

Склад

діюча речовина: ізосорбїду динїтрат;

1 мл концентрату містить ізосорбїду динїтрату 1 мг;

допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма

Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна рідина.

Фармакотерапевтична група

Препарати, що впливають на серцево-судинну систему. Кардіологічні засоби. Вазодилататори, що застосовуються у кардіології. Органічні нітрати. Код АТХ C01D A08.

Фармакодинаміка

Ізосорбїду динїтрат – антиангінальний засіб, вазодилататор, що впливає переважно на венозні судини, розслаблює також артерії. За рахунок цього зменшується 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, призводить до зниження системного судинного опору (післянавантаження). Це, у свою чергу, полегшує роботу серця. Вплив як на переднавантаження, так і на післянавантаження призводить до подальшого зменшення потреби серця в кисні. Окрім цього, ізосорбїду динїтрат спричиняє перерозподіл кровотоку до субендокардіальних відділів серця, якщо коронарна циркуляція частково ускладнена атеросклеротичними ураженнями. Цей ефект, можливо, пояснюється селективною дилатацією великих коронарних судин. Дилатація колатеральних артерій, спричинена нітратами, може поліпшувати перфузію ішемізованих ділянок.

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 його постачання зона порушення міокарда зменшується. Таким чином, ізосорбїду динїтрат 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

Ізосорбїду динїтрат діє як донор оксиду азоту (NO), що призводить до розслаблення гладких м'язів судин шляхом стимуляції гуанїлїлциклази та наступного збільшення концентрації циклічного гуанозилмонофосфату (цГМФ); останній вважається медіатором розслаблення. Залежна від цГМФ 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 ізосорбїду динїтрату після внутрішньовенної інфузії становить 10 хвилин. Ізосорбїду динїтрат метаболізується у печінці з утворенням ізосорбїду-2-мононїтрату та ізосорбїду-5-мононїтрату з періодами напіввиведення 1,5-2 години та 4-6 годин відповідно. Обидва метаболіти фармакологічно активні. Біодоступність розчину ізосорбїду динїтрату становить 100 %, як і у всіх препаратів, що застосовуються внутрішньовенно.

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 ізосорбїду динїтрату, інших нїтратних 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 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»);
- 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 гліцерилу тринітрату);
- 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 ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ)), з нейролептиками або трициклічними антидепресантами та етанолом гіпотензивна дія препарату може посилюватись. Інгібітори АПФ, фенотіазини, інші нітрати/нітрити, хінідин, новокаїнамід, інгібітори моноамінооксидази (МАО), наркотичні анальгетики – потенціюють гіпотензивну дію ізосорбїду 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 ізосорбїду динітратом, не повинні застосовувати інгібітори фосфодіестерази (наприклад силденафіл, варденафіл,

тадалафіл).

Застосування ІЗО-МІК® 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 ізосорбїду динїтрат 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, ВН4) – кофактор синтетази оксиду азоту. З обережністю застосовують препарати, що містять сапроптерин, одночасно з будь-якими вазодилататорами, механізм дії яких теж пов'язаний із впливом на метаболізм оксиду азоту або які також є класичними донорами оксиду азоту (у т. ч. нітрогліцерин, ізосорбїду динїтрат, ізосорбїду мононїтрат та інші).

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

Особливості застосування

Препарат слід призначати з особливою обережністю і при постійному медичному нагляді 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 з захворюванням легень або ішемічною хворобою серця.

Для інфузії препарату можна застосовувати системи, виготовлені з поліетилену, поліпропілену або політетрафторетилену. Застосування інфузійних систем, виготовлених з полівінілхлориду або поліуретану, призводить до втрати активної речовини через адсорбцію. У випадку нагальної потреби їх застосування дозу препарату необхідно збільшувати.

Через те, що препарат є перенасиченим розчином ізосорбїду динїтрату, іноді при застосуванні нерозведеного препарату може спостерігатися кристалічний осад. У разі наявності кристалів безпечніше розчин не використовувати, хоча ефективність його не змінюється.

Описано розвиток толерантності (зниження ефективності), а також перехресної толерантності до інших лікарських засобів класу нїтратів (зменшення ефекту у разі попереднього лікування іншими препаратами, що належать до нїтратів). 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 фосфодїєстерази (наприклад силденафіл, тадалафіл, варденафіл). Терапія ізосорбїду динїтратом не повинна перериватись задля прийому препаратів, що містять інгібітори фосфодїєстерази (наприклад силденафіл, тадалафіл, варденафіл), оскільки у зв'язку з цим підвищується 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 фосфодїєстерази (наприклад силденафіл, тадалафіл, варденафіл).

Пацієнтів, що приймають ізосорбїду динїтрат як термінову терапію, потрібно попередити щодо небезпеки застосування препаратів, що містять інгібітори фосфодїєстерази (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 «нїтратного» головного болю лікування слід починати з мінімальної дози. Лікування препаратом може викликати розвиток ортостатичних реакцій, що частіше виникають при одночасному вживанні алкоголю або вазодилаторів. 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.

ІЗО-МІК® 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.

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 при регулярному застосуванні ізосорбїду динітрату знижується здатність до концентрації уваги та швидкість психомоторних реакцій. Цей ефект підсилюється алкоголем.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Протипоказано.

Фертильність

Дані щодо впливу препарату ІЗО-МІК® на фертильність людини відсутні.

Спосіб застосування та дози

Препарат застосовувати внутрішньовенно для інтенсивної терапії у дорослих винятково в умовах стаціонару!

