

JAP

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO****1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Effox long 75, 75 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

**2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH**

1 tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera jako substancję czynną 75 mg monoazotanu izosorbidu (*Isosorbidi mononitras*).

Tabletkę zawiera laktozę jednowodną.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

**3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Tabletki białe, podłużne ze znakiem EL 75 oraz nacięciem przez całą tabletkę po obu jej stronach.

**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 75 mg monoazotanu izosorbidu na dobę (1 tabletkę 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 kardiogennym 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 produktu może dojść do nadmiernego przepływu krwi przez obszary płuc niedostatecznie wentylowane i, w konsekwencji, do

hipoksemii. Szczególne 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. sydenafilu (patrz punkt 4.5).

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Monoazotan 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.

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 długotrwale stosować dużych dawek.

Monoazotan izosorbidu nie nadaje się do doraźnego stosowania w celu przerwania napadu bólu dławicowego.

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

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. rozszerzających naczynia krwionośne,  $\beta$ -adrenolitycznych, leków blokujących kanał wapniowy, inhibitorów konwertazy angiotensyny a także neuroleptyków, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i (lub) alkoholu może nasilić obniżenie ciśnienia krwi powodowane przez monoazotan izosorbidu.

Również inhibitory 5-fosfodiesterazy, np. sydenafil 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 Ciąża lub laktacja

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

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

Nie wiadomo, czy monoazotan izosorbidu przenika do mleka kobiet karmiących piersią, 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.

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Farmacji i Biotechnologii  
00-901 Warszawa  
ul. Miodowa 15

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

Monoozotan 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 ( $< 1/10\ 000$ , w tym pojedyncze przypadki).

Podczas stosowania monoazotanu izosorbidu obserwowano następujące działania niepożądane:

##### **Zaburzenia serca**

Często: odruchowa tachykardia;

Niezbyt często: nasilenie objawów dławicy piersiowej;

##### **Zaburzenia żołądka i jelit**

Niezbyt często: nudności, wymioty;

Bardzo rzadko: zgaga;

##### **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

Często: uczucie osłabienia;

##### **Zaburzenia układu nerwowego**

Bardzo często: ból głowy;

Często: uczucie zawrotu głowy w pozycji stojącej; zawroty głowy, senność;

##### **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

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

Bardzo rzadko - pojedyncze przypadki: złuszczone zapalenie skóry;

##### **Zaburzenia naczyniowe**

Często: niedociśnienie tętnicze w pozycji stojącej;

Niezbyt często: zapaść (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 monoazotanem 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 poniżej 90 mm Hg), błądź skóry, nadmierne pocenie, pogorszenie wyczuwalności tętna, tachykardia, zawroty głowy w pozycji stojącej, bóle głowy, zawroty głowy niezależne od pozycji ciała, osłabienie, nudności i wymioty oraz biegunka.

Donoszono (po znacznym przedawkowaniu) o możliwości wystąpienia methemoglobinemii i sinicy z przyspieszeniem oddechu, niepokojem, utratą przytomności i zatrzymaniem akcji serca.

Bardzo duże dawki mogą spowodować zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego.

Ogólne zasady postępowania leczniczego:

- przerwać podawanie produktu;
- sprowokować wymioty, wykonać płukanie żołądka i podać węgiel aktywowany – jeśli od zażycia nie upłynęło więcej czasu niż godzina;

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Farmacji i Biotechnologii  
ul. Włodowska 73

- 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 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 respirator,
- 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 łóżyska 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 podsierdziowej), 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.

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

WYDZIAŁ FARMACJI  
Dziękuję za uwagę  
Główny Farmakolog  
dr hab. n. med. J. G.

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 prowadzone na myszach i szczurach z zastosowaniem różnych dróg podania wykazały niewielką ostrą toksyczność (LD<sub>50</sub> po doustnym podaniu - około 2 000 do 2 500 mg/kg mc.).

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

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  
Poliwinylopirolidon  
Glicerolu distearynian  
Hypromeloza  
Wapnia wodorofosforan dwuwodny.

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

4 lata

### 6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25° C.

WYDZIAŁ FARMACJI  
Dziękuję za współpracę i pomoc  
Ciepło witam w naszym Związku  
10.10.2010

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

10 tabletek w blistrach z folii AL/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**

4521

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

04.11.1999, 14.01.2005, 27.12.2005

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2009-12-23

AGENCIUM FARMACEUTICUM POLONIA  
Dział 1 - Wydział Farmacji  
ul. ...  
00-000 Warszawa