I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Molsidominum PPH 2 mg tabletės
Molsidominum PPH 4 mg tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Molsidominum PPH 2 mg tabletės
Kiekvienoje tabletėje yra 2 mg molsidomino.

Molsidominum PPH 4 mg tabletės
Kiekvienoje tabletėje yra 4 mg molsidomino.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas: vienoje tabletėje yra 50 mg sacharozės, 50 mg laktozės monohidrato, 0,1 mg saulėlydžio geltonojo (E110) (tik 2 mg tabletėse) ir 0,1 mg Ponso 4R (E124) (tik 4 mg tabletėse).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė

Molsidominum PPH 2 mg tabletės yra nehomogeniškos šviesiai oranžinės spalvos, apvalios, abipus plokščios, nuožulniais kraštais, vienoje pusėje yra vagelė. Vagelė skirta tik tabletei perlaužti, kad būtų lengviau nuryti, bet ne jai padalyti į lygias dozes.

Molsidominum PPH 4 mg tabletės yra nehomogeniškos rožinės spalvos, apvalios, abipus plokščios, nuožulniais kraštais, vienoje pusėje yra vagelė. Vagelė skirta tik tabletei perlaužti, kad būtų lengviau nuryti, bet ne jai padalyti į lygias dozes.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Krūtinės anginos ilgalaikis gydymas ir priepuolių profilaktika.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas
Dozuojama atsižvelgiant į ligos sunkumą bei paciento reakciją į vaistinį preparatą.

Pradžioje geriama 2 mg dozė du kartus per parą (iš viso 4 mg).
Įprastinė palaikomoji dozė – 4 mg. Ji vartojama du kartus per parą (iš viso 8 mg).
Kai kada pakanka gerti 2 mg dozę 2 – 3 kartus per parą (iš viso 4 – 6 mg).
Sunkiais atvejais galima vartoti 4 mg dozę 3 – 4 kartus per parą (iš viso 12 – 16 mg).

Informacija apie pacientus, kuriems yra kepenų ir (arba) inkstų funkcijos nepakankamumas, pateikta 4.4 skyriuje.

Vartojimo metodas
Vartoti per burną. Tabletės geriamos po valgio.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
Ūminis kraujotakos nepakankamumas (šokas, ūminis miokardo infarktas arba ūminis kairiojo skilvelio nepakankamumas, kai yra mažas slėgis prisipildymo metu).
Sunki arterinė hipotenzija.
Žindymo laikotarpis.
Kartu vartoti draudžiama molsidomino ir vaistinių preparatų nuo erekcijos sutrikimų, kurių sudėtyje yra fosfodiesterazės-5 (FDE5) inhibitorių, tokių kaip sildenafilio, tadalafilio ar vardenafilio hidrochlorido, nes gali labai sustiprėti hipotenzinis poveikis, sukeliantis sinkopę ar miokardo infarktą.
Kartu vartoti draudžiama bet kokios formos azoto oksido donorų ir tirpių guanilatciklazės stimuliatorių, nes padidėja hipotenzijos rizika (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Molsidominas dažniausiai kraujospūdį sumažina nedaug, tačiau jeigu yra hipotenzija, sumažėjęs apytakoje esančio skysčio tūris ar vartojama kitų kraujagysles plečiančių vaistinių preparatų, reikalingos atsargumo priemonės.

Specialių atsargumo priemonių reikia vartojant Molsidominum PPH:
- pacientams, sergantiems hipertrofine obstrukcine kardiomiopatija, konstrikciniu perikarditu ir širdies tamponada.
- pacientams, kuriems yra aortos ir (arba) mitralinio vožtuvo stenozė.

Pacientus, kuriems yra padidėjusi hipotenzinių reakcijų rizika, reikia atidžiai stebėti, todėl jiems gali prireikti koreguoti dozę (žr. 4.8 skyrių).

Ūminės miokardo infarkto fazės metu molsidomino galima skirti vartoti tik tuo atveju, jei kraujotaka stabilizuota ir jos nuolatinio stebėjimo metu.

Molsidominas netinka ūminiam krūtinės anginos priepuoliui gydyti.

Senyviems bei tiems pacientams, kuriems yra kepenų ar inkstų funkcijos nepakankamumas, molsidomino dozę reikia mažinti.

