

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA 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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

MONONIT 10: białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wrytym oznaczeniem „M10” po obu stronach.

MONONIT 20: białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wrytym oznaczeniem „M20” po obu stronach.

MONONIT 40: białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wrytym oznaczeniem „M40” po obu stronach.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Długotrwałe leczenie dławicy piersiowej i zapobieganie jej napadom.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie należy ustalić indywidualnie dla każdego pacjenta.

Leczenie należy rozpoczynać od małych dawek, a następnie stopniowo je zwiększać, aż do uzyskania pożądanego działania leczniczego. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Zwykle stosuje się jedną tabletkę dwa lub trzy razy na dobę. Maksymalna dawka dobową to 120 mg. Ze względu na możliwość wystąpienia tzw. zjawiska tolerancji (osłabienie działania produktu leczniczego), w przypadku dawkowania dwa razy na dobę, drugą tabletkę należy przyjąć 8 godzin po pierwszej tabletkę, a w przypadku dawkowania trzy razy na dobę tabletki należy przyjmować co 6 godzin. Dzięki temu działanie produktu leczniczego jest zachowane przez 16 – 18 godzin w ciągu doby, a utrzymujące się przez pozostałe 6 – 8 godzin małe stężenie produktu leczniczego pozwala ograniczyć rozwój zjawiska tolerancji.

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

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności dostosowania dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u dzieci.

Sposób podawania

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

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie izosorbidu monoazotanu jest przeciwwskazane u pacjentów, u których występują:

- nadwrażliwość na substancję czynną, inne azotany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- ostra niewydolność krążenia (wstrząs lub zapaść naczyniowa);
- wstrząs kardiogeny, jeśli kontrapulsacja wewnątrzaoortalna lub leki o działaniu inotropowym dodatnim nie zapewniają dostatecznie wysokiego ciśnienia końcowo-rozkurczowego w lewej komorze serca;
- kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory serca;
- zaciskające zapalenie osierdzia;
- tamponada serca;
- jednoczesne stosowanie inhibitorów 5-fosfodiesterazy (syldenafil, wardenafil, tadalafil) ze względu na ryzyko istotnego nasilenia działania obniżającego ciśnienie krwi;
- znaczne niedociśnienie (ciśnienie skurczowe poniżej 90 mm Hg);
- ciężka hipowolemia;
- jednoczesne stosowanie azotanów w dowolnej postaci z riociguatem, stymulatorem rozpuszczalnej cykazy guanylanowej ze względu na ryzyko wystąpienia niedociśnienia (patrz punkt 4.5);
- ciężka niedokrwistość (stężenie hemoglobiny w zakresie: 6,5 – 7,9 g/dl).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W poniższych przypadkach izosorbidu monoazotan można stosować tylko po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka:

- niskie ciśnienie napełniania komór serca, np. w świeżym zawale mięśnia sercowego, zaburzonej czynności lewej komory serca (niewydolność lewej komory). Należy unikać obniżenia ciśnienia skurczowego poniżej 90 mm Hg;
- zwężenie zastawki aortalnej i (lub) mitralnej;
- skłonności do ortostatycznych zaburzeń krążenia;
- schorzenia, w przebiegu których dochodzi do podwyższenia ciśnienia wewnątrzczaszkowego (dotychczas dalszy wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego obserwowano tylko w przypadku dożylnego podania dużych dawek nitrogliceryny);
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby (zwiększone ryzyko methemoglobinemii);
- jaskra (zwiększone ryzyko nadciśnienia wewnątrzgałkowego);
- nadczynność tarczycy (nasilenie działania gruczołu tarczycy);
- niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G6PD) (zwiększone ryzyko niedokrwistości hemolitycznej) (patrz punkt 4.8.).

Produkty MONONIT 10, MONONIT 20 i MONONIT 40 nie są przeznaczone do leczenia ostrych napadów dławicy piersiowej i ostrego zawału mięśnia sercowego.

Dzieci i młodzież

Nie potwierdzono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tego produktu leczniczego u dzieci i młodzieży.

