

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Corvaton forte
4 mg
tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje molsidominum 4 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Popis přípravku: bílé až téměř bílé, podlouhlé, bikonvexní tablety, označené na jedné straně MFG nad půlicí rýhou a logem HOECHST pod půlicí rýhou, na druhé straně logem HOECHST nad půlicí rýhou a MFG pod půlicí rýhou.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Profylaxe a dlouhodobá léčba anginy pectoris v případech, kdy betablokátory a/nebo kalciové blokátoxy nejsou indikovány, tolerovány, nebo nejsou dostatečně účinné, a také u pacientů vyššího věku.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí pacienti

Obecně je dávkování založeno na následujících pravidlech:

Obvykle se užívá 2 mg molsidominu dvakrát denně (odpovídá 4 mg molsidominu za den). Je-li to nezbytné, dávka může být zvýšena na 2 mg molsidominu třikrát denně nebo 4 mg třikrát až čtyřikrát denně (odpovídá 6 mg až 16 mg molsidominu za den).

V některých případech je dostačující 1 mg molsidominu dvakrát denně (odpovídá 2 mg molsidominu za den). Corvaton forte není k tomuto dávkování určen.

Tablety se užívají ve stejných intervalech.

Délka léčby závisí na typu, závažnosti a průběhu nemoci.
Rozvoj tolerance nebyl zaznamenán.

Tablety se zapíjejí dostatečným množstvím tekutiny (přibližně ½ sklenice) a užívají se před jídlem, v průběhu jídla nebo po jídle.

Zvláštní skupiny pacientů

U pacientů s poruchou funkce jater či ledvin, u pacientů s nekompenzovaným srdečním selháním a u pacientů, kteří jsou současně léčeni dalšími vazoaktivními léčivými přípravky se doporučuje zahájit léčbu nižší úvodní dávkou molsidominu.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Corvaton forte nesmí být podán:

- Pacientům s přecitlivělostí na molsidomin nebo na kteroukoliv pomocnou látku tohoto přípravku.
- Pacientům s akutním oběhovým selháním (např. šokový stav, akutní fáze infarktu myokardu s nízkým ventrikulárním plnicím tlakem, selháním levé komory spojeným s nízkým ventrikulárním plnicím tlakem).
- Pacientům s těžkou hypotenzí.
- Kojícím matkám.

Současné užívání molsidominu a přípravků k léčbě erektilní dysfunkce, které obsahují inhibitory fosfodiesterázy typu 5 (PDE5), jako je sildenafil, tadalafil nebo vardenafil HCl, je kontraindikováno vzhledem k riziku výrazného zesílení hypotenzních účinků, vedoucích např. k synkopě nebo infarktu myokardu.

Současné užívání donorů oxidu dusnatého v jakékoliv podobě společně se stimulatory rozpustné guanylát-cyklázy je vzhledem k zvýšenému riziku hypotenze kontraindikováno (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při podávání přípravku Corvaton forte je zapotřebí zvláštní opatrnosti:

- U pacientů s hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií, konstriktivní perikarditidou a perikardiální tamponádou.
- U pacientů s aortální a/nebo mitrální stenózou.

Pacienti se zvýšeným rizikem hypotenzní reakce musí být pečlivě monitorováni a mohou vyžadovat individuální úpravu dávky (viz bod 4.8).

Při akutní fázi infarktu myokardu smí být molsidomin podán pouze po stabilizaci oběhu, pod přísným lékařským dohledem a při průběžném monitorování oběhu.

Molsidomin není vhodný k léčbě akutního záchvatu anginy pectoris.

Přípravek obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnou dědičnou poruchou intolerance galaktosy, vrozeným deficitem laktasy nebo malabsorpčí glukosy-galaktosy by tento přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné užívání molsidominu a inhibitorů PDE5 kvůli riziku výrazného poklesu krevního tlaku je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Současné užívání molsidominu a agonistů rozpustné guanylát-cyklázy (sGC), což je receptor oxidu dusnatého, je kontraindikováno vzhledem k tomu, že tato kombinace může způsobit zvýšené riziko hypotenze (viz bod 4.3).

Je nutné vzít v úvahu, že hypotenzní účinek jiných léčivých přípravků (např. vasodilatancia jako jsou nitráty, betablokátory, blokátory kalciového kanálu, jiná antihypertenziva) a alkoholu může být zesílen.

