

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sacharoza, laktoza jednowodna.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białe, okrągłe, obustronnie lekko wypukłe tabletki.

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 tabletka 3 razy na dobę), jeśli produkt leczniczy 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, a następnie zwiększanie dawek pod kontrolą lekarza.

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

Sposób podawania

Podanie doustne. Dla przyspieszenia działania produktu leczniczego tabletkę można rozgryźć, a następnie połknąć.

Zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego, co najmniej pół godziny przed lub jedną godzinę po posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Niedociśnienie, w tym związane z hipowolemią.

Zawał mięśnia sercowego (szczególnie prawej komory) z niskim ciśnieniem tętniczym skurczowym i (lub) tachykardią.

Kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory.

Zwężenie zastawki dwudzielnej, zwężenie zastawki aorty.

Zaciskające zapalenie osierdzia.

Zwiększone ciśnienie śródczaszkowe, w tym udar krwotoczny i uraz czaszki.

Krwotok mózgowy.

Niedokrwistość znacznego stopnia.

Jaskra z wąskim kątem przesączania.

Zastoinowa choroba żył, choroba zakrzepowa.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów fosfodiesterazy typu 5.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pentaerythritol compositum należy stosować ze szczególną ostrożnością u osób z niewydolnością nerek i (lub) wątroby oraz u osób z niskim ciśnieniem krwi w przebiegu różnych chorób.

Ostrożnie stosować w nadczynności i niedoczynności tarczycy.

Dzieci i młodzież

Nie stosować u dzieci (brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności azotanów u dzieci).

Produkt leczniczy zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletkie, to znaczy, że produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Pentaerythritol compositum z:

- innymi lekami rozszerzającymi naczynia,
 - lekami beta-adrenolitycznymi,
 - antagonistami wapnia,
 - antagonistami angiotensyny II,
 - lekami diuretycznymi,
 - inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE),
 - neuroleptykami, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi,
 - innymi lekami obniżającymi ciśnienie krwi,
- może powodować niepożądane obniżenie ciśnienia tętniczego z klinicznymi objawami niedociśnienia.

W razie potrzeby leczenia skojarzonego należy rozpoczynać stosowanie Pentaerythritolu compositum od małych dawek, stopniowo zwiększanych pod ścisłą kontrolą lekarza.

Alkohol nasila działanie azotanów polegające na obniżaniu ciśnienia tętniczego.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą osłabiać działanie azotanów.

Pentaerytrytylu teraazotan stosowany razem z dihydroergotaminą zwiększa jej stężenie w osoczu powodując wzrost ciśnienia tętniczego.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Pentaerythritol compositum w czasie ciąży lub laktacji. Nie należy stosować produktu leczniczego Pentaerythritol compositum w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Ze względu na przenikanie azotanów do mleka kobiet karmiących piersią, należy podjąć decyzję o zmianie sposobu karmienia lub zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pentaerythritol compositum wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Z powodu możliwości wystąpienia (najczęściej na początku leczenia) bólu głowy i niedociśnienia ortostatycznego, a u osób szczególnie wrażliwych omdlenia, należy zachować ostrożność i kontrolować reakcję pacjenta. Należy poinformować pacjenta, że w przypadku wystąpienia takich objawów nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn (wskazana kontrola lekarska).

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane produktu leczniczego Pentaerythritol compositum są charakterystyczne dla całej grupy azotanów organicznych. Częstość ich występowania i nasilenia zależy od dawki produktu leczniczego, stanu pacjenta, jego wrażliwości na azotany oraz od jednocześnie stosowanych produktów leczniczych.

Częstość występowania działań niepożądanych:

- bardzo często ($\geq 1/10$),
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$),
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$),
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$),
- nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo często: ból głowy (zwykle łagodny i ustępujący po kilku dniach przyjmowania produktu leczniczego).

Niezbyt często: zaczerwienienie skóry okolicy twarzy, uczucie gorąca (wynikające z rozszerzenia naczyń, niekiedy powodujące konieczność odstawienia produktu leczniczego).

Rzadko: silny ból głowy (powodujący konieczność odstawienia produktu leczniczego), przemijające osłabienie, zawroty głowy.

Bardzo rzadko: ciężkie niedociśnienie tętnicze, omdlenie, odruchowa bradykardia, zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego.

Zaburzenia oka

Rzadko: zwiększenie ciśnienia śródgałkowego.

Zaburzenia żołądka i jelit

Rzadko: zaburzenia żołądkowo-jelitowe: nudności, wymioty, ból brzucha (zwykle łagodny i przemijający).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko: wysypka, trądzik różowaty, erytrodermia, zaczerwienienie, zapalenie skóry, złuszczenie naskórka.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301

Faks: +48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak danych dotyczących przypadków przedawkowania produktu leczniczego Pentaerythritol compositum.

