

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Effox long 50, 50 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Tabletka zawiera 38,6 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu

Biała, okrągła tabletki 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.

Rowek dzielący nie służy do podziału tabletki o przedłużonym działaniu na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie napadom dławicy piersiowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie powinno być ustalane indywidualnie, zgodnie z reakcją kliniczną 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 izosorbidu monoazotanu na dobę (1 tabletkę raz na dobę).

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak danych sugerujących konieczność dostosowania dawkowania u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności izosorbidu monoazotanu u dzieci.

Sposób podawania

Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, inne azotany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Wstrząs kardiogeny (z wyjątkiem sytuacji, w których przy pomocy odpowiedniego postępowania uzyskuje się wystarczająco wysokie ciśnienie późnorozkurczowe w lewej komorze serca).
- Kardiomiopatia przerostowa zawężająca.
- Zaciskające zapalenie osierdzia.
- Tamponada serca.
- Ostra niewydolność krążenia (wstrząs lub zapaść naczyniowa).
- Znaczne niedociśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe poniżej 90 mm Hg).
- Ciężka hipowolemia.
- W trakcie leczenia izosorbidu monoazotanem nie wolno przyjmować inhibitorów 5-fosfodiesterazy, (np. syldenafilu, tadalafilu, wardenafilu) (patrz punkty 4.4 i 4.5).
- W trakcie leczenia nitratami nie wolno stosować riociguatu, stymulatora rozpuszczalnej cykloazy guanylanowej (patrz punkt 4.5).
- Ciężka niedokrwistość.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Izosorbidu monoazotan należy stosować ze szczególną ostrożnością i pod kontrolą lekarza u pacjentów:

- z niskim ciśnieniem napełniania komór serca, np. w świeżym zawale mięśnia sercowego, zaburzonej czynności lewej komory serca (niewydolności lewej komory). Należy unikać obniżenia ciśnienia skurczowego poniżej 90 mm Hg;
- ze stenozą aortalną i (lub) mitralną;
- z chorobami przebiegającymi z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym (pomimo iż obecnie dostępne dane wskazują, że dalszy wzrost ciśnienia śródczaszkowego obserwowano tylko w przypadku dożylnego podania wysokich dawek nitrogliceryny);
- z niedociśnieniem ortostatycznym.

Ze względu na niewystarczająco szybki początek działania, izosorbidu monoazotan nie nadaje się do doraźnego stosowania w celu przerwania ostrego napadu bólu dławicowego.

W trakcie stosowania izosorbidu monoazotanu może wystąpić tzw. zjawisko tolerancji polegające na zmniejszeniu skuteczności działania produktu. Opisywano wystąpienie krzyżowej tolerancji (zmniejszenie skuteczności działania produktu w przypadku wcześniejszego stosowania innych azotanów). Aby tego uniknąć, izosorbidu monoazotan powinien być stosowany raz na dobę. W celu zapobiegnięcia zmniejszenia lub utraty skuteczności działania leku należy, unikać stosowania stale dużych dawek (patrz punkt 4.2).

Chorzy otrzymujący leczenie podtrzymujące izosorbidu monoazotanem muszą być poinformowani, że nie wolno im jednocześnie przyjmować inhibitorów 5-fosfodiesterazy (np. syldenafilu, tadalafilu, wardenafilu). Pacjent nie powinien przerywać leczenia izosorbidu monoazotanem, w celu przyjęcia leku zawierającego inhibitor 5-fosfodiesterazy (np. syldenafil, tadalafil, wardenafil) ponieważ może to zwiększyć ryzyko wystąpienia bólu dławicowego (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Hipoksemia

Należy zachować ostrożność u pacjentów z hipoksemią oraz zaburzeniami równowagi między wentylacją i perfuzją, spowodowanymi chorobami płuc lub niedokrwinną niewydolnością serca.

Izosorbidu monoazotan powoduje silne rozszerzenie naczyń, co może prowadzić do zwiększonej perfuzji w obszarach źle wentylowanych, pogorszenia zaburzeń równowagi między wentylacją i perfuzją oraz dalszego zmniejszenia ciśnienia parcjalego tlenu we krwi tętniczej. Szczególne ryzyko istnieje u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym oraz u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca.

