

ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**ИЗОСОРБИДА МОНОНИТРАТ**

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Изосорбида мононитрат

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** изосорбида мононитрат

**Лекарственная форма:** таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

**Состав:**

**1 таблетка 40 мг содержит:**

*Действующее вещество:* изосорбида мононитрат 60 % - 66,67 мг, разведенный в лактозе, в пересчете на изосорбида мононитрат – 40,00 мг.

*Вспомогательные вещества:* гипромеллоза – 72,00 мг; целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-102) – 63,65 мг; стеариновая кислота – 24,00 мг; повидон-K25 – 9,60 мг; магния стеарат – 2,40 мг; кремния диоксид коллоидный – 1,68 мг.

*Состав оболочки:* гипромеллоза – 3,30 мг; титана диоксид – 1,80 мг; макрогол-4000 – 0,90 мг.

**1 таблетка 60 мг содержит:**

*Действующее вещество:* изосорбида мононитрат 60 % - 100,00 мг, разведенный в лактозе, в пересчете на изосорбида мононитрат – 60,00 мг.

*Вспомогательные вещества:* гипромеллоза – 108,00 мг; целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-102) – 95,48 мг; стеариновая кислота – 36,00 мг; повидон-K25 – 14,40 мг; магния стеарат – 3,60 мг; кремния диоксид коллоидный – 2,52 мг.

*Состав оболочки:* гипромеллоза – 4,95 мг; титана диоксид – 2,70 мг; макрогол-4000 – 1,35 мг.

**Описание:** круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе таблетки видно ядро белого или почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** вазодилатирующее средство - нитрат

**Код АТХ:** C01DA14

140477

**Фармакологические свойства****Фармакодинамика**Механизм действия

Периферический вазодилататор с преимущественным влиянием на венозные сосуды. На молекулярном уровне стимулирует образование оксида азота (эндотелиального релаксирующего фактора) в эндотелии сосудов, вызывающего активацию внутриклеточной гуанилатциклазы, следствием чего является увеличение содержания циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) (медиатор вазодилатации).

Фармакодинамические эффекты

Оказывает сосудорасширяющее и антиангинальное действие. Снижает преднагрузку (за счет расширения периферических вен) и постнагрузку (вследствие снижения общего периферического сосудистого сопротивления). Уменьшает потребность миокарда в кислороде.

Расширяет коронарные артерии и улучшает коронарный кровоток. Способствует перераспределению коронарного кровотока в области со сниженным кровообращением.

Уменьшает конечный диастолический объем левого желудочка и снижает систолическое напряжение его стенок. Снижает приток крови к правому предсердию, способствует снижению давления в малом круге кровообращения и регрессии симптомов при отеке легких.

Изосорбида мононитрат вызывает релаксацию мускулатуры бронхов, мочевых путей, желчного пузыря, желчных путей и пищевода, тонкой и толстой кишки, включая сфинктеры. Расширяет сосуды головного мозга, твердой мозговой оболочки, что может проявляться головной болью.

Клиническая эффективность и безопасность

Предупреждает развитие приступов стенокардии и повышает толерантность к физической нагрузке у пациентов с ишемической болезнью сердца. Антиангинальный эффект наступает через 15-30 минут после приема внутрь и продолжается до 8-12 ч.

К изосорбида мононитрату, как и к другим нитратам, развивается перекрестная толерантность. После отмены терапии (перерыва в лечении) чувствительность к нему быстро восстанавливается.

Отсутствуют данные о влиянии изосорбида мононитрата на смертность и частоту развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца (стабильной стенокардией) и хронической сердечной недостаточностью.

**Фармакокинетика***Абсорбция*

После приема внутрь изосорбида мононитрат быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Обладает абсолютной биодоступностью (около 100 %), так как нет эффекта «первичного прохождения» через печень. Высвобождение изосорбида мононитрата из таблеток не зависит от времени приема пищи, перистальтики или pH в просвете желудочно-кишечного тракта.

#### *Распределение*

Изосорбида мононитрат имеет высокий объем распределения (0,6-0,7 л/кг); менее 4 % связывается с белками плазмы крови. Терапевтическая концентрация (100 нг/мл) достигается через 30 минут после приема внутрь. Время достижения максимальной концентрации ( $TC_{max}$ ) в плазме крови - 1-1,5 ч.