Jei yra kepenų funkcijos nepakankamumas, rekomenduojama skirti vartoti mažesnę pradinę dozę ir ją palaipsniui didinti tol, kol pasireikš norimas gydomasis poveikis. Tai ypač svarbu pacientams, kurie serga kepenų funkcijos nepakankamumu ir vartoja kraujagysles plečiančių vaistinių preparatų. Tokiu atveju rekomenduojama skirti mažą pradinę dozę, t. y. po 1 mg du kartus per parą.
Paprastai pacientams, sergantiems inkstų funkcijos nepakankamumu, molsidomino dozės koreguoti nerekomenduojama. Vis dėlto kadangi 90-95 % molsidomino metabolitų išsiskiria vykstant ekskrecijai inkstuose, galima apsvarstyti dozės sumažinimą arba laikotarpio tarp dozių gėrimo ilginimą. Tokiu atveju reikia atsižvelgti į paciento reakciją į vaistinį preparatą.

Kartu vartoti molsidomino ir fosfodiesterazės-5 (FDE5) inhibitorių draudžiama, nes yra reikšminga ir staigi arterinio slėgio sumažėjimo rizika, pasireiškianti sąmonės praradimu ir kolapsu. Fosfodiesterazės-5 (FDE5) inhibitorių negalima skirti pacientui, kuris taip pat vartoja molsidomino. Prieš skirdamas molsidomino, gydytojas turi patarti pacientui kartu nevartoti fosfodiesterazės-5 (FDE5) inhibitorių ir molsidomino, taip pat informuoti pacientą, kad molsidomino negalima vartoti mažiausiai 24 valandas po sildenafilio ar vardenafilio vartojimo ir ne mažiau kaip 48 valandas po tadalafilio vartojimo (žr. 4.3 skyrių).

Vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės, todėl jo negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Šiame vaistiniame preparate yra sacharozės, todėl jo negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas, gliukozės ir galaktozės malabsorbcija arba sacharazės ir izomaltazės stygius.

Molsidominum PPH 2 mg tablečių sudėtyje yra azodažiklio saulėlydžio geltonojo (E110), Molsidominum PPH 4 mg tablečių sudėtyje yra azodažiklio Ponso 4R (E124), galinčių sukelti alerginių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Molsidominas gali stiprinti kitų kraujagysles plečiančių vaistinių preparatų poveikį.
Turi būti suprantama, kad gali sustiprėti kitų vaistinių preparatų (pvz., kraujagysles plečiančių vaistinių preparatų, tokių kaip nitratai, beta adrenoblokatoriai, kalcio kanalų blokatoriai, kiti antihipertenziniai vaistiniai preparatai) ir alkoholio hipotenzinis poveikis.
Draudžiama kartu vartoti molsidomino ir fosfodiesterazės-5 (FDE5) inhibitorių, nes gali stipriai sumažėti kraujospūdis (žr. 4.3 skyrių).

Nustatyta, kad kartu vartojamas molsidominas bei iloprostas gali stipriai slopinti trombocitų agregaciją. Kadangi tokio poveikio reikšmė klinikai iki galo neištirta, reikia ištirti tokių pacientų trombocitų agregaciją bei kraujo sudėtį.

Kartu vartoti molsidomino ir tirpios guanilatciklazės (tGC) - azoto oksido receptoriaus - stimuliatorių, draudžiama, nes šis derinys gali padidinti hipotenzijos riziką (žr. 4.3 skyrių).

Skalsių alkaloidai:
Tarp azoto oksido donorų ir skalsių alkaloidų gali būti farmakodinaminė sąveika, dėl kurios jie gali neigiamai paveikti vienas kitą. Reikia vengti tuo pačiu metu skirti azoto oksido donorų ir skalsių alkaloidų.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

<u>Nėštumas</u>
Su gyvūnais atliktų tyrimų metu teratogeninio poveikio nepasireiškė. Tačiau dėl nepakankamų duomenų apie saugumą žmonėms molsidomino vartoti nėštumo metu nerekomenduojama.

