ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата
ИЗОСОРБИДА МОНОНИТРАТ

Регистрационный номер: ЛП-005625
Торговое наименование: Изосорбида мононитрат
Международное непатентованное или группировочное наименование: изосорбида мононитрат

Лекарственная форма: таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Состав на 1 таблетку 40 мг:
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-К25 – 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.
Состав на 1 таблетку 60 мг:
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-К25 – 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

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 циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) (медиатор вазодилатации). Уменьшает потребность миокарда в кислороде за счет снижения преднагрузки и постнагрузки (уменьшает конечный диастолический объём левого желудочка и снижает систолическое напряжение его стенок). 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 больных ишемической болезнью сердца (ИБС), стенокардией. Расширяет сосуды головного мозга, твердой мозговой оболочки, что может сопровождаться головной болью. К изосорбиду, как и к другим нитратам, развивается перекрестная толерантность. После отмены терапии (перерыва в лечении) чувствительность к нему быстро восстанавливается. Антиангинальный эффект наступает через 30-40 минут после приема внутрь и продолжается до 8-10 ч.

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
- ишемическая болезнь сердца: профилактика приступов стабильной стенокардии;
- хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии).

Противопоказания
- повышенная чувствительность к изосорбиду мононитрату, другим нитросоединениям и компонентам препарата;
- 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 с риоцигуатом (стимулятор растворимой гуанилатциклазы);
- 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.

Способ применения и дозы
Таблетки следует принимать внутрь, целиком, запивая водой за 1 ч до или через 2 ч после еды.
Доза препарата и кратность приема устанавливается индивидуально в зависимости от тяжести заболевания.
Ишемическая болезнь сердца: профилактика приступов стабильной стенокардии
Начальная доза - 1 таблетка (40 мг) один раз в сутки, утром.
При необходимости доза может быть увеличена до 60 мг один раз в сутки.
В случае ночных приступов стенокардии таблетку следует принимать вечером.
В зависимости от выраженности клинического эффекта с 3 - 5 дня терапии разовую дозу можно увеличивать до 60 - 80 мг при той же кратности приема.
Хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии)
Лечение хронической сердечной недостаточности обычно начинают в стационаре, где доза подбирается с учетом терапевтического эффекта и побочного действия.
Препарат необходимо принимать по 1 таблетке (40 мг или 60 мг) один раз в сутки или по 1 таблетке (40 мг) два раза в сутки (1 таблетка утром и вторая приблизительно через 7 ч). Интервал между приемом последней дозы препарата вечером и первой дозы препарата на следующее утро - не менее 12 ч.
Особые группы пациентов
Пожилой возраст
Коррекция режима дозирования не требуется.

Побочное действие
Классификация частоты развития побочных эффектов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): *очень часто* - ≥ 1/10; *часто* - от ≥ 1/100 до < 1/10; *нечасто* - от ≥ 1/1000 до < 1/100; *редко* - от ≥ 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 с ортостатической вазодилатацией, рефлекторная тахикардия и головная боль. Может появиться слабость, головокружение, гиперемия кожи, тошнота, рвота, диарея.
В высоких дозах (более 20 мг/кг массы тела) следует ожидать появления метгемоглобинемии, цианоза, диспноэ и тахипноэ из-за образования нитрит-ионов вследствие метаболизма изосорбида мононитрата.
При очень высоких дозах препарата может повышаться внутричерепное давление с церебральными симптомами. При хронической передозировке выявляется повышение метгемоглобина.
Лечение
Прекращение приема препарата, промывание желудка. В течение первого часа после передозировки – прием внутрь активированного угля. Показано наблюдение в отделении интенсивной терапии в течение, как минимум 12 часов после передозировки; контроль за показателями жизненных функций организма.
При выраженном снижении АД – перевод пациента в горизонтальное положение с приподнятыми вверх ногами, восполнение объема циркулирующей крови. При сохранении артериальной гипотензии возможно применение инотропных препаратов (таких как добутамин или допамин). Применение эпинефрина (адреналина) и родственных ему соединений противопоказано.
При метгемоглобинемии:
1. Аскорбиновая кислота в форме натриевой соли в/в по 0,1-0,15 мл/кг 1 % раствора до 50 мл.
2. Оксигенотерапия, гемодиализ, обменное переливание крови.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами
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, ингибиторами ФДЭ-5, этанолом, алпростадилом возможно усиление антигипертензивного действия.
В связи с потенцированием антигипертензивного эффекта противопоказано одновременное применение ингибиторов ФДЭ-5 (силденафил, варденафил, тадалафил) с нитратами или донаторами оксида азота (NO).
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).
Одновременное применение изосорбида мононитрата с риоцигуатом (стимулятор растворимой гуанилатциклазы) противопоказано в связи с риском развития выраженной артериальной гипотензии.
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 мононитрат, нитропруссид натрия, молсидомин).
Фармакокинетические взаимодействия
Изосорбида мононитрат повышает концентрацию дигидроэрготамина в плазме крови и может усиливать гипертензивное действие последнего.
Адсорбенты, вяжущие и обволакивающие средства уменьшают всасывание изосорбида мононитрата в желудочно-кишечном тракте.
Барбитураты ускоряют биотрансформацию и снижают концентрацию изосорбида мононитрата в крови.

Особые указания
Препарат Изосорбида мононитрат не предназначен для купирования приступов стенокардии и лечения острого инфаркта миокарда!
В период терапии необходим контроль АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС).
В случае необходимости применения препарата на фоне артериальной гипотензии следует одновременно применять лекарственные препараты, обладающие положительным инотропным эффектом.
После приема первой дозы препарата может развиться циркуляторный коллапс у пациентов с лабильной гемодинамикой, а также у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ.
Изосорбида мононитрат следует применять с осторожностью у пациентов с недавно перенесенным инфарктом миокарда, закрытоугольной глаукомой, гипотиреозом, гипотермией, недостаточным питанием, тяжелым нарушением функции печени или почек.
Правильное применение препарата обеспечивает наличие периода с низкой концентрацией нитрата, что необходимо для предупреждения развития толерантности к нитратам. Как и для всех нитратов, важно строго соблюдать режим дозирования и 12-часовой интервал между применением препарата. В этом случае достигается период с низкой концентрацией (менее 100 нг/л), при этом сохраняется терапевтический эффект.
Необходимо избегать резкой отмены препарата. При необходимости отмены следует постепенно снижать дозу и кратность приема препарата.
Частое применение и высокие дозы могут вызывать развитие толерантности. В этом случае рекомендуется отмена препарата на 24-48 ч или делать перерыв на 3-5 дней после 3-6 недель регулярного приема, заменяя на это время Изосорбида мононитрат другими антиангинальными лекарственными препаратами.
При переводе пациента с терапии изосорбидом динитратом на прием препарата Изосорбида мононитрат общая суточная доза должна быть рассчитана заранее. Известно, что 10 мг изосорбида мононитрата соответствуют 20 мг изосорбида динитрата.
Возможно развитие транзиторной гипоксемии, за счет перераспределения кровотока в гиповентилируемые альвеолярные сегменты. Это может приводить к развитию ишемии миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца.
В период применения препарата Изосорбида мононитрат необходимо исключить употребление алкоголя.

Влияние на способность к управлению 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-повернуть» 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 ºС.
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