

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**ІЗОКЕТ®**  
**(ISOKET®)**

**Склад:**

*діюча речовина:* ізосорбїду динїтрат;

1 доза (1 натискання на розпилювач) вивільнює 0,05 мл розчину, що містить 1,25 мг ізосорбїду динїтрату;

1 флакон з 12,7 г (15 мл) розчину містить 375 мг ізосорбїду динїтрату;

*допоміжні речовини:* етанол, макрогол 400.

**Лікарська форма.** Спрей дозований.

**Фармакотерапевтична група.** Вазодилататори, що застосовуються в кардіології. Органічні нітрати. Код АТС C01D A08.

**Клінічні характеристики.****Показання.**

Призначають дорослим:

- для профілактики і лікування нападів стенокардії;
- при гострому інфаркті міокарда;
- при гострій лівошлуночкової серцевій недостатності.

**Противоказання.**

Препарат протипоказаний при:

- підвищеній чутливості до ізосорбїду динїтрату, інших нітратних сполук або інших компонентів препарату;
- гострій судинній недостатності (шок, судинний колапс);
- кардіогенному шоці, при неможливості корекції кінцевого діастолічного тиску лівого шлуночка за допомогою відповідних заходів;
- вираженій артеріальній гіпотензії (сistolічний тиск нижче 90 мм рт. ст.);
- гіпертрофічній обструктивній кардіоміопатії;
- констриктивному перикардиті;
- тампонаді серця.

Під час терапії нітратами не можна застосовувати інгібітори фосфодіестерази (наприклад силденафіл, див. розділ „Взаємодія з іншими лікарськими засобами“).

**Спосіб застосування та дози.**

Препарат призначають тільки дорослим. Для розприскування у ротовій порожнині. Доза повинна бути адаптована до індивідуальних особливостей пацієнта.

*Для припинення нападу стенокардії* або перед фізичним чи емоційним навантаженням, що може спричинити напад, слід упорснути препарат у ротову порожнину 1-3 рази з інтервалом між упорскуваннями 30 секунд.

Разову дозу (до 3 упорскувань) для припинення нападу стенокардії можна збільшувати лише за рекомендацією лікаря.

*При гострому інфаркті міокарда або гострій серцевій недостатності починають з 1 – 3 упорскувань. У разі відсутності ефекту протягом 5 хвилин можна зробити ще одне впорскування. Якщо і в наступні 10 хвилин поліпшення не спостерігається, можна повторити застосування спрею під ретельним контролем артеріального тиску.*

Була описана толерантність (зниження ефективності), а також перехресна толерантність з іншими препаратами нітратної групи (зниження ефекту у випадку попередньої терапії іншим нітратом). Щоб запобігти зниженню або втраті ефекту, слід уникати частого прийому високих доз.

*Інструкція для застосування.*

Перед першим застосуванням препарату слід декілька разів натиснути на розпилювач, направляючи бризки в повітря, доки не сформується рівномірна хмаринка спрею. Тепер препарат готовий до застосування.

Якщо після останнього застосування препарату минуло більше доби, перше розприскування слід зробити в повітря, для запобігання застосуванню неповної дози.

При застосуванні флакон слід тримати вертикально, розпилювачем догори.

Флакон піднести впритул до рота і, натиснувши на розпилювач, впорснути розчин до рота таким чином:

- зробити глибокий вдих;
- затримати дихання;
- натискаючи на розпилювач, упорснути розчин до рота (при цьому може виникнути легке печіння на язиці);
- закрити рот і протягом наступних 30 секунд дихати лише через ніс.

Розчин не слід вдихати. Для гарантії бездоганної дії слід натиснути на розпилювач не перериваючи і до кінця та знов відпустити. Час від часу слід перевіряти роботу розпилювача, особливо при тривалому невикористанні.

На етикетці флакона знизу нанесено стрілку. Якщо рівень рідини у флаконі сягає верхнього краю стрілки, рекомендовано придбати новий флакон препарату. Втім, подальше застосування теж можливо, доки у злегка нахиленому флаконі кінцівка трубки ще занурена у рідину.

### ***Побічні реакції.***

На початку лікування нерідко може виникати головний біль („нітратний головний біль“), що звичайно зникає через кілька днів і не вимагає відміни препарату.

*З боку серцево-судинної системи:* часто – рефлекторна тахікардія, при першому застосуванні або при збільшенні дози спостерігається падіння артеріального тиску та/або при зміні положення тіла; інколи, при значному зниженні артеріального тиску, може спостерігатися посилення симптоматики стенокардії; може розвинутих колапс (що іноді супроводжується брадиаритмією (уповільненням пульсу) та короткочасною втратою свідомості (синкопе).

*З боку травного тракту:* інколи – нудота, блювання; дуже рідко – печія.

