

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

КАРДИКЕТ® РЕТАРД
(KARDIKET® RETARD)

Склад:

діюча речовина: isosorbide dinitrate

1 таблетка пролонгованої дії містить 20 мг або 40 мг або 60 мг ізосорбиду динітрату;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; тальк; магнію стеарат; полівінілацетат; крохмаль картопляний.

Лікарська форма. Таблетки пролонгованої дії.

Основні фізико-хімічні властивості: верхня сторона плоска з фаскою та лінією розлому; з одного боку від лінії розлому штамп «IR», з другого – «20» або «40» або «60». Зворотній бік опуклий, з написом «SCHWARZ PHARMA».

Фармакотерапевтична група. Вазодилататори, що застосовуються у кардіології.

Код АТХ C01D A08.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії: подібно до всіх органічних нітратів, ізосорбиду динітрат (ІСДН) діє як донор оксиду азоту (NO). NO призводить до розслаблення гладких м'язів судин шляхом стимуляції гуанілатциклази і подальшого збільшення концентрації внутрішньоклітинного циклічного гуанілатмонофосфату (цГМФ). Таким чином стимулюється (цГМФ)-залежна протеїнкіназа, і внаслідок цього змінюється фосфорилування різних протеїнів у клітині гладкого м'яза. У свою чергу, це призводить до дефосфорилування легких ланцюжків міозину і зниження контрактильності.

ІСДН спричиняє розслаблення гладких м'язів судин, що призводить до вазодилатації. Розширення вен сприяє венозному «депонуванню» 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 (постнавантаження). Це, у свою чергу, поліпшує функцію серця.

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

Крім того, ІСДН спричиняє перерозподіл кровотоку до субендокардіальних відділів серця в умовах атеросклеротичного ураження. Останній ефект, можливо, пояснюється селективною дилатацією великих коронарних судин. Дилатація колатеральних артерій, спричинена нітратами, може поліпшувати перфузію міокарда при стенозі судин. Окрім цього, нітрати протидіють появі та усувають коронарні спазми.

У пацієнтів із застійною серцевою недостатністю нітрати поліпшують гемодинаміку у спокої та при навантаженні. Основним чинником такого позитивного ефекту є покращення роботи серцевих клапанів (шляхом зменшення дилатації шлуночків) та зниження потреби міокарда у кисні.

Зменшення потреби у кисні та одночасно посилення надходження кисню до серця сприяє зменшенню площі ураження при інфаркті міокарда. Це дає можливість застосовувати препарат при лікуванні таких пацієнтів.

Чинить дію на гладеньку мускулатуру інших органів, у тому числі бронхів, шлунково-кишкового тракту, жовчних та сечовивідних шляхів; є повідомлення про ефект розслаблення гладенької мускулатури матки.

Фармакокінетика.

У травному тракті ізосорбиду динітрат вивільняється з таблетки пролонгованої дії, по 20/40/60 мг повільно, протягом кількох годин. Препарат швидко всмоктується, починаючи зі слизової оболонки рота (початок терапевтичної дії вже через відповідно 1 хв, 2 хв, 5 хв) максимальна терапевтична концентрація у плазмі крові при цьому досягається через 6 хв, 10 хв, 15 хв відповідно. У шлунково-кишковому тракті всмоктування йде дещо повільніше (початок дії препарату через 15-30 хв), максимальна концентрація (C_{max}) – від 15 хв до 1-2 годин. Абсорбція активної речовини висока. Зв'язування з білками плазми крові – 30 %. Біодоступність

при пероральному застосуванні близько 80 % порівняно з таблетками, що не мають пролонгованої дії, після першого проходження через печінку біодоступність становить 15-30 %. ІСДН метаболізується у печінці з утворенням ізосорбиду-2-мононітрату ($T_{1/2}$ – 1,5-2 години) та ізосорбиду-5-мононітрату ($T_{1/2}$ – 4-6 годин). Обидва метаболіти мають фармакологічну активність.

Клінічні характеристики.

Показання.

Профілактика та довготривале лікування стенокардії.

Протипоказання.

Препарат протипоказаний:

- при гіперчутливості до ізосорбиду динітрату, інших нітратних сполук або до будь-якої допоміжної речовини;
- при гострій недостатності кровообігу (шок, судинний колапс);
- при кардіогенному шоку (якщо відповідними заходами не підтримується достатній рівень кінцевого діастолічного тиску);
- при гіпертрофічній обструктивній кардіоміопатії;
- при констриктивному перикардиті;
- при тампонаді серця;
- при тяжкій гіпотензії (систолический кров'яний тиск нижче 90 мм рт.ст.);
- при вираженій анемії;
- при тяжкій гіповолемії.

