

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sprawdzono
pod względem merytorycznym
2010-08-16

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

Effox long 50, 50 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera jako substancję czynną 50 mg monoazotanu izosorbidu (*Isosorbidi mononitras*).

Tabletka zawiera laktozę jednowodną.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu

Biała, okrągła tabletka bez widocznych przebarwień i uszkodzeń. Górna powierzchnia płaska, ze ściętymi brzegami, nacięciem przez całą tabletkę oraz grawerem „E” po jednej i „50” po drugiej stronie tego nacięcia. Dolna gładka powierzchnia lekko wypukła.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie napadom dławicy piersiowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie powinno być ustalane indywidualnie dla każdego pacjenta.

Leczenie należy rozpoczynać od małych dawek, a następnie stopniowo je zwiększać, aż do uzyskania pożądanego działania leczniczego. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Zwykle stosuje się 50 mg monoazotanu izosorbidu na dobę (1 tabletkę raz na dobę).

W przypadku zwiększonego zapotrzebowania na azotany dawkę można zwiększyć do 100 mg monoazotanu izosorbidu raz na dobę (2 tabletki raz na dobę).

Tabletki należy połykać bez rozgryzania, popijając wodą.

Nie należy nagle przerywać leczenia. Dawkę należy zmniejszać stopniowo przez okres kilku dni.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Zwykle nie ma konieczności dostosowania dawkowania.

Dzieci:

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu u dzieci nie zostały ustalone.

4.3 Przeciwwskazania

Monoazotanu izosorbidu nie należy stosować:

- w razie nadwrażliwości na azotany lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- we wstrząsie kardiogenym z wyjątkiem sytuacji, w których przy pomocy odpowiedniego postępowania uzyskuje się wystarczająco wysokie ciśnienie późnorozkurczowe w lewej komorze serca;
- w kardiomiopatii przerostowej z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory;
- w zaciskającym zapaleniu osierdzia;

- w tamponadzie serca;
- w ostrej niewydolności krążenia (wstrząs lub zapaść naczyniowa);
- w przypadku znacznego niedociśnienia tętniczego (ciśnienie skurczowe poniżej 90 mm Hg);
- u pacjentów z chorobami płuc: pod wpływem preparatu może dojść do nadmiernego przepływu krwi przez obszary płuc niedostatecznie wentylowane i, w konsekwencji, do hipoksemii. Szczególnie ryzyko istnieje u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym oraz u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca.;
- w trakcie leczenia monoazotanem izosorbidu nie wolno przyjmować inhibitorów 5-fosfodiesterazy, np. sylденаfilu, tadalafilu, wardenafilu (patrz punkt 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Monoazotanu izosorbidu należy stosować ostrożnie u pacjentów:

- z niskim ciśnieniem napełniania komór serca, np. w świeżym zawale mięśnia sercowego, zaburzonej czynności lewej komory serca (niewydolności lewej komory).
- ze zwężeniem lewego ujścia tętniczego i (lub) zwężeniem lewego ujścia żylnego (stenoza aortalna i (lub) mitralna);
- z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym;
- z niedociśnieniem ortostatycznym.

Produkt Effox long 50 nie nadaje się do doraźnego stosowania w celu przzerwania napadu bólu dławicowego.

W trakcie długotrwałego stosowania (zwłaszcza dużych dawek monoazotanu izosorbidu) może wystąpić zjawisko tolerancji polegające na osłabieniu działania produktu. Zjawisko tolerancji może rozwinąć się także podczas równoczesnego lub wcześniejszego stosowania innych azotanów. Aby tego uniknąć, monoazotan izosorbidu powinien być stosowany raz na dobę. Nie należy długotrwanie stosować dużych dawek.

Chorzy leczeni monoazotanem izosorbidu muszą być poinformowani, że nie wolno im jednocześnie przyjmować inhibitorów 5-fosfodiesterazy, np. syldenafilu, tadalafilu, wardenafilu. Leczenia monoazotanem izosorbidu nie wolno przerywać w celu przyjęcia leku zawierającego inhibitor 5-fosfodiesterazy, ponieważ może to zwiększyć ryzyko wystąpienia bólu dławicowego (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Produkt zawiera laktozę i nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie innych leków o działaniu hipotensyjnym, np. naczyniorozszerzających, β -adrenolitycznych, leków blokujących kanał wapniowy, inhibitorów konwertazy angiotensyny a także neuroleptyków, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i (lub) alkoholu może nasilić hipotensyjne działanie monoazotanu izosorbidu.

Również inhibitory 5-fosfodiesterazy, np. syldenafil, tadalafil, wardenafil mogą nasilić działanie hipotensyjne azotanów. Może to prowadzić do zagrażających życiu powikłań sercowo-naczyniowych. Z tego powodu chorym leczonym monoazotanem izosorbidu nie wolno przyjmować inhibitorów 5-fosfodiesterazy.