*Загальні розлади:* відчуттям слабкості, легкого печіння на язиці після розприскування препарату у ротовій порожнині.

*З боку нервової системи:* інколи – головний біль; часто – запаморочення, сонливість, відчуття жару;

*З боку шкіри та підшкірної тканини:* інколи – почервоніння шкіри та алергічні реакції (наприклад, висип); в окремих випадках спостерігається ексfolіативний дерматит. Дуже рідко може розвиватися ангіоневротичний набряк, синдром Стівенса — Джонсона.

***Важливо!*** При застосуванні органічних нітратів є дані про тяжкі гіпотензивні реакції, що супроводжувались нудотою, блюванням, відчуттям неспокою, блідістю та підвищеним потовиділенням.

Застосування препарату може спричинити тимчасову гіпоксемію через відносний перерозподіл кровотоку в альвеолярні зони з гіповентиляцією. У хворих на ішемічну хворобу серця це може призвести до тимчасової гіпоксії міокарда.

**Передозування. Симптоми:**

- Падіння кров'яного тиску до рівня систолічного артеріального тиску <90 мм рт. ст.
- Блідість.
- Посилене потовиділення.
- Слабке наповнення пульсу.
- Тахікардія.
- Запаморочення (у тому числі ортостатичні реакції при зміні положення тіла).
- Головний біль.
- Слабкість.
- Нудота.
- блювання.
- Діарея.

Відносно пацієнтів, які приймали інші нітрати, повідомлялося про випадки метгемоглобінемії. Під час біотрансформації ізосорбїду динітрату вивільнюються нітритні іони, що можуть індукувати метгемоглобінемію та ціаноз з наступним тахіпноє, відчуттям тривоги, втратою свідомості та зупинкою серця. Не можна виключити можливості цієї побічної реакції при передозуванні ізосорбїду динітрату.

Надмірні дози можуть спричинити підвищення внутрішньочерепного тиску, що іноді призводить до церебральних симптомів.

**Лікування:**

- припинити застосування препарату;
- у випадку артеріальної гіпотензії, надати пацієнтові горизонтального положення з опущеною головою та піднятими вище рівня голови ногами; забезпечити надходження кисню; збільшити об'єм циркулюючої плазми; провести спеціальну протишокову терапію (пацієнт повинен перебувати у відділенні інтенсивної терапії).

**Спеціальні заходи:**

- підвищення кров'яного тиску, якщо він надто низький;
- додаткове застосування норадреналіну або інших судинозвужувальних засобів; застосовувати адреналін у такій ситуації не рекомендується (переважає негативний ефект над позитивним);

**Лікування метгемоглобінемії:** відновлювальна терапія з вітаміном С, метиленовим синім або толуїдинсинім - за вибором, застосування кисню (у разі потреби), штучна вентиляція легень, заміна крові (за потреби). Гемодіаліз є неефективним.

У випадку ознак зупинки дихання або кровообігу негайно вживають реанімаційних заходів.

**Застосування в період вагітності або годування груддю.**

Експериментальні дослідження на тваринах не виявили тератогенної дії ізосорбїду динітрату. Препарат можна застосовувати в період вагітності лише у невідкладних випадках і виключно в тому разі, коли користь для жінки перевищує можливий ризик для плоду.

Препарат, ймовірно, може проникати у грудне молоко, тому при необхідності застосування препарату у цей період годування груддю необхідно припинити.

**Діти.** Не застосовують.

**Особливості застосування.** Препарат можна застосовувати з особливою обережністю і при ретельному спостереженні лікаря:

- при зниженому тиску наповнення, наприклад при гострому інфаркті міокарда, порушенні функції лівого шлуночка (лівошлуночкова недостатність); слід уникати зниження систолічного артеріального тиску нижче ніж 90 мм рт. ст.;
- при аортальному та/або мітральному стенозі;
- ортостатичній дисфункції;

- захворюваннях, що супроводжуються підвищенням внутрішньочерепного тиску (хоча подальше підвищення тиску відбувається лише при введенні великих доз нітрогліцерину);
- при застосуванні Ізокету може розвинутися толерантність до інших препаратів, які містять нітрати.

*Застереження:* розчин містить 85 об. % етилового спирту.

Запобігати потраплянню розчину в очі.

Пацієнти, які знаходяться на підтримуючій терапії препаратом, повинні бути поінформовані, що їм забороняється прийом препаратів, що містять інгібітори фосфодіестерази (наприклад, силденафіл) у зв'язку з ризиком виникнення нападу стенокардії.

***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або під час роботи з іншими механізмами.*** Препарат може знижувати швидкість реакції, тому слід утримуватися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами на час лікування. Такий ефект посилюється при вживанні алкоголю.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Гіпотензивна дія препарату може посилюватись при одночасному застосуванні з іншими судинорозширювальними засобами, такими як бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів, вазодилататори тощо, етанолом, нейролептиками та трициклічними антидепресантами.