#### *Метаболизм*

Изосорбида мононитрат подвергается денитрированию с образованием изосорбида или соединяется с глюкуронидом. Метаболиты не обладают фармакологической активностью.

#### *Выведение*

Изосорбида мононитрат выводится через почки в виде неактивных метаболитов, только около 2% препарата элиминируется с мочой в неизмененном виде. Почечный клиренс 115 мл/мин. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) составляет от 4 до 10 ч (в среднем около 5 ч).

#### *Особые группы пациентов.*

При печеночной и почечной недостаточности фармакокинетика изосорбида мононитрата существенно не изменяется. Изосорбида мононитрат выводится при гемодиализе.

### **Показания к применению**

Препарат Изосорбида мононитрат показан к применению у взрослых.

- Ишемическая болезнь сердца: профилактика приступов стенокардии, в т.ч. после перенесенного инфаркта миокарда;
- Хроническая сердечная недостаточность: в качестве дополнительной симптоматической терапии в сочетании с сердечными гликозидами и/или диуретиками при их недостаточной эффективности.

### **Противопоказания**

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе «Состав»;
- тяжелая артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление ниже 90 мм рт.ст.);
- острая сердечная недостаточность (шок, сосудистый коллапс);

- кардиогенный шок, если невозможна коррекция конечного диастолического давления левого желудочка с помощью внутриаортальной баллонной контрпульсации или путем применения лекарственных средств, оказывающих положительное инотропное действие;
- тяжелый аортальный и/или тяжелый митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП);
- тампонада сердца;
- констриктивный перикардит;
- токсический отек легких;
- тяжелая гиповолемия;
- тяжелая анемия;
- одновременное применение с ингибиторами фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5) (силденафил, варденафил, тадалафил);
- одновременное применение стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (таких, как риоцигуат) в связи с высоким риском развития артериальной гипотензии;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу).

### **С осторожностью**

Артериальная гипотензия, склонность к ортостатическим нарушениям сосудистой регуляции, низкое давление наполнения левого желудочка (например, при остром инфаркте миокарда); аортальный и/или митральный стеноз, заболевания, сопровождающиеся повышением внутричерепного давления (например: кровоизлияние в мозг, черепно-мозговая травма), закрытоугольная глаукома (риск повышения внутриглазного давления), тяжелая почечная недостаточность, печеночная недостаточность (риск развития метгемоглобинемии), тиреотоксикоз, гипотиреоз, недостаточное и неполноценное питание, беременность, пожилой возраст.

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

#### ***Беременность***

Прием препарата при беременности не рекомендуется, т.к. в настоящее время недостаточно данных в отношении последствий применения изосорбида мононитрата у беременных. Применение препарата возможно только по назначению врача в случае,

когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и/или ребенка.

### ***Период грудного вскармливания***

Имеются данные, что нитраты выделяются в грудное молоко и могут вызвать метгемоглобинемию у ребенка. Величина экскреции изосорбида мононитрата в грудное молоко не изучена, в связи с чем применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано. При необходимости применения препарата грудное вскармливание следует прекратить.

### ***Фертильность***

Данные о влиянии изосорбида мононитрата на фертильность отсутствуют.

## **Способ применения и дозы**

### **Режим дозирования**

Режим дозирования определяется в соответствии с клиническим ответом пациента на лечение. Следует назначать наименьшую эффективную дозу изосорбида мононитрата.

Длительность лечения определяется врачом. Нельзя резко прекращать прием препарата. При необходимости отмены препарата дозу и кратность приема следует уменьшать постепенно.

Таблетки с пролонгированным высвобождением нельзя делить!

*Ишемическая болезнь сердца: профилактика приступов стенокардии, в т.ч. после перенесенного инфаркта миокарда*

Рекомендуемая начальная доза препарата Изосорбида мононитрат – по 1 таблетке с пролонгированным высвобождением 40 мг один раз в сутки утром. В случае недостаточного эффекта доза может быть увеличена до 1 таблетки с пролонгированным высвобождением 60 мг один раз в сутки, затем до 2 таблеток с пролонгированным высвобождением 40 мг или 60 мг один раз в сутки утром.

Максимальная суточная доза – 120 мг (2 таблетки с пролонгированным высвобождением 60 мг 1 раз в сутки утром).

