

ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата ИЗАКАРДИН®

Регистрационный номер: ЛП-000326

Торговое наименование: Изакардин®

Международное непатентованное наименование: изосорбида динитрат

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Состав на 1 мл:

Действующее вещество: изосорбида динитрат (в виде изосорбида динитрата, разбавленного натрия хлоридом 10:90) 1 мг.

Вспомогательные вещества: натрия хлорид 9 мг; вода для инъекций до 1 мл.

Описание: Прозрачная бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: вазодилатирующее средство – нитрат.

Код АТХ: C01DA08.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Изосорбида динитрат – периферический вазодилатор, влияющий преимущественно на венозные сосуды. Оказывает антиангинальное действие, вызывает гипотензивный эффект. Механизм действия связан с высвобождением оксида азота (эндотелиального релаксирующего фактора) в эндотелии сосудов, вызывающего активацию внутриклеточной гуанилатциклазы, следствием чего является повышение содержания циклического гуанозинмонофосфата (медиатор вазодилатации), что, в конечном счете, приводит к расслаблению гладких мышц сосудов.

Изосорбида динитрат действует на периферические артерии и вены. Расслабление вен приводит к снижению венозного возврата к сердцу (преднагрузка), что снижает давление наполнения левого желудочка. Также происходит (хотя и в меньшей степени) расширение артериальных сосудов, что сопровождается снижением артериального давления (АД), уменьшением общего периферического сосудистого сопротивления (постнагрузка).

Снижение пред- и постнагрузки приводит к снижению потребления кислорода миокардом.

Способствует перераспределению коронарного кровотока в пользу субэндокардиальных зон, особенно при атеросклерозе коронарных артерий (преимущественно крупных).

Вазодилатация коллатеральных артерий может улучшать кровоснабжение миокарда. Купирует коронароспазм; улучшает гемодинамику у пациентов с хронической сердечной недостаточностью как в покое, так и при физической нагрузке.

Снижая потребление кислорода миокардом и улучшая доставку кислорода к ишемизированным участкам, уменьшает зону повреждения миокарда, расслабляет также гладкие мышцы бронхов, желудочно-кишечного тракта, желче- и мочевыводящих путей.

Улучшает гемодинамику у пациентов с хронической сердечной недостаточностью как в покое, так и при физической нагрузке.

Снижает приток крови к правому предсердию, способствует снижению давления в малом круге кровообращения и регрессии симптомов при отеке легких.

Расширяет сосуды головного мозга, твердой мозговой оболочки, что может сопровождаться головной болью.

Как и к другим нитратам, развивается перекрестная толерантность. После отмены (перерыва в лечении) чувствительность к нему быстро восстанавливается.

Фармакокинетика

Метаболизм

Поскольку препарат применяется внутривенно, то отсутствует эффект «первичного прохождения» через печень. Изосорбида динитрат метаболизируется благодаря участии ферментной системы глутатион-S-трансферазы. Активные метаболиты, образующиеся при отщеплении нитрогруппы, изосорбида-2-нитрат и изосорбида-5-нитрат, имеют периоды полувыведения от 1,5 до 2 часов или от 4 до 6 часов соответственно. Период полувыведения изосорбида динитрата, введенного внутривенно, составляет 10 минут.

Показания к применению

– купирование затяжного приступа стенокардии (в том числе нестабильная или вазоспастическая стенокардия);

– острый инфаркт миокарда;

– острая левожелудочковая недостаточность;

– контроль артериального давления при его повышении перед и во время хирургических операций, особенно в сердечно-сосудистой хирургии.