Podczas leczenia izosorbidu monoazotanem należy unikać spożywania alkoholu, ponieważ może on nasilać hipotensyjne działanie izosorbidu monoazotanu (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.

Nierozpuszczalne pozostałości tabletki izosorbidu monoazotanu o przedłużonym uwalnianiu mogą zostać wydalone z kałem w postaci nienaruszonej.

U pacjentów z obniżonym pasażem żołądkowo-jelitowym i stosujących izosorbidu monoazotan w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, może wystąpić zmniejszenie uwalniania substancji czynnej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie innych leków o działaniu hipotensyjnym, np. leków β -adrenolitycznych, antagonistów wapnia, leków rozszerzających naczynia krwionośne, inhibitorów konwertazy angiotensyny, inhibitorów monoaminooksydazy i podobnych leków i (lub) alkoholu może nasilić hipotensyjne działanie izosorbidu monoazotanu. Takie działanie może również występować w przypadku neuroleptyków oraz trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych.

Przyjmowanie izosorbidu monoazotanu jednocześnie z inhibitorami konwertazy angiotensyny lub lekami rozszerzającymi naczynia tętnicze może spowodować wystąpienie pożądaných interakcji, chyba że działanie obniżające ciśnienie jest nadmierne. W takim przypadku należy rozważyć zmniejszenie dawki jednego lub obu leków.

Jednocześnie stosowane inhibitory 5-fosfodiesterazy (np. syldenafil, tadalafil, wardenafil) mogą nasilić działanie hipotensyjne izosorbidu monoazotanu (patrz punkty 4.3 i 4.4). Może to prowadzić do zagrażających życiu powikłań sercowo-naczyniowych. Z tego powodu chorym leczonym izosorbidu monoazotanem nie wolno przyjmować inhibitorów 5-fosfodiesterazy (np. syldenafil, tadalafil, wardenafil) (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Stosowanie izosorbidu monoazotanu z riociguatem, stymulatorem rozpuszczalnej cyklicznej guanylanowej, jest przeciwwskazane, ponieważ jednoczesne stosowanie może powodować niedociśnienie (patrz punkt 4.3).

Stosowanie izosorbidu monoazotanu jednocześnie z dihydroergotaminą może prowadzić do zwiększenia jej stężenia we krwi i nasilenia jej działania.

Sapropteryna (tetrahydrobiopteryna, BH4) jest kofaktorem syntetazy tlenu azotu. Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu zawierającego sapropterynę z wszystkimi produktami powodującymi rozszerzenie naczyń krwionośnych poprzez wpływ na metabolizm lub działanie tlenu azotu (NO), w tym klasycznych donorów NO (np. triazotan glicerolu (NTG), diazotan izosorbidu (ISDN), 5-izosorbidu monoazotan (5-ISMN) i inne).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania dotyczące wpływu na reprodukcję, przeprowadzone na szczurach i królikach z zastosowaniem dawek toksycznych dla matki nie wykazały działania teratogennego izosorbidu monoazotanu. Niemniej jednak, nie przeprowadzono odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań klinicznych u kobiet w ciąży.

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych na zwierzętach nie można wnioskować o ryzyku u ludzi. W związku z tym izosorbidu monoazotanu może być stosowany w ciąży jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności, gdy korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu i jedynie pod kontrolą lekarza.

Karmienie piersią

Dostępne dane dotyczące oceny wpływu izosorbidu monoazotanu na dziecko karmione piersią są niejednoznaczne lub niewystarczające. Istnieją dane wskazujące, że azotany przenikają do mleka kobiet karmiących piersią i mogą powodować methemoglobinemię u dzieci. Stopień wydzielania azotanów do mleka kobiet karmiących piersią nie został oszacowany. Dlatego należy zachować ostrożność podczas podawania tego produktu kobietom karmiącym piersią.

Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu izosorbidu monoazotanu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Izosorbidu monoazotanu może wpływać na czas reakcji w takim stopniu, iż może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. 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 ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Podczas stosowania izosorbidu monoazotanu obserwowano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy;

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

Zaburzenia serca

Często: tachykardia;

Niezbyt często: nasilenie dławicy piersiowej;

Zaburzenia naczyniowe

Często: niedociśnienie ortostatyczne;

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

Częstość nieznana: niedociśnienie.

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: nudności, wymioty;

Bardzo rzadko: zgaga.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

Częstość nieznana: złuszczone zapalenie skóry.

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana: obrzęk naczynioruchowy.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: osłabienie.

Podczas stosowania azotanów organicznych zgłaszano przypadki wystąpienia znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego z nudnościami, wymiotami, niepokojem, zblednięciem i nadmierną potliwością.

W trakcie terapii izosorbidu monoazotanem 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.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Badania na zwierzętach:

Istotną statystycznie śmiertelność u szczurów i myszy obserwowano po podaniu dawek doustnych, odpowiednio, 1965 mg/kg i 2581 mg/kg.

Badania z udziałem ludzi:

Po przedawkowaniu może wystąpić:

- nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego (ciśnienie skurczowe ≤ 90 mm Hg),
 - błądź skóry,
 - nadmierne pocenie,
 - pogorszenie wyczuwalności tętna,
 - tachykardia,
 - zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała,
 - ból głowy,
 - osłabienie,
 - zawroty głowy,
 - nudności,
 - wymioty,
 - biegunka.
-
- Donoszono o możliwości wystąpienia methemoglobinemii u pacjentów, którym podawano inne organiczne azotany. Podczas metabolizmu izosorbidu monoazotanu powstają azotyny, które mogą prowadzić do sinicy z przyspieszeniem oddechu, niepokojem, utratą przytomności i zatrzymaniem akcji serca. Nie można wykluczyć, że przedawkowanie izosorbidu monoazotanu może powodować wyżej wymienione działania niepożądane.
-
- Bardzo duże dawki izosorbidu monoazotanu mogą spowodować zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego, co może prowadzić do wystąpienia objawów mózgowych.

Ogólne zasady postępowania leczniczego w przypadku przedawkowania:

- Wstrzymać podawanie produktu.
- Sprowokować wymioty, wykonać płukanie żołądka i podać węgiel aktywny – jeśli od zażycia nie upłynęło więcej 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:

- W przypadku bardzo małych wartości ciśnienia tętniczego krwi należy podwyższyć ciśnienie tętnicze, np. podając chlorowodorek norepinefryny i (lub) dopaminę. Epinefryna i jej pochodne są w tym postępowaniu przeciwwskazane.
- Leki zwężające naczynia krwionośne należy stosować jedynie u pacjentów, którzy w niewystarczającym stopniu odpowiadają na reanimację z zastosowaniem płynów.
- 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).
- 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.

Farmakodynamika

Izosorbidu monoazotan 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 izosorbidu monoazotan zwiększa przepływ krwi przez mięsień sercowy (zwłaszcza w jego warstwie podwsierdziowej), 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

Wchłanianie

Po podaniu doustnym, izosorbidu monoazotan 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.

Dystrybucja

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

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

Metabolizm

Izosorbidu monoazotan jest w znacznym stopniu metabolizowany do czynnego biologicznie tlenku azotu i nieaktywnego izosorbidu. Śladowe ilości izosorbidu monoazotanu 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.

Eliminacja

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

Izosorbidu monoazotan jest usuwany z organizmu poprzez dializę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania ostrej toksyczności:

Badania ostrej toksyczności prowadzone na myszach i szczurach z zastosowaniem różnych dróg podania wykazały niewielką ostrą toksyczność (LD₅₀ po doustnym podaniu - około 2000 do 2500 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 izosorbidu monoazotanu. 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 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merus Labs Luxco II S.à.r.l.
208, Val des Bons Malades
L-2121 Luxembourg
Luksenburg

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/3686

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 sierpnia 1995

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 września 2010

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

01/12/2022