Пациентам, ранее не получавшим нитраты для профилактики приступов стенокардии, целесообразно начинать терапию с назначения изосорбида мононитрата в дозе 10 мг 1 раз в сутки в течение 2 дней, затем 2 или 3 раза в сутки в течение 2-3 дней. Для обеспечения указанного режима дозирования следует назначать препараты изосорбида мононитрата других производителей в лекарственной форме «таблетки 20 мг» с разделительной риской.

*Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)*

При ХСН рекомендуемая доза изосорбида мононитрата составляет 20 мг два или три раза в сутки в зависимости от индивидуального ответа пациента на лечение. Оптимальную дозировку препарата предпочтительно определять посредством непрерывного мониторинга гемодинамики. Для обеспечения указанного режима дозирования рекомендуется назначать препараты других производителей в лекарственной форме «таблетки 20 мг» или «таблетки 40 мг» с разделительной риской.

Применение изосорбида мононитрата при ХСН не является обязательным, и должно рассматриваться только как дополнительная симптоматическая терапия в сочетании со стандартным лечением сердечной недостаточности (например, сердечными гликозидами и/или диуретиками) при его недостаточной эффективности.

#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты пожилого возраста*

Коррекция режима дозирования не требуется. Однако следует соблюдать осторожность при применении препарата, т.к. пожилые пациенты более восприимчивы к воздействию гипотензивных препаратов.

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

Коррекция режима дозирования не требуется.

##### *Пациенты с нарушением функции печени*

Коррекция режима дозирования не требуется.

#### Дети

Безопасность и эффективность применения препарата у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

#### Способ применения

Внутрь, целиком, не разжевывая, запивая водой, за 1 час до или через 2 часа после еды.

#### **Побочное действие**

Классификация частоты развития побочных эффектов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): *очень часто* -  $\geq 1/10$ ; *часто* - от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ; *нечасто* - от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ; *редко* - от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ; *очень редко* - от  $< 1/10000$ , включая отдельные сообщения.

##### ***Нарушения со стороны нервной системы***

*очень часто* – «нитратная» головная боль;

*часто* – головокружение, скованность, сонливость, снижение способности к быстрым психическим и двигательным реакциям (особенно в начале лечения);

*редко* – ишемия головного мозга.

***Нарушения со стороны органа зрения***

*часто* – нечеткость зрения.

***Нарушения со стороны сердца***

*часто* – тахикардия;

*нечасто* – парадоксальная брадикардия, усиление приступов стенокардии.

***Нарушения со стороны сосудов***

*часто* – ортостатическая гипотензия;

*нечасто* – «приливы» крови к коже лица, ощущение жара, выраженное снижение артериального давления.

***Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта***

*нечасто* – тошнота, рвота, возможно появление легкого жжения языка, сухость слизистой оболочки полости рта;

*очень редко* – изжога (вследствие расслабления кардиального сфинктера).

***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей***

*нечасто* – кожная сыпь, крапивница;

*очень редко* – синдром Стивенса-Джонсона;

*частота неизвестна* – эксфолиативный дерматит, ангионевротический отек.

***Общие расстройства и нарушения в месте введения***

*часто* – астения.

При применении препарата возможно развитие толерантности (в т.ч. перекрестной к другим нитратам). Для предотвращения развития толерантности следует избегать непрерывного приема высоких доз изосорбида мононитрата.

При применении органических нитратов были отмечены случаи выраженного снижения артериального давления, сопровождающиеся тошнотой, рвотой, беспокойством, бледностью кожных покровов и повышенным потоотделением. Артериальная гипотензия может сопровождаться парадоксальной брадикардией и учащением приступов стенокардии.

Длительное применение препарата может вызывать преходящую гипоксемию вследствие перераспределения кровотока в плохо вентилируемые участки легких. У пациентов с ишемической болезнью сердца это может приводить к развитию ишемии миокарда.

***Передозировка*****Симптомы**

Выраженное снижение АД (систолическое АД ниже 90 мм рт.ст.), рефлекторная тахикардия и головная боль. Могут появиться бледность или гиперемия кожных покровов,

повышенное потоотделение, «нитевидный» пульс, постуральное головокружение, общая слабость, тошнота, рвота, диарея. В отдельных случаях отмечается повышение внутричерепного давления (потеря сознания, неврологические симптомы).

