

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PENSORDIL®

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΑΤΙΚΟ

Pensordil® δισκία υπογλώσσια 5mg/tab: Κάθε δισκίο περιέχει 5mg isosorbide dinitrate.

Pensordil® δισκία 10mg/tab: Κάθε δισκίο περιέχει 10mg isosorbide dinitrate.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία υπογλώσσια, δισκία.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Για προφύλαξη και θεραπεία της στηθάγχης. Συμπληρωματική αγωγή επί καρδιακής ανεπάρκειας.

4.2. Δοσολογία και Τρόπος Χορήγησης

Για ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη αγωγή με νιτρώδη και προκειμένου να προληφθεί ή να ελαχιστοποιηθεί η “κεφαλαλγία εκ νιτρωδών”, συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με τη μικρότερη δυνατή δόση. Στη συνέχεια η δόση προσαρμόζεται ανάλογα με το κλινικό αποτέλεσμα.

Η συνήθης δόση για τη στηθάγχη είναι 30-120mg ημερησίως σε διηρημένες δόσεις και για τη συμπληρωματική αγωγή επί καρδιακής ανεπάρκειας 40-160mg ημερησίως σε διηρημένες δόσεις. Εάν απαιτηθεί η δοσολογία για τη συμπληρωματική αγωγή επί καρδιακής ανεπάρκειας μπορεί να αυξηθεί μέχρι το μέγιστο των 240mg ημερησίως.

Το υπογλώσσιο δισκίο χορηγείται όταν απαιτείται άμεση δράση του φαρμάκου.

Τα υπογλώσσια δισκία θα πρέπει να τοποθετούνται κάτω από τη γλώσσα.

4.3. Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στο φάρμακο ή στα έκδοχα του προϊόντος.

Αντενδίδκνυται επίσης σε σοβαρή υπόταση με συστολική αρτηριακή πίεση ≤ 90 mm Hg, (περιλαμβανομένης της ορθοστατικής), collapsus, καρδιογενές shock, τοξικό πνευμονικό οίδημα, βαριά αναιμία, αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση, εγκεφαλική κάκωση, εγκεφαλική αιμορραγία, υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια, συμφυτική περικαρδίτιδα, αορτική και μιτροειδική στένωση, έμφραγμα του μυοκαρδίου με χαμηλή πίεση κοιλιακής διαστολικής πλήρωσης, γλαύκωμα κλειστής γωνίας.

Αντενδίδκνυται η συγχορήγηση του φαρμάκου sildenafil (φαρμακευτικό προϊόν Viagra®) με φάρμακα που είναι δότες μονοξειδίου του αζώτου (όπως το νιτρώδες αμύλιο) ή νιτρικά σε οποιαδήποτε μορφή, διότι σύμφωνα με τη γνωστή επίδρασή του επί της μεταβολικής οδού του μονοξειδίου του αζώτου/κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης(CGMP) το sildenafil έχει αποδειχθεί ότι ενισχύει το υποτασικό αποτέλεσμα των νιτρικών.

Κατά την κύηση και τη γαλουχία το φάρμακο δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται, λόγω έλλειψης επαρκούς εμπειρίας στις καταστάσεις αυτές.

4.4 Ιδιαίτερες Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις κατά τη Χρήση

Η ένταση και συχνότητα της “κεφαλαλγίας εκ νιτρωδών”, που ιδιαίτερα εμφανίζεται κατά την έναρξη της θεραπείας, μπορεί γενικά να ελαχιστοποιηθεί με τη χρήση χαμηλότερων αρχικών δόσεων αυξανόμενων προοδευτικά.

Μπορεί να παρατηρηθούν εξατομικευμένες αντιδράσεις, οι οποίες να παραβλάψουν την εγρήγορση του ασθενούς π.χ. την ικανότητά του να οδηγεί ή να χειρίζεται μηχανήματα. Οι ανωτέρω εμφανίζονται ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας, επί αλλαγής προηγούμενου σκευάσματος, κατά την έναρξη της ταυτόχρονης χορήγησης άλλου, νέου, φαρμάκου καθώς και σε συνδυασμό με οιοπνευματώδη.

