

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЕФОКС® ЛОНГ
(EFFOX® LONG)

Склад:

діюча речовина: isosorbide mononitrate, isosorbide 5-nitrate;

1 капсула пролонгованої дії містить ізосорбиду мононітрату 50 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат, цукор сферичний, тальк, етилцелюлоза, макрогол 20 000, гідроксипропілцелюлоза;

тверда желатинова капсула: титану діоксид (Е 171), заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид чорний (Е 172), желатин.

Лікарська форма. Капсули пролонгованої дії.

Основні фізико-хімічні властивості: кришечка капсули – коричнева, непрозора;

корпус капсули – рожевий, непрозорий; вміст капсули – гранули білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Вазодилататори, що застосовуються у кардіології.

Код АТХ С01D А14.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ізосорбиду мононітрат (ІСМН) спричиняє розслаблення гладких м'язів судин, тим самим спричиняючи їх розширення. Посткапілярні судини, а також великі артерії, особливо ті частини коронарних артерій, що зберегли реактивність, зазнають набагато більшого впливу, ніж судини опору. Останній ефект сприяє депонуванню крові і зменшує об'єм венозної крові, що повертається до серця; таким чином знижується шлуночковий кінцевий діастолічний тиск і об'єм (переднавантаження).

Зменшення радіусу шлуночка та зменшення систолічного напруження судинної стінки зумовлює зменшення споживання серцем енергії та кисню.

Зменшення тиску наповнення серця сприяє перфузії субендокардіальних ділянок, схильних до ішемії, завдяки чому можуть покращуватися регіональні скорочення та ударний об'єм. Розширення великих артерій поблизу серця призводить до зниження як системного опору (постнавантаження), так і вихідного опору легеневої артерії.

Вплив на інші системи органів включає розслаблення бронхіальних м'язів, сечовивідних шляхів, м'язів жовчного міхура, а також м'язів жовчовивідних шляхів, стравоходу, товстого та тонкого кишечника, включаючи сфінктери.

Механізм дії.

На молекулярному рівні нітрати, імовірно, діють через продукування оксиду азоту (NO) і циклічного гуанозину монофосфату (цГМФ), які, можливо, опосередковують розслаблення.

Фармакокінетика.

ІСМН після перорального прийому швидко і повністю всмоктується. Системна

біодоступність становить 90-100 %. Ізосорбїду мононїтрат майже повністю метаболїзується у печїнцї. Метаболїти не є активними.

Перїод напїввиведення з плазми кровї становить 4-5 годин.

Ізосорбїду мононїтрат виводиться майже виключно у виглядї метаболїтїв через нирки. Лише приблизно 2 % сполуки виводиться у незмїненому виглядї.

Бїодоступнїсть

Для препарату Ефокс® Лонг, капсули пролонгованої дїї (50 мг) з дослїдження бїодоступностї, з участю 18 здорових чоловїкїв-добровольцїв (натще), були встановленї наступнї данї – максимална концентрацїя у плазмі кровї (C_{max}) становить 488 ± 129 нг/мл, час до максималної концентрацїї у плазмі (t_{max}) – 5 годин, площа пїд кривою (AUC) – 5029 ± 1272 нг•год/мл порївняно з референтним лїкарським засобом (20 мкг, таблетки негайного вивільнення) 436 ± 138 нг/мл, 1 година та 5843 ± 1877 нг•год/мл вїдповїдно (результати наведенї у виглядї середнього значення зї стандартним вїдхиленням).

Толерантнїсть

Незважаючи на стале дозування та постїйнї рївнї нїтрату у плазмі кровї, може спостерїгатися зниження ефективностї препарату. Якщо розвивається толерантнїсть, її можна подолати, перервавши терапїю на 24 години. Прийом препарату з перервами не призводить до розвитку толерантностї.

Клїнїчнї характеристики.

Показання.

Профїлактика та довготривале лїкування стенокардїї.

Протипоказання.

