CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MOLSIDOMINA WZF, 2 mg, tabletki
MOLSIDOMINA WZF, 4 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 2 mg lub 4 mg molsydominy (*Molsidominum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Molsidomina WZF, 2 mg, tabletki: laktoza jednowodna, sacharoza, żółcień pomarańczowa, lak (E 110);
Każda tabletka zawiera 50 mg laktozy jednowodnej, 50 mg sacharozy, 0,05 mg żółcieni pomarańczowej, laku.

Molsidomina WZF, 4 mg, tabletki: laktoza jednowodna, sacharoza, czerwień koszenilowa, lak (E 124).
Każda tabletka zawiera 50 mg laktozy jednowodnej, 50 mg sacharozy, 0,05 mg czerwieni koszenilowej, laku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Molsidomina WZF 2 mg: tabletki niejednolitej barwy jasnopomarańczowej, okrągłe, obustronnie płaskie, ze ściętymi krawędziami i rowkiem po jednej stronie, ułatwiającym podział na równe dawki.

Molsidomina WZF 4 mg: tabletki niejednolitej barwy różowej, okrągłe, obustronnie płaskie, ze ściętymi krawędziami i rowkiem po jednej stronie, ułatwiającym podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie i leczenie objawów dławicy piersiowej
Niewydolność wieńcowa
Poprawa tolerancji wysiłku u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkę oraz godziny podawania produktu Molsidomina WZF należy dostosować indywidualnie, w zależności od stopnia nasilenia choroby oraz rytmu aktywności pacjenta.
W przypadku dławicy piersiowej samoistnej, ostatnią należną dawkę molsydominy najlepiej przyjmować przed zaśnięciem.
Jeżeli zachodzi konieczność zwiększenia dawki produktu, należy ją zwiększać stopniowo, aby uniknąć uporczywych bólów głowy, występujących u niektórych pacjentów.
Produkt można przyjmować przed posiłkami, w czasie posiłków lub po posiłkach.

Zwykle 1 do 2 mg 3 lub 4 razy na dobę (3 do 8 mg molsydominy na dobę). W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 4 mg 3 lub 4 razy na dobę (12 do 16 mg molsydominy na dobę).

Pacjenci z niewydolnością wątroby i (lub) nerek: patrz punkt 4.4.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Ostra niewydolność krążenia (tj. wstrząs, ostra faza zawału mięśnia sercowego z niskim ciśnieniem wypełniania komory, niewydolność lewokomorowa związana z niskim ciśnieniem wypełniania)
- Znacznego stopnia niedociśnienie tętnicze
- Ciąża, szczególnie pierwszy trymestr
- Okres karmienia piersią
- Jednoczesne przyjmowanie molsydominy i produktów na zaburzenia erekcji zawierających inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5), takich jak syldenafil, tadalafil lub wardenafilu chlorowodorek, jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko znacznego nasilenia działania hipotensyjnego, np. prowadzącego do omdleń lub zawału mięśnia sercowego.
- Jednoczesne stosowanie leków uwalniających tlenek azotu w jakiejkolwiek postaci ze stymulatorami rozpuszczalnej cyklazy guanylowej jest przeciwwskazane, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Molsydomina nie powoduje zwykle znaczniejszego zmniejszenia ciśnienia tętniczego, jednak u pacjentów z niedociśnieniem i pacjentów w podeszłym wieku, zwłaszcza ze zmniejszoną objętością płynów krążących i (lub) leczonych innymi lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne, konieczne jest zachowanie ostrożności.
Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia niedociśnienia powinni być ściśle monitorowani i mogą wymagać indywidualnego dostosowania dawki (patrz punkt 4.8).

Stosując produkt Molsidomina WZF należy zachować szczególną ostrożność:
- u pacjentów z kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu, zaciskającym zapaleniem osierdzia i tamponadą serca;
- u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej i (lub) mitralnej.

W ostrej fazie zawału mięśnia sercowego molsydominę należy podawać wyłącznie po ustabilizowaniu krążenia, pod ścisłym nadzorem lekarza i w warunkach stałego monitorowania krążenia.

Molsydomina nie jest odpowiednia do leczenia ostrego napadu dławicy piersiowej.

U pacjentów z niewydolnością wątroby wskazane jest rozpoczęcie leczenia od mniejszej dawki i stopniowe zwiększanie, aż do uzyskania zamierzonego efektu terapeutycznego. Dotyczy to zwłaszcza osób z niewydolnością wątroby stosujących leki rozszerzające naczynia krwionośne, u których zaleca się rozpoczynanie leczenia molsydominą od małej dawki, tj. 1 mg 2 razy na dobę.

