

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Monosordil® δισκία 20mg/tab.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΑΤΙΚΟ

Isosorbide-5-Mononitrate (Μονονιτρικός-5-ισοσορβίτης) 20mg.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενδείκνυται για προφύλαξη και θεραπεία της στηθάγχης. Συμπληρωματική αγωγή επί συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Το Monosordil® δεν ενδείκνυται για την αντιμετώπιση των οξέων κρίσεων στηθάγχης.

4.2. Δοσολογία και Τρόπος Χορήγησης

Η συνήθης δόση είναι 1 δισκίο Monosordil® 20mg/tab, δύο φορές την ημέρα, που μπορεί εφόσον υπάρχει ένδειξη ν' αυξηθεί μέχρι το 1 δισκίο τρεις φορές την ημέρα.

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 ½ δισκίο Monosordil® 20mg/tab δύο φορές την ημέρα για τις 2 πρώτες ημέρες και ακολούθως αύξηση της δόσης σε 1 δισκίο, δύο φορές την ημέρα για τις δύο επόμενες ημέρες.

Στη συνέχεια η αγωγή διατηρείται στην ανωτέρω δόση ή εφόσον το κρίνει αναγκαίο ο γιατρός, αυξάνεται σε 1 δισκίο τρεις φορές την ημέρα.

Μέγιστη δόση 120mg ημερησίως σε διηρημένες δόσεις, εάν απαιτείται.

Σημειώνεται ότι η αγωγή με Monosordil® 20mg/tab φυσιολογικά είναι μακρόχρονη.

Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται αμάσητα, μετά τα γεύματα, με άφθονη ποσότητα κάποιου υγρού. Εφόσον απαιτείται, το νυκτερινό δισκίο μπορεί να δοθεί λίγο προ του ύπνου. Τα δισκία έχουν χαραγή που επιτρέπει τον τεμαχισμό τους σε δύο κομμάτια, έτσι ώστε η θεραπεία να εξατομικεύεται.

4.3. Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στο φάρμακο ή στα έκδοχα του προϊόντος.

Αντενδείκνυται επίσης σε σοβαρή υπόταση με συστολική αρτηριακή πίεση 90mm 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 μυοκαρδίου με χαμηλή πίεση κοιλιακής διαστολικής πλήρωσης, γλαύκωμα κλειστής γωνίας.

Αντενδείκνυται 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 Monosordil® δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται, λόγω έλλειψης επαρκούς εμπειρίας στις καταστάσεις αυτές. Το Monosordil® δεν ενδείκνυται για την αντιμετώπιση των οξέων κρίσεων στηθάγχης.

4.4 Ιδιαίτερες Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις κατά τη Χρήση

Η ένταση και η συχνότητα της «κεφαλαλγίας εκ νιτρωδών», που ιδιαίτερα εμφανίζεται κατά την έναρξη της θεραπείας, μπορεί γενικά να ελαχιστοποιηθεί με τη χρήση χαμηλότερων αρχικών δόσεων των δισκίων Monosordil® 20mg/tab (π.χ. ½ - 1 δισκίο την ημέρα), 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 χρήση – χωρίς διακοπή – μπορεί να παρατηρηθεί κλινική ανοχή στη δράση του φαρμάκου, εκτός αν το φάρμακο χορηγείται σε μια δόση ή σε δύο δόσεις σε απόσταση 8 ωρών από αλληλών. Επίσης μπορεί να δημιουργηθεί εξάρτηση οπότε η απότομη διακοπή του φαρμάκου επιδεινώνει τη στηθάγχη.

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

Λόγω της φαρμακολογικής της δράσης (αναστολή της διάσπασης της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης, (CGMP), το sildenafil (Viagra®) ενισχύει την υποτασική δράση των νιτροδών 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 του sildenafil (Viagra®) αντενδείκνυται κατά την αγωγή με Monosordil®. 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 ΜΕΑ, διουρητικών, τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, φαινοθειαζινών ή οιοπνεύματος, μπορεί να ενισχύσει την πτωτική επί της αρτηριακής πίεσης δράση του φαρμάκου.

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

Τα νιτροδών γενικά μπορεί να επηρεάσουν τη χρωματομετρική αντίδραση των Zlatkis-Zak για την μέτρηση της χοληστερόλης του ορού και να δώσουν ψευδώς χαμηλή τιμή.

Το sildenafil (Viagra®) αυξάνει την υποτασική δράση των χορηγουμένων χρονίως και σε οξείες καταστάσεις νιτροδών, καθώς και άλλων δοτών μονοξειδίου του αζώτου (NO). Για το λόγο αυτό, η χρήση του sildenafil (Viagra®) αντενδείκνυται κατά την αγωγή με Monosordil®. Αν παρόλα αυτά ληφθεί sildenafil, η λήψη Monosordil® αντενδείκνυται για 24 ώρες μετά τη λήψη του sildenafil (Viagra®).