<u>Žindymas</u>
Molsidomino patenka į motinos pieną. Kadangi duomenų apie molsidomino saugumą žindomam kūdikiui nepakanka, šio vaistinio preparato žindymo metu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas
Duomenų apie molsidomino poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais neigiamo poveikio vaisingumui neparodė. Žr. 5.3 skyrių.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Tam tikras nepageidaujamas poveikis, pvz., galvos svaigimas, gali bloginti paciento gebėjimą susikaupti ir reaguoti, todėl atlikti veiksmus, kurių metu minėtos funkcijos yra ypač svarbios, pvz., vairuoti ar valdyti mechanizmus, gali būti rizikinga.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10000 iki < 1/1000), labai retas (< 1/10000) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai
Nežinomas: trombocitopenija.

Imuninės sistemos sutrikimai
Retas: padidėjusio jautrumo reakcijos (pvz., odos reakcija, bronchų spazmas).
Labai retas: anafilaksinis šokas.

Nervų sistemos sutrikimai
Dažnas: galvos skausmas. Toks poveikis paprastai atsiranda gydymo pradžioje ir jį tęsiant paprastai išnyksta. Toks nepageidaujamas poveikis gali būti kontroliuojamas ar net pašalinamas individualiai koreguojant dozę.
Retas: svaigulys.

Kraujagyslių sutrikimai
Retas: sunki simptominė hipotenzija (pvz., kraujotakos kolapsas ir šokas).
Molsidominas paprastai sumažina ramybės būsenoje esančio paciento kraujospūdį. 1-10 % pacientų pasireiškia nepageidaujamas kraujospūdžio sumažėjimas (pvz., svaigulys), kartais reikia sumažinti molsidomino dozę arba nutraukti gydymą molsidominu.

Virškinimo trakto sutrikimai
Retas: pykinimas.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai
Retas: alerginės odos reakcijos.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas
Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas, tiesiogiai užpildę pranešimo formą internetu Tarnybos Vaistinių preparatų informacinėje sistemoje https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/nrvSpecialist arba užpildę Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialisto pranešimo apie įtariamą nepageidaujamą reakciją (ĮNR) formą, kuri skelbiama https://www.vvkt.lt/index.php?1399030386, ir atsiųsti elektroniniu paštu (adresu NepageidaujamaR@vvkt.lt).

4.9 Perdozavimas

Simptomai
Pagrindiniai perdozavimo simptomai, atsižvelgiant į toksinio poveikio laipsnį, yra hipotenzija, bradikardija, astenija, svaigulys, mieguistumas, kolapsas ir šokas.

Gydymas
Jeigu buvo išgerta gerokai per didelė dozė ir nuo išgėrimo praėjo ne daugiau kaip 1 valanda, reikia apsvarstyti, ar neverta sukelti vėmimo ar išplauti skrandį.
Jei nuo perdozavimo praėjo daugiau kaip valanda, tinka simptominis gydymas. Lengvesniais atvejais pakanka pakelti paciento kojas. Jei simptomai pasunkėja, siekiant kompensuoti kraujagyslių išsiplėtimą, gali tekti į veną infuzuoti skysčių, pvz., lašinti 0,9 % natrio chlorido tirpalo. Intensyviosios terapijos skyriuje reikia stebėti gyvybinius požymius, turi būti keičiamas kraujo tūris bei bradikardijos atveju skiriami širdies stimuliatoriai (dopaminas, dobutaminas, norepinefrinas), atropinas.
Epinefrino vartoti negalima.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti vazodilatatoriai širdies ligoms gydyti, ATC kodas – C01DX12

Molsidominas yra sidnono imino darinys.
Veiklusis molsidomino metabolitas linsidominas (SIN-1) atpalaiduodamas azoto oksidą (NO) imituoja iš endotelio išskirto atpalaiduojančio faktoriaus (angl. *endothelium-derived relaxing factor* (EDRF)) fiziologinį poveikį ir taip mažina kraujagyslių lygiųjų raumenų tonusą, slopina trombocitų agregaciją. Be kito poveikio, lygiųjų raumenų atsipalaidavimas sukelia pokapiliarinių venų tūrio padidėjimą, todėl padidėja bendras venų tūris, sumažėja veninio kraujo grįžimas į širdį bei abiejų skilvelių slėgis prisipildymo metu. Tai mažina širdies darbą bei pagerina kraujo tekėjimą vainikinėmis kraujagyslėmis. Dėl arterijų išsiplėtimo mažėja periferinis pasipriešinimas, dėl to mažėja širdies darbas bei spaudimas skilvelyje, vadinasi, ir deguonies poreikis. Be to, neleidžiama susiaurėti vainikinėms arterijoms, išplečiamos stambios jų šakos. Agregacijos slopinimas, pasireiškiantis gydant išeminę širdies ligą, nėra reikšmingas.
Priešingai nei nitratai, molsidominas nesukelia tachifilaksijos.