Σε μακροχρόνια, χωρίς διακοπή, χορήγηση μπορεί να παρατηρηθεί κλινική ανοχή στη δράση του φαρμάκου, εκτός αν αυτό χορηγείται σε μία ή δύο δόσεις σε απόσταση 8 ωρών μεταξύ τους. Επίσης μπορεί να δημιουργηθεί εξάρτηση οπότε η απότομη διακοπή του φαρμάκου επιδεινώνει τη στηθάγχη.

Επειδή το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ορθοστατική υπόταση, συνιστάται η λήψη του υπογλωσσίου σκευάσματος, που έχει ταχεία δράση, ενώ ο ασθενής είναι καθιστός.

Ηλικιωμένοι ή πολύ νεαρά άτομα ενδέχεται να εμφανίζουν οξείες μεταβολές της αρτηριακής πίεσης μετά από χορήγηση νιτρωδών.

Λόγω της φαρμακολογικής της δράσης (αναστολή της διάσπασης της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης, (CGMP) η sildenafil (Viagra®) ενισχύει την υποτασική δράση των νιτρωδών καθώς και άλλων δοτών μονοξειδίου του αζώτου (NO), γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή και συχνά ανθιστάμενη στην θεραπεία υπόταση. Για το λόγο αυτό η χρήση της sildenafil (Viagra®) αντενδείκνυται κατά την αγωγή με Pensordil®. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με αυτή τη δυνητικώς απειλητική για τη ζωή αλληλεπίδραση.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με Άλλα Φάρμακα και Άλλες Μορφές Αλληλεπίδρασης

Η ταυτόχρονη χορήγηση αντιυπερτασικών π.χ. ανταγωνιστών του ασβεστίου ή άλλων αγγειοδιασταλτικών, β-αδρενεργικών αναστολέων, αναστολέων του MEA, διουρητικών, τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, φαινοθειαζινών ή οιοπνεύματος, μπορεί να ενισχύσει την πτωτική επί της αρτηριακής πίεσης δράση του φαρμάκου.

Το φάρμακο μπορεί επίσης να ενισχύσει τη δράση της διυδροεργοταμίνης, αυξάνοντας τα επίπεδα της τελευταίας στο πλάσμα.

Τα νιτρώδη γενικά μπορεί να επηρεάσουν τη χρωματομετρική αντίδραση των ZLTKIS-ZAK για τη μέτρηση της χοληστερόλης του ορού και να δώσουν ψευδώς χαμηλή τιμή.

Η sildenafil (Viagra®) αυξάνει την υποτασική δράση των χορηγούμενων χρονίως και σε οξείες περιπτώσεις νιτρωδών καθώς και άλλων δοτών μονοξειδίου του αζώτου (NO). Για το λόγο αυτό, η χρήση της sildenafil (Viagra®) αντενδείκνυται κατά την αγωγή με Pensordil®. Αν παρόλα αυτά ληφθεί sildenafil, η λήψη Pensordil® αντενδείκνυται για 24 ώρες μετά τη λήψη της sildenafil (Viagra®).

4.6. Κύηση και Γαλουχία

Χρήση κατά την κύηση

Το φάρμακο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την εγκυμοσύνη, λόγω έλλειψης επαρκούς εμπειρίας στις καταστάσεις αυτές.

Χρήση κατά την γαλουχία

Το φάρμακο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά το θηλασμό, λόγω έλλειψης επαρκούς εμπειρίας στις καταστάσεις αυτές.

4.7.Επίδραση στην Ικανότητα Οδήγησης και Χειρισμού Μηχανημάτων

Μπορεί να παρατηρηθούν εξατομικευμένες αντιδράσεις, οι οποίες να παραβιάζουν την εγρήγορση του ασθενούς π.χ. την ικανότητά του να οδηγεί ή να χειρίζεται μηχανήματα. Οι ανωτέρω εμφανίζονται ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας, επί αλλαγής προηγούμενου σκευάσματος, κατά την έναρξη της ταυτόχρονης χορήγησης άλλου, νέου, φαρμάκου καθώς και σε συνδυασμό με οιοπνευματώδη.

4.8. Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Κεφαλαλγία που συνήθως είναι παροδική, ζάλη, ερυθρότητα προσώπου, έξαψη, ναυτία, έμετος, αδυναμία, ίλιγγος, λιποθυμική τάση.

