

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

МОЛСИДОМИН WZF 2 mg таблетки
MOLSIDOMIN WZF 2 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 2 mg молсидомин (molsidomine).

Помощни вещества с известно действие: лактоза монохидрат, захароза, Сънсет жълто (E110).
Всяка таблетка съдържа 50 mg лактоза монохидрат, 50 mg захароза, 0,1 mg Сънсет жълто (E110).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Таблетките са светлооранжеви, кръгли, двустранно плоски с коса периферия, с делителна черта от едната страна, което позволява разделянето им на две части.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

За профилактика и лечение на симптоми на ангина пекторис.
Коронарна недостатъчност.
Подобрене на толеранса към усилия при исхемична болест на сърцето.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата и интервалите на прием на продукта трябва да се уточняват индивидуално, в зависимост от тежестта на заболяването, индивидуалната реакция на пациента и неговата двигателна активност.

В случаи на спонтанна ангина пекторис последната препоръчана доза от молсидомин трябва да се приема преди сън.

Ако се налага увеличение на дозата, то трябва да стане постепенно, за да се избегне упоритото главоболие, което се наблюдава при някои пациенти.

Дозата обикновено е 1 mg до 2 mg 3-4 пъти дневно (3 mg до 8 mg от молсидомин на ден).
Ако е необходимо дозата може да се увеличи до 4 mg 3-4 пъти дневно (12 mg до 16 mg от молсидомин на ден).

При пациенти с чернодробна и (или) бъбречна недостатъчност: виж точка 4.4.

Начин на приложение

За перорална употреба.

Продуктът може да се приема преди, по време на или след хранене.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20040225
Разрешение №	67533 31-01-2024
BG/MA/MP -	
Одобрение №	



4.3. Противопоказания

Свърхчувствителност към молсидомин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Остра циркулаторна недостатъчност (напр. шок, остър инфаркт на миокарда, остра левокамерна недостатъчност с ниско пълнещо налягане, редуцирано левокамерно пълнещо налягане).

Тежка артериална хипотония.

Бременност, главно в първия триместър.

Кърмене.

Едновременната употреба на молсидомин и продукти за еректилна дисфункция, съдържащи инхибитори на тип 5 фосфодиестераза (PDE5) като силденафил, тадалафил или варденафил хидрохлорид, е противопоказана, поради риск от значително повишаване на хипотензивния ефект, напр. водещо до синкоп или инфаркт на миокарда.

Едновременната употреба на донори на азотен окис под всякаква форма с разтворими стимулатори на гуанилатциклаза е противопоказано, поради повишен риск от хипотония (вж. точки 4.4 и 4.5).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Нормално молсидомин не причинява значимо понижаване на артериалното налягане, но при пациенти с хипотония, пациенти в старческа възраст, особено с хиповолемия и (или) получаващи други вазодилататори трябва да се проявява повишено внимание.

Обърнете специално внимание на Молсидомин WZF:

- При пациенти с хипертрофична обструктивна кардиомиопатия, констриктивен перикардит и сърдечна тампонада.
- При пациенти с аортна и/или митрална стеноза.

Пациентите с повишен риск от хипотензивни реакции трябва да бъдат стриктно наблюдавани и може да изискват индивидуално адаптиране на дозата (вж. точка 4.8).

При остра фаза на миокарден инфаркт, молсидомин трябва да се прилага след стабилизиране на кръвообращението, под строго медицинско наблюдение и при продължително мониториране на циркулацията.

Молсидомин не е подходящ за лечение на остра атака от стенокардия.

При пациенти с чернодробна недостатъчност е препоръчително лечението да започне с по-ниска доза и да се повишава постепенно до постигане на желания терапевтичен ефект. Това се отнася особено за пациенти с чернодробна недостатъчност, приемащи вазодилататори, като при тях се препоръчва терапията с молсидомин да започне с ниска доза, например 1 mg два пъти дневно.