- Гїперчутливїсть до їзосорбїду мононїтрату, їнших нїтратних сполук або до будь-якої допомїжної речовини;
- гостра недостатнїсть кровообїгу (шок, судинний колапс);
- гострий їнфаркт мїокарда з низьким тиском наповнення;
- кардіогенний шок (якщо тїльки достатнїй лївошлуночковий кїнцево-дїастолїчний тиск не пїдтримується завдяки внутрїшньо-аортальнїй контрпульсацїї або застосуванню лїкарських засобїв з позитивним їнотропним ефектом);
- гїпертрофїчна обструктивна кардіомїопатїя;
- констриктивний перикардит;
- тампонада серця;
- тяжка артерїальна гїпотензїя (сistolїчний артерїальний тиск нижче 90 мм рт.ст.);
- тяжка анемїя;
- тяжка гїповолемїя.
- Пїд час терапїї нїтратами не можна застосовувати їнгїбїтори фосфодїестерази (силденафїл, тадалафїл, варденафїл) (див. роздїли «Особливостї застосування» та «Взаємодїя з їншими лїкарськими засобами та їншї види взаємодїї»).
- Пїд час терапїї нїтратами не можна застосовувати розчинний стимулятор гуанїлатциклази – рїоцигуат (див. роздїл «Взаємодїя з їншими лїкарськими засобами та їншї види взаємодїї»).

Взаємодїя з їншими лїкарськими засобами та їншї види взаємодїї.

Можливе посилення гїпотензивного ефекту при одночасному прийомї препарату з їншими вазодилататорами, лїкарськими засобами, що знижують артерїальний тиск (такими як бета-блокатори, дїуретики, блокатори кальцїєвих каналїв, їнгїбїтори АПФ); такий же ефект спостерїгається при одночасному застосуваннї з антипсихотичними засобами (нейролептиками), трициклїчними антидепресантами, новокаїнамїдом, ацетилхолїном, гїстамїном, норадреналїном, наркотичними аналгетиками, гепарїном, а також з алкоголем.

При одночасному прийомі з інгібіторами фосфодіестерази (наприклад із силденафілом, варденафілом, тадалафілом), які застосовуються для лікування еректильних дисфункцій, дія препарату посилюється, що може призвести до серцево-судинних ускладнень, загрозливих для життя (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Таким чином пацієнтам, які одержують лікування препаратом, протипоказане застосування інгібіторів фосфодіестерази (таких як силденафіл, тадалафіл та варденафіл).

Застосування ІСМН з ріоцигуатом, розчинним стимулятором гуанілатциклази, протипоказане (див. розділ «Протипоказання»), оскільки одночасне застосування цих засобів може спричинити артеріальну гіпотензію.

Одночасне застосування препарату з дигідроерготаміном може призвести до підвищення концентрації дигідроерготаміну в крові, внаслідок чого посилюється його гіпертензивний ефект.

Сапроптерин (тетрагідробіоптерин, ВН4) є кофактором синтетази оксиду азоту. З обережністю рекомендується застосовувати препарати, що містять сапроптерин, одночасно з вазодилататорами, механізм дії яких теж пов'язаний з впливом на метаболізм оксиду азоту або які також є класичними донорами оксиду азоту (наприклад нітрогліцерин (ГТН), ізосорбід динітрат (ІСДН), ізосорбід 5-мононітрат (ІСМН) та інші).

Особливості застосування.

Препарат слід застосовувати з особливою обережністю та під наглядом лікаря у таких випадках:

- при низькому тиску наповнення, зокрема при гострому інфаркті міокарда, порушеній функції лівого шлуночка (лівошлуночкова недостатність). Слід уникати зниження систолічного артеріального тиску нижче 90 мм рт. ст.;
- при аортальному та/або мітральному стенозі;
- при захворюваннях, що супроводжуються підвищенням внутрішньочерепного тиску (до цього часу подальше підвищення внутрішньочерепного тиску спостерігалось тільки після внутрішньовенного введення високих доз нітрогліцерину);
- при ортостатичній дисфункції.

Препарат не призначений для лікування гострих нападів стенокардії, оскільки терапевтичний ефект настає недостатньо швидко.

При тривалому застосуванні препарату можливий розвиток толерантності (зниження ефективності), а також перехресної толерантності з іншими препаратами групи нітратів (зниження ефекту у випадку попередньої терапії іншими нітропрепаратами).

