

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ЕФОКС®ЛОНГ**  
**(EFOX® LONG)**

**Склад:**

*діюча речовина:* isosorbide mononitrate, isosorbide 5-nitrate;

1 капсула пролонгованої дії містить ізосорбїду мононітрату 50 мг;

*допоміжні речовини:* лактоза, моногідрат; цукор сферичний, тальк, етилцелюлоза, макрогол 20000, 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 в кардіології.

Код АТХ С01D А14.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Ізосорбїду мононітрат спричиняє розслаблення гладких м'язів судин, тим самим спричинюючи їх розширення. Дія ізосорбїду мононітрату поширюється однаково на периферичні вени і артерії. Розширення вен сприяє депонуванню крові і зменшує об'єм венозної крові, що повертається до серця; таким чином знижується шлуночковий кінцевий діастолічний тиск і об'єм (переднавантаження). Дія на артерії, а при високих дозах – на артеріоли призводить до зниження системного судинного опору (післянавантаження). Це, в свою чергу, поліпшує функцію серця. Вплив як на переднавантаження, так і на післянавантаження призводить до зменшення споживання кисню серцевим м'язом.

Крім того, ізосорбїду мононітрат здійснює перерозподіл кровотоку до субендокардіальних відділів серця в умовах атеросклеротичного ураження. Такий ефект, можливо, пояснюється селективною дилатацією великих коронарних судин. Дилатація колатеральних артерій, спричинена нітратами, може поліпшувати перфузію міокарда при стенозі судин. Крім того, нітрати протидіють появі та усувають коронарні спазми. У пацієнтів із серцевою недостатністю, що супроводжується застійними явищами, нітрати поліпшують гемодинаміку у спокої та при навантаженні. Цей позитивний ефект розвивається внаслідок низки механізмів, включаючи зменшення клапанної регургітації (завдяки зменшенню дилатації камери лівого шлуночка) і зниження споживання міокардом кисню. Таким чином, збільшення подачі кисню при зменшенні потреби в ньому серцевого м'яза зменшує площу ураження міокарда. Таким чином, препарат може поліпшити стан пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда.

Крім впливу на серцево-судинну систему, ІСМН спричиняє розслаблення мускулатури бронхів, а також м'язів шлунково-кишкового, жовчного та сечового трактів. Є дані щодо розслаблюючого впливу на мускулатуру матки.

*Механізм дії.*

Подібно до всіх органічних нітратів, ізосорбїду мононітрат діє як донатор оксиду азоту (NO). Оксид азоту спричиняє розслаблення гладких м'язів судин шляхом стимуляції гуанілатциклази і подальшого збільшення концентрації внутрішньоклітинного циклічного гуанілатмонофосфату (цГМФ). Таким чином, стимулюється цГМФ-залежна протеїнкіназа, внаслідок чого змінюється фосфорилування різних протеїнів у клітинах гладких м'язів судин. У свою чергу, це призводить до дефосфорилування легких ланцюжків міозину і зниження скоротливості міокарда.

*Фармакокінетика.*

ІСМН після перорального прийому швидко і повністю всмоктується у шлунково-кишковому тракті. ІСМН не піддається метаболізму першого проходження в печінці і має високу системну біодоступність (відносна біодоступність препарату дорівнює 80-90 %). Об'єм розподілу становить близько 50 л, в основному за рахунок загального вмісту води в організмі.

Період напіввиведення становить 4-5 годин.

Ізосорбїду мононітрат метаболізується з утворенням NO (активний метаболіт) та ізосорбїду (неактивний).

Залишок ізосорбїду та ізосорбїду мононітрат виводиться нирками.

Завдяки спеціальній технології виготовлення пелет, що містять ІСМН, вивільнення у препараті

здійснюється у два етапи: 30 % дози вивільняються одразу, а 70 % – повільно. Характеристика пацієнтів.