Stosowanie monoazotanu izosorbidu jednocześnie z dihydroergotaminą może prowadzić do zwiększenia jej stężenia we krwi i tym samym spowodować podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi.

4.6 Cięża lub laktacja

Badania doświadczalne na zwierzętach (szczurach i królikach) nie wykazały działania teratogennego monoazotanu izosorbidu. Nie przeprowadzono odpowiednio liczebnych, dobrze kontrolowanych badań klinicznych dotyczących wpływu monoazotanu izosorbidu na płód ludzki.

Monoazotan izosorbidu może być stosowany w ciąży jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności, gdy korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Stopień wydzielania monoazotanu izosorbidu do mleka kobiet karmiących piersią nie został oszacowany. Dlatego monoazotan izosorbidu może być stosowany w okresie karmienia piersią jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności, gdy korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla dziecka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Monoazotan izosorbidu może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Działanie to może być nasilone w połączeniu z alkoholem.

4.8 Działania niepożądane

Przedstawiając działania niepożądane uwzględniono następujące kryteria częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Podczas stosowania monoazotanu izosorbidu obserwowano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia serca

Często: odruchowa tachykardia;

Niezbyt często: nasilenie dławicy piersiowej;

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: nudności, wymioty;

Bardzo rzadko: zgaga;

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: osłabienie;

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy;

Często: zawroty głowy (w tym zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała), senność;

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: skórne odczyny alergiczne (np. wysypka), nagłe zaczerwienienie twarzy z uczuciem gorąca;

Częstość nieznana: złuszczone zapalenie skóry;

Zaburzenia naczyniowe

Często: niedociśnienie ortostatyczne;

Niezbyt często: zapaść naczyniowa (czasem ze zwolnieniem akcji serca i utratą przytomności).

Podczas stosowania azotanów organicznych opisywano znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego z nudnościami, wymiotami, niepokojem, zblednięciem i nadmierną potliwością.

Uwaga: W trakcie terapii monoazotaniem izosorbidu może dojść do przemijającego zmniejszenia ciśnienia cząsteczkowego tlenu we krwi, z powodu względnej redystrybucji przepływu krwi do słabiej wentylowanych części płuc. Może to prowadzić, szczególnie u osób z chorobą wieńcową, do niedotlenienia mięśnia sercowego.

4.9 Przedawkowanie

Po przedawkowaniu może wystąpić: nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego (ciśnienie skurczowe \leq 90 mm Hg), błądliwość skóry, nadmierne pocenie, pogorszenie wyczuwalności tętna, tachykardia, zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, ból głowy, osłabienie, zawroty głowy, nudności, wymioty oraz biegunka.

Donoszono o możliwości wystąpienia methemoglobinemii, sinicy z przyspieszeniem oddechu, niepokojem, utratą przytomności i zatrzymaniem akcji serca.

Bardzo duże dawki monoazotanu izosorbidu mogą spowodować zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego.

Ogólne zasady postępowania leczniczego:

- Wstrzymać podawanie produktu.
- Sprowokować wymioty, wykonać płukanie żołądka i podać węgiel aktywowany – jeśli od zażycia nie upłynęło więcej czasu niż godzina.
- Zastosować ogólne metody postępowania w przypadku niedociśnienia tętniczego spowodowanego podawaniem azotanów:
 - położyć chorego z uniesionymi kończynami dolnymi,
 - podawać tlen,
 - zwiększyć objętość osocza płynami infuzyjnymi (np. 0,9% roztworem chlorku sodu),
 - zastosować specjalistyczne leczenie wstrząsu (na oddziale intensywnej opieki medycznej).

Postępowanie w szczególnych przypadkach:

postępowanie w przypadku bardzo małych wartości ciśnienia tętniczego krwi:

- podwyższyć ciśnienie tętnicze, np. podając chlorowodorek norepinefryny i (lub) dopaminę. Epinefryna i jej pochodne są w tym postępowaniu przeciwwskazane.

leczenie methemoglobinemii:

- zastosować związki redukujące: witaminę C, błękit metylenowy, błękit toluidynowy.
- podawać tlen (w razie konieczności).
- zastosować wentylację płuc z użyciem respiratora.
- przeprowadzić hemodializę (w razie konieczności).

postępowanie resuscytacyjne:

- w przypadku objawów zatrzymania oddechu i krążenia należy natychmiast rozpocząć resuscytację.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki rozszerzające naczynia, stosowane w chorobach serca;
Kod ATC: C 01 DA 14.

Monoazotan izosorbidu wywiera bezpośrednie działanie rozkurczające na mięśnie gładkie ścian naczyń krwionośnych. W rezultacie dochodzi do rozszerzenia naczyń obwodowych żylnych oraz tętniczych.

Rozszerzenie łożyska żylnego i tętniczego doprowadza odpowiednio do zmniejszenia obciążenia wstępnego i następczego serca, co prowadzi do zmniejszenia zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen.