Από το κυκλοφορικό, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, οπισθοστερνικό άλγος, υπόταση που μπορεί να συνοδεύεται από παράδοξη ταχυκαρδία και επίταση της στηθάγχης, σπάνια collapsus, ενίοτε συνοδευόμενο από βραδυαρρυθμίες, απώλεια της συνείδησης.

Επίσης, εξάνθημα, αποφολιδωτική δερματίτιδα, ακράτεια ούρων και κοπράνων, μυϊκοί σπασμοί, ωχρότητα δέρματος, επιδρώσεις, κρύος ιδρώτας, εγκεφαλική ισχαιμία συνδυαζόμενη με ορθοστατική υπόταση, περιφερικά οιδήματα.

Σε ασθενείς με έλλειψη της αναγωγάσης της μεθαιμοσφαιρίνης ως και σ' εκείνους με έλλειψη διαφοράσης και ανώμαλη δομή αιμοσφαιρίνης, είναι δυνατός ο σχηματισμός μεθαιμοσφαιρίνης.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Τα κύρια συμπτώματα της υπερδοσολογίας είναι κεφαλαλγία, πτώση της αρτηριακής πίεσης με ορθοστατική υπόταση και αντισταθμιστική ταχυκαρδία. Μπορεί ακόμη να εμφανισθούν ταχύπνοια, κυάνωση και μεθαιμοσφαιριναιμία.

Αντιμετώπιση

Σε ελαφρές περιπτώσεις κατάκλιση του ασθενούς και λήψη "θέσης shock" με στόχο την ομαλοποίηση της αρτηριακής πίεσης. Σε σοβαρότερα περιστατικά θα πρέπει να εφαρμόζονται οι γενικές αρχές αντιμετώπισης μιας δηλητηρίασης και του shock. Επί σημαντικής πτώσης της αρτηριακής πίεσης μπορεί να καταστεί αναγκαία η αναπλήρωση του όγκου του αίματος και σε εντελώς ιδιαίτερες περιπτώσεις, η χορήγηση συμπαθομιμητικών φαρμάκων.

Ανάλογα με το βαθμό βαρύτητας της κατάστασης, συνιστώνται τα ακόλουθα αντίδοτα:

1. Βιταμίνη C 1g από του στόματος ή ενδοφλεβίως (νατριούχο άλας)
2. Κυανού του μεθυλενίου (μόνον ενδοφλεβίως!): έως 50ml διαλύματος 1%
3. Κυανού της τολουϊδίνης (μόνον ενδοφλεβίως!): αρχικά 2-4ml ανά κιλό βάρους σώματος. Οι επόμενες χορηγήσεις είναι της τάξης των 2ml ανά κιλό βάρους σώματος.
4. Χορήγηση οξυγόνου, αιμοκάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC C01DA08

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Ο δινιτρικός ισοσορβίτης χαρακτηρίζεται από τις ακόλουθες κύριες φαρμακολογικές ιδιότητες:

- Αμηση χάλαση των λείων μυών των αγγείων
- Διαστολή των αγγείων χωρητικότητας ("φλεβική λίμναση – venous pooling")
- Ελάττωση της επιστροφής του αίματος στην καρδιά
- Ελάττωση της κεντρικής φλεβικής πίεσης
- Ελάττωση της πίεσης κοιλιακής πλήρωσης
- Ελάττωση της τοιχωματικής τάσης των κοιλιών
- Διαστολή των μεγάλων αρτηριών, με αποτέλεσμα την μείωση της συστηματικής και της πνευμονικής αγγειακής αντίσταση
- Αύξηση της διατασιμότητας των μεγάλων αρτηριών (φαινόμενο "windkessel")

Η ελάττωση της τάσης του κοιλιακού τοιχώματος, οδηγεί σε μείωση του μυοκαρδιακού φόρτου, γεγονός που με τη σειρά του έχει ως αποτέλεσμα τον περιορισμό της κατανάλωσης οξυγόνου.

