

G-DIL®
Tablets 20mg

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ
(SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

G-DIL 20 mg δισκία.
Isosorbide-5-mononitrate 20mg.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 20mg isosorbide-5-mononitrate.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές Ενδείξεις

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

Το φάρμακο δεν ενδείκνυται για την αντιμετώπιση των οξείων κρίσεων στηθάγχης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η συνήθης δόση είναι ένα δισκίο **G-DIL** 20mg, δύο φορές την ημέρα, που μπορεί εφ' όσον υπάρχει ένδειξη, να αυξηθεί μέχρι 1 δισκίο τρεις φορές την ημέρα (δηλαδή, ένα δισκίο κάθε 8 ώρες).

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 **G-DIL** 20mg δυο φορές την ημέρα για τις 2 πρώτες ημέρες και ακολούθως αύξηση της δόσης σε 1 δισκίο δυο φορές την ημέρα για τις 2 επόμενες ημέρες.

Στη συνέχεια η αγωγή διατηρείται στην ανωτέρω δόση, ή, εφόσον κρίνει αναγκαίο ο γιατρός, αυξάνεται σε 1 δισκίο 3 φορές την ημέρα.

Μέγιστη δόση 120mg ημερησίως σε διηρημένες δόσεις, αν χρειάζεται.

Σημειώνεται ότι η αγωγή με **G-DIL** 20mg φυσιολογικά είναι μακρόχρονη.

Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται αμάσητα μετά τα γεύματα, με άφθονη ποσότητα κάποιου υγρού. Εφ' όσον απαιτείται, το νυχτερινό δισκίο μπορεί να δοθεί λίγο πριν τον ύπνο. Τα δισκία έχουν χαραγή που επιτρέπει τον τεμαχισμό τους σε δύο κομμάτια, έτσι ώστε η θεραπεία να εξατομικεύεται απολύτως.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία 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 μιτροειδική στένωση, έμφραγμα του 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 άμυλο) ή νιτρικά σε οποιαδήποτε μορφή, διότι σύμφωνα με την 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 πρέπει να χρησιμοποιείται, λόγω έλλειψης επαρκούς εμπειρίας στις καταστάσεις αυτές.

Το **G-DIL** 20mg, δεν ενδείκνυται για την αντιμετώπιση των οξείων 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 δόσεων του προϊόντος στην αρχή της θεραπείας, αυξανόμενων προοδευτικά.

Μπορεί να παρατηρηθούν εξατομικευμένες αντιδράσεις, οι οποίες να παραβιάσουν την εγρήγορση του αρρώστου, π.χ. την ικανότητά του να οδηγεί ή να χειρίζεται μηχανήματα. Οι ανωτέρω αντιδράσεις 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 οινόπνευματώδη.

Σε μακροχρόνια χρήση - χωρίς διακοπή - μπορεί να παρατηρηθεί κλινική ανοχή στη δράση του φαρμάκου, εκτός αν το φάρμακο χορηγείται σε μία δόση ή σε δύο δόσεις σε απόσταση 8 ωρών μεταξύ τους. 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 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 **G-DIL** 20mg. 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 αλληλεπιδράσεων

Η ταυτόχρονη χορήγηση αντιυπερτασικών, π.χ. ανταγωνιστών του ασβεστίου ή άλλων αγγειοδιασταλτικών, β-αδρενεργικών αναστολέων, αναστολέων του ΜΕΑ, διουρητικών, τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, φαινοθειαζιδών ή οινόπνεύματος, 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 την χρωματομετρική αντίδραση των ZLTKIS-ZAK για την μέτρηση της χοληστερόλης του ορού και να δώσουν ψευδώς χαμηλή τιμή.

Η sildenafil (Viagra) αυξάνει 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 **G-DIL 20mg**.

Αν παρόλα αυτά ληφθεί sildenafil, η λήψη **G-DIL 20mg** αντενδείκνυται για 24 ώρες μετά τη λήψη της sildenafil (Viagra).

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση: το **G-DIL** δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί κατά την διάρκεια της κύησης λόγω έλλειψης επαρκούς εμπειρίας (κατηγορία C).

Γαλουχία: το **G-DIL** δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της γαλουχίας λόγω έλλειψης επαρκούς εμπειρίας.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Μπορεί να παρατηρηθούν εξατομικευμένες αντιδράσεις, οι οποίες να παραβιάσουν 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 οινόπνευματώδη.

4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες

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

Από το κυκλοφοριακό σύστημα, 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, εφιδρώσεις, κρύος ιδρώτας, εγκεφαλική ισχαιμία, περιφερικά οιδήματα.

