

9

Charakterystyka Produktu Leczniczego

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

MONONIT 60 retard, 60 mg, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu
MONONIT 80 retard, 80 mg, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu
MONONIT 100 retard, 100 mg, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 tabletkę powlekaną o przedłużonym uwalnianiu zawiera 60 mg, 80 mg lub 100 mg monoazotanu izosorbidu (*Isosorbidi mononitras*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu.

4. SZCZEGÓŁOWE 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.

Należy podawać najmniejszą dawkę skuteczną.

Produkty lecznicze Mononit 60 retard, Mononit 80 retard oraz Mononit 100 retard są przeznaczone do długotrwałego stosowania przez pacjentów otrzymujących takie same dawki podtrzymujące monoazotanu izosorbidu, jakie zawarte są w produktach leczniczych Mononit retard.

Zalecana dawka wynosi 1 tabletkę produktu leczniczego Mononit 60 retard, Mononit 80 retard lub Mononit 100 retard raz na dobę rano.

Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą (około 1/2 szklanki).

Pacjenci w podeszłym wieku:

Pacjenci w podeszłym wieku zwykle nie wymagają dostosowania dawki. Należy zachować ostrożność u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia hipotonii, ciężkiej niewydolności wątroby lub nerek.

Stosowanie u dzieci

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u dzieci.

4.3. Przeciwwskazania:

- Nadwrażliwość na izosorbidu monoazotan, inne azotany lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu.
- Ostry zawał mięśnia serca z niskim ciśnieniem wypełniania.
- Ostra niewydolność krążenia (wstrząs, zapaść naczyniowa).

009 11
009 11
009 11

- 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 produktu leczniczego 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 w celu przerwania bólu dławicowego.
- Monoazotan izosorbidu 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.
- Monoazotan izosorbidu należy stosować ostrożnie u pacjentów po niedawno przebytych 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.

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 produktu Mononit 60 retard, Mononit 80 retard, Mononit 100 retard.
- Jednoczesne stosowanie inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (np. syldenafilu), podawanych w leczeniu zaburzeń wzrodu może nasilać działanie obniżające ciśnienie tętnicze produktu leczniczego Mononit retard (patrz punkt 4.3). Może to prowadzić do zagrażających życiu powikłań sercowo – naczyniowych. Pacjenci leczeni produktem leczniczym Mononit 60 retard, Mononit 80 retard, Mononit 100 retard 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. Produkt leczniczy 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 produkt leczniczy 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, znużenie 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 niedokrwienną 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 spowodowanie 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 chorobach serca; azotany organiczne. kod ATC: C 01 DA 14

Monoazotan izosorbidu należy do grupy terapeutycznej organicznych azotanów.

Produkt leczniczy 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. Produkt leczniczy 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:

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

Biodostępność monoazotanu izosorbidu wynosi 90% do 100%.

Działanie produktu leczniczego 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. Produkt leczniczy nie podlega efektowi „pierwszego przejścia” przez wątrobę.

Okres półtrwania produktu leczniczego w surowicy krwi wynosi 4 do 5 godzin.

Produkt leczniczy i jego metabolity są wydalane przez nerki, 1 % wydalany jest z kałem, 2 % produktu leczniczego 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 (LD₅₀ 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 produkt leczniczy 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 produktu leczniczego (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:

hydroksypropylometyloceluloza

karmeloza sodowa

skrobia ziemniaczana

krzemu dwutlenek koloidalny bezwodny
kwas stearynowy

Skład otoczki:

alkohol poliwinylowy
makrogl 3000
dwutlenek tytanu
talk
żółcień chinolinowa E 104
indygotyna (sól sodowa) E 132

6.2. Niezgodności farmaceutyczne:

Nie stwierdzono.

6.3. Okres ważności:

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu:

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania:

30 tabletek blistrach AI/AI w tekturowym pudełko.

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

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

10115
10116
10117

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

22.12.2003

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2008-12-16