Для запобігання розвитку толерантності (зниженню або втраті терапевтичного ефекту), у тому числі перехресної толерантності, слід уникати тривалого застосування великих доз. Під час терапії препаратом Ефокс[®] Лонг, капсули пролонгованої дії, не можна застосовувати лікарські препарати, що містять інгібітори фосфодіестерази (наприклад силденафіл, тадалафіл, варденафіл), для лікування еректильної дисфункції, з огляду на ризик індукції значного зниження артеріального тиску, що може мати тяжкі наслідки, такі як непритомність (синкопе) або інфаркт міокарда. Пацієнти, які знаходяться на підтримуючій терапії препаратом, повинні бути поінформовані, що їм забороняється приймання препаратів, котрі містять інгібітори фосфодіестерази (наприклад силденафіл, тадалафіл та варденафіл). Терапію препаратом не можна припиняти задля прийому препаратів, які містять інгібітори фосфодіестерази (наприклад силденафіл, тадалафіл та варденафіл), через ризик виникнення нападу стенокардії (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У пацієнтів зі скороченим часом проходження шлунково-кишкового тракту, які приймають ізосорбід мононітрат у вигляді лікарської форми пролонгованої дії, може спостерігатися зменшення вивільнення діючої речовини.

Внаслідок того, що препарат містить лактозу, його не слід призначати пацієнтам з такими рідкісними генетичними захворюваннями як непереносимість галактози, спадковий лактазодефіцит Лаппа, глюкозо-галактозна мальабсорбція.

Оскільки препарат містить цукрозу, його не слід призначати пацієнтам з такими рідкісними генетичними захворюваннями як непереносимість фруктози, порушення всмоктування глюкози і галактози (глюкозо-галактозна мальабсорбція), цукразо-ізомальтазна недостатність.

Тривале застосування препарату може спричинити тимчасову гіпоксемію через відносний перерозподіл кровотоку в альвеолярні зони з гіповентиляцією. У хворих на ішемічну хворобу серця це може призвести до тимчасової гіпоксії міокарда.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Адекватні і контрольовані дослідження з участю вагітних відсутні. Тому у період вагітності препарат слід застосовувати лише при наявності життєвих показань, якщо користь від застосування переважає потенційний ризик, та при постійному спостереженні лікаря. У репродуктивних дослідженнях на тваринах не було виявлено доказів негативного впливу на плід.

Годування груддю

Невідомо, чи проникає ізосорбиду мононітрат у грудне молоко. Оскільки багато препаратів проникають у грудне молоко, не рекомендовано призначати препарат жінкам, які годують груддю.

Фертильність

Не існують дані щодо впливу ізосорбиду мононітрату на фертильність людей.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Навіть за умови застосування згідно з призначенням препарат може суттєво впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом, роботу з іншими механізмами або виконання роботи, що не передбачає безпечного положення. Протягом лікування, особливо на початку лікування, під час збільшення дози і переходу на інший препарат та при застосуванні разом з алкоголем може виникнути запаморочення, сонливість або втома.

Спосіб застосування та дози.

Приймати не розжовуючи та запиваючи достатньою кількістю рідини (наприклад, склянкою води).

Препарат призначати дорослим по 1-2 капсули (50-100 мг ізосорбиду мононітрату) один раз на добу (вранці). Максимальна добова доза – 100 мг.

Режим дозування слід визначати відповідно до клінічної відповіді пацієнта. Лікування слід розпочинати з низької дози і поступово збільшувати дозу до потрібного рівня. Слід застосовувати найменшу ефективну дозу.

Тривалість лікування визначає лікар залежно від перебігу захворювання.

Окремі популяції

Пацієнти літнього віку

Пацієнтам літнього віку корекція дози не потрібна.

Педіатрична популяція

Безпека та ефективність препарату у дітей на даний час не встановлені.

Діти. Не застосовувати.

Передозування.

Симптоми передозування: зниження систолічного артеріального тиску до ≤ 90 мм рт. ст., у поєднанні з ортостатичною дисфункцією, блідістю, посиленням потовиділенням, слабким пульсом, (рефлекторною) тахікардією, запамороченням (у тому числі постуральним), сонливістю, головним болем, астеною, нудотою, блюванням, діареєю, припливами.

Відомі випадки метгемоглобінемії у пацієнтів після прийому інших органічних нітратів. У високих дозах (понад 20 мг/кг маси тіла) під час біотрансформації ізосорбиду мононітрату вивільняються нітритні іони, що можуть індукувати метгемоглобінемію та ціаноз, пригнічення дихання, тахіпноє, відчуття тривожності, втрату свідомості та зупинку серця. Не можна виключити можливості цих побічних реакцій при передозуванні ізосорбиду мононітрату. Надмірні дози можуть спричинити підвищення внутрішньочерепного тиску, що іноді призводить до церебральних симптомів.