Zasadniczo, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie zaleca się modyfikacji dawkowania molsydominy ponieważ 90 do 95% metabolitów molsydominy jest wydalane przez nerki, można rozważyć zmniejszenie dawki lub zwiększenie przerw pomiędzy kolejnymi dawkami, biorąc pod uwagę indywidualną reakcję pacjenta na produkt.

Jednoczesne stosowanie molsydominy i inhibitorów PDE5 jest przeciwwskazane, ponieważ istnieje ryzyko wystąpienia znacznego i nagłego zmniejszenia ciśnienia tętniczego z omdleniem i zapaścią. Nie należy przepisywać inhibitorów PDE5 pacjentowi, który stosuje molsydominę. Przed zaleceniem stosowania molsydominy, lekarz powinien pouczyć pacjenta, aby nie przyjmować jednocześnie

inhibitorów PDE5 i molsydominy oraz nie stosować molsydominy przez minimum 24 godziny po zastosowaniu syldenafilu lub wardenafilu oraz co najmniej 48 godzin po zastosowaniu tadalafilu (patrz punkt 4.3).

Molsidomina WZF 2 mg, Molsidomina WZF 4 mg
Ze względu na zawartość laktozy, produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.
Ze względu na zawartość sacharozy, pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Molsidomina WZF, 2 mg zawiera żółcień pomarańczową, lak (E 110), dlatego produkt może powodować reakcje alergiczne.
Produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu".

Molsidomina WZF, 4 mg zawiera czerwień koszenilową, lak (E 124), dlatego produkt może powodować reakcje alergiczne.
Produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Działanie hipotensyjne innych produktów leczniczych (np. leków rozszerzających naczynia krwionośne, takich jak azotany, leki beta-adrenolityczne, antagoniści wapnia, inne leki przeciwnadciśnieniowe) oraz alkoholu może ulec nasileniu.

Wykazano, że po jednoczesnym zastosowaniu molsydominy i iloprostu może dojść do znacznego zahamowania agregacji płytek krwi. Ponieważ znaczenie kliniczne tej interakcji nie zostało w pełni poznane, u pacjentów którzy stosują terapię z użyciem iloprostu i molsydominy należy wykonywać badania oceniające obraz krwi oraz agregację płytek krwi.

Alkaloidy sporyszu
Może wystąpić interakcja farmakodynamiczna pomiędzy lekami uwalniającymi tlenek azotu a alkaloidami sporyszu, co może prowadzić do antagonistycznego oddziaływania pomiędzy produktami. Należy unikać jednoczesnego podawania leków uwalniających tlenek azotu i alkaloidów sporyszu.

Jednoczesne stosowanie molsydominy i inhibitorów PDE5 ze względu na ryzyko znacznego zmniejszenia ciśnienia tętniczego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Jednoczesne stosowanie molsydominy i stymulatorów rozpuszczalnej cyklazy guanylowej (sGC), receptora tlenku azotu, jest przeciwwskazane, ponieważ takie skojarzenie może zwiększać ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.3).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
W badaniach na zwierzętach nie wykazano, aby molsydomina działała teratogennie. Nie przeprowadzono jednak odpowiednio liczebnych, dobrze kontrolowanych badań u ludzi. Stosowanie molsydominy u kobiet w ciąży, szczególnie w pierwszym trymestrze, jest przeciwwskazane.

Karmienie piersią
Molsydomina przenika do mleka kobiecego. Ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania molsydominy u niemowląt karmionych piersią, stosowanie molsydominy przez kobiety karmiące piersią jest przeciwwskazane.

Płodność
Brak danych dotyczących wpływu molsydominy na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały negatywnego wpływu na płodność. Patrz punkt 5.3.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Niektóre działania niepożądane (np. zawroty głowy) mogą upośledzać zdolność pacjenta do koncentracji i reagowania, stwarzając ryzyko w sytuacjach, w których zdolności te są szczególnie ważne (np. obsługiwanie maszyn lub prowadzenie pojazdów).

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane są uszeregowane według częstości występowania w następujący sposób: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do <1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do <1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Częstość nieznana: trombocytopenia.

Zaburzenia układu immunologicznego
Rzadko: reakcje nadwrażliwości (np. reakcje skórne, skurcz oskrzeli).
Bardzo rzadko: wstrząs anafilaktyczny.

Zaburzenia układu nerwowego
Często: bóle głowy (występujące na początku leczenia i zwykle przemijające w trakcie jego trwania). Bóle głowy można zmniejszyć, a nawet wyeliminować poprzez dostosowanie dawki indywidualnie dla pacjenta.
Rzadko: zawroty głowy.