Під час терапії нітратами не можна застосовувати інгібітори фосфодіестерази, наприклад, силденафіл, тадалафіл, варденафіл.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Гіпотензивна дія препарату може посилюватися при одночасному застосуванні з антигіпертензивними препаратами, наприклад, з β -блокаторами, блокаторами кальцієвих каналів, вазодилататорами, нейрорептиками, циклічними антидепресантами, а також при вживанні алкоголю.

Гіпотензивна дія препарату посилюється при одночасному прийомі з інгібіторами фосфодіестерази (наприклад, силденафіл, тадалафіл, варденафіл), що може призвести до небезпечних для життя серцево-судинних ускладнень. Не можна застосовувати терапію ізосорбиду динітратом одночасно з інгібіторами фосфодіестерази (наприклад, силденафіл, тадалафіл, варденафіл).

Є повідомлення, що одночасне застосування препарату з дигідроерготаміном може призвести до збільшення концентрації дигідроерготаміну у крові і таким чином посилити його дію.

Особливості застосування.

Препарат слід застосовувати з особливою обережністю та під наглядом лікаря у таких випадках:

- при низькому тиску наповнення, у т.ч. при гострому інфаркті міокарда при порушеній функції лівого шлуночка (лівошлуночкова недостатність). Необхідно підтримувати тиск не нижче 90 мм.рт. ст.;
- при аортальному та/або мітральному стенозі;
- при ортостатичній дисфункції;
- при захворюваннях, пов'язаних з підвищеним внутрішньочерепним тиском (можливе подальше підвищення. До даного часу такі симптоми спостерігали тільки після внутрішньовенного уведення високих доз нітрогліцерину).

Препарат не призначений для лікування гострих нападів стенокардії.

Описаний розвиток толерантності (зниження ефективності), а також перехресна толерантність до інших ліків нітратного типу (зниження ефекту, якщо пацієнт перед тим приймав інший нітрат). Для запобігання зниженню або втраті ефекту слід уникати тривалого прийому великих доз (120 мг на добу).

Пацієнтам, які знаходяться на підтримуючій терапії препаратом, необхідно повідомити, що їм не можна приймати препарати, котрі містять інгібітори фосфодіестерази (наприклад, силденафіл, тадалафіл, варденафіл), через ризик розвитку неконтрольованої артеріальної гіпотензії.

Унаслідок того, що препарат містить лактозу, його не можна призначати пацієнтам з такими рідкісними генетичними захворюваннями як непереносимість галактози, спадковий лактазодефіцит Лаппа, глюкозогалактозна мальабсорбція.

Сапроптерин (тетрагідробіоптерин, ВН₄) – кофактор синтетази оксиду азоту. З обережністю застосовувати препарати, що містять сапроптерин, з будь-якими лікарськими засобами, що чинять вазодилатаційну дію за рахунок метаболізму оксиду азоту чи містять у своєму складі донори оксиду азоту (у т.ч. нітрогліцерин (ГТН), ізосорбиду динітрат (ІСДН), ізосорбиду мононітрат).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Адекватні і контрольовані дослідження у вагітних відсутні. Якщо користь від застосування переважає потенційний ризик слід застосовувати препарат у період вагітності лише у разі крайньої потреби та під постійним наглядом лікаря.

Невідомо, чи проникає ізосорбиду динітрат у грудне молоко, тому не рекомендується призначати препарат жінкам у період годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Препарат може впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат застосовувати, не розжовуючи і запиваючи достатньою кількістю води:

Кардикет® ретард 20: по 1 таблетці 2 рази на добу (еквівалентно 40 мг ізосорбиду динітрату). При підвищеній потребі у нітропрепаратах добову дозу можна збільшити до 1 таблетки 3 рази на добу (еквівалентно 60 мг ізосорбиду динітрату), останню дозу рекомендовано прийняти близько 6-ї години вечора.

Другу/наступну дозу слід приймати не раніше ніж через 6-8 годин після прийому першої дози.

Кардикет® ретард 40: по 1 таблетці 1 раз на добу (еквівалентно 40 мг ізосорбиду динітрату). При підвищеній потребі у нітропрепаратах добову дозу можна збільшити до 1 таблетки 2 рази на добу (еквівалентно 80 мг ізосорбиду динітрату). Другу/наступну дозу слід приймати не раніше, ніж через 6-8 годин після прийому першої дози.

Кардикет® ретард 60: по 1 таблетці 1 раз на добу (еквівалентно 60 мг ізосорбиду динітрату). При підвищеній потребі у нітропрепаратах добову дозу можна збільшити до 1 таблетки 2 рази на добу (еквівалентно 120 мг ізосорбиду динітрату). Другу/наступну дозу слід приймати не раніше, ніж через 6-8 годин після прийому першої дози.

Лікування слід розпочинати з найменших доз, поступово збільшуючи дозу до максимально ефективної. Тривалість курсу лікування визначається лікарем. Зменшення дози або зміна дозування може привести до зниження або втрати ефективності.

