

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Изосорбида мононитрат Фармасинтез**Регистрационный номер:****Торговое наименование:** Изосорбида мононитрат Фармасинтез**Международное непатентованное или группировочное наименование:**

изосорбида мононитрат

Лекарственная форма: таблетки с пролонгированным высвобождением**Состав:**

1 таблетка с пролонгированным высвобождением содержит:

Действующее вещество: изосорбида мононитрат 80 %, разведенный в лактозе (в пересчете на изосорбида мононитрат) – 62,50 мг (50,00 мг).*Вспомогательные вещества:* гипромеллоза К 100 М – 71,20 мг, лактозы моногидрат – 118,25 мг, кремния диоксид коллоидный – 2,50 мг, повидон К30 – 8,00 мг, тальк – 2,50 мг, магния стеарат – 1,25 мг.**Описание**

Круглые, плоские таблетки от белого до почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения заболеваний сердца; вазодилататоры для лечения заболеваний сердца; органические нитраты.**Код АТХ:** C01DA14.**Фармакологические свойства****Фармакодинамика**

Периферический вазодилататор с преимущественным влиянием на венозные сосуды. Стимулирует образование оксида азота (эндотелиального релаксирующего фактора) в эндотелии сосудов, вызывающего активацию внутриклеточной гуанилатциклазы, следствием чего является увеличение содержания циклического гуанозинмонофосфата (медиатора вазодилатации). Преднагрузка и постнагрузка уменьшается за счет расширения периферических вен вследствие снижения общего периферического сосудистого сопротивления, уменьшается потребность миокарда в кислороде. Обладает коронарорасширяющим действием. Снижает приток крови к правому предсердию, способствует снижению давления в малом круге кровообращения и регрессии симптомов при отеке легких. Способствует перераспределению коронарного кровотока в области со сниженным кровообращением. Повышает толерантность к физической нагрузке у пациентов с ишемической болезнью сердца. Расширяет сосуды головного мозга, твердой мозговой оболочки, что может сопровождаться головной болью. Как и к другим нитратам, развивается перекрестная толерантность. После отмены терапии (перерыва в лечении) чувствительность к нему быстро восстанавливается. Антиангинальный эффект наступает через 15–30 минут после приема внутрь и продолжается до 8–12 ч.

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 глюкурономидом. Метаболиты не обладают фармакологической активностью.

Выведение

Изосорбида мононитрат выводится через почки в виде неактивных метаболитов, только около 2 % препарата элиминируется с мочой в неизменном 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 Фармасинтез показан к применению у взрослых от 18 лет.

- Ишемическая болезнь сердца: профилактика приступов стенокардии, в том числе 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

- Повышенная чувствительность к изосорбида мононитрату, другим нитросоединениям и компонентам препарата.
- Острые нарушения кровообращения (шок, коллапс).
- Кардиогенный шок, если невозможна коррекция конечного диастолического давления левого желудочка с помощью внутриаортальной баллонной контрпульсации или за счет введения средств, оказывающих положительное инотропное действие.
- Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление ниже 90 мм рт. ст.).

- Одновременный прием ингибиторов фосфодиэстеразы-5, в том числе силденафила, варденафила, тадалафила, поскольку они ~~потенцируют антигипертензивное действие~~ препарата.
- Одновременное применение стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (таких как риоцигуат) в связи с высоким риском развития артериальной гипотензии.
- Кровоизлияние в мозг.
- Тяжелая анемия.
- Наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.
- Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия.
- Констриктивный перикардит.
- Тампонада сердца.
- Тяжелая гиповолемия.
- Тяжелый аортальный и субаортальный стеноз, тяжелый митральный стеноз.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью

- Низкое давление наполнения левого желудочка, например, при остром инфаркте миокарда (риск снижения артериального давления и тахикардии, которые могут усилить ишемию).
- Нарушение функции левого желудочка (левожелудочковая недостаточность).
- Аортальный или митральный стеноз.
- Склонность к артериальной гипотензии (ортостатические нарушения регуляции кровообращения).
- Заболевания, сопровождающиеся повышением внутричерепного давления.
- Закрываются глаукома (риск повышения внутриглазного давления).
- Тяжелая анемия.
- Тиреотоксикоз.
- Тяжелая почечная недостаточность.
- Тяжелая печеночная недостаточность.
- Недостаточное и неполноценное питание.
- Беременность.
- Период грудного вскармливания.
- Пожилой возраст.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Фертильность

Данные о влиянии изосорбида мононитрата на фертильность у человека отсутствуют.

Беременность

По соображениям безопасности препарат Изосорбида мононитрат Фармасинтез может применяться при беременности 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.

Период грудного вскармливания

Имеются данные, что нитраты проникают в грудное молоко и могут вызвать метгемоглобинемию у ребенка. Величина экскреции изосорбида мононитрата в грудном молоке не определялась, поэтому следует соблюдать осторожность при применении данного препарата в период грудного вскармливания. Если кормящая мать все же принимает препарат Изосорбида мононитрат Фармасинтез, необходимо прекратить грудное вскармливание и установить наблюдение за ребенком на предмет развития возможных побочных эффектов от препарата.

