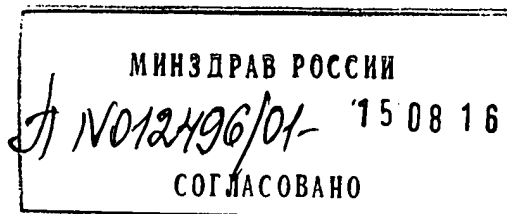


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**по применению лекарственного препарата**  
**для медицинского применения**

**ИЗОКЕТ®**



**Регистрационный номер:** П №012496/01

**Торговое наименование препарата:** Изокет®

**Международное непатентованное наименование:** изосорбида динитрат

**Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий

**Состав**

1 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит:

*активное вещество:* изосорбида динитрат 1,0 мг (в виде изосорбида динитрата-натрия хлорида 10/90).

*Вспомогательные вещества:* натрия хлорид 9,0 мг, вода для инъекций 994,9 мг (до 1,00 мл).

**Описание**

Прозрачный, бесцветный раствор без запаха.

**Фармакотерапевтическая группа:** вазодилатирующее средство – нитрат.

**Код АТХ:** C01DA08

**Фармакологические свойства**

Фармакодинамика

Изосорбида динитрат - периферический вазодилататор с преимущественным влиянием на венозные сосуды. Оказывает антиангинальное действие, вызывает выраженное снижение артериального давления. Механизм действия связан с высвобождением оксида азота (эндотелиального релаксирующего фактора) в эндотелии сосудов, вызывающего активацию внутриклеточной гуанилатциклазы, следствием чего является повышение уровня циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) (медиатор вазодилатации). По-

следний стимулирует цГМФ-зависимую протеинкиназу, которая нарушает фосфорилирование некоторых белков гладкомышечных клеток, включая легкую цепь миозина, что в итоге снижает сократимость и впоследствии приводит к расслаблению гладких мышц сосудов.

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 сопротивления сосудов (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.

Снижая потребление кислорода миокардом и улучшая доставку кислорода к ишемизированным участкам, уменьшает зону повреждения миокарда.

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.

Также расслабляет гладкие мышцы бронхов, желудочно-кишечного тракта, желче- и мочевыводящих путей.

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

#### Фармакокинетика

Поскольку 0,1% концентрат для приготовления раствора для инфузий Изокет® применяется внутривенно, то отсутствует эффект «первичного прохождения» через печень.

Изосорбида динитрат метаболизируется благодаря участию 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**

- Стенокардия (нестабильная и вазоспастическая).
- Острый инфаркт миокарда.
- Острая левожелудочковая недостаточность.

### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к изосорбиду динитрату, другим нитросоединениям или другим компонентам препарата.
- Острое нарушение кровообращения (шок, сосудистый коллапс).
- Кардиогенный шок (за исключением случаев, когда при помощи соответствующих мероприятий поддерживают достаточное конечно-диастолическое давление).
- Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия.
- Констриктивный перикардит.
- Тампонада сердца.
- Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление ниже 90 мм рт.ст.).
- Тяжелая гиповолемия.
- Тяжелая анемия.
- Тяжелый аортальный и субаортальный стеноз, тяжелый митральный стеноз.
- Одновременный прием ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (такие как силденафил, варденафил или тадалафил), поскольку они потенцируют антигипертензивное действие нитратов.
- Одновременный прием со стимулятором растворимой гуанилатциклазы риоцигуатом.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены).
- Черепно-мозговая травма, кровоизлияние в мозг, повышенное внутриглазное давление, в т.ч. закрытоугольная глаукома.

### **С осторожностью**

- При сниженном давлении наполнении левого желудочка, в том числе при остром инфаркте миокарда, нарушении функции левого желудочка (например, при левожелудочковой недостаточности);
- При аортальном и/или митральном стенозе легкой и средней степени;

- При заболеваниях, сопровождающихся повышением внутричерепного давления (до настоящего времени повышение внутричерепного давления наблюдалось только после внутривенного введения нитроглицерина в высоких дозах);
- При склонности к артериальной гипотензии (ортостатические нарушения регуляции кровообращения);
- При тяжелой почечной недостаточности.
- При тяжелой печеночной недостаточности (риск развития метгемоглобинемии).
- Недостаточное и неполноценное питание.
- Гипотиреоз.
- Беременность.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

#### Фертильность

Данных о влиянии препарата Изокет® на фертильность человека нет.