Rozszerzenie dużych naczyń wieńcowych oraz zmniejszenie napięcia późnorozkurczowego ściany mięśnia sercowego wywoływane przez monoazotan izosorbidu zwiększa przepływ krwi przez mięsień sercowy (zwłaszcza w jego warstwie podsiardziowej), a tym samym zwiększa ukrwienie w niedokrwionych obszarach mięśnia sercowego.

Azotany poprawiają spoczynkowe i wysiłkowe parametry hemodynamiczne u chorych z zastoinową niewydolnością serca.

Inne działania azotanów to: rozkurcz mięśni gładkich w oskrzelach, przewodzie pokarmowym, drogach żółciowych, układzie moczowym oraz macicy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym, monoazotan izosorbidu wchłania się szybko i całkowicie z przewodu pokarmowego. Dostępność biologiczna po podaniu doustnym produktu w postaci o szybkim uwalnianiu wynosi 90 do 100% podanej dawki, natomiast dla produktów o przedłużonym uwalnianiu, po podaniu doustnym, osiąga 80 do 90% dostępności produktów o szybkim uwalnianiu. Przyjęcie pokarmu nie wpływa znacząco na wchłanianie leku.

Pozorna objętość dystrybucji wynosi około 50 l, co świadczy o tym, iż monoazotan izosorbidu rozmieszcza się głównie w wodzie całkowitej organizmu.

Okres półtrwania monoazotanu izosorbidu w fazie eliminacji wynosi 4 do 5 godzin.

Stężenie maksymalne (c_{max}) monoazotanu izosorbidu po przyjęciu produktu Effox long 50 wynosi 512 ng/ml i obserwowane po około 3,3 godziny od momentu podania preparatu (t_{max}). Okres półtrwania dla produktu Effox long 50 wynosi około 6,5 godziny.

Pole powierzchni pod krzywą stężeń w osoczu (AUC) dla produktu Effox long 50 wynosi 5892 ng×h/ml.

Monoazotan izosorbidu jest w znacznym stopniu metabolizowany do czynnego biologicznie tlenku azotu i nieaktywnego izosorbidu. Śladowe ilości monoazotanu izosorbidu i izosorbid są wydalane przez nerki.

Wyniki badań wskazują, że profile stężeń w osoczu u zdrowych ochotników i u pacjentów z przewlekłą, stabilną dławicą piersiową są podobne.

Monoazotan izosorbidu jest usuwany z organizmu poprzez dializę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, możliwego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania ostrej toksyczności:

Badania ostrej toksyczności prowadzone na myszach i szczurach z zastosowaniem różnych dróg podania wykazały niewielką ostrą toksyczność (LD_{50} po doustnym podaniu - około 2 000 do 2 500 mg/kg mc.).

Badania przewlekłej toksyczności:

W badaniach przewlekłej toksyczności, prowadzonych na psach (przez 52 tygodnie) i szczurach (przez 78 tygodni), pierwsze reakcje toksyczne wystąpiły u psów po dawkach 90 mg/kg mc. a u szczurów po dawkach 405 mg/kg mc. Porównując to z dawkami zalecanymi u ludzi można stwierdzić, że produkt ma duży indeks terapeutyczny.

Badania dotyczące reprodukcji:

Badania dotyczące reprodukcji (badania płodności i rozrodczości prowadzone na dwóch pokoleniach szczurów, badania teratogenności na szczurach i królikach, badania w okresie perinatalnym i postnatalnym na szczurach) prowadzone z użyciem dużych dawek produktu (największe spośród zastosowanych dawek powodowały reakcje toksyczne u matek), nie wykazały działania teratogennego u potomstwa.

Badania mutagenności:

Badania mutagenności (przeprowadzane *in vitro* i *in vivo*) nie wykazały zmian mutagennych. W związku z tym, ryzyko zmian mutagennych u ludzi można uznać za niewielkie.

Badania rakotwórczości:

Zarówno badania przewlekłej toksyczności przeprowadzone na psach i szczurach, jak i badania rakotwórczości prowadzone na szczurach przez 125 tygodni u samców i 138 tygodni u samic nie wykazały rakotwórczego działania monoazotanu izosorbidu. W związku z tym ryzyko zmian nowotworowych u ludzi można uznać za niewielkie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna, talk, krzemionka koloidalna bezwodna, celuloza mikrokrystaliczna, magnezu stearynian, poliwinylpirolidon, glicerolu distearynian, hypromeloza, wapnia wodorofosforan dwuwodny.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25° C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 tabletek w blistrach z folii Aluminium/PVC/PVDC umieszczonych w tekturowym pudełku. Opakowanie zawiera 30, 60 lub 100 tabletek.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU.

VEDIM Sp. z o.o.
ul. Kruczkowskiego 8
00-380 Warszawa

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

6369, R/3686

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

28.08.1995, 28.08.2000, 30.06.2005, 19.07.2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2010 -09- 15

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15