Противопоказания

– повышенная чувствительность к действующему веществу, другим органическим нитратам и вспомогательным веществам;

– острая сосудистая недостаточность (сосудистый коллапс);

– кардиогенный шок, если невозможна коррекция конечного диастолического давления левого желудочка с помощью внутриартериальной контрпульсации или препаратов с положительным инотропным действием;

– гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;

– кондуктивный перикардит;

– тампонада сердца;

– тяжелая артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление ниже 90 мм рт.ст.);

– тяжелая гиповолемия;

– тяжелая анемия;

– тяжелый аортальный и субаортальный стеноз, митральный стеноз;

– черепно-мозговая травма, кровоизлияние в мозг;

– повышенное внутриглазное давление, в т.ч. закрытоугольная глаукома;

– одновременный прием ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (в том числе силденафил, варденафил, тадалафил, уденафил), поскольку они потенцируют антигипертензивное действие нитратов;

– возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);

– одновременное применение со стимулятором растворимой гуанилатциклазы – риоцигуатом.

С осторожностью

– низкое давление наполнения левого желудочка, в том числе при остром инфаркте миокарда, нарушении функции левого желудочка (например, при левожелудочковой недостаточности);

– аортальный и/или митральный стеноз легкой и средней степени;

– заболевания, сопровождающиеся повышенным внутричерепным давлением (до настоящего времени повышение внутричерепного давления наблюдалось только после внутривенного введения нитроглицерина в высоких дозах);

– склонность к ортостатической гипотензии (ортостатическое нарушение регуляции кровообращения);

– тяжелая почечная недостаточность;

– тяжелая печеночная недостаточность (риск развития метгемоглобинемии);

– гипотиреоз;

– недостаточное и нерациональное питание;

– беременность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Данные о влиянии препарата на фертильность человека отсутствуют. Адекватных и хорошо контролируемых исследований безопасности применения изосорбида динитрата не проведено. В исследованиях репродуктивности, проведенных на крысах и кроликах в дозах, достигающих уровня материнской токсичности, не было выявлено признаков вредного воздействия изосорбида динитрата на плод. Поскольку в исследованиях на животных не всегда удается воспроизвести влияние препарата на человека, по соображениям безопасности препарат может применяться при беременности и в период грудного вскармливания только строго по назначению врача, после тщательной оценки пользы для матери и возможного риска для плода, поскольку к настоящему времени недостаточно данных о последствиях его применения у беременных и кормящих матерей.

Имеются сведения о проникновении нитратов в грудное молоко, но точное содержание изосорбида динитрата в грудном молоке не определялось. Также сообщалось о возможном риске развития метгемоглобинемии у младенцев, поэтому при необходимости введения препарата, грудное вскармливание необходимо прекратить.

Способ применения и дозы

Режим дозирования устанавливается индивидуально в соответствии с клиническим состоянием пациента и показателями гемодинамики.

Вводят внутривенно медленно. Рекомендуемая начальная доза от 1-2 мг/час в зависимости от реакции пациента (при условии мониторинга АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), электрокардиограммы (ЭКГ) и диуреза).

Максимальная доза препарата составляет 8-10 мг/час. Для пациентов с сердечной недостаточностью, как правило, требуются повышенные дозы – в отдельных случаях до 50 мг/час. Средняя доза составляет приблизительно 7,5 мг/час.

Пациентам, которые раньше принимали органические нитраты (например, изосорбида динитрат, изосорбида-5-моностриат и нитроглицерин) можно вводить более высокую дозу для достижения желаемого гемодинамического действия.

Препарат следует вводить в разведенном виде внутривенно с помощью автоматических инфузионных систем или в неразведенном виде с применением шприцевого инфузионного насоса в стационарных условиях под постоянным контролем показателей сердечно-сосудистой системы.

Препарат совместим с такими инфузионными растворами, применяемыми в стационаре, как 0,9 % раствор натрия хлорида, 5-30 % раствор декстрозы (глюкозы), раствор Рингера, растворы, содержащие альбумин. При комбинации с другими инфузионными растворами следует обращать внимание на информацию соответствующих производителей об их растворах, а также на совместимость, противопоказания, побочное действие.

Применение разведенного раствора для инфузий

– концентрация 100 мг/мл (0,01 %): 50 мл концентрата Изакардин® 1 мг/мл (5 ампул по 10 мл) необходимых для приготовления 500 мл готового раствора для инфузий;

– концентрация 200 мг/мл (0,02 %): 100 мл концентрата Изакардин® 1 мг/мл (10 ампул по 10 мл) необходимых для приготовления 500 мл готового раствора для инфузий.