Zaburzenia naczyniowe
Rzadko: ciężkie objawowe niedociśnienie (np. zapaść krążeniowa i wstrząs). Spoczynkowe ciśnienie krwi jest zwykle obniżane przez molsydominę; u 1 do 10% leczonych pacjentów niepożądane zmniejszenie ciśnienia krwi (np. zawroty głowy) może wymagać zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia molsydominą.
Częstość nieznana: obniżenie ciśnienia tętniczego, hipotonia ortostatyczna.

Zaburzenia żołądka i jelit
Rzadko: nudności.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Rzadko: alergiczne reakcje skórne.
Częstość nieznana: zaczerwienienie twarzy, wysypki skórne.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:
Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Głównymi objawami, w zależności od stopnia przedawkowania są: niedociśnienie, bradykardia, osłabienie, zawroty głowy, senność, zapaść i wstrząs.

Leczenie
Jeśli od zażycia wielokrotności zwykłej dawki jednorazowej nie upłynęła więcej niż jedna godzina, można rozważyć płukanie żołądka.
Poza tym należy wdrożyć leczenie objawowe. W lekkich przypadkach wystarczające może być ułożenie pacjenta z uniesionymi kończynami dolnymi.
W przypadku nasilenia objawów konieczne może być np. dożylne podanie płynów (np. podanie dożylne wlewem kroplowym roztworu soli fizjologicznej) w celu wypełnienia łożyska naczyniowego. Należy kontrolować czynności życiowe na oddziale intensywnej terapii, podać leki pobudzające serce (dopaminę, dobutaminę, noradrenalinę), atropinę w przypadku bradykardii.

Stosowanie adrenaliny i produktów o podobnym działaniu jest przeciwwskazane.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki rozszerzające naczynia stosowane w chorobach serca.
Kod ATC: C01DX12

Molsydomina jest pochodną sydnoniminy.

Molsydomina ma działanie rozszerzające naczynia krwionośne i przeciwdławicowe, działając bezpośrednio poprzez uwalnianie tlenku azotu (NO) z aktywnego metabolitu wątrobowego SIN-1 i naśladując fizjologiczne działanie śródbłonkowego czynnika rozkurczowego (EDRF), który rozszerza mięśnie gładkie naczyń i hamuje czynność płytek krwi.

Jako farmakologiczny donor NO molsydomina działa przeciwko patologicznemu niedoborowi NO w stwardniałych tętnicach wieńcowych, rozszerza nasierdziowe naczynia wieńcowe i poprawia dotlenienie mięśnia sercowego.

Rozkurcz mięśni gładkich powoduje m.in. zwiększenie pojemności żył pozawłośniczkowych, przez co zwiększa się pojemność łożyska żylnego i zmniejsza powrót żylny, co prowadzi do zmniejszenia ciśnienia napełniania obu komór. To z kolei zmniejsza pracę serca i poprawia warunki hemodynamiczne w krążeniu wieńcowym. Rozszerzenie naczyń tętniczych powoduje zmniejszenie oporu obwodowego, prowadzące do bezpośredniego zmniejszenia pracy serca i ciśnienia wewnątrzkomorowego ze spadkiem zapotrzebowania tlenowego serca. Znosi ponadto skurcz tętnic wieńcowych i rozszerza duże gałęzie tych tętnic. Działanie antyagregacyjne molsydominy ma znaczenie kliniczne w leczeniu choroby niedokrwiennej serca.

Aktywnym metabolitem molsydominy jest linsydomina (SIN 1A) - związek zmniejszający napięcie mięśni gładkich naczyń oraz działający antyagregacyjnie.

