

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM

HP

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

PENTAERYTHRITOL COMPOSITUM, 20 mg + 0,5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 tabletka zawiera 20 mg pentaerytrytylu tetraazotanu (*Pentaerythrityli tetranitras*) oraz 0,5 mg glicerolu triazotanu (*Glyceroli trinitras*).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Zapobiegawczo i leczniczo w chorobie niedokrwiennej serca.
Zaostrzenie choroby niedokrwiennej serca.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

U osób dorosłych zaleca się podawanie od 1 do 2 tabletek 3 razy na dobę.

Wskazane jest zastosowanie dawki początkowej (1 tabl. 3 razy na dobę), jeśli produkt podawany jest po raz pierwszy, ze względu na możliwość wystąpienia indywidualnej reakcji hipotonicznej.

Dawkowanie u osób z niewydolnością nerek i (lub) wątroby

Brak danych wskazujących, że u osób z niewydolnością nerek i (lub) wątroby biodostępność azotanów jest zwiększona. Niemniej jednak, w związku z metabolizmem azotanów w wątrobie oraz wydalaniem ich aktywnych metabolitów przez nerki, zaleca się ostrożność i stosowanie mniejszych dawek w zależności od stopnia niewydolności tych narządów oraz następnie zwiększanie dawek pod kontrolą.

Należy unikać nagłego odstawienia leku (poza występującą niekiedy nadwrażliwością). W razie konieczności przerwania leczenia zaleca się stopniowe zmniejszanie dawek leku.

Sposób podawania

Lek jest podawany doustnie. Dla przyspieszenia działania leku tabletkę można rozgryźć, a następnie połknąć.

Zaleca się przyjmowanie leku, co najmniej ½ godz. przed lub 1 godz. po posiłku.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję czynną lub pomocniczą.

Hipotonia, w tym związana z hipowolemią. Zawał serca z niskim ciśnieniem tętniczym skurczowym i (lub) tachykardią – szczególnie prawej komory. Kardiomiopatia przerostowa zawężająca drogę odpływu lewej komory. Zwężenie zastawki mitralnej, zwężenie lewego ujścia tętniczego. Zaciskające zapalenie osierdzia. Zwiększone ciśnienie śródczaszkowe, w tym udar krwotoczny i uraz czaszki. Krwotok mózgowy. Niedokrwistość znacznego stopnia. Jaskra z wąskim kątem. Zastoinowa choroba żył, choroba zakrzepowa.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrożnie należy stosować u osób z niewydolnością nerek i (lub) wątroby oraz u osób z niskim ciśnieniem krwi w przebiegu różnorodnych schorzeń.

Ostrożnie stosować w nadczynności i niedoczynności tarczycy.

Leku nie stosuje się u dzieci (bezpieczeństwo stosowania i skuteczność nitratów u dzieci nie były badane).

Produkt leczniczy zawiera sacharozę oraz laktozę i dlatego nie należy go podawać pacjentom z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy lub galaktozy, niedoborem sacharazy-izomaltazy lub laktazy (typu Lapp) albo zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5. Interakcje z innymi lekami, inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie PENTAERYTHRITOL COMPOSITUM i innych leków rozszerzających naczynia, leków beta-adrenolitycznych, antagonistów wapnia, antagonistów angiotensyny II, leków diuretycznych, inhibitorów konwertazy angiotensyny (ang. ACE), neuroleptyków trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i innych leków obniżających ciśnienie krwi może powodować niepożądane obniżenie ciśnienia tętniczego z klinicznymi objawami niedociśnienia. W razie potrzeby leczenia skojarzonego należy rozpoczynać od małych dawek, stopniowo zwiększanych pod ścisłą kontrolą.

Alkohol nasila działanie azotanów obniżające ciśnienie tętnicze.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą osłabiać działanie azotanów.

Tetraazotan pentaerytrytylu stosowany razem z dihydroergotaminą zwiększa jej stężenie w osoczu powodując wzrost ciśnienia tętniczego.

Podczas stosowania PENTAERYTHRITOL COMPOSITUM (a także innych azotanów) obowiązuje bezwzględny zakaz przyjmowania inhibitorów 5-fosfodiesterazy (np. sildenafil, tadalafil, wardenafil), ze względu na nasilanie działania azotanów organicznych i innych donorów NO, z ciężkimi skutkami niedociśnienia (zawał serca, udar mózgu, nagły zgon), zwłaszcza u chorych po zawale serca, udarze, z zaburzeniami rytmu serca.

4.6. Ciąża lub laktacja

Brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania PENTAERYTHRITOL COMPOSITUM w czasie ciąży lub laktacji. Nie wolno stosować PENTAERYTHRITOL COMPOSITUM w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Ze względu na wydzielanie nitratów do mleka kobiet karmiących piersią, należy podjąć decyzję o zmianie sposobu karmienia lub odstawieniu preparatu.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

PENTAERYTHRITOL COMPOSITUM wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu.

