глюкозы, раствор Рингера, растворы, содержащие альбумин.

Дозирование разведенных растворов (1 мл раствора эквивалентен 20 каплям):

100 мкг/мл 50 мл препарата (5 ампул по 10 мл) довести до объема 500 мл раствора		Назначенная доза	200 мкг/мл 100 мл препарата (10 ампул по 10 мл) довести до объема 500 мл раствора	
Скорость инфузии			Скорость инфузии	
мл/ч	капель/мин	мг/ч	мл/ч	капель/мин
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

Применение неразведенных растворов.

Препарат можно вводить в неразведенном виде с помощью перфузора: 1 мл препарата содержит 1 мг изосорбида динитрата.

При вводе необходимо придерживаться рекомендаций.

В зависимости от клинической картины, показателей гемодинамики и ЭКГ лечение может быть продолжено до 3 суток. Во время лечения необходим контроль следующих показателей сердечно-сосудистой системы:

- артериального давления (не ниже 100 мм рт. ст.);
- ЭКГ-мониторинг;
- частоты сердечных сокращений;
- объема мочеотделения (катетер).

Побочное действие.

Частота развития побочных реакций: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота известна (частота не может быть оценена по имеющимся данным).

Со стороны центральной нервной системы:

очень часто – головная боль («нитратная головная боль»);

часто – головокружение, сонливость.

Со стороны сердца:

часто – тахикардия;

нечасто – усиление симптомов стенокардии.

Со стороны сосудов:

часто – ортостатическая гипотензия;

нечасто – нарушение кровообращения (также при брадиаритмии и обмороке);

частота неизвестна – гипотензия.

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

нечасто – тошнота, рвота;

очень редко – изжога.

6617 - 2020

Со стороны кожи и подкожной клетчатки:

нечасто – кожные аллергические реакции (например, сыпь), летучие покраснения;
очень редко – отек Квинке, синдром Стивенса–Джонсона;
частота неизвестна – эксфолиативный дерматит.

Общие заболевания:

часто – астения.

При первых признаках гиперчувствительности, препарат должен быть отменен и не может быть использован снова.

Тяжелые гипотензивные реакции гиперчувствительности были зарегистрированы для органических нитратов, в том числе тошнота, рвота, беспокойство, бледность и чрезмерное потоотделение.

ИЗО-МИК может вызвать временную гипоксемию, это может произойти из-за относительного перераспределения кровотока в альвеолярные зоны с гиповентиляцией. Особенно у пациентов с ишемической болезнью сердца это может привести к гипоксии миокарда.

Длительное применение больших доз и/или сокращение интервала между приемами может привести к снижению или даже к потере эффекта препарата.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях.

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения польза/риск лекарственного средства. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях в информационную базу данных по нежелательным реакциям на лекарственные средства (в Республике Беларусь: УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь, <http://www.rceth.by>). Также рекомендуется сообщать о неэффективности лекарственного средства.

Противопоказания.

ИЗО-МИК нельзя применять при:

- гиперчувствительности к изосорбиду динитрату, другим нитратным соединениям или другим компонентам препарата;
- острой сосудистой недостаточности (шок, сосудистый коллапс);
- выраженной гипотензии (систолическое давление ниже 90 мм рт. ст.);
- гипертрофической обструктивной кардиомиопатии, констриктивном перикардите и тампонаде перикарда;
- кардиогенном шоке, если невозможна коррекция конечного диастолического давления левого желудочка с помощью внутриаортальной контрпульсации или препаратов с положительным инотропным действием;
- тяжелых формах анемии;
- выраженной гиповолемии;
- одновременном приеме с ингибиторами фосфодиэстеразы 5 типа (например, силденафил, варденафил, тадалафил);
- одновременном приеме растворимого стимулятора гуанилатциклазы – риоцигуата.

Особенно тщательное врачебное наблюдение необходимо при:

- остром инфаркте миокарда с пониженным давлением наполнения (следует избегать понижения систолического артериального давления ниже 90 мм рт. ст.);
- ортостатической дисфункции;
- аортальном и/или митральном стенозе;
- заболеваниях, которые сопровождаются повышением внутричерепного давления.