Доведено, що профілі концентрації препарату у плазмі крові у здорових добровольців та у пацієнтів, що страждають на хронічну стабільну стенокардію, є подібними. Ізосорбїду мононітрат піддається діалізу.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

- Профілактика нападів та довготривале лікування стенокардії(у тому числі після інфаркту міокарда);
- лікування хронічної серцевої недостатності в комбінації із серцевими глікозидами, діуретиками, інгібіторами АПФабо артеріальними вазодилататорами.

### **Протипоказання.**

- Гіперчутливість до ізосорбїду мононітрату, інших нітратних сполук або до будь-якої допоміжної речовини;
- гостра недостатність кровообігу (шок, судинний колапс);
- гострий інфарктміокарда з низьким тиском наповнення;
- кардіогенний шок (якщо відповідними заходами не підтримується достатній рівень кінцевого діастолічного тиску);
- гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія;
- констриктивний перикардит;
- тампонада серця;
- тяжка артеріальна гіпотензія (систоличний артеріальний тиск нижче 90 мм рт.ст.);
- тяжка анемія;
- тяжка гіповолемія.

Під час терапії нітратами не можна застосовувати інгібітори фосфодіестерази (силденафіл, тадалафіл, варденафіл. Див. розділи«Особливості застосування» та

«Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Можливе посилення гіпотензивного ефекту при одночасному прийманні препарату з іншими судинорозширювальними засобами, бета-блокаторами, блокаторами кальцієвих каналів та/або алкоголю; такий же ефект спостерігається при одночасному застосуванні з антипсихотичними засобами (нейролептиками), трициклічними антидепресантами, новокаїнамідом, ацетилхоліном, гістаміном, норадреналіном, наркотичними анагетиками, гепарином, а також з алкоголем.

При одночасному прийманні з інгібіторами фосфодіестерази (наприклад із силденафілом), які застосовуються для лікування еректильних дисфункцій, дія препарату посилюється, що може призвести до серцево-судинних ускладнень, загрозливих для життя. Таким чином, пацієнтам, які одержують лікування препаратом, протипоказане приймання інгібіторів фосфодіестерази (таких як силденафіл, тадалафіл та варденафіл).

Одночасне застосування препарату з дигідроерготаміном може призвести до підвищення концентрації дигідроерготаміну в крові і, таким чином, посилити його антигіпертензивну дію.

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 окису азоту або які також є донорами окису азоту (наприклад нітрогліцерин, ізосорбїду динітрат, ізосорбїду 5-нітрат та інші).

### **Особливості застосування.**

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

- при зниженому тиску наповнення лівого шлуночка;
- при лівошлуночкової недостатності;
- при аортальному та/або мітральному стенозі;

- при зниженні артеріального тиску нижче 90 мм рт.ст.;
- при захворюваннях, що супроводжуються підвищенням внутрішньочерепного тиску (до цього часу подальше підвищення внутрішньочерепного тиску спостерігалось тільки після внутрішньовенного введення 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 іншим нітропрепаратом).

Для запобігання розвитку толерантності (зниженню або втраті терапевтичного ефекту), у тому числі перехресної толерантності, слід уникати тривалого застосування великих доз. 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 приймання 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»).

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

Оскільки препарат містить цукрозу, його не можна призначати пацієнтам з такими рідкісними генетичними захворюваннями, як непереносимість фруктози, порушення всмоктування глюкози галактози (глюкозо-галактозна мальабсорбція), цукрозо-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.*

Адекватні і контрольовані дослідження за участю вагітних відсутні. Тому у період вагітності препарат слід застосовувати лише за наявності життєвих показань, якщо користь від застосування переважає потенційний ризик, та при постійному спостереженні лікаря.

Невідомо, чи виділяється ізосорбід у грудне молоко. Оскільки багато препаратів виділяються у грудне молоко, не рекомендовано призначати препарат жінкам, які годують груддю.