Принципно не се препоръчва модификация в дозировката на молсидомин при пациенти с ренална дисфункция, въпреки това, тъй като 90-95% от молсидомин се елиминира през



бъбреците, може да се обмисли понижаване на дозата или увеличаване на интервала между приемите, като се вземе предвид и индивидуалната реакция на пациента към лекарството.

Едновременното приложение на молсидомин и инхибитори на фосфодиестераза тип 5 (PDE5) е противопоказано, защото съществува риск от значително и бързо понижаване на артериалното налягане със загуба на съзнание и колапс.

Инхибитори на фосфодиестераза тип 5 (PD5) не трябва да се изписват на пациент, който приема молсидомин. Преди предписването на молсидомин лекарят трябва да посъветва пациента да не приема инхибитори на фосфодиестераза тип 5 (PD5) и молсидомин едновременно и да го информира, че молсидомин не бива да се приема минимум 24 часа след силденафил, или варденафил и минимум 48 часа след приема на тадалафил (вж. точка 4.3). Поради наличието на лактоза, пациенти с редки наследствени проблеми на галактозен интолеранс, тотален лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Поради съдържанието на захароза продуктът не бива да се използва при пациенти с редки наследствени заболявания, като фруктозна непоносимост, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазна недостатъчност.

Молсидомин WZF съдържа азобагрилото Сънсет жълто (E110) - може да предизвика алергична реакция.

4.5. Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие

Молсидомин засилва действието на съдоразширяващите средства.

Хипотензивният ефект на други лекарствени продукти (напр. вазодилататори като нитрати, бета-блокери, блокери на калциевите канали и други антихипертензивни средства) и алкохол могат да бъдат потенцирани.

Едновременната употреба на молсидомин и PDE5 инхибитори е противопоказана поради риск от значителен спад на кръвното налягане (вж. точка 4.3).

Едновременната употреба на молсидомин и разтворима гуанилатциклаза (sGC), която е рецептор на азотен окис, е противопоказана, тъй като тази комбинация може да доведе до повишен риск от хипотония (вж. точка 4.3).

Показано е, че едновременното приложение на молсидомин и илопрост може да доведе до значително инхибиране на агрегирането на тромбоцитите. Тъй като клиничната значимост на това взаимодействие не е достатъчно позната, при такива пациенти тромбоцитната агрегация и кръвната картина трябва да бъдат изследвани.

Ерготови алкалоиди:

Може да има фармакодинамично взаимодействие между донори на азотния окис и ерготови алкалоиди, което може да причини ефект на конфликт между продуктите. Едновременното прилагане на донори на азотен окис и ерготови алкалоиди трябва да се избягва.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

При проучвания върху животни не са доказани тератогенни ефекти на молсидомин.

Добре контролирано, адекватно проучване при хора не е проведено.

Поради това употребата при бременни жени, особено в първия триместър е противопоказана.



Кърмене

Молсидомин преминава в майчиното мляко. Поради недостатъчните данни за безопасността на молсидомин за кърмачето, лекарственият продукт не трябва да се прилага при кърмене. (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Няма данни за ефекта на молсидомин върху фертилитета при хора. Проучванията при животни не показват отрицателен ефект върху фертилитета. Вижте точка 5.3.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Като цяло, продуктът не влияе върху способността за шофиране и работа с машини. Все пак някои странични реакции (напр. замайване) могат да нарушат способността за концентрация и реагиране и следователно да създадат риск при ситуации, където тези умения са особено важни (напр. работа с машини или шофиране).

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са определени според честотата на възникване, съгласно следната класификация: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на кръвта и лимфната система

С неизвестна честота: тромбоцитопения.

Нарушения на имунната система:

Редки: реакции на свръхчувствителност (кожни реакции, бронхоспазм)

Много редки: анафилактичен шок.

Нарушения на нервната система:

Чести: гавоболие (явява се обикновено при започване на лечението и обикновено отминава при по-нататъшно лечение. Индивидуално адаптиране на дозата може да редуцира или премахне тази странична реакция.