Передозировка.

Опыт, полученный в исследованиях на животных: у мышей наблюдалась значительная летальность (LD₅₀) после однократного внутривенного введения лекарственного средства в дозе 33,4 мг/кг.

При передозировке лекарственного средства могут наблюдаться следующие *симптомы*: снижение артериального давления до 90 мм рт. ст. и ниже; бледность; повышенная потливость; слабое наполнение пульса; тахикардия; головокружение (в том числе ортостатические реакции при изменении положения тела); головная боль; слабость, тошнота; рвота; диарея; метгемоглобинемия может привести к потере сознания, остановке сердца.

У пациентов, принимавших другие нитраты, наблюдались случаи метгемоглобинемии и цианоза с последующим тахипноэ, ощущением тревоги, потерей сознания и остановкой сердца.

Возможность этой побочной реакции при передозировке изосорбида динитрата нельзя исключать. Очень большие дозы могут вызвать повышение внутричерепного давления, что может привести к церебральным симптомам.

Лечение.

Прекратить поступление препарата в организм человека.

Общие мероприятия: предоставить пациенту горизонтальное положение с опущенной головой и приподнятыми вверх ногами; обеспечить поступление кислорода; увеличить объем циркулирующей крови, провести специальную противошоковую терапию в условиях отделения интенсивной терапии.

Специальные мероприятия: повысить артериальное давление, если оно очень низкое; дополнительно применить сосудосуживающие средства в случае отсутствия адекватной реакции на жидкостную терапию.

Лечение метгемоглобинемии:

- восстановительная терапия с витамином С, метиленовым синим или толуидиновым синим;
- применение кислорода (в случае необходимости);
- искусственная вентиляция легких;
- гемодиализ (при необходимости).

Реанимационные мероприятия: в случае остановки дыхания или сердечной деятельности немедленно принять реанимационные мероприятия.

Меры предосторожности.

Описано развитие толерантности (снижение эффективности), а также перекрестной толерантности к другим лекарственным средствам класса нитратов (уменьшение эффекта в случае предварительного лечения другими препаратами, относящимися к нитратам). Для предотвращения или потери эффекта следует избегать длительного приема препарата в высоких дозах.

Пациентов, получающих поддерживающее лечение изосорбида динитратом, нужно проинформировать относительно того, что им запрещено применять препараты, содержащие ингибиторы фосфодиэстеразы (например, силденафил, тадалафил, варденафил). Терапия изосорбида динитратом не должна прерываться для приема препаратов, содержащих ингибиторы фосфодиэстеразы (например, силденафил, тадалафил, варденафил), поскольку в связи с этим повышается риск возникновения приступа стенокардии (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Срочную терапию изосорбида динитратом не следует применять пациентам, которые недавно принимали ингибиторы фосфодиэстеразы (например, силденафил, тадалафил, варденафил).

6617 - 2020

Пациентов, принимающих изосорбида динитрат как срочную терапию, нужно предупредить об опасности применения препаратов, содержащих ингибиторы фосфодиэстеразы (например, силденафил, тадалафил, варденафил).

Для инфузии препарата можно применять системы, изготовленные из полиэтилена, полипропилена или политетрафторэтилена. Применение инфузионных систем, изготовленных из поливинилхлорида или полиуретана, приводит к потере активного вещества через абсорбцию. В случае необходимости их применения дозу препарата необходимо увеличивать.

Так как концентрат ИЗО-МИК является перенасыщенным раствором, при его применении в неразведенном виде может наблюдаться кристаллизация вещества. Несмотря на то, что при обычных условиях это не влияет на активность препарата, в случае кристаллизации концентрат в ампулах использовать не рекомендуется.

ИЗО-МИК содержит 0,15 ммоль (3,54 мг) натрия в 1 мл, поэтому пациенты, которые применяют изосорбида динитрат, должны контролировать содержание натрия в пище.

Инфузионную трубку следует заменить в любой момент, когда осуществляется замена иглы перфузора.

Применение у детей.