Námelové alkaloidy:

Mezi donory oxidu dusnatého a námelovými alkaloidy může docházet k farmakodynamické interakci, která může způsobit protichůdný efekt mezi přípravky. Je nutné se vyhnout současnému podávání donorů oxidu dusnatého a námelových alkaloidů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

V experimentálních studiích na zvířatech nebylo prokázáno teratogenní působení molsidominu. Vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti u lidí se však nedoporučuje molsidomin podávat v období těhotenství.

Kojení

Molsidomin přestupuje do mateřského mléka. Vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti molsidominu pro kojené dítě se přípravek nesmí během kojení podávat.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Některé nežádoucí účinky (např. závratě) mohou zhoršit pacientovu schopnost soustředit se a reagovat, proto vytváří riziko v situacích, kde jsou tyto schopnosti zvláště důležité (např. obsluha strojů nebo řízení vozidel).

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle frekvence výskytu následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy krve a lymfatického systému

Není známo: trombocytopenie.

Poruchy imunitního systému

Vzácné: hypersenzitivní reakce (např. kožní reakce, bronchospasmus).

Velmi vzácné: anafylaktický šok.

Poruchy nervového systému

Časté: na začátku léčby molsidominem se běžně objevují bolesti hlavy, které během další léčby obvykle odezní. Individuální úprava dávkování může tento nežádoucí účinek omezit nebo dokonce vyloučit.

Vzácné: závratě.

Cévní poruchy

Vzácné: závažná symptomatická hypotenze (např. s oběhovým kolapsem a šokem). Klidový tlak krve je obvykle molsidominem snížen; u 1 až 10 % léčených pacientů si může nežádoucí pokles tlaku krve (např. se závratí) vyžádat snížení dávky nebo přerušení léčby molsidominem.

Gastrointestinální poruchy

Vzácné: nauzea.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Vzácné: alergické kožní reakce.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Hlavními příznaky předávkování v závislosti na stupni intoxikace jsou hypotenze, bradykardie, astenie, závratě, ospalost, kolaps a šok.

Léčba

Léčba je symptomatická, obecně zahrnuje výplach žaludku, uložení pacienta do polohy vleže s elevovanými dolními končetinami. Na JIP mají být sledovány vitální parametry, v případě potřeby je třeba provádět objemovou substituci a podat přípravky stimulující činnost srdce (dopamin, dobutamin, noradrenalin), atropin v případě bradykardie.

Podání adrenalinu a přípravků s podobným účinkem je kontraindikováno.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Vazodilatancia používaná u onemocnění srdce
ATC kód: C01D X12

Molsidomin má vasodilatační a antianginozní účinek, působí přímo uvolňováním oxidu dusnatého (NO) ze svého aktivního hepatického metabolitu SIN-1 a napodobuje tak fyziologické působení faktoru EDRF (endothelium-derived relaxing factor), který jednak dilatuje hladké svalstvo cév a jednak inhibuje funkci destiček.

Jako farmakologický donor NO, působí molsidomin proti patologickému deficitu NO ve zkrutěných větvích cév, rozšiřuje epikardiální koronární cévy a zvyšuje zásobování srdečního svalu kyslíkem. Na základě NO zprostředkované vazodilatace žilního kapacitního řečiště navíc molsidomin snižuje ve značné míře předtížení (preload) a tím snižuje srdeční práci a požadavky srdce na kyslík. Při srdečním selhání tímto snížením tlakové a objemové zátěže redukuje ventrikulární dilataci a tak zlepšuje myokardiální funkci.

K uvolnění NO ze SIN-1 dochází i v destičkách. Výsledkem je reverzibilní inhibice základních funkcí destiček (adheze, sekrece a agregace). V důsledku spontánního neenzymatického uvolnění NO ze SIN-1 se nerozvíjí u molsidominu žádná farmakologická tolerance.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Molsidomin jako prodrug je předstupeň pro tvorbu oxidu dusnatého (NO). Jeho farmakokinetika je charakterizována rychlou absorpcí a hydrolýzou, vedoucí k rychlému dosažení maximálních systémových koncentrací jak výchozí látky, tak jejího aktivního metabolitu SIN-1. Maximální plazmatické koncentrace (t_{max}) je dosaženo během 1 až 2 hodin. Biologická dostupnost výchozí látky po perorálním podání v tabletové formě je 44 až 59 %. Další metabolismus vedoucí k uvolnění NO a vznik polárních metabolitů je rychlý; poločas ($t_{1/2}$) SIN-1 je pro tablety s řízeným uvolňováním 2 - 3 hodiny. Urinární exkrece odpovídá více než 90 % metabolizovaného podílu podané dávky

molsidominu. Vazba výchozí látky na plazmatické bílkoviny je velmi nízká (3 až 11 %) a objem distribuce (V_d) se shoduje s rozsahem tělesné hmotnosti.

