

Charakterystyka Produktu Leczniczego

SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
BIERYTORIYCZNYM

2000-07-29 CL

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

MONONIT 10, 10 mg, tabletki powlekane

MONONIT 20, 20 mg, tabletki powlekane

MONONIT 40, 40 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 tabletkę powlekana zawiera 10 mg, 20 mg lub 40 mg monoazotanu izosorbidu (*Isosorbidi mononitras*).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Zapobieganie napadom dławicy piersiowej.

Przewlekłe leczenie dławicy piersiowej.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkę należy ustalić indywidualnie dla każdego pacjenta.

Leczenie należy rozpoczynać od małej dawki i stopniowo ją zwiększać, aż do uzyskania pożądanego działania leczniczego. Należy stosować najmniejszą dawkę skuteczną.

Zwykle stosuje się jedną tabletkę dwa lub trzy razy na dobę. Maksymalna dawka wynosi 120 mg na dobę.

Ze względu na możliwość wystąpienia tzw. zjawiska tolerancji (osłabienie działania), w przypadku dawkowania dwa razy na dobę, drugą tabletkę należy przyjąć osiem godzin po pierwszej tabletkę, a w przypadku dawkowania trzy razy na dobę, tabletki należy przyjmować co sześć godzin. Dzięki temu działanie leku jest zachowane

przez 16 – 18 godzin w ciągu doby, a utrzymujące się przez pozostałe 6 – 8 godzin małe stężenie leku pozwala ograniczyć rozwój zjawiska tolerancji.

Tabletki należy przyjmować po posiłku, bez rozgryzania, popijając niewielką ilością płynu.

Nie należy nagle przerywać leczenia. Dawkę i częstość podawania należy stopniowo zmniejszać.

Pacjenci w podeszłym wieku:

U pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności dostosowania dawki leku.

Dzieci

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania preparatu u dzieci.

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na izosorbidu monoazotan, inne azotany lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Ostry zawał mięśnia serca z niskim ciśnieniem wypełniania.
- Ostra niewydolność krążenia (wstrząs, zapaść naczyniowa).
- Kardiomiopatia przerostowa.
- Zaciskające zapalenie osierdzia.
- Tamponada serca.
- Zwężenie zastawki aorty lub dwudzielnej.
- Podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe (np. po urazach głowy, w przypadku krwawienia domózgowego).
- Wstrząs kardiogeny z wyjątkiem sytuacji, w których za pomocą odpowiedniego postępowania uzyskuje się wystarczająco wysokie ciśnienie późnorozkurczowe w lewej komorze serca.
- Znaczne niedociśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe poniżej 90 mm Hg).
- Znaczna niedokrwistość.
- Jaskra z zamkniętym kątem przesączania.
- Hipowolemia.
- Choroby płuc – pod wpływem preparatu może dojść do nadmiernego przepływu krwi przez obszary płuc niedostatecznie wentylowane i, w konsekwencji, do hipoksemii. Szczególne ryzyko istnieje u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym oraz u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca.

- Jednoczesne stosowanie inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (np. syldenafilu).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Monoazotanu izosorbidu nie należy stosować doraźnie w celu przerwania napadu bólu dławicowego.
- Preparat Mononit 10; 20; 40 może powodować niedociśnienie tętnicze lub omdlenia u niektórych pacjentów. Ciężkie niedociśnienie tętnicze z zawrotami głowy i uczuciem „pustki” w głowie jest często obserwowane po spożyciu alkoholu.
- Preparat Mononit 10; 20; 40 należy stosować ostrożnie u pacjentów po niedawno przeżytym zawale mięśnia serca, z niedoczynnością tarczycy, hipotermią, niedożywionych oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.
- Po podaniu dawki początkowej mogą wystąpić objawy zapaści naczyniowej, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami krążeniowymi.
- Niedociśnieniu tętniczemu spowodowanemu przez azotany może towarzyszyć paradoksalna bradykardia i nasilenie dławicy piersiowej.
- Nie należy długotrwale stosować dużych dawek, aby uniknąć tzw. zjawiska tolerancji (patrz punkt 4.2).

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

- Jednoczesne podawanie leków obniżających ciśnienie tętnicze krwi, np. beta – adrenolityków, antagonistów wapnia, leków rozszerzających naczynia krwionośne, antagonistów receptora angiotensyny II a także alkoholu, nauroleptyków i (lub) trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych może nasilać hipotensyjne działanie preparatu Mononit 10; 20; 40.
- Jednoczesne stosowanie inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (np. syldenafilu), podawanych w leczeniu zaburzeń wzrodu może nasilać działanie obniżające ciśnienie tętnicze preparatu Mononit 10; 20; 40 (patrz punkt 4.3). Może to prowadzić do zagrażających życiu powikłań sercowo – naczyniowych. Pacjenci leczeni preparatem Mononit 10; 20; 40 nie mogą przyjmować inhibitorów fosfodiesterazy typu 5.