#### Беременность

Адекватных и хорошо контролируемых клинических исследований безопасности применения изосорбида динитрата при беременности не проведено. В исследованиях репродуктивной токсичности, 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.

Применение препарата Изокет® при беременности возможно только строго по назначению врача и в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает возможный риск для плода и/или ребенка. При этом проводится тщательное наблюдение за состоянием беременной и развитием плода.

#### Период грудного вскармливания

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 в период лактации, грудное вскармливание необходимо прервать.

### **Способ применения и дозы**

Режим дозирования устанавливается индивидуально в соответствии с клиническим

состоянием пациента и показателями гемодинамики.

### *Внутривенно*

Рекомендуемая начальная доза препарата Изокет® от 1-2 мг/час. Максимальная доза препарата составляет - 8-10 мг/час. Для пациентов с сердечной недостаточностью, как правило, требуются повышенные дозы – до 10 мг/час, 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-мононитрат и нитроглицерин) можно вводить более высокую дозу для достижения желаемого гемодинамического действия.

Изокет® 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. В зависимости от вида и тяжести заболевания, дополнительно к обычному обследованию (симптомы, артериальное давление, частота сердечных сокращений, диурез), проводят инвазивные процедуры для определения гемодинамических параметров.

Изокет® 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 мкг/мл (0,01%): 50 мл 0,1% концентрата Изокет® (5 ампул по 10 мл) необходимы для приготовления 500 мл готового раствора для инфузий.
- Концентрация 200 мкг/мл (0,02%): 100 мл 0,1% концентрата Изокет® (10 ампул по 10 мл) необходимы для приготовления 500 мл готового раствора для инфузий.

### *Таблица расчета дозы разведенного раствора для инфузий*

100 мкг/мл 5 ампул по 10 мл концентрата развести до 500 мл раствора для инфузий		Изокет® Дозировка	200 мкг/мл 10 ампул по 10 мл концентрата развести до 500 мл раствора для инфузий	
Скорость инфузии			Скорость инфузии	
мл/час	капли/мин	мг/час	мл/час	капли/мин
10	3-4	1	5	1-2
20	7	2	10	3

30	10	<b>3</b>	15	5
40	13	<b>4</b>	20	7
50	17	<b>5</b>	25	8
60	20	<b>6</b>	30	10
70	23	<b>7</b>	35	12
80	27	<b>8</b>	40	13
90	30	<b>9</b>	45	15
100	33	<b>10</b>	50	17

1 мл соответствует 20 каплям.

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

#### Применение у пожилых пациентов

Пожилым пациентам коррекция дозы не требуется.

#### Применение у детей

Эффективность и безопасность изосорбида динитрата у детей не установлены.

#### **Побочное действие**

Возможные побочные эффекты приведены ниже по системам организма и частоте возникновения (классификация Всемирной организации здравоохранения): очень часто (более 1/10), часто (более 1/100 и менее 1/10), нечасто (более 1/1 000 и менее 1/100), редко (более 1/10000 и менее 1/1000), очень редко (менее 1/10000), частота неизвестна (частота не может быть оценена по имеющимся данным).

#### Со стороны центральной нервной системы

*Очень часто:* головная боль.

*Часто:* сонливость, легкое головокружение.

#### Со стороны сердечно-сосудистой системы

*Часто:* тахикардия, ортостатическая гипотензия.

*Нечасто:* «парадоксальное» усиление приступов стенокардии, коллапс (иногда сопровождающийся брадиаритмией и обмороком).

*Очень редко:* выраженное снижение АД.

#### Со стороны желудочно-кишечного тракта

*Нечасто:* тошнота, рвота.

*Очень редко:* изжога.

### Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

*Нечасто:* кожные аллергические реакции (в том числе сыпь), «приливы» крови к коже лица.

*Очень редко:* ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона.

*Частота неизвестна:* эксфолиативный дерматит.

### Общие нарушения и нарушения в месте введения

*Часто:* астения.

*Прочие:* развитие толерантности (в том числе перекрестной к другим нитратам). Для предотвращения развития толерантности следует избегать непрерывного приема высоких доз препарата.