Z powodu możliwości występowania (najczęściej na początku leczenia) bólów głowy i niedociśnienia ortostatycznego, a u osób szczególnie wrażliwych zasłabnięcia, należy zachować ostrożność i kontrolować reakcję pacjenta. Pacjenta należy poinformować, że w przypadku wystąpienia takich objawów nie należy prowadzić pojazdów mechanicznych i obsługiwać urządzeń mechanicznych w ruchu (wskazana kontrola lekarska).

4.8. Działania niepożądane

Działania niepożądane PENTAERYTHRITOL COMPOSITUM są charakterystyczne dla całej grupy azotanów organicznych. Częstość ich występowania i nasilenia zależy od dawki leku, stanu pacjenta i jego wrażliwości na azotany oraz jednocześnie stosowanych leków.

Bardzo często ($\geq 1/10$):

- zaburzenia naczyniowe: ból głowy (zwykle łagodny i ustępujący po kilku dniach przyjmowania preparatu).

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $1/100$):

- zaburzenia naczyniowe: zaczerwienienie skóry okolicy twarzy, uczucie gorąca (wynikające z rozszerzenia naczyń, niekiedy powodujące konieczność odstawienia preparatu).

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $1/1000$):

- zaburzenia naczyniowe: silne bóle głowy (powodujące konieczność odstawienia preparatu), przemijające osłabienie, zawroty głowy,
- zaburzenia oka: zwiększenie ciśnienia śródgałkowego,
- zaburzenia żołądka i jelit: zaburzenia żołądkowo-jelitowe: nudności, wymioty, bóle brzucha (zwykle łagodne i przemijające).

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$):

- zaburzenia naczyniowe: ciężkie niedociśnienie tętnicze, omdlenia, odruchowa bradykardia, zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego,
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka, trądzik różowaty, erytrodermia, zaczerwienienie, zapalenie skóry, złuszczenie naskórka.

4.9. Przedawkowanie

Przedawkowanie PENTAERYTHRITOL COMPOSITUM nie było opisywane.

Objawy ewentualnego przedawkowania PENTAERYTHRITOL COMPOSITUM mogą być charakterystyczne dla obserwowanych po azotanach objawów niepożądanych tj.: zaczerwienienie twarzy, hipotonia, niepokój, tachykardia, bóle głowy, uczucie tętnienia w głowie, zawroty, osłabienie, zwiększone poty, nudności, wymioty, skórne odczyny alergiczne, methemoglobinemia. Stopień nasilenia objawów klinicznych przedawkowania zależy zwykle od dawki leku, innych stosowanych leków oraz stanu chorego: niewydolności serca, ostrych stanów wieńcowych, a zwłaszcza zawału z upośledzeniem ciśnienia napływu do lewej komory.

Leczenie łagodnych postaci przedawkowania jest objawowe: niedociśnienie można zwykle opanować ułożeniem chorego na plecach z uniesieniem nóg powyżej klatki piersiowej, a w razie braku szybkiej

poprawy – wlewem dożylnym płynów infuzyjnych. Wskazane jest podawanie tlenu. Bradykardia zwykle ustępuje po podaniu dożylnie 1 mg atropiny.

Leczenie ciężkich postaci przedawkowania azotanów wymaga leczenia na oddziale intensywnej terapii z monitorowaniem stanu chorego. U chorych z methemoglobinemią: stosować tlen, a gdy poziom methemoglobiny przekracza 30% (u pacjentów z chorobą układu krążenia lub niedokrwistością – wcześniej), wskazane jest podanie dożylnie 1% roztworu błękitu metylenowego w dawce 1-2 mg/kg mc. w ciągu ponad 5 min.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki nasercowe rozszerzające naczynia

Nitraty organiczne

Kod ATC : C01 DA 20

Tetraazotan pentaerytrytylu (PETN) oraz triazotan glicerolu (GTN) są syntetycznymi estrami kwasu azotowego. PETN i GTN, podobnie jak inne organiczne azotany, są prolekami, których mechanizm działania polega na uwalnianiu w obecności hydrolaz i glutationu (donora grup tiolowych - SH) we wnętrzu wielu komórek (przede wszystkim mięśni gładkich naczyń, śródbłónka naczyniowego i płytek krwi), wolnego rodnika tlenu azotu (NO). NO jest aktywną cząsteczką opisanego wcześniej związku EDRF powstającego w śródbłónku o silnym działaniu rozkurczającym naczynia. NO w komórkach mięśni gładkich stymuluje rozpuszczalną cyklazę guanylową (sGC), która zwiększa w komórce stężenie wtórnego przekźnika – cyklicznego 3'5'-guanylomono fosforanu (cGMP). Ta cząsteczka aktywuje zależną od cGMP kinazę białkową, która fosforyluje białka biorące udział w regulacji stężenia Ca^{2+} w komórkach mięśni gładkich. Obniżenie wewnątrzkomórkowego stężenia Ca^{2+} powoduje rozkurcz komórek mięśni gładkich. Azotany w chorobie wieńcowej działają na drodze zmniejszenia zużycia tlenu przez serce i poprawie jego dostarczania.