При приеме высоких доз изосорбида мононитрата (более 20 мг/кг массы тела) возможно развитие метгемоглобинемии из-за образования нитрит-ионов вследствие метаболизма изосорбида мононитрата. Симптомы метгемоглобинемии: цианоз, одышка (диспноэ) и учащенное дыхание (тахипноэ). В тяжелых случаях возможны ощущение тревоги, беспокойство, судороги, нарушения сердечного ритма, потеря сознания, остановка дыхания и сердечной деятельности.

### Лечение

Следует прекратить прием изосорбида мононитрата.

Общие мероприятия в случае развития нитратзависимой артериальной гипотензии включают перевод пациента в положение «лежа» с высоко поднятыми ногами, промывание желудка, кислородотерапию, при необходимости – восполнение объема циркулирующей крови. Если от момента передозировки прошло не более одного часа, возможно применение активированного угля внутрь. Необходимо наблюдение за состоянием пациента в течение не менее чем 12 часов после передозировки, регулярный контроль артериального давления, частоты сердечных сокращений и пульса.

Пациенты с выраженной артериальной гипотензией и/или находящиеся в состоянии шока должны быть госпитализированы в отделение интенсивной терапии / реанимации для специфического лечения. С целью повышения артериального давления и увеличения объема циркулирующей крови необходимо вводить плазмозамещающие препараты. У пациентов, не отвечающих на инфузионную терапию плазмозамещающими жидкостями, в исключительных случаях возможно применение вазопрессоров (внутривенная инфузия добутамина или допамина).

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

При метгемоглобинемии: аскорбиновая кислота в дозе 1 г внутрь или внутривенно (в форме натриевой соли); кислородотерапия, искусственная вентиляция легких, гемодиализ, обменное переливание крови.

При возникновении судорог показано внутривенное введение раствора диазепама.

При возникновении остановки дыхания и сердечной деятельности необходимо немедленно начать реанимационные мероприятия.

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

#### Противопоказанные комбинации лекарственных средств

*Ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5)*

Было показано, что ингибиторы ФДЭ-5, применяемые для лечения эректильной дисфункции (такие как силденафил, варденафил, тадалафил, уденафил) потенцируют антигипертензивный эффект донаторов оксида азота (включая изосорбида мононитрат). Это может привести к угрожающей жизни артериальной гипотензии. В связи с этим одновременное применение препарата Изосорбида мононитрат и ингибиторов ФДЭ-5 противопоказано.

*Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы*

Одновременное применение донаторов оксида азота (включая изосорбида мононитрат) может потенцировать антигипертензивный эффект стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (таких, как риоцигуат) с развитием тяжелой артериальной гипотензии. В связи с этим одновременное применение препарата Изосорбида мононитрат и риоцигуата противопоказано.

Прочие комбинации лекарственных средств, которые необходимо принимать во внимание*Фармакодинамические взаимодействия*

При одновременном применении изосорбида мононитрата с вазодилататорами, бета-адреноблокаторами, блокаторами «медленных» кальциевых каналов, ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II, диуретиками, прокаинамидом, хинидином, антипсихотическими средствами (нейролептиками), трициклическими антидепрессантами, этанолом, алпростадиллом возможно усиление антигипертензивного действия.

При одновременном применении амиодарона, пропранолола, блокаторов «медленных» кальциевых каналов (верапамил, нифедипин и др.) возможно усиление антиангинального действия изосорбида мононитрата.

При одновременном применении бета-адреномиметиков, альфа-адреноблокаторов (дигидроэрготамин и др.) возможно снижение выраженности антиангинального эффекта (тахикардия, чрезмерное снижение АД).

При одновременном применении с м-холиноблокаторами (атропин и др.) возрастает вероятность повышения внутриглазного давления.

При одновременном применении с нитратами возможно уменьшение терапевтического эффекта норэпинефрина (норадреналина).

Сапроптерин является коферментом синтетазы оксида азота. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении сапроптеринсодержащих лекарственных препаратов со всеми вазодилатирующими средствами, действие которых связано с

оксидом азота (NO), в т.ч. с классическими донаторами NO (такими как нитроглицерин, изосорбида динитрат, изосорбида моонитрат, нитропруссид натрия, молсидомин).

#### Фармакокинетические взаимодействия

Изосорбида моонитрат повышает концентрацию дигидроэрготамина в плазме крови и может усиливать гипертензивное действие последнего.

Адсорбенты, вяжущие и обволакивающие средства уменьшают всасывание изосорбида моонитрата в желудочно-кишечном тракте.

