

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Corvaton  
2 mg tablety

Corvaton forte  
4 mg tablety

Corvaton retard  
8 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta Corvatonu obsahuje 2 mg molsidomínu.  
Každá tableta Corvatonu forte obsahuje 4 mg molsidomínu.  
Každá tableta Corvatonu retard obsahuje 8 mg molsidomínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Corvaton: tableta  
Corvaton forte : tableta  
Corvaton retard : tableta s predĺženým uvoľňovaním

Corvaton sú biele až takmer biele podlhovasté ploché tablety, s vyrazeným „MFF” na jednej strane a a logom „HOECHST” nad a pod deliacou ryhou na druhej strane.  
Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Corvaton forte sú biele až takmer biele podlhovasté obojstranne vypuklé tablety, označené „MFG“ nad deliacou ryhou a logom „HOECHST“ pod deliacou ryhou na jednej strane a logom „HOECHST“ nad deliacou ryhou a „MFG“ pod deliacou ryhou na druhej strane.  
Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Corvaton retard sú biele až takmer biele podlhovasté tablety s deliacou ryhou, označené „MFB“ a logom „HOECHST“.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Profylaxia a dlhodobá liečba angíny pectoris, ak nie sú indikované iné lieky, alebo pacient iné lieky netoleruje alebo nemali primeraný účinok a u starších pacientov.

Poznámka: Molsidomín nie je vhodný na zmiernenie akútneho záchvatu angíny pectoris.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Vo všeobecnosti vychádza z nasledujúcich princípov:

#### Corvaton, Corvaton forte:

Obvyklé dávkovanie je 2 mg molsidomínu dvakrát denne (čo zodpovedá 4 mg molsidomínu raz denne). V prípade potreby možno zvýšiť dávku na 2 mg molsidomínu trikrát denne alebo 4 mg tri až štyrikrát denne (čo zodpovedá 6 až 16 mg molsidomínu denne). V niektorých prípadoch postačuje 1 mg molsidomínu dvakrát denne (čo zodpovedá 2 mg molsidomínu denne).

Tablety sa majú užívať v rovnakých časových intervaloch.

#### Corvaton retard:

Obvyklé dávkovanie je 8 mg molsidomínu raz alebo dvakrát denne (čo zodpovedá 8 až 16 mg molsidomínu denne). V prípade potreby možno dávku zvýšiť na 8 mg molsidomínu trikrát denne (čo zodpovedá 24 mg molsidomínu denne). V niektorých prípadoch postačuje dávka 4 mg molsidomínu dvakrát denne (čo zodpovedá 8 mg molsidomínu denne).

Tablety sa majú užívať v rovnakých časových intervaloch.

Dĺžka liečby závisí od typu, závažnosti a priebehu ochorenia. Vývin tolerancie sa nezaznamenal.

#### Spôsob podávania

Tablety sa po užití majú zapíť dostatočným množstvom tekutiny (asi ½ pohára). Môžu sa užiť pred jedlom, počas jedla alebo po jedle.

Tablety Corvaton retard sa majú prehltnúť celé a bez žuvania.

### **4.3 Kontraindikácie**

Corvaton sa nesmie podávať

- pacientom s precitlivosťou na molsidomín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- pacientom s akútnym zlyhaním krvného obehu (šok, cirkulačný kolaps),
- pacientom s ťažkou hypotenziou (systolický krvný tlak pod 100 mm Hg),
- dojčiacim matkám.

Súbežné užívanie molsidomínu a inhibítorov fosfodiesterázy (napr. sildenafil, tadalafil, vardenafil) sa kontraindikuje pre riziko výrazného zosilnenia hypotenzného účinku, ktorý môže spôsobiť synkopu alebo infarkt myokardu.

Súbežné používanie donorov oxidu dusnatého v akejkoľvek forme so stimulátormi rozpustnej guanylátcyklázy, je kontraindikované pre zvýšené riziko hypotenzie (pozri časť 4.5).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

S opatnosťou sa má podávať Corvaton pacientom:

- s hypertrofickou obštrukčnou kardiomyopatiou, konštrikčnou perikarditídou a srdcovou tamponádou,
- s nízkym plniacim tlakom, napríklad pri akútnom infarkte myokardu, pri zníženej funkcii ľavej komory (ľavokomorové zlyhanie),
- s aortálnou alebo mitrálnou stenózou.

Pacientov so zvýšeným rizikom hypotenznej reakcie treba starostlivo monitorovať a podľa potreby im individuálne prispôbiť dávku.

V akútnej fáze infarktu myokardu sa môže molsidomín podať len po stabilizovaní krvného obehu, s podmienkou veľmi prísneho klinického dohľadu a nepretržitého monitorovania cirkulácie.

#### Pomocné látky

Liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Pri súbežnom užívaní molsidomínu a inhibítorov fosfodiesterázy typu 5 (PDE5) (napr. sildenafil, tadalafil, vardenafil) je riziko výrazného poklesu krvného tlaku. Preto je ich súbežné užívanie kontraindikované (pozri časť 4.3).

Súbežné použitie molsidomínu a agonistov rozpustnej guanylátcyklázy (GC), čo je receptor pre oxid dusnatý, je kontraindikované, pretože táto kombinácia môže viesť k zvýšenému riziku hypotenzie (pozri časť 4.3).

Molsidomín sa má užívať s opatrnosťou v kombinácii s inými liekmi, ktoré svojím účinkom znižujú krvný tlak (antihypertenzíva, hypotenzíva, ako napr. tricyklické antidepresíva, neuroleptiká...) a taktiež treba zvýšenú opatrnosť pri konzumovaní alkoholu, pretože hypotenzný účinok sa môže zosilniť.

Námel'ové alkaloidy: medzi donormi oxidu dusnatého a námel'ovými alkaloidmi môže vzniknúť farmakodynamická interakcia, ktorá môže vyústiť do antagonistického účinku medzi týmito liekmi. Preto je potrebné vyvarovať sa súbežnému použitiu donorov oxidu dusnatého a námel'ových alkaloidov.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### *Gravidita*

Keďže nie sú dostupné údaje podporujúce bezpečnosť Corvatonu pre gravidné ženy, nemá sa užívať počas gravidity.

##### *Dojčenie*

Molsidomín prechádza do materského mlieka. Dojčenie teda treba vylúčiť, aby sa dojča uchránilo pred užitím molsidomínu spolu s materským mliekom.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Niektoré nežiaduce účinky (napr. závrat) môžu zhoršiť pacientovu schopnosť koncentrácie a reakcie, a predstavujú tak riziko v situáciách, v ktorých sú tieto schopnosti obzvlášť dôležité (napr. vedenie vozidiel alebo obsluha strojov).

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Skúsenosti z klinických štúdií

Poruchy gastrointestinálneho traktu:  
nauzea

Poruchy imunitného systému:  
hypersenzitívne reakcie (napr. kožné reakcie, bronchospazmus)

Poruchy nervového systému:  
bolesť hlavy

Poruchy ciev:  
hypotenzia (napr. spojená so závratmi) u 1 až 10 % liečených pacientov, ťažká symptomatická hypotenzia (napr. spojená s obehovým kolapsom a šokom)

### Skúsenosti po uvedení lieku na trh

Po uvedení lieku na trh boli zistené nežiaduce účinky uvedené nižšie. Zaznamenali sa na základe spontánnych hlásení a preto ich frekvencia výskytu je „neznáma“ (nemožno určiť z dostupných údajov).

Poruchy imunitného systému:  
anafylaktický šok

Poruchy krvi a lymfatického systému:  
trombocytopenia

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

K hlavným príznakom predávkovania v závislosti od rozsahu predávkovania a intoxikácie patrí hypotenzia, bradykardia, pocit slabosti, závraty, ospalosť, kolaps a šok. Liečba je symptomatická.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina : kardiaká, vazodilatanciá pri srdcových chorobách, ATC kód: CO1DX12.

#### Mechanizmus účinku

Molsidomín účinkuje priamym uvoľňovaním oxidu dusíka (NO) z jeho účinného metabolitu SIN-1 a tak simuluje účinok fyziologického hormónu uvoľňovaného z endotelu ciev a rozširujúceho ciev (EDRF), ktorý uvoľňuje ciev hladkého svalstva a inhibuje funkciu krvných doštičiek.

#### Farmakodynamické účinky

Molsidomín, ako farmakologický NO donor, pôsobí proti patologickému nedostatku NO v sklerozitovaných koronárnych cievach, rozširuje epikardiálne koronárne cievky a zlepšuje zásobovanie myokardu kyslíkom. Navyše molsidomín výrazne znižuje predťaženie v dôsledku dilatácie venózných kapacitných ciev spôsobenej NO a tým znižuje prácu srdca a kyslíkové nároky myokardu. Pokles tlakového a objemového zaťaženia znižuje pri srdcovom zlyhaní ventrikulárnu dilatáciu, čím zlepšuje funkciu myokardu.

SIN-1 spôsobuje priame uvoľňovanie NO v krvných doštičkách a zapríčiňuje reverzibilnú inhibíciu základných funkcií krvných doštičiek (adhézia, sekrécia a zhlukovanie). V dôsledku spontánneho, neenzymatického uvoľňovania NO zo SIN-1 nevzniká na molsidomín žiadna farmakologická tolerancia.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia a distribúcia

Molsidomín je liečivo, z ktorého sa uvoľňuje ako účinná zložka oxid dusíka (NO). Jeho farmakokinetiku charakterizuje rýchla absorpcia a hydrolýza, ktorá spôsobuje rýchlu účinnosť maximálnej systémovej koncentrácie materskej zlúčeniny a jej účinného metabolitu SIN-1 súčasne. Čas maximálnej plazmovej koncentrácie ( $t_{max}$ ) je 1 až 2 hodiny u tabliet a 1 až 3 hodiny u tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

### Biotransformácia

Biologická dostupnosť materskej zlúčeniny po perorálnom podaní tabletovej formy je 44 až 59 %, ale ďalší metabolizmus spôsobuje uvoľnenie NO a tvorba polárnych metabolitov je rýchla; polčas SIN-1 ( $t_{1/2}$ ) je 1 až 2 hodiny u tabliet a 2 až 3 hodiny u tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

### Eliminácia

Viac než 90 % metabolizovanej časti podanej dávky molsidomínu sa vylúči močom. Z toho vyplýva, že takmer všetok liek sa absorbuje. Väzba materskej zlúčeniny na proteíny je veľmi nízka (3 – 11 %) a jej distribučný objem (Vd) súvisí s telesnou hmotnosťou.

### Linearita

Štúdie s jednotlivými dávkami (1,2 a 4 mg) preukázali lineárnu farmakokinetiku a štúdie s viacnásobnými dávkami u zdravých jedincov (2 mg trikrát denne počas 7 dní) a u pacientov s ochorením vencovej tepny (CAD) (4 mg štyrikrát denne počas 4 týždňov) nezistili žiadnu kumuláciu lieku.

### Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

U dospievajúcich a starších jedincov štúdia ukázala, že prvotný účinok je nižší a s vekom sa predlžuje  $t_{1/2}$ , čo sa prejavuje zväčšenou plochou pod časovou krivkou koncentrácie (AUC) molsidomínu a SIN-1. Podobné zmeny sa pozorovali u pacientov s poruchou funkcie pečene a kongestívnym srdcovým zlyhaním, avšak oveľa menšie boli najmä u pacientov s CAD. U pacientov s poruchou funkcie pečene bol taktiež znížený klírens, pri zhoršenej renálnej funkcii sa však farmakokinetika molsidomínu výrazne nezmenila. Úprava dávkovania sa pre široký terapeutický rozsah dávok a v súlade s klinickou skúsenosťou obvykle nevyžaduje.

Hysterézou v protismere hodinových ručičiek sa pozorovala lineárna závislosť účinku dávok, to znamená, že účinok spojený s poklesom plazmovej koncentrácie je väčší, ako účinok spojený s jej vzostupom. Aspoň čiastočne to môže byť spôsobené metabolickým oneskorením tvorby NO zo SIN-1. Podľa toho účinok molsidomínu trvá dlhšie, ako by sa dalo očakávať na základe jeho polčasu eliminácie.

Farmakokinetika molsidomínu podporuje odporúčané dávkovanie na užívanie pri angíne pectoris.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti.

### Akútna toxicita

Nezávisle od spôsobu podania (i.v., i.p., s.c., i.m. alebo p.o.) je LD<sub>50</sub> 700 až 930 mg/kg telesnej hmotnosti u myši, 760 až 1400 mg/kg telesnej hmotnosti u potkanov a 400 mg/kg telesnej hmotnosti u králikov.

Akútna toxicita molsidomínu je v porovnaní s terapeutickými dávkami (stredná dávka: približne 0,1 mg/kg telesnej hmotnosti, čo zodpovedá trikrát denne 2 mg) veľmi nízka.

### Chronická toxicita

Dlhodobé podávanie 40 mg/kg denne počas 6 mesiacov potkanom, 10 mg/kg denne počas 12 mesiacov psom a 16 mg/kg počas 12 mesiacov opiciam nespôsobilo žiadne špecifické poškodenie orgánov. V slezine sa zistilo nahromadenie krvi, čo dokazuje vplyv molsidomínu na zvýšenie kapacity cievneho systému.

### Karcinogenita

V štúdiách karcinogenity výskyt tumorov celkovo a vo všetkých orgánoch nebol po podaní molsidomínu vyšší ako pri neliečených kontrolách. Iba u potkanov po takmer celoživotnom podávaní vysokých dávok (16 až 22 mg/kg v krmive) molsidomín zapríčinil tumory v nazálnej oblasti mušle čuchovej kosti. Kým nebude isté, že tieto nálezy nie je možné extrapolovať pre ľudí, možnosť karcinogénnych účinkov sa nedá vylúčiť.

### Teratogenicita

Štúdie teratogenicity u potkanov, myší a králikov nezaznamenali žiadny dôkaz teratogénneho účinku molsidomínu.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Corvaton:  
krospovidón  
makrogol 6000  
laktóza, monohydrát  
stearát horečnatý

Corvaton forte:  
krospovidón  
makrogol 6000  
laktóza, monohydrát  
stearát horečnatý

Corvaton retard:  
celulóza, mikrokryštalická  
makrogol 6000  
laktóza, monohydrát  
stearát horečnatý  
ricínový olej, hydrogenovaný

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

Corvaton: 3 roky  
Corvaton forte: 2 roky  
Corvaton retard: 18 mesiacov

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C. Uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Corvaton: PVC/Alu blister, písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľka.

Corvaton forte: PVC/ Alu blister, písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľka.

Corvaton retard: PA/ Alu/ PVC/ Alu blister, písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľka.

Corvaton: 30 tabliet  
Corvaton forte: 30 tabliet  
Corvaton retard: 30 tabliet

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Nemecko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Corvaton: 83/0119/93-S  
Corvaton forte: 83/0052/13-S  
Corvaton retard: 83/0051/13-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 13.08.1993  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 08.11.2004

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Marec 2021