

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IMDUR®

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης (Durules) περιέχει 60 mg isosorbide-5-mononitrate.

Για τα έκδοχα, βλέπε παρ. 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Για την προφύλαξη και θεραπεία της στηθάγχης. –

Το Imdur δεν ενδείκνυται για την αντιμετώπιση των οξειών κρίσεων στηθάγχης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ένα δισκίο 60 mg Imdur χορηγούμενο άπαξ ημερησίως, το πρωί. Η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 2 δισκία Imdur ημερησίως (120 mg), χορηγούμενα άπαξ ημερησίως το πρωί. Για να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα εμφάνισης κεφαλαλγίας, η δοσολογία μπορεί να τιτλοποιηθεί, αρχίζοντας τη θεραπεία με 1/2 δισκίο Imdur την ημέρα (30 mg), για τις πρώτες 2-4 ημέρες. Τα δισκία λαμβάνονται είτε πριν, είτε μετά το φαγητό.

Τα δισκία Imdur φέρουν χαραγή και είναι διχοτομούμενα. Τα ολόκληρα ή διχοτομημένα δισκία δεν πρέπει να μασώνται ή να θρυμματίζονται και η κατάποσή τους πρέπει να γίνεται με τη βοήθεια μισού ποτηριού κάποιου υγρού.

Το Imdur δεν ενδείκνυται για την ανακούφιση από οξείες στηθαγγικές κρίσεις. Σε περίπτωση οξείας κρίσης θα πρέπει να χορηγούνται υπογλώσσια ή απορροφούμενα από το στοματικό βλεννογόνο δισκία τρινιτρογλυκερίνης.

Η μήτρα του δισκίου, μέσα στην οποία είναι ενσωματωμένη η δραστική ουσία, είναι αδιάλυτη, αποσυντίθεται όμως κατά την αποδέσμευση της δραστικής ουσίας. Η μήτρα του δισκίου μπορεί καμιά φορά, να μην αποσυντεθεί, να περάσει καθ'όλο το μήκος τον γαστρεντερικό σωλήνα και να εμφανισθεί στα κόπρανα. Το γεγονός αυτό δεν υποδηλώνει ότι το φάρμακο είχε μειωμένο αποτέλεσμα.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα συστατικά του φαρμάκου. Βαριά αναιμία, shock, μυοκαρδιοπάθεια περιοριστικού τύπου και περικαρδίτιδα, υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια, αορτική και μιτροειδική στένωση, οξύ ή πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, σοβαρή υπόταση, εγκεφαλική κάκωση, εγκεφαλική αιμορραγία, αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση και γλαύκωμα κλειστής γωνίας.

Οι ασθενείς οι οποίοι βρίσκονται σε θεραπεία με Imdur δεν θα πρέπει να λαμβάνουν

αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (π.χ. sildenafil, vardenafil, tadalafil).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ορθοστατική υπόταση.

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή αθηροσκληρήνωση των εγκεφαλικών αγγείων και υπόταση.

Σε μακροχρόνια χορήγηση χωρίς διακοπή μπορεί να παρατηρηθεί κλινική αντοχή στη δράση του φαρμάκου εκτός αν το φάρμακο χορηγείται σε μία δόση.

Άρρωστοι με λειτουργική ή οργανική υπερκινητικότητα του εντέρου δεν πρέπει να παίρνουν δισκία παρατεταμένης απορρόφησης γιατί αυτά μπορεί να μην απορροφηθούν και να αποβληθούν με τις κενώσεις.

Λόγω της φαρμακολογικής τους δράσης (αναστολή της διάσπασης της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (CGMP) οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (π.χ. sildenafil, vardenafil, tadalafil) ενισχύουν 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 των αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (π.χ. sildenafil, vardenafil, tadalafil) αντενδείκνυται κατά την αγωγή με Imdur®. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με αυτή τη δυνητικώς απειλητική για τη ζωή αλληλεπίδραση.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

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

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

Σημαντική αύξηση της αντιυπερτασικής δράσης μπορεί να παρουσιαστεί σε σύγχρονη χορήγηση Imdur και αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (π.χ. sildenafil, vardenafil, tadalafil) με αποτέλεσμα σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως συγκοπή ή έμφραγμα του μυοκαρδίου. Επομένως κατά τη θεραπεία με Imdur ίσως δεν πρέπει να συγχωρηγούνται αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5.

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 επίδραση της τροφής στην απορρόφηση του Imdur δεν είναι κλινικά σημαντική.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Imdur κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας δεν έχει τεκμηριωθεί.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Κατά την έναρξη της θεραπείας με Imdur οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν ζάλη. Συνστήνεται στους ασθενείς να διαπιστώσουν εκ των προτέρων την αντίδρασή τους στο Imdur, πριν από την οδήγηση αυτοκινήτου ή τον χειρισμό μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με τις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες και είναι δοσοεξαρτώμενες.