Επιπροσθέτως, το εξωαγγειακό στοιχείο της αντίστασης των στεφανιαίων αγγείων μειώνεται, βελτιούμενης έτσι της αιματικής ροής σε περιοχές του μυοκαρδίου, όπου η τοιχωματική τάση αποτελεί περιοριστικό για την αιμάτωση παράγοντα, δηλ. στην υπενδοκαρδιακή μοίρα και επί στενωτικής στεφανιαίας αρτηριοσκλήρυνσης, στις μεταστενωτικές περιοχές του μυοκαρδίου.

Η μείωση των απαιτήσεων του μυοκαρδίου σε οξυγόνο, μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της συνολικής μυοκαρδιακής αιματικής ροής. Από την άλλη πλευρά, η περιοχική μυοκαρδιακή αιμάτωση βελτιώνεται απευθείας, ανεξάρτητα από τις συστηματικές δράσεις των οργανικών νιτρωδών.

Η αποτελεσματικότητα των νιτρωδών στους σπασμούς των στεφανιαίων οφείλεται στη χάλαση των μεγάλων στεφανιαίων αγγείων.

Η παρατηρούμενη αύξηση της διατασιμότητας των μεγάλων αρτηριών, δυνατόν να συμβάλλει στο αντιστηθαγκικό αποτέλεσμα. Οι δράσεις των νιτρωδών στα αγγεία αντίστασης έχουν επίσης καταδειχθεί σε υψηλές δόσεις.

Ως αποτέλεσμα των ανωτέρω, μπορεί να παρατηρηθεί μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης, ενώ η διαστολική αρτηριακή πίεση παραμένει πρακτικώς αμετάβλητη. Ο συνδυασμός των δράσεων αυτών, βελτιώνει το ισοζύγιο οξυγόνου της καρδιάς.

Τα νιτρωδή σε μοριακό επίπεδο δρουν μέσω σχηματισμού μονοξειδίου του αζώτου (NO) και

κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP), που δρα ως μεσολαβητής στη λειτουργία της χάλασης.

5.2. Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες

Η απορρόφηση λαμβάνει χώρα στο λεπτό έντερο και είναι σχεδόν πλήρης.

Το φάρμακο υφίσταται εκτεταμένο μεταβολισμό πρώτης διόδου. Μεταβολίζεται σε δύο μονονιτρικά άλατα τον μονονιτρικό-5-ισοσορβίτη και τον μονονιτρικό-2-ισοσορβίτη που στη συνέχεια υφίστανται γλυκουρονιδίωση.

Η έναρξη δράσης, μετά τη λήψη των υπογλωσσίων δισκίων παρατηρείται μετά από 2-5 λεπτά και διαρκεί 1-2 ώρες, ενώ μετά τη λήψη των δισκίων η έναρξη δράσης, παρατηρείται μετά από 20-60 λεπτά και διαρκεί 4-6 ώρες.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής του μονονιτρικού-2-ισοσορβίτη είναι 2 ώρες και με τις δύο μορφές, ενώ του μονονιτρικού-5-ισοσορβίτη είναι 5,8 για τα υπογλώσσια και 4,5 ώρες για τα δισκία.

5.3 Προκλινικά Στοιχεία για την Ασφάλεια

Οξεία τοξικότητα

Ποντίκι, θηλυκό	LD ₅₀	> 500mg/kg ενδοπεριτοναϊκώς > 1000mg/kg από του στόματος.
Ποντίκι, αρσενικό	LD ₅₀	> 500mg/kg ενδοπεριτοναϊκώς > 1000mg/kg από του στόματος.
Αρουραίος, θηλυκός	LD ₅₀	> 500mg/kg ενδοπεριτοναϊκώς > 1000mg/kg από του στόματος.
Αρουραίος, αρσενικός	LD ₅₀	> 500mg/kg ενδοπεριτοναϊκώς > 1000mg/kg από του στόματος.

Χρόνια και υποχρόνια τοξικότητα

Σε σκυλιά, η από του στόματος χορήγηση μονονιτρικού-5-ισοσορβίτη σε δόση 191mg/kg βάρους της ημέρα για 43 ημέρες, προκάλεσε ελαφρά αύξηση της μεθαιμοσφαιρίνης του ορού, της τάξης του 3% περίπου πάνω από τη βασική (αρχική) της τιμή, ενώ τα επίπεδα των νιτροδών στον ορό δεν ήταν ανιχνεύσιμα ($\leq 0,02\text{mg/l}$). Οι τιμές της αλκαλικής φωσφατάσης, της GPT και της GOT του ορού, παρέμειναν αμετάβλητες.