Эффективность и безопасность у детей не установлена.

Применение при беременности и кормлении грудью.

Репродуктивные исследования на крысах и кроликах с дозами изосорбида динитрата вплоть до материнской токсичности не выявили доказательств негативного воздействия на плод.

Не было проведено никаких адекватных и хорошо контролируемых исследований у беременных женщин. ИЗО-МИК должен использоваться во время беременности только в случаях крайней необходимости и только под руководством и непрерывным наблюдением врача.

Существует информация, что нитраты выделяются с грудным молоком и могут привести к метгемоглобинемии у детей. Степень экскреции изосорбида динитрата и его метаболитов в человеческое грудное молоко не определена. Таким образом, необходимо с осторожностью подходить к назначению этого препарата для кормящих женщин.

Фертильность.

Данные относительно влияния препарата ИЗО-МИК на фертильность человека отсутствуют.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

В период лечения не рекомендуется управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, поскольку при регулярном применении изосорбида динитрата снижается способность к концентрации внимания и скорость психомоторных реакций. Этот эффект усиливается алкоголем.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами.

При одновременном применении с другими лекарственными средствами, снижающими артериальное давление, например, вазодилататорами, антигипертензивными препаратами (бета-блокаторы, диуретики, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)), с нейролептиками или трициклическими антидепрессантами и этанолом гипотензивное действие препарата может усиливаться.

Гипотензивное действие препарата усиливается при одновременном применении с ингибиторами фосфодиэстеразы (например, с силденафилом, варденафилом, тадалафилом) (см. разделы «Противопоказания» и «Меры предосторожности»). Это может привести к угрожающим жизни сердечно-сосудистым осложнениям. Пациенты, которым применяется терапия изосорбида динитратом, не должны применять ингибиторы фосфодиэстеразы (например, силденафил, варденафил, тадалафил).

Применение ИЗО-МИК с риоцигуатом, растворимым стимулятором гуанилатциклазы, противопоказано (см. «Противопоказания»), поскольку одновременное применение этих средств может привести к артериальной гипотензии.

Пациентам, которым недавно применяли терапию ингибиторами фосфодиэстеразы (например, силденафилом, варденафилом, тадалафилом), нельзя применять изосорбида динитрат для лечения острых состояний.

Есть сообщения, указывающие на увеличение концентрации дигидроэрготамина в крови и усиление его действия при одновременном приеме с препаратом.

Сапроптерин (тетрагидробиоптерин, ВН4) – кофактор синтетазы оксида азота. С осторожностью применяют препараты, содержащие сапроптерин, одновременно с любыми вазодилататорами, механизм действия которых тоже связан с влиянием на метаболизм оксида азота или которые также являются классическими донорами оксида азота (в т. ч. нитроглицерин, изосорбида динитрат, изосорбида мононитрат и другие).

Условия хранения и срок годности.

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше + 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности 3 года.

Несовместимость.

Материалы из полиэтилена (ПЭ), полипропилена (ПП) или политетрафторэтилена (ПТФЭ) пригодны для применения препарата. Доказано, что в случае применения материалов из поливинилхлорида (ПВХ) или полиуретана (ПУ) для изготовления инфузионных систем возможна потеря активного вещества за счет адсорбции материалами. При использовании этих материалов (ПВХ, ПУ) следует осуществлять мониторинг реакции пациента на применение препарата и при необходимости откорректировать дозу.

Раствор не содержит этанол, пропиленгликоль и ионы калия.

Препарат не следует смешивать с другими лекарственными средствами, за исключением тех, которые конкретно рекомендуются.

Условия отпуска.

По рецепту.

Упаковка.

По 10 мл в ампулах, по 10 ампул (5×2) в блистерах или кассетах в пачке из картона.

Производитель.

АО «ФАРМАК».

Адрес. Украина, 04080, город Киев, улица Кирилловская, дом 74.

Заявитель.

ООО НПФ «МИКРОХИМ».

Адрес. Украина, 93000, Луганская обл., г. Рубежное, ул. Ленина, д. 33.

Телефон/Факс: (06453) 7-63-98.