Редки: замайване.

Съдови нарушения:

Редки: понижаване на артериалното налягане, постурална хипотония – тежка симптоматична хипотония (напр. с циркулаторен колапс и шок). Кръвното налягане при покой обикновено се понижава от молсидомин; 1 до 10% от пациентите претърпяват нежелан спад на кръвното налягане (напр. замайване) и това може да наложи намаляване на дозата или прекратяване на лечението с молсидомин.

Стомашно-чревни нарушения:

Редки: гадене.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Редки: зачервяване на лицето, алергични кожни реакции (кожен обрив).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8



1303 София
Тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Симптоми

Основните симптоми на предозиране, в зависимост от степента на интоксикация са хипотония, брадикардия, астения, замаяване, сънливост, колапс и шок.

Лечение

Ако от приема не е изминал един час може да се обсъди стомашна промивка. Освен това трябва да се проведе симптоматично лечение. В леки случаи е достатъчно пациентът да се постави в легнало положение с повдигнати нагоре крака. Следните мерки трябва да се вземат при по-интензивни симптоми: интравенозно вливане на течности (капково вливане на изотоничен разтвор на натриев хлорид) за компенсиране на вазодилатацията. Жизнените показатели трябва да бъдат проследявани в интензивно отделение, трябва да се предприеме заместване на обема и да се приложат кардиостимулиращи средства (допамин, добутамин, норадреналин), в случай на брадикардия трябва да се приложи атропин. Използването на адреналин и продукти със сходен ефект е противопоказано.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

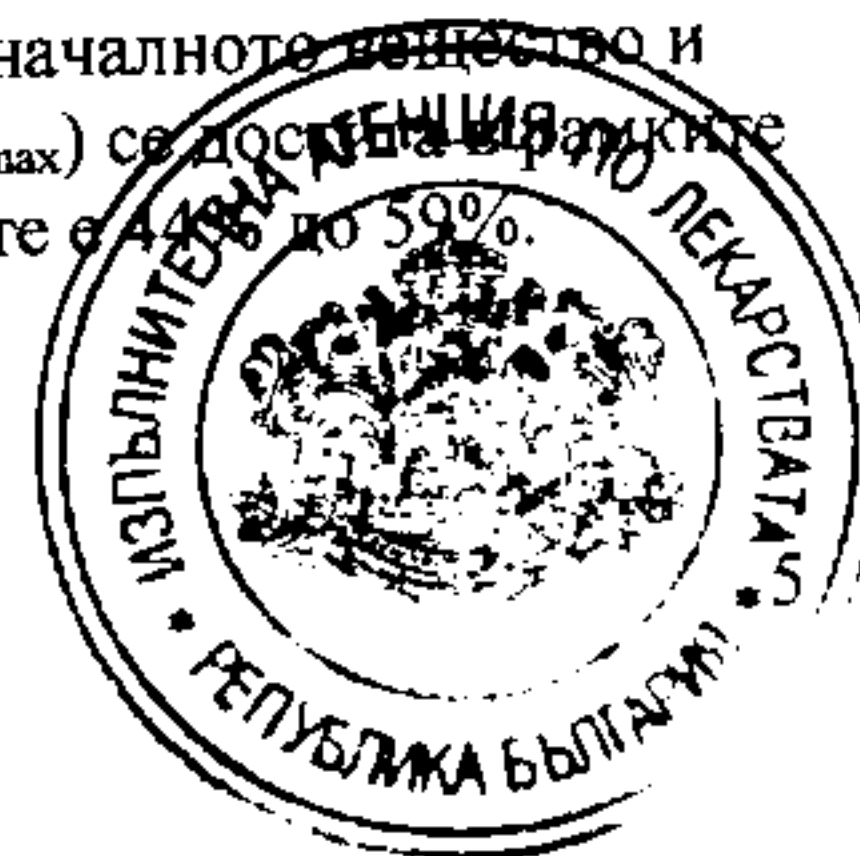
Фармакотерапевтична група: вазодилататори, използвани при сърдечни заболявания
АТС код: C01DX12

Молсидомин има съдоразширяващ и антиангинален ефект, действайки директно при освобождаване на азотен окис (NO) от неговия чернодробен метаболит (SIN-1), имитирайки физиологичното действие на произлизащия от ендотела релаксиращ фактор (EDRF), който разширява гладката мускулатура на съдовете и инхибира функцията на тромбоцитите. Активният метаболит на молсидомин е линсидомин (SIN 1A), който намалява тонуса на гладката мускулатура на съдовете и има антиагрегантни свойства. Релаксацията на гладката мускулатура на съдовете води до увеличаване капацитета на екстракапилярните венули, което повишава капацитета на венозното легло и намалява венозното връщане и отгук намалява налягането в двата вентрикула. Това намалява коронарната работа и подобрява хемодинамичните условия на коронарната циркулация. Дилатацията на артериалните съдове води до намаляване на периферното съдово съпротивление със съответстващо намаляване на коронарната работа и интравентрикуларното налягане, с понижаване на миокардната кислородна консумация. Още повече приложението на молсидомин премахва спазмите на коронарните артерии и разширението на големите клонове на тези съдове. Антиагрегантната активност на молсидомин е клинично значима при лечението на исхемична болест на сърцето. За разлика от нитратите молсидомин не предизвиква тахифилаксия.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Молсидомин като пролекарство е прекурсор за образуването на азотен окис (NO). Фармакокинетиката на Молсидомин се характеризира с бърза абсорбция и хидролиза, водеща до бързо установяване на максимална системна концентрация на първоначалното вещество и неговият активен метаболит SIN-1. Пикът на плазмена концентрация (t_{max}) се достига в рамките на 1 до 2 часа. Бионаличността при перорално приложение на таблетките е 44% до 50%.



Разпределение

Степента на свързване на първоначалната субстанция към протеините е много ниска (3% до 11%) и обемът на разпределение (V_d) съответства на теглото на организма.

Биотрансформация

Като лекарство, молсидомин дава първата степен на образуване на азотен окис (NO). Последващият метаболизъм, водещ до освобождаване на NO и формиране на поляризирани метаболити е бърз. Молсидомин се метаболизира в черния дроб до активен метаболит сиднонимин 1 (SIN-1), който впоследствие се трансформира по неензимен път до N-нитрозо-N-морфолиноамино-ацетонитрил (SIN 1A) – линсидомин.

Елиминиране

Молсидомин първоначално се елиминира чрез урината (90 - 95%, включително 2% в непроменен вид) и чрез фекалиите (3 - 4%). Общият клирънс е 40 - 80 l/час и за SIN - 1 е 170 l/час. Полуживотът на SIN-1 е 2 до 3 часа за таблетки с контролирано освобождаване. Полуживотът на молсидомин е 1,6 часа, но е удължен при тежка чернодробна недостатъчност, напр. при цироза е около 13,1 за час. Полуживотът на метаболита линсидомин е 1 до 3 часа и, сходно с молсидомин, е удължен при тежка чернодробна недостатъчност, конгестивна сърдечна недостатъчност и при стари хора (до около 7,5 часа). Активното вещество не се акумулира в организма.

Специални групи пациенти

Проучвания при млади и по-стари доброволци показват, че ефектът на first-pass се редуцира и $t_{1/2}$ се удължава с увеличаване на възрастта, което води до увеличаване на площта под кривата (AUC) за молсидомин и SIN-1. Сходни промени се наблюдават при пациенти с чернодробни заболявания и конгестивна сърдечна недостатъчност. Тези промени са значително по-малко изразени при пациенти с исхемична болест на сърцето. Също така клирънсът при пациенти с чернодробни нарушения е по-лош. Обратно, фармакокинетиката на молсидомин не се променя различимо при увредена бъбречна функция. Като цяло, като се вземе предвид широкият диапазон на терапевтичната доза, клиничният опит показва, че не са необходими модификации на дозата.