Способ применения и дозы

Внутри, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Таблетки с пролонгированным высвобождением нельзя делить!

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.

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

Рекомендуемая доза препарата Изосорбида мононитрат Фармасинтез – по 1 таблетке с пролонгированным высвобождением 50 мг один раз в сутки утром. В случае недостаточного эффекта доза может быть увеличена до 2 таблеток один раз в сутки утром.

Максимальная суточная доза – 100 мг (2 таблетки с пролонгированным высвобождением 50 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 изосорбида мононитрата 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

Пожилые пациенты

Коррекция режима дозирования не требуется. Однако следует соблюдать осторожность при применении препарата, так как 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 изосорбида мононитрата у детей не установлены. Данные отсутствуют.

Побочное действие

Возможные побочные эффекты приведены ниже по системам организма и частоте возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны нервной системы

очень часто – «нитратная» головная боль;

часто – головокружение (в том числе постуральное), сонливость.

Нарушения со стороны сердца

часто – тахикардия;

нечасто – парадоксальное усиление приступов стенокардии.

Нарушения со стороны сосудов

часто – ортостатическая гипотензия;

нечасто – коллапс (сопровожающийся брадиаритмией и обмороком);

частота неизвестна – выраженное снижение артериального давления.

Нарушения 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 – синдром Стивенса-Джонсона;

частота неизвестна – эксфолиативный дерматит, ангионевротический отек.

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 приема высоких доз препарата.

При применении органических нитратов были отмечены случаи выраженного снижения артериального давления, сопровождающиеся тошнотой, рвотой, беспокойством, бледностью кожных покровов 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 (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 ощущения 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, оксигенотерапию, 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); оксигенотерапия, 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 Фармасинтез 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 Фармасинтез и риоцигуата противопоказано.

Прочие комбинации лекарственных средств, которые необходимо принимать во внимание

Фармакодинамические взаимодействия

Возможно усиление антигипертензивного эффекта при одновременном приеме с другими сосудорасширяющими средствами, гипотензивными препаратами, бета-адреноблокаторами, блокаторами «медленных» кальциевых каналов, антипсихотическими средствами (нейролептиками) и трициклическими антидепрессантами, прокаинамидом, этанолом.

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

Под влиянием бета-адреномиметиков, альфа-адреноблокаторов (дигидроэрготамин и др.) возможно снижение выраженности антиангинального эффекта (тахикардия, чрезмерное снижение артериального давления).

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

Терапевтический эффект норэпинефрина (норадреналина) уменьшается при одновременном приеме с нитросоединениями.

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), включая классических донаторов NO (например, нитроглицерин, изосорбида динитрат, изосорбида мононитрат, нитропруссид натрия, молсидомин) и других.

Фармакокинетические взаимодействия

Одновременное применение изосорбида мононитрата с дигидроэрготамином может привести к увеличению концентрации дигидроэрготамин в плазме крови и, таким образом, усилить гипертензивное действие дигидроэрготамин.

Барбитураты ускоряют метаболизм и снижают концентрацию изосорбида мононитрата в крови. Снижает эффект вазопрессоров.

Абсорбенты, вяжущие и обволакивающие средства уменьшают всасывание изосорбида мононитрата в желудочно-кишечном тракте.

Необходимо учитывать, что описанные выше взаимодействия препаратов возможны и в том случае, если указанные препараты применялись незадолго до того, как было начато лечение препаратом Изосорбида мононитрат Фармасинтез.

Особые указания

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

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

Артериальная гипотензия

Изосорбида мононитрат, 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 мононитрата, 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 мононитрата, 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 Фармасинтез 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 Фармасинтез 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-Лильебранда). 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 Фармасинтез следует исключить употребление алкоголя (так как этанол потенцирует антигипертензивное действие изосорбида мононитрата).

Вспомогательные вещества

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

В период применения препарата необходимо воздержаться от управления транспортными средствами и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки с пролонгированным высвобождением, 50 мг.

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 20, 30, 60, 90 таблеток в банку полимерную с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. Свободное пространство может быть заполнено ватой медицинской. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 2, 3 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона для потребительской тары. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 1 банке вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона для потребительской тары. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов. Пачки помещают в групповую упаковку.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Российская Федерация

ООО «Фармасинтез-Тюмень»

625059, Тюменская обл., г. Тюмень, тракт Велижанский 7 км, д. 2

Тел.: 8 (345) 239-38-56

Адрес электронной почты: info-pst@pharmasyntez.com

Производитель

Российская Федерация

ООО «Фармасинтез-Тюмень»

Тюменская обл., г. Тюмень, тракт Велижанский 7 км, д. 2

Организация, принимающая претензии потребителей

Российская Федерация

ООО «Фармасинтез-Тюмень»

625059, Тюменская обл., г. Тюмень, тракт Велижанский 7 км, д. 2

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info-pst@pharmasyntez.com