Таблица расчета дозы разведенного раствора для инфузий

Доза	100 мкг/мл (0,01 % раствор)		200 мкг/мл (0,02 % раствор)	
	мл/час	капли/мин	мл/час	капли/мин
1	10	3-4	5	1-2
2	20	7	10	3
3	30	10	15	5
4	40	13	20	7
5	50	17	25	8
6	60	20	30	10
7	70	23	35	12
8	80	27	40	13
9	90	30	45	15
10	100	33	50	17

1 мл соответствует 20 каплям.

В зависимости от клинической картины, показателей гемодинамики и ЭКГ лечение может быть продлено до 3 и более дней.

Информация о необходимости корректировки дозы у пожилых пациентов отсутствует.

Побочное действие

Для оценки частоты возникновения нежелательных явлений использованы следующие критерии (согласно классификации Всемирной организации здравоохранения): *очень часто* ($\geq 10\%$ назначений); *часто* ($\geq 1\%$ и $< 10\%$); *нечасто* ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$); *редко* ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$); *очень редко* ($< 0,01\%$); *частота неизвестна* (недостаточно данных для оценки частоты развития).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: *часто* – тахикардия, ортостатическая гипотензия; *нечасто* – «парадоксальное» усиление приступов стенокардии, коллапс (иногда сопровождающийся брадикардией и обмороком), преходящая гипоксемия вследствие относительного перераспределения кровотока в гиповентилируемые альвеолярные участки (у пациентов с ишемической болезнью сердца может приводить к гипоксии миокарда); *очень редко* – выраженное снижение АД.

Со стороны пищеварительной системы: *нечасто* – тошнота, рвота; *очень редко* – изжога.

Со стороны центральной нервной системы: *очень часто* – головная боль; *часто* – сонливость, легкое головокружение.

Со стороны кожи и подкожных тканей: *нечасто* – кожные аллергические реакции (в том числе кожная сыпь), гиперемия кожи; *очень редко* – ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона; *частота неизвестна* – экфолиативный дерматит.

Прочие: *часто* – астения.

Возможно развитие толерантности (в том числе перекрестной к другим нитратам). Для предотвращения развития толерантности следует избегать непрерывного применения высоких доз препарата.

Для органических нитратов были отмечены случаи развития выраженной артериальной гипотензии, сопровождающейся тошнотой, рвотой, беспокойством, бледностью и повышенным потоотделением.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Передозировка

Симптомы: выраженное снижение артериального давления с симптомами ортостатической вазодилатации, рефлекторная тахикардия и головная боль. Может появиться бледность, повышенное потоотделение, «нитевидный пульс», слабость, головокружение, в т.ч. постуральное, гиперемия кожи, тошнота, рвота, диарея. В высоких дозах (более 20 мг/кг массы тела) возможно появление метгемоглобинемии, цианоза, тахипноэ, диспноэ из-за образования нитрит-ионов вследствие метаболизма изосорбида мононитрата, также возможно появление чувства тревоги, потеря сознания и остановка сердца. Не исключено, что эти симптомы могут быть вызваны передозировкой изосорбида динитрата.

При очень высоких дозах препарата может повышаться внутричерепное давление, что может приводить к церебральным симптомам (головная боль, головокружение, сонливость). При хронической передозировке выявляется повышение метгемоглобина.

Лечение: при появлении симптомов передозировки введение препарата необходимо прекратить.

При выраженном снижении АД и/или состоянии шока – придать пациенту горизонтальное положение с приподнятыми ногами и провести мероприятия по восполнению объема циркулирующей крови; в исключительных случаях для улучшения кровообращения можно проводить инфузии норэпинефрина (норадреналина) и/или допамина.

Введение эпинефрина (адреналина) и родственных ему соединений противопоказано!