Τα ανωτέρω μπορεί να είναι σημαντικά επί ασθενών με έλλειψη αναγωγάσης της μεθαιμοσφαιρίνης, καθώς και σε ασθενείς με έλλειψη διαφοράσης ή ανώμαλη δομή της αιμοσφαιρίνης.

Οι μελέτες χρόνιας τοξικότητας σε αρουραίους και σκυλιά δεν απεκάλυψαν οποιαδήποτε κλινικώς σημαντική δράση.

Ογκογένεση και μεταλλαξιογόνος δράση

Σε αρουραίους, μελέτη ογκογένεσης δεν αποκάλυψε την ύπαρξη σχετικού δυναμικού.

Σε in vitro και in vivo πειράματα, δεν ανευρέθη μεταλλαξιογόνο δυναμικό του μονονιτρικού-5-ισοσορβίτη.

Τοξικότητα επί της αναπαραγωγής

Έχει καταδειχθεί πως η ουσία συνδέεται με τη γέννηση νεκρών εμβρύων και νεογνικό θάνατο, σε αρουραίους που ελάμβαναν 500mg/kg βάρους/ημέρα. Δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες όσον αφορά στην αναπαραγωγή και ανάπτυξη, με τη χορήγηση δόσης 250mg/kg/ημέρα. Σε αρουραίους και κουνέλια που ελάμβαναν έως και 250mg/kg/ημέρα, δεν ανιχνεύθηκαν ανωμαλίες ως προς την ανάπτυξη ή το έμβρυο, ούτε και άλλες επιπτώσεις στην αναπαραγωγική ικανότητα των ζώων. Πάντως σε αρουραίους υπό 500mg/kg/ βάρους/ημέρα, παρατηρήθηκε μικρή αλλά στατιστικώς σημαντική αύξηση στη συχνότητα παρατεινόμενων κυήσεων και παρατεινόμενων τοκετών, γεννήσεων νεκρών εμβρύων και νεογνικών θανάτων, καθώς επίσης και μικρή αλλά στατιστικώς σημαντική μείωση στο σωματικό βάρος των νεογνών, το μέγεθος των ζώντων νεογνών και στην επιβίωση των νεογέννητων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1. Κατάλογος Εκδόχων

Lactose monohydrate, starch maize, povidone, sodium starch glycollate, mannitol, magnesium stearate.

6.2. Ασυμβατότητες

Δεν αναφέρονται.

6.3. Διάρκεια Ζωής

60 μήνες.

6.4. Ιδιαίτερες Προφυλάξεις κατά την Φύλαξη του Προϊόντος

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος $\leq 25^{\circ}\text{C}$. Διατήρηση σε χώρο ξηρό (για το υπογλώσσιο δισκίο).

6.5. Φύση και Συστατικά του Περιέκτη

Pensordil® δισκία υπογλώσσια 5mg/tab: Λευκά, στρογγυλά, τετρατομούμενα δισκία. Κουτί των 40 δισκίων (2 blister των 20 δισκίων).

Pensordil® δισκία 10mg/tab: Λευκά, στρογγυλά, διχοτομούμενα δισκία. Κουτί των 30 δισκίων (3 blister των 10 δισκίων).

6.6. Οδηγίες Χρήσης/Χειρισμού:

Καμία ειδική απαίτηση.

7. ΕΠΩΝΥΜΙΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ELPEN ΑΕ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ

Λεωφόρος Μαραθώνος 95, 19009 Πικέρμι Αττικής, Τηλ: 210 6039326-9

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pensordil® δισκία υπογλώσσια 5mg/tab: 38372/20-8-2008

Pensordil® δισκία 10mg/tab: 38376/20-8-2008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

20-8-2008 (ανανέωση)

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΕΛΕΥΤΙΑΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Pensordil® δισκία υπογλώσσια 5mg/tab: 23-11-04

Pensordil® δισκία 10mg/tab: 24-11-04