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

Препарат суттєво впливає на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. 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.**

Приймають не розжовуючи та запиваючи невеликою кількістю води. Препарат призначають дорослим по 1-2 капсули (50-100 мг ізосорбиду мононітрату) один раз на добу (вранці). Максимальна добова доза – 100 мг. Пацієнтам літнього віку корекція дози не потрібна. Тривалість лікування визначає лікар залежно від перебігу захворювання.

*Діти.* Не застосовують.

#### **Передозування.**

*Симптоми передозування:* різке зниження систолічного артеріального тиску до <90 мм рт. ст., блідість, посилене потовиділення, слабкий пульс, тахікардія, запаморочення (у тому числі постуральне), головний біль, астения, нудота, блювання, діарея, припливи крові.

Відомі випадки метгемоглобінемії у пацієнтів після прийому інших органічних нітратів. Під час біотрансформації ізосорбиду мононітрату вивільнюються нітритні іони, що можуть індукувати

метгемоглобінемію та ціаноз, що інколи супроводжуються тахіпноє, відчуттям тривоги, втратою свідомості та зупинкою серця. Не можна виключити можливості цієї побічної реакції при передозуванні ізосорбїду мононітрату. Надмірні дози можуть спричинити підвищення внутрішньочерепного тиску, що іноді призводить до церебральних симптомів.

*Лікування. Загальні заходи:*

- припинити застосування препарату;
- у випадку артеріальної гіпотензії, спричиненої нітратами, покласти пацієнта на горизонтальну поверхню з опущеним узголів'ям, нижні кінцівки припідняти; забезпечити надходження кисню; відновити об'єм плазми (внутрішньовенне уведення рідини), 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:* відновлювальна терапія з вітаміном С, метиленовим синім або толуїдиновим синім; застосування кисню (у разі потреби), штучна вентиляція легень, гемодіаліз (за потреби).

- реанімаційні заходи.

### ***Побічні реакції.***

Небажані ефекти можна визначити як дуже часті ( $\geq 1/10$ ), часті ( $\geq 1/100 < 1/10$ ), нечасті ( $\geq 1/1000 < 1/100$ ), 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 часті – головний біль; часті – запаморочення (у тому числі запаморочення при переході у вертикальне положення), сонливість.

*Кардіальні розлади:* дужечасті – тахікардія; нечасті – посилення симптомів стенокардії (парадоксальна реакція).

*Судинні розлади:* часті – ортостатична гіпотензія; нечасті – судинний колапс, що іноді супроводжується брадикардією і синкопе.

*Шлунково-кишкові розлади:* нечасті – нудота, блювання; рідкісні – печія.

*Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини:* нечасті – алергічні реакції шкіри (наприклад висипання), гіперемія шкіри обличчя; невідомої частоти – ексфоліативний дерматит.

*Загальні розлади:* часті – астенія.

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

***Термін придатності.*** 5 років.

***Умови зберігання.*** Зберігати у сухому місці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

***Упаковка.*** По 10 капсул у блістері, № 30 (10x3) у пачці.

***Категорія відпуску.*** За рецептом.

### ***Виробник.***

Ейсїка Фармасьютикалз ГмбХ, Німеччина/  
Aesica Pharmaceuticals GmbH, Germany.

***Місцезнаходження виробника та адреса місця проведення його діяльності.***

Галілейштрассе 6, 08056 Цвікау, Німеччина /  
Galileistraße 6, 08056 Zwickau, Germany.

***Виробник, відповідальний за випуск серії.***

Ейсіка Фармасьютикалз ГмбХ, Німеччина.  
AesicaPharmaceuticalsGmbH, Germany/

**Місцезнаходження.**

Альфред-Нобель-Штр. 10, 40789 Монхайм на Рейні, Північний Рейн-Вестфалія, Німеччина/  
Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 MonheimamRhein, NorthRhine-Westphalia, Germany.

**Заявник.**

ЮСБ Фарма ГмбХ, Німеччина/  
UCB Pharma GmbH, Germany.

**Місцезнаходження заявника.**

Альфред-Нобель-Штрассе 10, 40789 Монхайм, Німеччина /  
Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim, Germany.