

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ДИНИСОРБ®

Регистрационный номер: ЛСР-003821/08 от 19.05.2008 г.

Торговое наименование: Динисорб®

Международное непатентованное наименование: Изосорбида динитрат

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав:

действующее вещество: изосорбида динитрат – 1,0 мг;

вспомогательные вещества: натрия хлорид – 9,0 мг; вода для инъекций до 1 мл.

Описание: прозрачная бесцветная или со слегка желтоватым оттенком жидкость без запаха

Фармакотерапевтическая группа: вазодилатирующее средство – нитрат

Код АТХ: C01DA08

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Изосорбида динитрат – периферический вазодилататор, 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 коронарospазм; 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.

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 участию ферментной системы глутатион-S-трансферазы. Активные метаболиты, образующиеся при отщеплении нитрогруппы, изосорбида-2-нитрат (15 – 25 %) и изосорбида-5-нитрат (75 – 85 %), имеют периоды полувыведения от 1,5 до 2 часов и от 4 до 6 часов соответственно. Период полувыведения изосорбида динитрата, введенного внутривенно, составляет 20 мин.

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 конечнo-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

- низкое давление наполнения левого желудочка, в т.ч. 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 неполноценное питание;
- беременность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Фертильность

Данные о влиянии препарата на фертильность человека отсутствуют.

Беременность

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.

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, грудное вскармливание необходимо прекратить.

Способ применения и дозы

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

Внутривенно

Рекомендуемая начальная доза препарата 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.

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. 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.

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 мкг/мл (0,01 %): 50 мл концентрата Динисорб® 1 мг/мл (5 ампул по 10 мл) необходимы для приготовления 500 мл готового раствора для инфузий;
- концентрация 200 мкг/мл (0,02 %): 100 мл концентрата Динисорб® 1 мг/мл (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		Динисорб® Дозировка	100 мкг/мл 5 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	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

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 1/10 000 и менее 1/1 000); *очень редко* (менее 1/10 000); *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 т.ч. 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 т.ч. 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.

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 АД 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 в дозе 1 г внутрь или внутривенно (в форме натриевой соли); оксигенотерапия, искусственная вентиляция легких, 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 этанолосодержащими средствами может привести к выраженному снижению артериального давления.

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

Одновременное применение препарата Динисорб® со стимулятором растворимой гуанилатциклазы – риоцигуатом – может вызвать развитие артериальной гипотензии.

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

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

Изосорбида динитрат 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 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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, в виду 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 бесцветного стекла 1-го гидролитического класса с точкой или кольцом надлома. На каждую ампулу наносят этикетку самоклеящуюся. По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной. По 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России)

Адрес места производства: 121552, г. Москва, ул. Черепковская 3-я, д. 15А, стр. 24, стр. 25, стр. 48, тел./факс (499) 149-02-13.

Владелец регистрационного удостоверения / Организация, принимающая претензии потребителей

ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

121552, г. Москва, ул. Черепковская 3-я, д. 15А, тел./факс (499) 149-02-13.

ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России
Заместитель генерального директора –
директор ЭПМБП



В.А. Матолыгин