Główną właściwością azotanów jest rozszerzanie naczyń, występujące najsilniej w obrębie pojemnościowego układu żylnego, dużych tętnic wieńcowych podwsięrdziowych i arterioli powyżej 100 μ m. Pozwala to na redystrybucję krwi do krążenia obocznego (kolaterali) strefy niedokrwionej i poprawę ukrwienia w obszarze podwsięrdziowym, a także zapobieganie i usuwanie skurczów tętnic wieńcowych spontanicznych oraz występujących w ekscentrycznych zwężeniach tętnic. Azotany nie powodują zespołu podkradania wieńcowego.

Z piśmiennictwa eksperymentalnego i klinicznego dotyczącego tolerancji azotanów wynika, że PETN jest jedynym donorem z grupy organicznych azotanów niepowodującym wzrostu reaktywnych form tlenu (ROS) w trakcie metabolizmu w komórkach naczyń i niewywołującym tolerancji. Przyczyna braku tolerancji podczas przewlekłego stosowania PETN jest złożona i niewyjaśniona do końca. Uważa się, że istota zjawiska wynika z przemian w komórce aktywnych metabolitów PETN (głównie diazotanu pentaerytrytylu), które w trakcie uwalniania NO wykazują równocześnie potencjał redukcyjny, chroniący NOS przed „rozłączeniem”. Korzystne działanie antyoksydacyjne i przeciwmiażdżycowe PETN wiąże się ze zwiększeniem w komórkach śródbłónka zawartości ferrytyny – białka o właściwościach przeciwutleniających oraz zwiększeniem ekspresji hemooksygenazy-1, która chroni komórkę przed cytotoksycznym działaniem ROS.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Uważa się obecnie, że po podaniu doustnym tetraazotan pentaerytrytylu jest metabolizowany przez mikroflorę jelitową głównie do triazotanu pentaerytrytylu (PETriN), który dzięki właściwościom lipofilnym ulega szybkiemu wchłanianiu jelitowemu w zakresie od 60 do 70%. Stężenia PETN i PETriN we krwi nie są możliwe do zmierzenia. Wchłonięty triazotan pentaerytrytylu ulega w czasie

pierwszego przejścia przez wątrobę oraz w krwinkach czerwonych dalszym przemianom do kolejnych pochodnych: dwu- (PEDN) i monoazotanowych (PEMN), które częściowo po sprzęgnięciu z kwasem glukuronowym są wydalane z żółcią do jelit. Wykazano, że w jelitach następuje odszczepienie kwasu glukuronowego, a wolne aktywne dwu- i monoazotanowe pochodne podlegają następnie wchłanianiu jelitowemu. To wątrobowo-jelitowe krążenie metabolitów PETN odgrywa bardzo istotną rolę wydłużającą aktywność farmakologiczną leku.

Absorpcja oraz biodostępność zmniejszają się w obecności pokarmu w górnej części przewodu pokarmowego. Biodostępność może zwiększać się w zaburzeniu czynności nerek, w uszkodzeniu wątroby oraz u osób w podeszłym wieku. Końcowa faza metabolizmu PETN polega na jego ostatecznej denitryfikacji do pentaerytrytylu (PE).

Stwierdzono, że cząsteczka PETN charakteryzuje się podobną szybkością uwalniania cząsteczek NO do szybkości triazotanu glicerolu: odpowiednio 62,80 nM/min i 65,49 nM/min oraz, że wszystkie metabolity PETN (poza pentaerytrytylem) są aktywne i wykazują zdolność uwalniania NO. Triazotan pentaerytrytylu posiada 1/3 szybkości uwalniania NO triazotanu glicerolu, a monoazotan – połowę działania diazotanu, ale może to być kompensowane 4,6 krotnie wyższym C_{max} monoazotanu.

Metabolity PETN są wydalane z moczem, głównie między 8 -12 godziną od przyjęcia leku. U człowieka w ciągu 24 godz. wydała się z moczem 20-50% przyjętej dawki – z końcowym metabolitem – pentaerytrytylem (PE) oraz PEMN. Z kałem wydalane są niewielkie ilości niewchłoniętego ponownie PETN, głównego metabolitu – pentaerytrytylu oraz śladowe ilości PEDN i PEMN.

Po podaniu doustnym PETN w postaci tabletki, początek efektów hemodynamicznych następuje po ok. 20-60 minutach, które utrzymują się około 12 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza, skrobia ziemniaczana, laktoza jednowodna, talk, karboksymetyloskrobia sodowa typ A, magnezu stearynian, żelatyna.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

18 miesięcy.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka szklana, zamykana korkiem polietylenowym, zawierająca 20 tabletek.

6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości.

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy „Galena”
50-984 Wrocław, ul. Krucza 62

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/3293

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

21.04.1971 r.
31.12.1999 r.
11.01.2002 r.
17.03.2004 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2008-04-03

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15