5.2 Farmakokinetinės savybės

<u>Absorbcija</u>
Molsidominas kaip provaistas yra azoto oksido (NO) susidarymo pirmtakas.
Molsidomino farmakokinetikai būdinga greita absorbcija ir hidrolizė bei greitas maksimalios pradinės medžiagos ir veikliojo metabolito SIN-1 koncentracijos sisteminėje kraujotakoje atsiradimas. Didžiausia koncentracija plazmoje (t_{max}) pasiekiama per 1–2 valandas. Išgertų tablečių biologinis prieinamumas yra 44-59 %.

<u>Pasiskirstymas</u>
Prie baltymų jungiasi labai nedaug pradinės medžiagos (3-11 %), pasiskirstymo tūris (Vd) atitinka kūno svorį.

Biotransformacija
Molsidominas kaip provaistas yra pirminis NO gamybos žingsnis. Medžiaga greitai metabolizuojama, išsiskiria NO ir susidaro polinių metabolitų. Dalyvaujant fermentams, Molsidominas kepenyse virsta veikliu metabolitu – sidnono iminu (SIN-1), kuris vėliau, nedalyvaujant fermentams, virsta N-nitrozo-N-morfolinoamino acetonitrilo (SIN 1A) linsidominu.

Eliminacija
Molsidominas daugiausia išsiskiria su šlapimu (90 - 95 %, iš jų 2 % - nepakitusiu pavidalu) bei išmatomis (3 - 4 %). Bendras klirensas yra 40 - 80 l/val., SIN-1 – 170 l/val.
Vartojant kontroliuojamo atpalaidavimo tablečių, SIN-1 pusinės eliminacijos laikas yra 2-3 val. Molsidomino pusinės eliminacijos laikas yra 1,6 valandos, tačiau jeigu yra sunkus kepenų nepakankamumas, pvz., cirozė, jis pailgėja ir trunka maždaug 13,1 valandos. Metabolito linsidomino pusinės eliminacijos laikas yra 1 – 3 valandos, bet jeigu yra kepenų nepakankamumas, kongestinis širdies nepakankamumas, taip pat vyresnio amžiaus pacientams jis, panašiai kaip ir molsidomino, ilgėja (būna maždaug 7,5 valandos). Veikliosios medžiagos organizme nesikaupia.

Ypatingos populiacijos
Tyrimu su jaunais bei vyresnio amžiaus savanoriais metu nustatyta, kad senstant pirmojo prasiskverbimo pro kepenis poveikis sumažėja, o pusinės eliminacijos laikas pailgėja, todėl padidėja molsidomino ir SIN-1 plotas po laiko ir koncentracijos kreive (AUC). Panašių pokyčių nustatyta ir pacientų, sergančių kepenų liga arba staziniu širdies nepakankamumu, organizme. Pacientų, sergančių išemine širdies liga, organizme tokie pokyčiai yra gerokai mažesni. Pacientų, sergančių kepenų funkcijos sutrikimu, organizme klirensas sumažėja. Jei yra inkstų funkcijos sutrikimas, molsidomino farmakokinetika reikšmingai nekinta: įvairių dozių vartojimo klinikinė patirtis rodo, kad dozės koreguoti nereikia.