При одночасному застосуванні з інгібіторами фосфодіестерази (наприклад із силденафілом), що застосовуються для лікування еректильних дисфункцій, дія препарату настільки підсилюється, що це може призвести до серцево-судинних ускладнень, загрозливих для життя.

Є повідомлення, що вказують на збільшення концентрації дигідроерготаміну в крові при його прийомі разом з препаратом, що може посилити гіпертензивну дію дигідроерготаміну.

#### ***Фармакологічні властивості.***

##### ***Фармакодинаміка***

Ізосорбідну динітрат спричиняє розслаблення гладких м'язів судин, що веде до вазодилатації. При цьому розслаблюються як периферичні артерії, так і вени. Такий ефект сприяє венозному „пулінгу“ 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 (післянавантаження). Це, в свою чергу, полегшує роботу серця.

Вплив як на переднавантаження, так і післянавантаження призводить до подальшого зменшення споживання серцем кисню.

Ізосорбідну динітрат спричиняє також перерозподіл кровотоку до субендокардіальних відділів серця у випадку, коли коронарна циркуляція частково утруднена атеросклеротичними ураженнями. Такий вплив, ймовірно, пояснюється селективною дилатацією великих коронарних судин. Дилатація колатеральних артерій, спричинена нітратами, може поліпшувати перфузію постстенотичного міокарда. Окрім цього, нітрати протидіють появі та усувають коронарні спазми.

У пацієнтів із застійною серцевою недостатністю нітрати поліпшують гемодинаміку у спокої та при навантаженні. Цей позитивний ефект чиниться внаслідок низки патогенетичних механізмів, включаючи поліпшення клапанної регургітації (завдяки зменшенню шлуночка) і зменшення потреби міокарда в кисні.

Внаслідок зменшення потреби в кисні і збільшення його постачання нітрати обмежують пошкодження міокарда при інфаркті. Таким чином, застосування ізосорбідну динітрату може бути корисним для пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда.

Впливи на інші системи органів включають розслаблення мускулатури бронхів, а також м'язів травного тракту, жовчо- та сечових шляхів. Є також повідомлення про розслаблення гладких м'язів матки.

**Механізм дії**

Подібно до всіх органічних нітратів, ізосорбїду динїтрат діє як донор оксиду азоту (NO). Оксид азоту спричиняє розслаблення гладких м'язів судин шляхом стимуляції гуанїлїлциклази і подальшого збільшення концентрації циклічного внутрішньоклітинного гуанозилмонофосфату (сGMP). Таким чином стимулюється сGMP-залежна протеїнкїназа і внаслідок цього змінюється фосфорилування протеїнів у клітині гладкого м'яза. Це, в свою чергу, спричиняє дефосфорилування легких ланцюжків мїозину і зниження контрактильності.

**Фармакокінетика**

Після розпрїскування в ротовій порожнині активна речовина - ізосорбїду динїтрат – дуже швидко всмоктується. Дія препарату починається вже через 1-3 хвилини після застосування, максимальна концентрація в плазмі досягається протягом 3-6 хвилин. Перїод напіввиведення становить 30 - 60 хвилин. Протягом 90 - 120 хвилин концентрація в плазмі крові повертається до вихідного рівня. Ізосорбїду динїтрат метаболїзується з утворенням ізосорбїду-2-мононітрату та ізосорбїду-5-мононітрату з перїодами напіввиведення, що становлять відповідно 1,5 - 2 години та 4 - 6 годин. Обидва метаболїти мають фармакологічну активність.

При застосуванні в ротовій порожнині Ізосорбїду динїтрат минає швидкий метаболїзм у печінці, завдяки чому досягається значно вища біодоступність - 60-100% (при пероральному застосуванні — 15 - 30%).

**Фармацевтичні характеристики:  
основні фізико-хімічні властивості.**

Прозорий, безбарвний, рухомий розчин.

**Термін придатності.** 5 років.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 15 мл (300 доз) у флаконі, №1 в коробці .

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Заявник.**

ШВАРЦ ФАРМА АГ, Німеччина.

SCHWARZ PHARMA AG, Germany.

**Місцезнаходження.**

Альфред-Нобель-Штрассе, 10, 40789 Монхайм.

Alfred Nobel Strasse 10, 40789 Monheim.

**Виробник.**

ШВАРЦ ФАРМА АГ, Німеччина.

SCHWARZ PHARMA AG, Germany.

**Місцезнаходження.**

Альфред-Нобель-Штрассе, 10, 40789 Монхайм.

Alfred Nobel Strasse 10, 40789 Monheim