Барбитураты ускоряют биотрансформацию и снижают концентрацию изосорбида моонитрата в крови.

#### Особые указания

Препарат Изосорбида моонитрат нельзя применять для купирования приступов стенокардии и лечения острого инфаркта миокарда!

Нельзя резко прекращать лечение препаратом Изосорбида моонитрат. При необходимости отмены препарата дозу и кратность приема следует уменьшать постепенно, чтобы избежать развития синдрома «отмены».

#### Артериальная гипотензия

Изосорбида моонитрат, даже в небольших дозах, может вызвать ортостатическую гипотензию и обмороки у некоторых пациентов. Симптомы острой недостаточности кровообращения (сосудистый коллапс) могут возникнуть после первого приема препарата, особенно у пациентов с лабильной гемодинамикой. Артериальная гипотензия, вызванная приемом изосорбида моонитрата, может сопровождаться парадоксальной брадикардией и утяжелением стенокардии.

В период терапии необходим контроль артериального давления и частоты сердечных сокращений. Пациенты с высоким риском развития артериальной гипотензии (например, при снижении объема циркулирующей крови на фоне терапии диуретиками или пациенты с низким диастолическим артериальным давлением) должны находиться под пристальным наблюдением и нуждаются в индивидуальной коррекции дозы препарата.

#### Толерантность

При длительном применении изосорбида моонитрата, особенно в высоких дозах, возможно развитие толерантности, которая проявляется уменьшением продолжительности и выраженности действия и необходимостью повышения дозы препарата для достижения терапевтического эффекта. После перерыва в лечении чувствительность к нитратам восстанавливается.

В случае развития толерантности рекомендуется отмена препарата Изосорбида

мононитрат на 24-48 часов. Для предотвращения развития толерантности, следует применять препарат в наименьших эффективных дозах, избегать приема препарата в высоких дозах в течение длительного периода времени. После 3-6 недель регулярного приема рекомендуется делать перерыв на 3-5 дней, заменив на это время прием препарата Изосорбида мононитрат другими антиангинальными средствами.

#### *Гипоксемия*

У пациентов с альвеолярной гиповентиляцией при применении нитратов (включая изосорбида мононитрат) может возникать вазоконстрикция в плохо вентилируемых участках легких и перенаправление кровотока в нормально вентилируемые участки легких (феномен Эйлера-Лильестранда). Последний может возникать при заболеваниях легких, а также у пациентов со стенокардией, инфарктом миокарда и ишемией головного мозга. Сосудорасширяющее действие препарата может приводить к перераспределению кровотока в гиповентилируемые альвеолярные сегменты и развитию артериальной гипоксемии. Это может явиться пусковым механизмом ишемии у пациентов с ишемической болезнью сердца.

#### *Прочее*

В период лечения препаратом Изосорбида мононитрат следует исключить употребление алкоголя (т.к. этанол потенцирует антигипертензивное действие изосорбида мононитрата).

Препарат Изосорбида мононитрат содержит лактозу. Пациентам с редко встречающимися наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции, не следует принимать данный лекарственный препарат.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

В период применения препарата необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе со сложными техническими устройствами в связи с возможностью развития побочных эффектов.

#### **Форма выпуска**

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой 40 мг и 60 мг.

По 5, 10, 14, 25, 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90 или 100 таблеток в банки из полиэтилентерефталата для лекарственных средств или полипропиленовые для лекарственных средств, укупоренные крышками из полиэтилена высокого давления с контролем первого вскрытия или крышками полипропиленовыми с системой «нажать-вернуть» или крышками из полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия.

Одну банку или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладыш) помещают в картонную упаковку (пачку).

### **Условия хранения**

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

### **Держатель регистрационного удостоверения: ООО «Атолл»**

Россия, 445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

### **Производитель: ООО «Озон»**

Россия, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

### **Организация, принимающая претензии: ООО «Озон»**

Россия, 445351, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

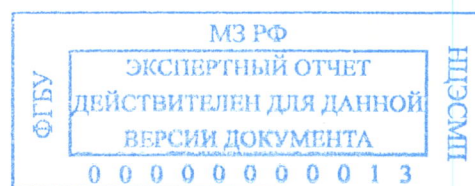
Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru

Представитель ООО «Атолл»

Бадина Е.Ю.

по доверенности



140477