Κατά την έναρξη της θεραπείας μπορεί να παρουσιαστεί κεφαλαλγία που συνήθως είναι παροδική και εξαφανίζεται με τη συνεχιζόμενη θεραπεία. Περιστασιακά έχει αναφερθεί υπόταση, με συμπτώματα όπως ζάλη και ναυτία με συγκοπή σε μεμονωμένες περιπτώσεις. Τα συμπτώματα αυτά γενικά υποχωρούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Επίσης: ακράτεια ούρων και κοπράνων, επιδρώσεις, κρύος ιδρώτας, εγκεφαλική ισχαιμία και οιδήματα, ίλιγγος, απώλεια συνείδησης, μυικοί σπασμοί, αποφολιδωτική δερματίτιδα, ωχρότητα δέρματος, ταχυπαλμίες, ερυθρότητα προσώπου, οπισθοστερνικό άλγος, αδυναμία, επίσταξη στηθάγχης.

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

μεθαιμοσφαιρίνης.

Χρησιμοποιούνται οι παρακάτω ορισμοί για την συχνότητα: Πολύ συχνές (>10%), συνήθεις (1-9.9%), ασυνήθεις (0.1-0.9%), σπάνιες (0.01-0.09%) και πολύ σπάνιες (<0.01%).

Καρδιαγγειακό

Συνήθεις: Υπόταση (που μπορεί να συνοδεύεται από παράδοση ταχυκαρδία), ταχυκαρδία.

Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

Συνήθεις: κεφαλαλγία, ζάλη

Ασυνήθεις: λιποθυμία

Γαστρεντερικό

Συνήθεις: ναυτία

Ασυνήθεις: έμετος, διάρροια

Μυοσκελετικό

Πολύ σπάνιες: μυαλγία,

Δέρμα

Σπάνιες: εξάνθημα, κνησμός,

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα: Σφύζουσα κεφαλαλγία. Στα σοβαρότερα συμπτώματα περιλαμβάνονται διέγερση, έξαψη, κρίσιμος ιδρώτας, ναυτία, έμετος, ίλιγγος, συγκοπή, ταχυκαρδία και πτώση της αρτηριακής πίεσης.

Αντιμετώπιση: Πρόκληση εμέτου, χορήγηση ενεργού άνθρακα. Σε περίπτωση σοβαρής πτώσης της αρτηριακής πίεσης τοποθετείται αρχικώς ο ασθενής σε ύπτια θέση με τα πόδια ψηλά. Αν είναι αναγκαίο γίνεται ενδοφλέβια χορήγηση υγρών.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC: C01DA14

5.1 Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες

Η κύρια φαρμακολογική δράση του isosorbide-5-mononitrate, ενός δραστικού μεταβολίτη του isosorbide dinitrate, είναι η χάλαση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων, που έχει σαν αποτέλεσμα την αγγειοδιαστολή τόσο των αρτηριών, όσο και των φλεβών, με επικρατέστερη δράση αυτή επί των φλεβών. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα εξαρτάται από τη δοσολογία. Οι χαμηλές συγκεντρώσεις της ουσίας στο πλάσμα έχουν ως αποτέλεσμα τη διαστολή των φλεβών, γεγονός που οδηγεί σε περιφερική λίμναση του αίματος, μείωση της φλεβικής επαναφοράς και ελάττωση της τελοδιαστολικής πίεσης της αριστεράς κοιλίας (προφορτίο). Οι υψηλές συγκεντρώσεις της ουσίας στο πλάσμα έχουν ως αποτέλεσμα την διαστολή των αρτηριών, μειώνοντας έτσι την συστηματική αγγειακή αντίσταση και την αρτηριακή πίεση, γεγονός που οδηγεί σε μείωση του καρδιακού μεταφορτίου.

Το isosorbide-5-mononitrate μπορεί επίσης να έχει απευθείας διασταλτικό αποτέλεσμα στις στεφανιαίες αρτηρίες. Το προϊόν, μέσω ελάττωσης της τελοδιαστολικής πίεσης και όγκου, μειώνει την ενδοτοιχωματική πίεση, με αποτέλεσμα την βελτίωση της υπενδοκαρδιακής αιματικής ροής. Ως εκ τούτου, το καθαρό αποτέλεσμα από τη χορήγηση isosorbide-5-mononitrate είναι η μείωση του καρδιακού φορτίου και η βελτίωση της ισορροπίας προσφοράς/απαίτησεων σε οξυγόνο του μυοκαρδίου.

Σε ελεγχόμενες μελέτες με placebo, η χορήγηση Imdur μια φορά την ημέρα οδήγησε σε αποτελεσματικό έλεγχο της στηθάγχης, τόσο ως προς την ικανότητα άσκησης, όσο και ως προς τα συμπτώματα, καθώς επίσης και στη μείωση των σημείων της μυοκαρδιακής ισχαιμίας.

Η διάρκεια της δράσης του είναι 12 τουλάχιστον ώρες, οπότε τα επίπεδα της ουσίας στο πλάσμα είναι ίδια με εκείνα που παρατηρούνται μία περίπου ώρα μετά τη λήψη της δόσης (1300 nmol/L περίπου).

Το Imdur είναι αποτελεσματικό τόσο σαν μονοθεραπεία, όσο και όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με β-αποκλειστές και ανταγωνιστές ασβεστίου.