- W przypadku jednoczesnego stosowania dihydroergotaminy może wystąpić zwiększenie jej stężenia w surowicy i nasilenie działania hipertensyjnego.

4.6. Ciąża i laktacja

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu monoazotanu izosorbidu na płód ludzki. Badania doświadczalne na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego. Preparat może być stosowany jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności, gdy korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Nie wiadomo czy monoazotan izosorbidu przenika do mleka kobiet karmiących piersią, dlatego preparat może być stosowany jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności, gdy korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla dziecka.

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

Monoazotan izosorbidu może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Na początku leczenia mogą wystąpić zawroty głowy, zmęczenie i zaburzenia widzenia. Pacjenta należy poinformować, że w przypadku wystąpienia takich objawów nie powinien prowadzić pojazdów mechanicznych i obsługiwać urządzeń mechanicznych w ruchu. Działania niepożądane mogą być nasilone przez alkohol.

4.8. Działania niepożądane

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z następującą częstością występowania:

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 $< 1/1000$

Bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$, w tym pojedyncze przypadki

Zaburzenia serca

często: odruchowa tachykardia

niezbyt często: nasilenie objawów dławicy piersiowej

Zaburzenia żołądka i jelit

niezbyt często: nudności, wymioty

bardzo rzadko: zgaga

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

często: osłabienie

Zaburzenia układu nerwowego

bardzo często: ból głowy

często: zawroty głowy w pozycji stojącej, zawroty głowy, senność

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

niezbyt często: skórne reakcje alergiczne (np. wysypka), nagłe zaczerwienienie twarzy z uczuciem gorąca

bardzo rzadko: złuszczone zapalenie skóry

Zaburzenia naczyniowe

często: niedociśnienie tętnicze w pozycji stojącej

niezbyt często: zapaść (czasami ze zwolnieniem czynności serca i utratą przytomności), ciężkie niedociśnienie tętnicze z nasileniem objawów dławicowych

Podczas stosowania azotanów organicznych opisywano ciężkie niedociśnienie tętnicze z nudnościami, wymiotami, niepokojem, zblednięciem i nadmierną potliwością.

Opisywano również napadową bradykardię.

W trakcie leczenia monoazotanem izosorbidu może dojść do przemijającego zmniejszenia ciśnienia cząsteczkowego tlenu we krwi z powodu względnej redystrybucji krwi do słabiej wentylowanych części płuc. Może to prowadzić, szczególnie u osób z chorobą niedokrwinną serca, do niedotlenienia mięśnia sercowego.

4.9. Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe:

bóle głowy, niedociśnienie tętnicze, nudności, wymioty, nadmierne pocenie się, tachykardia, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, niepokój, nadmierne ciepła, zaczerwieniona skóra, niewyraźne widzenie i omdlenia. Czasami może wystąpić zwiększenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego ze splątaniem i ubytkami

neurologicznymi. Rzadko występuje methemoglobinemia (sinica, hipoksemia, niepokój, depresja oddechowa, drgawki, zaburzenia rytmu serca, niewydolność krążenia, zwiększone ciśnienie wewnątrzczaszkowe).

Postępowanie:

Jeśli od przedawkowania minęło mniej czasu niż godzina skuteczne może być sprowokowanie wymiotów, płukanie żołądka i podanie węgla aktywowanego w celu usunięcia nie wchłoniętego leku.

Pacjenta należy położyć poziomo z uniesionymi nogami. W przypadku znacznej hipotonii może być konieczne podanie we wlewie dożylnym 0,9% roztworu NaCl.

Dodatkowo należy podawać tlen, a w przypadku wystąpienia wstrząsu należy go leczyć na oddziale intensywnej opieki medycznej. Może być konieczne podanie norepinefryny i (lub) dopaminy. Epinefryna i jej pochodne są przeciwwskazane.

Jeżeli wystąpi methemoglobinemia należy podać:

1. związki redukujące: witaminę C, błękit metylenowy, błękit toluidynowy
2. tlen
3. w razie potrzeby przeprowadzić hemodializę lub transfuzję wymienną.

W przypadku wystąpienia drgawek należy podać dożylnie diazepam lub klonazepam, a jeśli to nie będzie skuteczne – fenobarbital lub fenytoinę.

5.WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki rozszerzające naczynia stosowane w leczeniu chorób serca; azotany organiczne

kod ATC: C 01 DA 14

Monoazotan izosorbidu należy do grupy terapeutycznej organicznych azotanów.

Lek powoduje rozszerzenie naczyń wieńcowych, zwiększenie przepływu krwi przez naczynia wieńcowe i lepsze ukrwienie mięśnia serca.