Vienkartinės dozės (1 mg, 2 mg ir 4 mg) tyrimo metu gauta duomenų, kad farmakokinetika yra linijinė. Kartotinių dozių tyrimų su sveikais savanoriais (7 dienas tris kartus per parą vartota 2 mg dozė) bei išemine širdies liga sergančiais pacientais (4 savaites keturis kartus per parą vartota 4 mg dozė) metu duomenų apie vaistinio preparato kaupimąsi negauta.
Tiesinis pobūdis: koncentracijai plazmoje sumažėjus, poveikis pakinta labiau, nei koncentracijai plazmoje padidėjus. Tokio poveikio priežastis (bent jau dalinė) yra vėlesnis NO susidarymas vykstant SIN-1 metabolizmui. Vadinasi, molsidomino poveikis trunka ilgiau, nei turėtų trukti atsižvelgiant į pusinės eliminacijos laiką.
Molsidomino farmakokinetiniai duomenys atitinka rekomenduojamą dozavimą krūtinės anginos atveju.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ūminis toksinis poveikis
LD_{50} nuo vartojimo būdo (švirkštimo į veną, pilvaplėvės ertmę, poodį ar raumenis ar vartojimo per burną) nepriklauso ir pelėms yra 700-930 mg/kg kūno svorio, žiurkėms – 760-1400 mg/kg kūno svorio, triušiams - 400 mg/kg kūno svorio.
Įvertinus gydomąją dozę (maždaug 0,1 mg/kg kūno svorio arba po 2 mg tris kartus per parą), galima daryti išvadą, kad ūminis toksinis molsidomino poveikis yra labai silpnas.

Lėtinis toksinis poveikis
Ilgalaikio poveikio tyrimų metu žiurkės 6 mėnesius vartojo 40 mg/kg kūno svorio dozę, šunys 12 mėnesių vartojo 10 mg/kg kūno svorio dozę ir beždžionės 12 mėnesių vartojo 16 mg/kg kūno svorio dozę. Jokio specifinio organų pažeidimo neatsirado. Pastebėta, kad blužnyje padidėjo kraujo atsargos: tai įrodo, kad molsidominas didina veninės kraujotakos pajėgumus.

Kancerogeninis poveikis
Kancerogeninio poveikio tyrimų su pelėmis ir žiurkėmis metu gyvūnams, vartojusiems molsidomino, navikų (vertinant pavienius organus ir visą organizmą) atsirado dažniau, nei kontrolinės grupės gyvūnams, kurie molsidomino nevartojo. Viršutinių ir vidurinių nosies kriauklių srities navikų atsirado tik žiurkėms, kurioms beveik visą gyvenimą su maistu vartodavo didelę vaistinio preparato paros dozę (16-22 mg/kg kūno svorio). Ilgalaikė klinikinė gydymo šiuo vaistiniu preparatu patirtis rodo, kad minėtas poveikis yra būdingas tik tam tikrai rūšiai (žiurkėms) ir kancerogeninio poveikio pavojaus žmonėms nėra.

Teratogeninis poveikis
Tyrimų su žiurkėmis, pelėmis bei triušiais metu duomenų apie teratogeninį molsidomino poveikį negauta.

Toksinis poveikis dauginimosi funkcijai
Su žiurkėmis atlikti tyrimai, kurios vartojo iki 12 mg/kg kūno svorio dozę, vaisingumo sutrikimo neparodė. Tyrimų su žiurkėmis, pelėmis bei triušiais metu duomenų apie teratogeninį molsidomino poveikį negauta.
Pelėms ir žiurkėms, tyrimų metu vartojusioms didžiausias dozes (iki 150 mg/kg pelėms ir 200 mg/kg žiurkėms) embriotoksinio poveikio nenustatyta. Gauta pranešimų apie triušių, vartojusių motinines toksines dozes (didesnes nei 15 mg/kg), galūnių skeleto anomalijas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Laktozė monohidratas
Sacharozė
Bulvių krakmolas
Saulėlydžio geltonasis (E110) (2 mg tabletėse)
Ponso 4R (E124) (4 mg tabletėse)
Povidonas
Magnio stearatas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuoje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Al/PVC lizdinė plokštelė, kurioje yra 30 tablečių.
Kartono dėžutė, kurioje yra viena lizdinė plokštelė.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Molsidominum PPH 2 mg – LT/1/95/1507/001
Molsidominum PPH 4 mg – LT/1/95/1507/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 1995 m. balandžio 05 d.
Paskutinio perregistravimo data 2009 m. balandžio 01 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2024 m. kovo 1 d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje http://www.vvkt.lt