Проучвания с еднократни дози (1 mg, 2 mg и 4 mg) потвърждават линейна фармакокинетика. Проучвания с повтарящи се дози при здрави доброволци (2 mg 3 пъти дневно за 7 дни) и при пациенти с исхемична болест на сърцето (4 mg четири пъти дневно за 4 седмици) не показват акумулиране на лекарството.

Линейна зависимост от дозата: ефектът, свързан с редуцирана плазмена концентрация е по-голям отколкото ефектът, асоцииран с повишаване на плазмената концентрация. Това може би се дължи отчасти на метаболитното забавяне на формирането на NO от SIN-1. Следователно ефектът на молсидомин продължава по-дълго, отколкото би трябвало да се очаква въз основа на елиминационният полуживот.

Фармакокинетиката на молсидомин поддържа препоръчителната доза при пациенти със стенокардия.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

Проучванията за остра токсичност са проведени чрез прилагане на молсидомин по интраперитонеален и интрагастрален път при дози от 1, 10, 100 mg/kg телесно тегло, което е показало идентична остра токсичност при мишки и плъхове. LD_{50} е установена съответно 1020 и 1040 mg/kg телесно тегло, и след интрагастрално прилагане при мишки е около 30% по-голяма ($LD_{50} = 1350$ mg/kg телесно тегло). При плъхове LD_{50} след интрагастрално прилагане надвишава 1500 mg/kg телесно тегло.



Независимо от пътя на прилагане (i.v., i.p., s.c., i.m. или p.o.), LD₅₀ е 700 до 930 mg за килограм телесно тегло при мишки, 760 до 1400 mg за килограм телесно тегло при плъхове и 400 mg за килограм телесно тегло при зайци.

Предвид на терапевтичната доза (около 0,1 mg за килограм телесно тегло или 2 mg три пъти дневно), острата токсичност на молсидомин е много ниска.

Хронична токсичност

Продължителното прилагане на дневни дози от 40 mg за килограм телесно тегло при плъхове за 6 месеца, 10 mg за килограм телесно тегло при кучета за 12 месеца и 16 mg за килограм телесно тегло при маймуни за 12 месеца не е довело до специфично органно увреждане. В слезката е установен увеличен резерв на кръв, потвърждаващ ефекта на молсидомин, водещ до увеличение на капацитета на венозната система.

Карциногенност

В проучвания за карциногенност при мишки и плъхове, наличието на тумори общо и в отделните органи е било по-високо по време на прилагане на молсидомин, отколкото при нетретирани контроли. Само при плъхове, молсидомин индуцира тумор в етмотурбиналната област на носа при прилагане почти през целия живот (16 до 22 mg за kg /ден) в храната. Продължителният опит в клиничната употреба на продукта предполага, че тези находки са видово специфични за плъхове и не представляват карциногенен риск за хората.

Репродуктивна токсичност

Проучвания при плъхове не показват увреждане на фертилитета при дози до 12 mg за килограм. Проучванията за тератогенност при плъхове и мишки не дават доказателство за тератогенен ефект на молсидомин. Не са наблюдавани ембриотоксични ефекти при плъхове и мишки при най-високите изследвани дози. (до 150 mg/kg при мишки и 200 mg/kg при плъхове). При зайци са съобщавани малформации на скелета на крайниците при токсични дози за майката (по-високи от 15 mg/kg).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат, захароза, картофено нишесте, оранжев лак Е 110, колидон 25, магнезиев стеарат.

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия на съхранение

Съхранявайте при температура под 25°C. Съхранявайте блистерите в картонената опаковка, за да предпазите от светлина.

6.5. Съдържание на опаковката

30 таблетки в Al/PVC блистер в картонена опаковка.



6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неприложимо.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański, Полша

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен № 20040225

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО

Дата на първо разрешаване: 14.05.2004
Дата на последно подновяване: 28.02.2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