У випадках хронічного передозування визначається підвищений рівень метгемоглобіну, однак клінічне значення цього явища не оцінюється однозначно.

Лікування. Загальні заходи:

- негайно припинити застосування препарату;
- у випадку артеріальної гіпотензії, спричиненої нітратами, покласти пацієнта на горизонтальну поверхню з опущеним узголів'ям, нижні кінцівки припідняти; забезпечити промивання шлунка; забезпечити надходження кисню; потрібно моніторувати основні життєві показники та, у разі потреби, коригувати їх в умовах відділення інтенсивної терапії; відновити об'єм плазми (внутрішньовенне уведення рідини); у виняткових випадках до інфузійного розчину, що використовується для заміщення об'єму, можна додати добутамін або інші судинозвужувальні засоби. Адреналін та порівнянні засоби протипоказані; провести спеціальну протишокову терапію (пацієнт повинен перебувати у відділенні інтенсивної терапії).

Спеціальні заходи:

- дії, направлені на підвищення артеріального тиску, якщо він надто низький;
- застосування судинозвужувальних засобів можливе тільки у разі, якщо пацієнт не реагує на введення рідини.

Лікування метгемоглобінемії

Залежно від ступеня метгемоглобінемії, може бути показане застосування таких антидотів:

Вітамін С: 1 г перорально або внутрішньовенно у вигляді натрієвої солі.

Метиленовий синій: до 50 мл 1 % розчину метиленового синього внутрішньовенно.

Толуїдиновий синій: спершу 2-4 мг/кг маси тіла винятково внутрішньовенно; якщо необхідно, лікування можна повторювати з інтервалами в 1 годину у дозі 2 мг/кг маси тіла.

Кисень, розпочати штучну вентиляцію легень, гемодіаліз, замісне переливання крові, реанімаційні заходи.

При наявності ознак зупинки дихання та кровообігу негайно розпочати реанімаційні заходи.

Побічні реакції.

Небажані ефекти можна визначити як дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 < 1/100$), поодинокі ($\geq 1/10000 < 1/1000$), рідкісні ($< 1/10000$) та невідомої частоти (не можна встановити на основі наявних даних).

При застосуванні препарату можуть спостерігатися нижченаведені небажані явища.

Неврологічні розлади: дуже часто – головний біль (головний біль, спровокований нітратами) на початку лікування, що зазвичай полегшується через кілька днів, якщо лікування продовжується; часто – млявість, запаморочення (у тому числі запаморочення при переході у вертикальне положення), сонливість.

Кардіальні розлади: часто – (рефлекторна) тахікардія; нечасто – посилення симптомів стенокардії (внаслідок значного зниження артеріального тиску).

З боку судин: часто – гіпотензія та/або ортостатична гіпотензія; нечасто – судинний колапс, що іноді супроводжується брадиаритмією і синкопе.

З боку шлунково-кишкового тракту: нечасто – нудота, блювання; рідкісні – печія.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: нечасто – алергічні реакції шкіри (наприклад висипання), гіперемія шкіри обличчя; рідкісні – ексfolіативний дерматит.

З боку імунної системи: частота невідома – ангіоневротичний набряк.

Загальні розлади: часто – астенія.

Є повідомлення про тяжкі гіпотензивні реакції, що супроводжувалися нудотою, блюванням, відчуттям неспокою, блідістю та підвищеним потовиділенням при застосуванні органічних нітратів.

На тлі лікування ІСМН може розвиватися транзиторна гіпоксемія внаслідок відносного перерозподілу кровотоку у ділянках альвеолярної гіповентиляції. Зокрема, у пацієнтів з ішемічною хворобою серця це може зумовити гіпоксію міокарда.

Збільшення дози та/або зміна інтервалу між прийомами може призвести до зниження ефективності або відсутності ефекту.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 капсул у блістері. По 3 блістери в картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Ейсіка Фармасьютикалз ГмбХ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Альфред-Нобель-Штр. 10, 40789 Монхайм на Рейні, Німеччина.

Дата останнього перегляду.