Do uwalniania NO z SIN-1 dochodzi także w płytkach krwi, Wynikiem takiego działania jest odwracalne zahamowanie podstawowej czynności płytek krwi (adhezja, wydzielanie i agregacja). W wyniku spontanicznego nieenzymatycznego uwolnienia NO z SIN-1 w przypadku molsydominy nie dochodzi do rozwoju żadnej tolerancji farmakologicznej.
W odróżnieniu od azotanów, molsydomina nie powoduje tachyfilaksji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Molsydomina po podaniu doustnym wchłania się z przewodu pokarmowego w około 90%. Początek działania ujawnia się po około 20 minutach od podania, natomiast czas działania po podaniu pojedynczej dawki wynosi 4 do 6 godzin. Maksymalne stężenie we krwi osiąga po około 30 do 60 minutach.
Biodostępność wynosi około 65% a wiązanie z białkami osocza 11%. Molsydomina jest metabolizowana w wątrobie na drodze enzymatycznej do aktywnego metabolitu - sydnoniminy 1 (SIN-1), która następnie jest przekształcana na drodze nieenzymatycznej do N-nitrozo-N-morfolinoamino-acetonitrylu (SIN 1A) - linsydominy.
Molsydomina przenika do mleka kobiecego (patrz punkt 4.6).
Molsydomina wydala się przede wszystkim z moczem (90 - 95%, w tym około 2% w postaci niezmienionej) i z kałem (3-4%). Całkowity klirens wynosi 40 - 80 l/godz, a SIN-1 wynosi 170 l/godz. Okres półtrwania molsydominy wynosi 1,6 godz, a w przypadku ciężkiej niewydolności wątroby ulega wydłużeniu, np. w marskości wątroby wynosi około 13,1 godz. Okres półtrwania metabolitu - linsydominy wynosi 1 do 2 godz i podobnie jak w przypadku molsydominy, ulega wydłużeniu w ciężkiej niewydolności wątroby (do około 7,5 godz). Lek nie kumuluje się w organizmie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra
Przeprowadzone badania toksyczności ostrej molsydominy po zastosowaniu dootrzewnowo i dożołądkowo dawek 1 mg/kg mc., 10 mg/kg mc., 100 mg/kg mc. wykazały, że toksyczność ostra u myszy i szczurów jest prawie identyczna. LD_{50} odpowiednio wynosi 1020 mg/kg mc. i 1040 mg/kg mc., a po podaniu dożołądkowo u myszy jest o około 30% większa (LD_{50} = 1350 mg/kg mc.).
U szczurów po podaniu do żołądka LD_{50} jest większe od 1500 mg.

Niezależnie od drogi podania (i.v., i.p., s.c., i.m. lub p.o.), LD_{50} wynosi od 700 do 930 mg/kg mc. u myszy, 760 do 1400 mg/kg mc. u szczurów i 400 mg/kg mc. u królików.
W odniesieniu do dawki terapeutycznej (średnia dawka: około 0,1 mg/kg mc., co odpowiada 2 mg 3 razy na dobę). Molsydomina wykazuje bardzo niską toksyczność ostrą.

Przewlekła toksyczność
Długotrwałe podawanie 40 mg/kg mc. na dobę szczurom przez 6 miesięcy, 10 mg/kg mc. na dobę psom przez 12 miesięcy i 16 mg/kg mc. na dobę małpom przez 12 miesięcy nie wywoływało żadnego konkretnego uszkodzenia narządów. Wykryto zwiększoną rezerwę krwi w śledzionie, co potwierdza wpływ molsydominy na zwiększenie objętości układu żylnego.

Rakotwórczość
W badaniach rakotwórczości na myszach i szczurach częstość występowania nowotworów, zarówno ogólnych, jak i poszczególnych narządów, po podaniu molsydominy nie była wyższa niż w grupie kontrolnej nieleczonej. Tylko u szczurów otrzymujących przez prawie cały okres życia duże dawki (16-22 mg/kg mc. na dobę) molsydominy w diecie powstał nowotwór w obszarze małżowiny kości sitowej nosa. Długoterminowe doświadczenie w stosowaniu klinicznym wykazało, że te odkrycia są prawdopodobnie specyficzne dla gatunku szczura i nie stanowią ryzyka onkogennego dla pacjentów.

Wpływ na rozród i rozwój potomstwa
Badania na szczurach nie wykazały zaburzeń płodności przy dawkach do 12 mg/kg mc.
Badania teratogenności na szczurach i myszach nie dostarczyły żadnych dowodów na działanie teratogenne molsydominy.

Nie zaobserwowano działania embriotoksycznego u myszy i szczurów przy podawaniu najwyższych dawek (do 150 mg/kg mc. u myszy i 200 mg/kg mc. u szczurów). U królików zgłaszano występowanie wad rozwojowych szkieletu kończyn przy dawkach toksycznych dla matek (powyżej 15 mg/kg mc.).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Molsidomina WZF, 2 mg, tabletki:
Laktoza jednowodna
Sacharoza
Skrobia ziemniaczana
Żółcień pomarańczowa, lak (E 110)
Powidon K-25
Magnezu stearynian

Molsidomina WZF, 4 mg, tabletki:
Laktoza jednowodna
Sacharoza
Skrobia ziemniaczana
Czerwień koszenilowa, lak (E 124)
Powidon K-25
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Przechowywać blistry w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PVC w tekturowym pudełku
30 tabletek

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Molsidomina WZF 2 mg, tabletki
Pozwolenie nr R/1118

Molsidomina WZF 4 mg, tabletki
Pozwolenie nr R/1119

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Molsidomina WZF 2 mg, tabletki
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.08.1989 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31.05.2013 r.

Molsidomina WZF 4 mg, tabletki
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.02.1991 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31.05.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO