

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 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 opatnosťou v kombinácii s inými liekmi, ktoré svojím účinkom znižujú krvný tlak (antihypertenzíva, hypotenzíva, ako napr. tricyklické antidepresíva, neuroleptiká...) a taktiež treba zvýšenú opatnosť 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 LD₅₀ 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