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

Длительное применение препарата может вызывать преходящую гипоксемию вследствие относительного перераспределения кровотока в гиповентилируемые альвеолярные участки (у пациентов с ишемической болезнью сердца – может приводить к гипоксии миокарда).

### **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 горизон-

тальное положение с приподнятыми ногами и провести мероприятия по восполнению объема циркулирующей крови (ОЦК); в исключительных случаях для улучшения кровообращения можно проводить инфузии норэпинефрина (норадреналина) и/или допамина.

### **Введение эпинефрина (адреналина) и родственных соединений противопоказано!**

При метгемоглобинемии:

1. Аскорбиновая кислота - 1 г внутрь или в форме натриевой соли внутривенно – 0,1 – 0,15 мл/кг 1 % раствора до 50 мл.
2. Оксигенотерапия, гемодиализ, обменное переливание крови.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Применение изосорбида динитрата с гипотензивными средствами (например, бета-адреноблокаторами, диуретиками, блокаторами «медленных» кальциевых каналов, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента), нейролептиками, трициклическими антидепрессантами, этанолом и этанолсодержащими средствами может привести к выраженному снижению артериального давления.

Одновременное применение препарата Изокет<sup>®</sup> и ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (в т.ч. силденафилом, тадалафилом, варденафилом) противопоказано в виду возможности выраженного снижения артериального давления.

Одновременное применение препарата Изокет<sup>®</sup> со стимулятором растворимой гуанилатциклзы риоцигуатом может вызвать развитие артериальной гипотензии.

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

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

При внутривенном введении ослабляет антикоагулянтный эффект гепарина

Сапроптерин – кофактор синтазы оксида азота. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении сапроптеринсодержащих лекарственных препаратов со всеми вазодилатирующими средствами действие которых связано с оксидом азота (NO), включая классических донаторов NO (например, нитроглицерин, изосорбида динитрат, изосорбида-5 мононитрат) и других.



### **Особые указания**

Неотложное лечение с применением препарата Изокет<sup>®</sup> не должно проводиться у пациентов, которые непосредственно перед этим принимали ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (например, силденафил, тадалафил, варденафил).

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

Концентрат Изокет<sup>®</sup> стерилен, не содержит консервантов, он не рассчитан на многократное применение. Концентрат следует применять сразу после вскрытия ампул в асептических условиях.

Для внутривенного введения раствора для инфузий Изокет<sup>®</sup> применяются системы для переливания крови из полиэтилена, полипропилена или 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 Изокет<sup>®</sup> содержит 0,15 ммоль (3,54 мг) натрия в 1 мл.

Так как концентрат Изокет<sup>®</sup> 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 применять не рекомендуется.

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

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами**

В период лечения необходимо воздержаться от управления транспортными средствами и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (риск развития сонливости). Данный эффект усиливается под воздействием алкоголя.

### **Форма выпуска**

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 мг/мл.

По 10 мл раствора в ампулах из бесцветного прозрачного стекла с одним кодировоч-

ным цветным кольцом и надпилком на шейке ампулы, место которого обозначено сверху цветной точкой. По 10 ампул, установленных в ячейки вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

**Условия хранения**

При температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

5 лет.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Владелец регистрационного удостоверения**

ЮСБ Фарма ГмбХ

Альфред-Нобель-Штрассе 10, 40789 Монхайм, Германия

**Производитель**

ЕВЕР Фарма Йена ГмбХ

Отто-Шотт-Штрассе 15, 07745 Йена, Германия

**Выпускающий контроль качества**

Эйсика Фармасьютикалз ГмбХ

Альфред Нобель Штрассе 10, 40789 Монхайм, Германия

или

ЗАО «ФармФирма «Сотекс»

141345, Московская область, Сергиево-Посадский муниципальный район, сельское поселение Березняковское, пос. Беликово, д. 11

Т./ф.: (495) 956-29-30

[www.sotex.ru](http://www.sotex.ru)

**Вопросы и претензии потребителей направлять по адресу**

105082, Москва, Переведеновский пер., д.13, стр. 21.

Тел.: (495) 644-33-22, факс: (495) 644-33-29

Представитель компании



Тюрин Н.Е.