Studie s jednorázovými dávkami (1, 2 a 4 mg) prokázaly lineární farmakokinetiku a studie s opakovanými dávkami u zdravých dobrovolníků (2 mg 3krát denně po 7 dní) a u pacientů s ICHS (4 mg 4krát denně po 4 týdny) neprokázaly žádnou kumulaci léku.

Studie s mladými a staršími dobrovolníky naznačila, že s věkem je first-pass účinek snížen a $t_{1/2}$ prodloužen, což vede u molsidominu a SIN-1 ke zvětšení plochy pod křivkou (AUC). Podobné změny byly pozorovány u pacientů s chorobou jater a městnavým srdečním selháním, u pacientů s ICHS jsou mnohem méně výrazné. Clearance byla u pacientů s poruchou jater také zhoršena. Farmakokinetika molsidominu však nebyla význačně změněna zhoršenou funkcí ledvin. Obecně, vzhledem k širokému rozsahu terapeutické dávky, klinické zkušenosti indikují, že nejsou nutné úpravy dávkování.

Lineární vztah dávka – účinek: účinek spojený s úbytkem plazmatické koncentrace je větší než účinek spojený s jejím nárůstem. Toto může být způsobeno alespoň částečně metabolickým zpoždění tvorby NO ze SIN-1. Proto je trvání účinku molsidominu delší, než by se očekávalo na základě jeho poločasů eliminace.

Farmakokinetika molsidominu podporuje doporučená dávkování pro podání u anginy pectoris.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Akutní toxicita

Nezávisle na cestě podání (i.v., i.p., s.c., i.m. nebo p.o.), LD₅₀ je 700 až 930 mg/kg tělesné hmotnosti u myší, 760 až 1400 mg/kg tělesné hmotnosti u potkanů a 400 mg/kg tělesné hmotnosti u králíků.

Ve vztahu k terapeutické dávce (průměrná dávka: přibližně 0,1 mg/kg tělesné hmotnosti, odpovídá 2 mg 3krát za den), je akutní toxicita molsidominu velmi nízká.

Chronická toxicita

Dlouhodobé podávání 40 mg/kg za den potkanům po 6 měsíců, 10 mg/kg za den psům po 12 měsíců a 16 mg/kg za den opicím po 12 měsíců nevyvolalo žádné specifické orgánové poškození. Zvýšená krevní rezerva byla detekována ve slezině jako důkaz vlivu molsidominu na zvýšení kapacity žilního systému.

Kancerogenita

Ve studiích karcrogenity u myší a potkanů nebyla incidence tumorů celkově a v jednotlivých orgánech po podání molsidominu vyšší než u neléčených kontrol. Pouze u potkanů molsidomin vyvolal tumor ethmoturbínální oblasti nosu po téměř celoživotním podávání vysokých dávek (16 až 22 mg/kg za den v potravě). Dlouhodobá zkušenost v klinickém použití ukázala, že tyto nálezy jsou pravděpodobně druhově specifické pro potkany a nepředstavují onkogenní riziko pro pacienty.

Teratogenita

Studie teratogenity na potkanech, myších a králících neposkytly žádný důkaz teratogenního účinku molsidominu.

Reprodukční toxicita

Studie u potkanů neodhalily žádné poruchy fertility při podávání dávek do 12 mg/kg. U myší a potkanů nebyly zjištěny žádné embryotoxické účinky při nejvyšších testovaných dávkách (až 150 mg/kg u myší a 200 mg/kg u potkanů). U králíků se ojediněle vyskytly malformace kostry končetin při maternálně toxických dávkách (více než 15 mg/kg).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy, makrogol 6000, magnesium-stearát, krospondon.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte blistr v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Zelený PVC/PVDC/Al blistr, krabička.
Velikost balení: 30 tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Do 31. 3. 2021

sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, Česká republika

Od 1. 4. 2021

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Ziegelhof 24, 17489 Greifswald, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

83/833/95-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. 10. 1995

Datum posledního prodloužení registrace: 9. 4. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. 3. 2021