4.6 Κύηση και Γαλουχία

Κύηση: Κατά την κύηση το Monosordil® δεν θα πρέπει να χορηγείται, λόγω έλλειψης επαρκούς εμπειρίας στις καταστάσεις αυτές.

Γαλουχία: Κατά τη γαλουχία το Monosordil® δεν θα πρέπει να χορηγείται, λόγω έλλειψης επαρκούς εμπειρίας στις καταστάσεις αυτές.

4.7 Επίδραση στην Ικανότητα Οδήγησης και Χειρισμού Μηχανημάτων

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.

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, οπισθοστερικό 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, κρίσιμος 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 τους 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. κυανούν του μεθυλενίου (μόνο ενδοφλεβίως): έως 50ml διαλύματος 1%
3. κυανούν της τολουϊδίνης (μόνο ενδοφλεβίως): αρχικά 2-4ml ανά κιλό βάρους σώματος. Οι επόμενες χορηγήσεις είναι της τάξης των 2ml ανά κιλό βάρους σώματος.
4. χορήγηση οξυγόνου, αιμοκάθαρση.

Τηλ. Κέντρου Δηλητηριάσεων Αθήνας: 210 7793777.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC: C01DA14

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Ο μονονιτρικός-5-ισοσορβίτης χαρακτηρίζεται από τις ακόλουθες κύριες φαρμακολογικές ιδιότητες:

- άμεση 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 αντίστασης
- 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 νιτρικών.

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

Η παρατηρούμενη αύξηση της διατασιμότητας των μεγάλων αρτηριών, δυνατόν να συμβάλλει στο αντιστηθαγχικό αποτέλεσμα. Οι δράσεις των νιτρικών 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 νιτρώδη 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

Απορρόφηση και κατανομή

Η απελευθέρωση του δραστικού συστατικού από τα δισκία των 20mg παρατηρήθηκε, in vitro, εντός 5 λεπτών.

Η απορρόφηση λαμβάνει χώρα στο λεπτό έντερο και είναι σχεδόν πλήρης. Δεν παρατηρείται φαινόμενο πρώτης διόδου.

Τα μέγιστα επίπεδα στον ορό ανέρχονται σε περίπου 480ng/ml και επιτυγχάνονται μετά από 1 περίπου ώρα.

Η έναρξη δράσης, παρατηρείται μετά από 20 λεπτά, περίπου.

Ο όγκος κατανομής είναι 0,62 l/kg.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής είναι 5 ώρες.

Μεταβολισμός και απομάκρυνση

Ο μονονιτρικός-5-ισοσορβίτης απονιτρούται κυρίως στο ήπαρ προς ισοσορβίτη. Το σύνολο των μεταβολιτών του είναι φαρμακολογικώς αδρανείς. Ο μονονιτρικός-5-ισοσορβίτης αποβάλλεται δια των νεφρών ως γλυκουρονίδιο (σε ποσοστό έως και 20%) και ως ισοσορβίτης (σε ποσοστό 30%). Ο χρόνος ημιζωής ανέρχεται σε 5 ώρες, περίπου. Δεν απαιτείται προσαρμογή των δόσεων επι παρουσίας νεφρικής ανεπάρκειας ή κίρρωσης του ήπατος.

Βιοδιαθεσιμότητα

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του μονονιτρικού-5-ισοσορβίτη στη μορφή των δισκίων 20mg της ουσίας ανέρχεται σε 100% περίπου.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Οξεία τοξικότητα

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

Χρόνια και υποχρόνια τοξικότητα

Σε σκυλιά, η από του στόματος χορήγηση μονονιτρικού-5-ισοσορβίτη σε δόση 191 mg/kg βάρους την 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 νιτρωδών στον ορό δεν ήσαν ανιχνεύσιμα ($\leq 0,02$ 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 500 mg/kg βάρους/ημέρα. Δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες όσον αφορά στην αναπαραγωγή και ανάπτυξη, με τη χορήγηση δόσης 250 mg/kg/ημέρα. Σε αρουραίους και κουνέλια που ελάμβαναν έως και 250 mg/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 500 mg/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, mannitol, starch maize, povidone, magnesium stearate, sodium starch glycollate.

6.2. Ασυμβατότητες

Καμμία γνωστή.

6.3. Διάρκεια Ζωής

60 μήνες.

6.4. Ιδιαίτερες Προφυλάξεις κατά την Φύλαξη του Προϊόντος

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία χαμηλότερη των 25°C.

6.5. Φύση και Συστατικά του Περιέκτη

Κουτιά των 50 δισκίων.

Κουτιά των 100 δισκίων (10 blisters των 10 – νοσοκομειακή συσκευασία).

6.6. Οδηγίες Χρήσης/Χειρισμού

Καμμία 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

38364/08/18-12-2009

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

18-12-2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

25-11-2004