Оскільки КАРДИКЕТ® РЕТАРД 20/40/60 мг – матричні таблетки, в окремих випадках може спостерігатися виділення матричного каркасу таблетки, що не містить діючої речовини.

Немає свідчень про необхідність змінювати дозування для пацієнтів літнього віку.

Діти. Не застосовувати дітям.

Передозування.

Симптоми:

- зниження артеріального тиску ≤ 90 мм рт.ст.;
- блідість;
- підвищене потовиділення;
- слабке наповнення пульсу;
- тахікардія;
- запаморочення (ортостатичні реакції при зміні положення тіла);
- головний біль;
- астенія;

- слабкість;
- запаморочення
- 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 із подальшим тахіпноє, відчуттям тривожності, втратою свідомості та зупинкою серця. Не можна виключити можливості цієї побічної реакції при передозуванні ізосорбїду динітрату;
- надмірні дози можуть підвищувати внутрішньочерепний тиск, що іноді спричиняє церебральні симптоми.

Загальні заходи:

- спинити надходження препарату;
- загальні заходи, що застосовують у випадку спричиненої нітратами артеріальної гіпотензії:
 - надати пацієнтові горизонтальне положення з опущеною головою при низькому узголів'ї та піднятими ногами;
 - забезпечити надходження кисню;
 - збільшити об'єм плазми (внутрішньовенне вливання);
 - провести спеціальну протишокову терапію (пацієнт має перебувати у відділенні інтенсивної терапії).

Спеціальні заходи.

- У випадку сильного зниження тиску необхідно виконати дії щодо його підвищення;
- вазопресорні (судинозвужувальні) препарати слід застосовувати у випадках, коли у пацієнта відсутній адекватний ефект на рідинну терапію.
- Лікування метгемоглобінемії
 - Відновлювальна терапія з вітаміном С, метиленовим синім або толуїдиновим синім на вибір;
 - застосування кисню (у разі потреби);
 - штучна вентиляція, заміна крові (у разі потреби).
 - гемодіаліз (у разі потреби).
- Реанімаційні заходи
 - у випадку ознак зупинки дихання або кровообігу негайно слід вжити реанімаційних заходів.

Побічні реакції.

Небажані ефекти можна визначити як дуже часто (понад 10 %), часто (від 1 % до 10 %), нечасто (від 0,1 % до 1 %), поодинокі (від 0,01 % до 0,1 %) та рідкісні (менше 0,01 %).

При застосуванні препарату можуть спостерігатися нижченаведені небажані явища.

З боку нервової системи: дуже часто – головний біль («нітратний головний біль»); часто – запаморочення, сонливість.

З боку серцевої системи: часто – тахікардія; нечасто – посилення симптомів стенокардії.

З боку судинної системи: часто – ортостатична гіпотензія; нечасто – судинний колапс (що інколи супроводжується брадиаритмією і втратою свідомості); рідкісні – гіпотензія.

З боку травного тракту: нечасто – нудота, блювання; поодинокі – печія.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: нечасто – алергічні шкірні реакції (наприклад, висипання), поодинокі – судинний набряк, синдром Стівенса-Джонсона; у рідкісних випадках – ексфоліативний дерматит.

Загальні порушення: часто – астенія.

При застосуванні органічних нітратів повідомлялося про тяжкі гіпотензивні реакції, що супроводжувалися нудотою, блюванням, відчуттям неспокою, блідістю та підвищеним потовиділенням. Під час терапії препаратом може виникнути тимчасова гіпоксемія через відносний перерозподіл кровотоку в альвеолярні зони з гіповентиляцією. Зокрема, у пацієнтів з ішемічною хворобою серця це може призвести до гіпоксії міокарда.

Термін придатності.

Кардикет[®] ретард, таблетки пролонгованої дії, по 20 мг– 5 років.

Кардикет[®] ретард, таблетки пролонгованої дії, по 40 мг– 5 років.

Кардикет[®] ретард, таблетки пролонгованої дії, по 60 мг– 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Кардикет[®] ретард, таблетки пролонгованої дії, по 20 мг та Кардикет[®] ретард, таблетки пролонгованої дії, по 40 мг:

не вимагає особливих умов зберігання.

Кардикет[®] ретард, таблетки пролонгованої дії, по 60 мг

зберігати при температурі не вище 25 °С.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, № 50 (10x5) у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Відповідальний за випуск серії.

Ейсика Фармасьютикалз ГмбХ, Німеччина/

Aesica Pharmaceuticals GmbH, Germany.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Альфред-Нобель-Штр. 10, 40789 Монхайм на Рейні, Північний Рейн-Вестфалія, Німеччина/

Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim am Rhein, North Rhine-Westphalia, Germany.

Заявник.

ЮСБ Фарма ГмбХ, Німеччина/

UCB Pharma GmbH, Germany

Місцезнаходження заявника.

Альфред-Нобель-Штрассе, 10, 40789 Монхайм, Німеччина/

Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim Germany.