Κατά την επανειλημμένη χορήγηση νιτρωδών, τα κλινικά τους αποτελέσματα μπορεί να μετριαστούν, λόγω υψηλών και/ή σταθερών επιπέδων της ουσίας στο πλάσμα, γεγονός που μπορεί να αποφευχθεί διατηρώντας τη συγκέντρωση της δραστικής ουσίας στο πλάσμα σε χαμηλά επίπεδα για μια συγκεκριμένη περίοδο κατά το διάστημα που μεσολαβεί ανάμεσα σε δυο διαδοχικές λήψεις του φαρμάκου. Το Imdur χορηγούμενο άπαξ ημερησίως το πρωί, δίνει υψηλές συγκεντρώσεις της ουσίας στο πλάσμα κατά τη διάρκεια της ημέρας και χαμηλές κατά τη διάρκεια της νύχτας.

5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες

Το isosorbide-5-mononitrate απορροφάται πλήρως και δεν υπόκειται σε μεταβολισμό πρώτης διόδου από το ήπαρ, γεγονός που μειώνει τις διακυμάνσεις των συγκεντρώσεων της ουσίας στο πλάσμα τόσο από άτομο σε άτομο, όσο και στο ίδιο άτομο. Τούτο οδηγεί σε προβλέψιμα και αναπαραγώγιμα κλινικά αποτελέσματα. Η ημιπερίοδος ζωής του isosorbide-5-mononitrate ανέρχεται σε 5 περίπου ώρες. Ο όγκος κατανομής της ουσίας είναι 0,6 L/Kg, ενώ η ολική κάθαρση 115 ml/λεπτό, περίπου. Η απομάκρυνση της ουσίας γίνεται μετά από απονίτρωση και σύζευξη στο ήπαρ. Οι μεταβολίτες απομακρύνονται κυρίως μέσω των νεφρών. Μόνο το 2% περίπου της χορηγηθείσας ποσότητας απεκκρίνεται αναλλοίωτο μέσω των νεφρών.

Η επιβαρυνόμενη ηπατική ή νεφρική λειτουργία δεν επηρεάζουν σημαντικά τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του Imdur.

Το Imdur είναι ένα προϊόν παρατεταμένης αποδέσμευσης (Durules). Η απελευθέρωση της δραστικής ουσίας γίνεται σταδιακά, ανεξάρτητα από το pH, και ολοκληρώνεται μετά από 10 ώρες. Σε σύγκριση με τα απλά δισκία, η φάση απορρόφησης είναι παρατεταμένη, ενώ η διάρκεια της θεραπευτικής δράσης παρατείνεται. Ο βαθμός βιοδιαθεσιμότητας του Imdur ανέρχεται στο 90% περίπου, σε σύγκριση με τα δισκία άμεσης αποδέσμευσης. Η απορρόφηση δεν επηρεάζεται σημαντικά από την λήψη τροφής. Μετά από επανειλημμένη από του στόματος χορήγηση 60 mg ημερησίως, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (3000 nmol/L περίπου) επιτυγχάνονται μετά από 4 ώρες, περίπου. Η συγκέντρωση στο πλάσμα μειώνεται κατόπιν βαθμιαία περί τα 500 nmol/L στο τέλος του διαστήματος που μεσολαβεί ανάμεσα σε δυο διαδοχικές λήψεις του φαρμάκου (24 ώρες μετά τη λήψη του φαρμάκου). Τα δισκία διχοτομούνται.

5.3 Προκλινικά δεδομένα 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 μονινιτρικού –5-ισοσορβίτη σε δόση 191mg/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 ($\leq 0,02\text{mg/l}$). 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 μεταλλαξιγόνο δράση

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

Σε *in vitro* και *in vivo* πειράματα, δεν ανευρέθη μεταλλαξιγόνο δυναμικό του μονιτρικού -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 την ανάπτυξη, με τη χορήγηση δόσης 250 mg/kg βάρους /ημέρα. Σε αρουραίους και κουνέλια που ελάμβαναν έως και 250 mg/kg βάρους /ημέρα, δεν ανιχνεύτηκαν 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 και στατιστικώς σημαντική μείωση στο σωματικό βάρος των νεογνών και στην επιβίωση των νεογέννητων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Έκδοχα:

Πυρήνας: Sodium aluminium silicate, paraffin (special), hydroxypropyl cellulose LF, magnesium stearate (vegetable origin), silicon dioxide colloidal.

Επικάλυψη: Hydroxypropyl methylcellulose 6 CPS, polyethylene glycol 6000, titanium dioxide E 171 CI 77891, iron oxide (yellow) E 172 CI 77492, paraffin (special).

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Τρία χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Διατηρείται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (όχι άνω των 30° C).

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτιά με 28 δισκία σε blisters PVC/PVDC.

6.6 Οδηγίες Χρήσης/Χειρισμού

Δεν αναφέρονται.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca A. E.,

Θεοτοκοπούλου 4 & Αστροναυτών,
151 25 Μαρούσι

- 8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
36366 / 25-07-2008

- 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
01-10-1993

- 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**
25-08-2009