Σε ασθενείς με έλλειψη της αναγωγάσης της μεθαιμοσφαιρίνης ως και σε 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 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:

- βιταμίνη C 1g από του στόματος ή ενδοφλεβίως (νατριούχο άλας)
- κυανού του μεθυλενίου (μόνο ενδοφλεβίως): ως 50ml διαλύματος 1%
- κυανού της τολουϊδίνης (μόνο ενδοφλεβίως): αρχικά 2-4ml ανά κιλό βάρους σώματος. Οι επόμενες χορηγήσεις είναι της τάξης των 2ml ανά κιλό βάρους σώματος
- χορήγηση οξυγόνου, αιμοκάθαρση

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες

Κωδικός ATC: C01DA14

Το isosorbite-5-mononitrate χαρακτηρίζεται από τις ακόλουθες κύριες φαρμακολογικές ιδιότητες:

- χάλαση των λείων μυικών ινών 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 ποιχωματικής 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 «winksessel»)

Η ελάττωση της τάσης του κοιλιακού τοιχώματος, οδηγεί σε μείωση του μυοκαρδιακού φορτίου, γεγονός που με τη σειρά του έχει ως αποτέλεσμα τον περιορισμό της κατανάλωσης οξυγόνου. Επιπροσθέτως, το εξωαγγειακό στοιχείο 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 αντιστηθαγικό 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 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 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 της ουσίας περίπου 0.62l/kg.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής του isosorbite-5-mononitrate ανέρχεται σε 5 ώρες.

Μεταβολισμός και απομάκρυνση

Το isosorbite-5-mononitrate απονιτρούται κυρίως στο ήπαρ προς isosorbite. Κανείς από τους μεταβολίτες δεν είναι δραστικός. Απομακρύνεται μέσω των νεφρών ως γλυκουρονίδιο (σε ποσοστό ως και 20%) και ως isosorbite (σε ποσοστό 30%). Ο χρόνος ημιζωής του isosorbite-5-mononitrate ανέρχεται σε 5 ώρες περίπου. Δεν απαιτείται προσαρμογή των δόσεων επί παρουσίας νεφρικής ανεπάρκειας ή κίρρωσης του ήπατος.

Βιοδιαθεσιμότητα

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του isosorbite-5-mononitrate στη μορφή των δισκίων 20mg ανέρχεται σε 100% περίπου.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Οξεία τοξικότητα

LD₅₀ στο θηλυκό ποντίκι: >500mg/kg ενδοπεριτοναϊκώς και >1000mg/kg από του στόματος.

LD₅₀ στο αρσενικό ποντίκι: >500mg/kg ενδοπεριτοναϊκώς και >1000mg/kg από του στόματος.

LD₅₀ στον θηλυκό αρουραίο: >500mg/kg ενδοπεριτοναϊκώς και >1000mg/kg από του στόματος.

LD₅₀ στον αρσενικό αρουραίο: >500mg/kg ενδοπεριτοναϊκώς και >1000mg/kg από του στόματος.

Χρόνια και υποχρόνια τοξικότητα

Σε σκυλιά, η από του στόματος χορήγηση isosorbite-5-mononitrate 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 ήταν ανιχνεύσιμα (0,02mg/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 μεταλλαξιόγonos δράση

Σε αρουραίους, μελέτη ογκογένεσης δεν απεκάλυψε την ύπαρξη σχετικού δυναμικού. Σε in vitro και in vivo πειράματα, δεν βρέθηκε μεταλλαξιόγonos δυναμικό του isosorbite-5-mononitrate.

Τοξικότητα επί της αναπαραγωγής

Έχει καταδειχθεί πως η ουσία συνδέεται με τη γέννηση νεκρών εμβρύων και νεογνικό θάνατο, σε αρουραίους που λάμβαναν 500mg/kg βάρους/ημέρα. Δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες όσον αφορά στην αναπαραγωγή και ανάπτυξη, με τη χορήγηση δόσης 250mg/kg βάρους/ημέρα. Σε αρουραίους και κουνέλια που λάμβαναν ως και 250mg/kg βάρους/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 στη επιβίωση των νεογέννητων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

Λακτόζη, άμυλο αραβοσίτου, κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, πολυβιδόνη, πυριτίου διοξειδίο κολλοειδές, ασβέστιο φωσφορικό όξινο διϋδρικό & μαγνήσιο στεατικό.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες.

6.4 Ειδικές προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος

Διατηρείται σε θερμοκρασία κάτω των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτιά των 50 δισκίων σε αεροστεγή συσκευασία [5 blisters (αλουμινίου/PVC) των 10 δισκίων].

6.6 Οδηγίες για χρήση / χειρισμό

Δεν υπάρχουν ειδικές απαιτήσεις.

7. Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

GAP S.A.

Αγησιλάου 46

Άγιος Δημήτριος, 173 41

Αθήνα

Τηλ. 2109310980-4

Fax: 2109338759

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: 8444/24-2-2003

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ/ΤΕΛΕΥΤΙΑΣ
ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: 13-11-95/12-9-2003**

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 9/2003