Доза визначається індивідуально з урахуванням клінічної картини та стану пацієнта, при постійному контролі клінічних та гемодинамічних показників.

Внутрішньовенне краплинне введення. Терапію розпочинати з дози 1–2 мг/год, поступово доводячи її до необхідної для забезпечення оптимального терапевтичного ефекту. Максимальна доза зазвичай не перевищує 8–10 мг/год, але для пацієнтів із серцевою недостатністю ця доза може бути підвищена до 10–50 мг/год. 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 корегування дози пацієнтам літнього віку.

Педіатрична популяція

Безпека та ефективність ізосорбїду динїтрату для дітей на цей час не встановлені.

Спосіб застосування

0,1 % розчин препарату вводити:

- 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) застосовувати інвазивні методи для визначення гемодинамічних параметрів. Ампули слід відкривати в асептичних умовах, безпосередньо перед використанням. Розведений розчин слід одразу використати.

Застосування розведених розчинів

Приготування розчинів різної концентрації:

0,1 мг/мл (0,01 %): 50 мл препарату (5 ампул по 10 мл) довести до об'єму 500 мл одним з перерахованих нижче розчинів.

0,2 мг/мл (0,02 %): 100 мл препарату (10 ампул по 10 мл) довести до об'єму 500 мл одним з перерахованих нижче розчинів.

Розчини для розведення: фізіологічний розчин, 5–30 % розчин глюкози, розчин Рінгера, розчини, що містять альбумін.

Дозування розведених розчинів (1 мл розчину еквівалентний 20 краплям):

100 мкг/мл	Призначена доза	200 мкг/мл
50 мл препарату (5 ампул по 10 мл) довести до об'єму 500 мл розчину		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 у нерозведеному вигляді за допомогою перфузора: 1 мл препарату містить 1 мг ізосорбїду динїтрату.

Під час введення необхідно дотримуватися рекомендацій.

Діти

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

Передозування

Симптоми: зниження артеріального тиску до 90 мм рт. ст. та нижче; блідість; підвищена пітливість; слабе наповнення пульсу; тахікардія; запаморочення (у тому числі ортостатичні реакції при зміні положення тіла); головний біль; слабкість; нудота; блювання; діарея; метгемоглобінемія може призвести до втрати свідомості, зупинки серця.

У пацієнтів, які вживали інші нітрати, спостерігалися випадки метгемоглобінемії та ціанозу з наступним тахіпноє, відчуттям тривоги, втратою свідомості та зупинкою серця.

Можливість цієї побічної реакції при передозуванні ізосорбїду динїтрату не можна виключати. Надзвичайно великі дози можуть спричинити підвищення

внутрішньочерепного тиску, що може призвести до церебральних симптомів.

Лікування

Припинити надходження препарату в організм людини.

Загальні заходи: надати пацієнту горизонтального положення з опущеною головою та піднятими вгору ногами; забезпечити надходження кисню; збільшити об'єм циркулюючої крові, провести спеціальну протишокову терапію в умовах відділення інтенсивної терапії.

Спеціальні заходи: підвищити артеріальний тиск, якщо він дуже 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 випадку зупинки дихання або серцевої діяльності негайно вжити реанімаційні заходи.

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 за доступними даними).

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 недіагностованою 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: ексфоліативний дерматит, свербіж.

Загальні порушення та порушення у місці застосування

Часто: астенія.

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

У разі виявлення перших ознак гіперчутливості введення препарату потрібно зупинити.

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

Під час лікування ізосорбїду динїтратом може виникнути тимчасова гіпоксемія, спричинена відносним перерозподїлом току кровї в гіповентильованих альвеолярних зонах. Це може призвести до гіпоксії мїокарда, особливо у пацієнтів із захворюваннями коронарних артерїй.

Були описанї випадки розвитку толерантності до ізосорбїду динїтрату, а також перехресної толерантності до інших нїтратів. Тривале застосування високих доз та/або скорочення інтервалу між прийомами може призвести до зниження або навіть до втрати терапевтичного ефекту препарату.

Термін придатності

3 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберїгання

Зберїгати при температурї не вище 25 °С в оригінальній упаковці.

Зберїгати в недоступному для дїтей місці.

Несумїсність

Матерїали з поліетилену (ПЕ), поліпропілену (ПП) або політетрафторетилену (ПТФЕ) є придатними для застосування препарату. Доведено, що у випадку застосування матерїалів з полівїнілхлориду (ПВХ) або поліуретану (ПУ) для виготовлення інфузїйних систем можлива втрата активної речовини за рахунок адсорбції такими матерїалами. У разї використання цих матерїалів (ПВХ, ПУ) слід здїйснювати монїторинг реакції пацієнта на застосування препарату і за потреби відкоригувати дозу.

Розчин не мїстить етанолу, пропіленгліколю та іонів калїю.

Препарат не слід змїшувати з іншими лікарськими засобами, за винятком тих, якї конкретно рекомендуються.

Упаковка

По 10 мл в ампулах, по 10 ампул (5 × 2) у блїстерах або касетах у пачці з картону.

Категорїя вїдпуску

За рецептом.

Виробник

АТ «ФАРМАК».

ТОВ НВФ «МІКРОХІМ» (відповідальний за випуск серії).

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

Україна, 04080, місто Київ, вулиця Кирилівська, будинок 74 (АТ «ФАРМАК»).

Україна, 93000, Луганська обл., м. Рубіжне, вул. Леніна, буд. 33 (ТОВ НВФ «МІКРОХІМ»).

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).