При метгемоглобинемии: аскорбиновая кислота – 1 г внутрь или в форме натриевой соли внутривенно – 0,1–0,15 мл/кг 1 % раствора до 50 мл, оксигенотерапия, гемодиализ, обменное переливание крови.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Возможно усиление антигипертензивного действия при применении изосорбида динитрата с:

- гипотензивными средствами (например, бета-адреноблокаторами, диуретиками, блокаторами «медленных» кальциевых каналов, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента);
- сосудорасширяющими средствами (вазодилаторами);
- антипсихотическими средствами (нейролептиками);
- трициклическими антидепрессантами;

– этанолом и этанолсодержащими средствами;

– при одновременном применении со стимулятором растворимой гуанилатциклазы риоцигуатом – риск развития артериальной гипотензии.

При одновременном приеме препарата и ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (в том числе силденафилом, тадалафилом, варденафилом, уденафилом) возможно потенцирование антигипертензивного действия.

При одновременном применении сапроптерина и изосорбида динитрата возникает повышенный риск артериальной гипотензии (т.к. сапроптерин, являясь коферментом синтазы оксида азота, потенцирует синтез дополнительного количества оксида азота).

При одновременном применении с дигидроэрготамином возможно увеличение концентрации и усиление его антигипертензивного действия.

Изосорбида динитрат при внутривенном введении ослабляет антикоагулянтный эффект гепарина.

Пациентам, ранее получавшим органические нитраты, может потребоваться повышенная доза изосорбида динитрата.

Нитросоединения могут снижать терапевтический эффект норэпинефрина (норадреналина).

Барбитураты ускоряют метаболизм и снижают концентрацию нитросоединений в плазме крови.

При одновременном применении с амиодароном, пропранололом, блокаторами «медленных» кальциевых каналов (верапамилом, нифедипином и др.) возможно усиление антиангинального эффекта.

Особые указания

Неотложное лечение с применением препарата Изакордин® не должно применяться у пациентов, которые непосредственно перед этим принимали ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (например, силденафил, тадалафил, варденафил, уденафил).

В ходе терапии препаратом необходим контроль показателей сердечно-сосудистой системы и других жизненно важных органов.

Концентрат стерил, не содержит консервантов, он не рассчитан на многократное применение. Концентрат следует применять сразу после вскрытия.

Для внутривенного введения раствора для инфузий применяются системы для переливания крови из полиэтилена, полипропилена и политетрафторэтилена. Инфузионные материалы из поливинилхлорида или полиуретана снижают эффективность препарата в результате адсорбции, что приходится восполнять увеличением дозы. Если используются материалы из поливинилхлорида и/или полиуретана, необходимо контролировать концентрацию изосорбида динитрата и откорректировать дозу, если это необходимо.

Пациентам, соблюдающим диету с ограничением натрия, следует учитывать, что препарат содержит 0,15 ммоль (3,54 мг) натрия в 1 мл.

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

Раствор для инфузий должен быть использован в течение 24 часов после разведения!

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности ввиду того, что прием препарата может привести к снижению скорости двигательных и психических реакций.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 мг/мл.

По 10 мл в ампулы светозащитного или прозрачного нейтрального стекла типа I с колцом излома или с точкой излома, или без кольца излома и без точки излома, с маркировочным (идентификационным) цветным или белым колцом, или без маркировочного (идентификационного) кольца.

5 ампул в контурную ячейковую упаковку из полимерного материала.

2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата в пачку из картона.

Дополнительно в пачки с ампулами без кольца излома и точки излома помещают ножи ампульные или скарификаторы.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

1. ФКП «Армавирская биофабрика», Краснодарский край,

Новокубанский район, п. Прогресс, ул. Мечникова, д. 11.

2. ООО «Озон», Самарская обл., г. Жигулевск, г. Жигулевск,

ул. Гидростроителей, д. 6.

Владелец регистрационного удостоверения / Организация, принимающая претензии от потребителей

ООО «Фармамед», тел. (812) 647 02 46, сайт: фармамед.рф