Objawy przedawkowania produktu leczniczego Pentaerythritol compositum mogą być podobne do objawów niepożądanych obserwowanych po podaniu azotanów, tj.: zaczerwienienie twarzy, niedociśnienie, niepokój, tachykardia, bóle głowy, uczucie tętnienia w głowie, zawroty, osłabienie, zwiększona potliwość, nudności, wymioty, skórne odczyny alergiczne, methemoglobinemia. Stopień nasilenia objawów klinicznych przedawkowania zależy zwykle od dawki produktu leczniczego, innych stosowanych produktów leczniczych oraz stanu pacjenta: niewydolności serca, ostrych stanów wieńcowych, a zwłaszcza zawału mięśnia sercowego ze zmniejszeniem ciśnienia napełniania lewej komory.

Leczenie łagodnych postaci przedawkowania jest objawowe. Niedociśnienie można zwykle wyrównać ułożeniem pacjenta na plecach z uniesieniem nóg powyżej klatki piersiowej, a w razie braku szybkiej poprawy – należy podać płyny we wlewie dożylnym. Wskazane jest podawanie tlenu. Bradykardia zwykle ustępuje po podaniu dożylnym 1 mg atropiny.

Leczenie ciężkich postaci przedawkowania azotanów wymaga leczenia na oddziale intensywnej terapii z monitorowaniem stanu pacjenta. U pacjentów z methemoglobinemią należy stosować tlen, a

gdy stężenie 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 masy ciała w ciągu ponad 5 minut.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki rozszerzające naczynia stosowane w leczeniu chorób serca, azotany organiczne, kod ATC: C01DA20

Pentaerytrytylu tetraazotan (PETN) oraz glicerolu triazotan (GTN) są syntetycznymi estrami kwasu azotowego. Pentaerytrytylu tetraazotan i glicerolu triazotan, 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, śródbłonna 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 przekąźnika - 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 podwiesrdziowych i arterioli powyżej 100 μ m. Pozwala to na redystrybucję krwi do krążenia obocznego (kolaterali) strefy niedokrwionej i poprawę ukrwienia w obszarze podwiesrdziowym, 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 pentaerytrytylu tetraazotan jest jedynym donorem z grupy organicznych azotanów niepowodującym zwiększenia stężenia reaktywnych form tlenu (ROS) w trakcie metabolizmu w komórkach naczyń i niewywołującym tolerancji. Przyczyna braku tolerancji podczas przewlekłego stosowania pentaerytrytylu tetraazotanu jest złożona i niewyjaśniona do końca.

Uważa się, że istota zjawiska wynika z przemian w komórce czynnych metabolitów pentaerytrytylu tetraazotanu (głównie pentaerytrytylu diazotanu), które w trakcie uwalniania NO wykazują równocześnie potencjał redukcyjny, chroniący syntazę tlenu azotu (NOS) przed „rozłączeniem”. Korzystne działanie antyoksydacyjne i przeciwmiażdżycowe pentaerytrytylu tetraazotanu wiąże się ze zwiększeniem w komórkach śródbłonna zawartości ferrytyny - białka o właściwościach przeciwutleniających oraz zwiększeniem ekspresji hemooksygenazy-1, która chroni komórkę przed cytotoksycznym działaniem ROS.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Obecnie uważa się, że po podaniu doustnym pentaerytrytylu tetraazotan jest metabolizowany przez mikroflorę jelitową głównie do pentaerytrytylu triazotanu (PETriN), który dzięki właściwościom lipofilnym ulega szybkiemu wchłanianiu jelitowemu w zakresie od 60 do 70%. Stężenia pentaerytrytylu tetraazotanu i pentaerytrytylu triazotanu we krwi nie są możliwe do zmierzenia. Wchłonięty pentaerytrytylu triazotan 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 wydalone 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 pentaerytrytylu tetraazotanu odgrywa bardzo istotną rolę wydłużającą aktywność farmakologiczną produktu leczniczego.

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 pentaerytrytylu tetraazotanu polega na jego ostatecznej denitryfikacji do pentaerytrytylu (PE).

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

Metabolity pentaerytrytylu tetraazotanu są wydalone z moczem, głównie między 8-12 godziną od przyjęcia produktu leczniczego. U człowieka w ciągu 24 godzin wydała się z moczem 20-50% przyjętej dawki - z końcowym metabolitem - pentaerytrytylem (PE) oraz pentaerytrytylu monoazotanem. Z kałem wydalone są niewielkie ilości niewchłoniętego ponownie pentaerytrytylu tetraazotanu, głównego metabolitu - pentaerytrytylu oraz śladowe ilości pentaerytrytylu diazotanu i pentaerytrytylu monoazotanu.

Po podaniu doustnym pentaerytrytylu tetraazotanu w postaci tabletki, początek działania hemodynamicznego następuje po około 20 do 60 minutach i utrzymuje 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 ludzi.

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 podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka szklana, zamykana korkiem polietylenowym, zawierająca 20 tabletek, w tekturowym pudełku z ulotką informacyjną dla pacjenta.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy „GALENA”
ul. Krucza 62
53-411 Wrocław
Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/3293

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 kwiecień 1971 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 marzec 2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20.01.2021