Działa także na naczynia obwodowe. Monoazotan izosorbidu powoduje rozszerzenie naczyń żylnych, zmniejszenie powrotu krwi żyłnej do serca, zmniejszenie obciążenia wstępnego serca. Lek słabiej rozszerza duże naczynia tętnicze. Tętniczki przedwłośniczkowe (arteriole) pełniące rolę naczyń oporowych ulegają umiarkowanemu rozszerzeniu. Rozszerzenie naczyń tętniczych i arterioli powoduje

zmniejszenie obciążenia następczego serca. Zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego zmniejsza zapotrzebowanie na tlen mięśnia serca.

W czasie metabolizmu azotanów powstaje tlenek azotu (NO), który działa bezpośrednio na mięśnie gładkie naczyń krwionośnych powodując ich rozkurcz poprzez przyspieszenie uwalniania jonów wapnia z komórek mięśni gładkich ścian naczyń.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Lek dobrze i szybko wchłania się z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym.

Biodostępność monoazotanu izosorbidu wynosi 90% do 100%.

Działanie leku rozpoczyna się po około 20 minutach i utrzymuje się 8 do 10 godzin.

Maksymalne stężenie w surowicy krwi występuje po około 1 godzinie od podania doustnego.

Monoazotan izosorbidu wiąże się z białkami krwi w około 4%.

Objętość względna dystrybucji wynosi około 0,62 l/kg.

W wyniku denitryfikacji z monoazotanu izosorbidu powstają nieaktywne metabolity – głównie izosorbid. Lek nie podlega efektowi „pierwszego przejścia” przez wątrobę.

Okres półtrwania leku w surowicy krwi wynosi 4 do 5 godzin.

Lek i jego metabolity są wydalane przez nerki, 1 % wydalany jest z kałem, 2 % leku wydalane jest w moczu w postaci niezmienionej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, możliwego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla ludzi.

Badania ostrej toksyczności prowadzone na myszach i szczurach z zastosowaniem różnych dróg podania wykazały niewielką ostrą toksyczność (LD_{50} po podaniu doustnym – około 2000 - 2500 mg/kg mc.).

W badaniach toksyczności przewlekłej, prowadzonych na psach (przez 52 tygodnie) i szczurach (przez 78 tygodni), pierwsze reakcje toksyczne wystąpiły u psów po dawce 90 mg/kg mc., a u szczurów po dawce 405 mg/kg mc. Porównując to do

dawek zalecanych u ludzi można stwierdzić, że preparat ma duży indeks terapeutyczny.

Badania dotyczące reprodukcji (badania płodności i rozrodczości prowadzone na dwóch pokoleniach szczurów, badania teratogenności na szczurach i królikach, badania w okresie perinatalnym i postnatalnym na szczurach) prowadzone z użyciem dużych dawek preparatu (największe z zastosowanych dawek powodowały reakcje toksyczne u matek), nie wykazały działania teratogennego u potomstwa. Badania mutagenności (przeprowadzone *in vitro* i *in vivo*) nie wykazały zmian mutagennych. W związku z tym ryzyko zmian mutagennych u ludzi można uznać za niewielkie.

Zarówno badania toksyczności przewlekłej przeprowadzone na psach i szczurach jak i badania rakotwórczości prowadzone na szczurach, przez 125 tygodni u samców i 138 tygodni u samic, nie wykazały rakotwórczego działania monoazotanu izosorbidu. W związku z tym ryzyko zmian nowotworowych u ludzi można uznać za niewielkie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna

Karboksymetyloskrobia sodowa

Talk

Stearynian magnezu

Skład otoczki:

Eudragit RL 30D

Talk

Tytanu dwutlenek

Makrogol 6000

Olej metylosilikonowy (Symetykon w postaci emulsji)

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono.

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Mononit 10

60 tabletek powlekanych (6 blisterów Al/PCW po 10 tabletek) w tekturowym pudełku.

Mononit 20

30 tabletek powlekanych (3 blistry Al/PCW po 10 tabletek) lub

60 tabletek powlekanych (6 blisterów Al/PCW po 10 tabletek) w tekturowym pudełku.

Mononit 40

30 tabletek powlekanych (3 blistry Al/PCW po 10 tabletek) w tekturowym pudełku.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania (i przygotowania leku do stosowania)

Brak specjalnych zaleceń oprócz podanych w pkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

ul. Domaniewska 41

02-672 Warszawa

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mononit 10

Nr: R/0105

Mononit 20

Nr: R/0106

Mononit 40

Nr: R/0107

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

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

Mononit 10

21.03.1991, 24.02.1999, 19.04 2004

Mononit 20

29.07.1988, 24.02.1999, 19.04 2004

Mononit 40

29.07.1988, 24.02.1999, 19.04 2004

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2008 -07- 17

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Farmacji i Lekowej
00-952 Warszawa
ul. Włocławska 1/1