Tolerancja, tolerancja krzyżowa

W trakcie stosowania może wystąpić tzw. zjawisko tolerancji polegające na zmniejszeniu skuteczności działania produktu. Opisywano wystąpienie krzyżowej tolerancji (zmniejszenie skuteczności działania produktu w przypadku wcześniejszego stosowania innych azotanów). W celu zapobiegania zmniejszeniu lub utracie skuteczności działania leku należy unikać stosowania stale dużych dawek (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów 5-fosfodiesterazy

Pacjentów leczonych izosorbidu monoazotanem należy poinformować, że nie wolno im jednocześnie przyjmować inhibitorów 5-fosfodiesterazy, np. syldenafile, tadalafilu, wardenafilu. W celu przyjęcia leku zawierającego inhibitor 5-fosfodiesterazy (np. syldenafil, tadalafil, wardenafil) nie powinno przerywać się leczenia izosorbidu monoazotanem, ponieważ może to zwiększyć ryzyko wystąpienia bólu dławicowego (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Hipoksemia

Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z chorobami płuc lub z chorobą niedokrwienną serca, ponieważ pod wpływem działania produktu leczniczego może dojść do nadmiernego przepływu krwi przez obszary płuc niedostatecznie wentylowane i, w konsekwencji, do hipoksemii.

4.5 Interakcje z produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Połączenia przeciwwskazane: poniższych leków nie można stosować u pacjentów leczonych izosorbidu monoazotanem ze względu na możliwe nasilenie działania obniżającego ciśnienie krwi (rozszerzenie naczyń) (patrz punkt 4.3):

- riociguat, stymulator rozpuszczalnej cykazy guanylanowej (sGC), która jest receptorem tlenku azotu (NO).

Jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych o działaniu rozszerzającym naczynia krwionośne, leków blokujących receptory β -adrenergiczne, leków moczopędnych, antagonistów wapnia, inhibitorów konwertazy angiotensyny, neuroleptyków, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych lub spożywanie alkoholu może nasilać hipotensyjne działanie produktu.

Przeciwnadciśnieniowe działanie izosorbidu monoazotanu jest także nasilone przez jednoczesne stosowanie inhibitorów 5-fosfodiesterazy (syldenafile, tadalafilu, wardenafilu), dlatego ich skojarzone stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4). Może to prowadzić do zagrażających życiu powikłań sercowo-naczyniowych.

Jednoczesne stosowanie izosorbidu monoazotanu z dihydroergotaminą (DHE) może prowadzić do zwiększenia stężenia DHE we krwi, a tym samym spowodować nasilenie jej działania podwyższającego ciśnienie krwi.

Alkaloidy sporyszu: Możliwa jest farmakodynamiczna interakcja między azotanami i alkaloidami sporyszu, która może prowadzić do antagonistycznego działania pomiędzy produktami. Należy unikać jednoczesnego stosowania azotanów i alkaloidów sporyszu.

Sapropteryna (tetrahydrobiopteryna, BH₄) jest kofaktorem syntazy tlenku azotu. Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu zawierającego sapropterynę z wszystkimi produktami powodującymi rozszerzenie naczyń krwionośnych poprzez wpływ na metabolizm lub działanie tlenku azotu (NO), w tym klasycznych donorów NO (np. glicerolu triazotan (NTG), izosorbidu diazotan (ISDN), izosorbidu 5-monoazotan (5-ISMN) i inne).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane na temat stosowania izosorbidu monoazotanu w okresie ciąży są niewystarczające. Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego. Niemniej jednak, należy uważnie rozważyć stosunek ryzyka (dla płodu) do korzyści (dla matki) związanych z leczeniem izosorbidu monoazotanem.

Karmienie piersią

Brak wystarczających danych na temat stosowania izosorbidu monoazotanu w okresie karmienia piersią oraz przenikania do mleka ludzkiego. Biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające

z karmienia piersią oraz korzyści wynikające z leczenia dla matki, należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy odstawić izosorbidu monoazotan.

Płodność

Brak danych

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek może znacznie wpływać na zdolność reakcji pacjenta, nawet jeśli jest stosowany zgodnie z zaleceniami. Z tego względu pacjent nie powinien prowadzić pojazdów, obsługiwać maszyn ani pracować bez stałego podparcia. Dotyczy to zwłaszcza początkowego okresu leczenia, zwiększania dawki, zmiany produktu oraz jednoczesnego spożywania alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco:

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:	$< 1/10\ 000$, w tym pojedyncze przypadki
Częstość nieznana:	(nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

częstość nieznana: methemoglobinemia, niedokrwistość hemolityczna u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G6PD)

Zaburzenia serca

często: na początku leczenia lub po zwiększaniu dawki może wystąpić odruchowa tachykardia
niezbyt często: nasilenie objawów dławicy piersiowej (paradoksalna reakcja na azotany)
częstość nieznana: niedokrwienie mięśnia sercowego

Zaburzenia żołądka i jelit

niezbyt często: nudności, wymioty
bardzo rzadko: zgaga

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

często: osłabienie
częstość nieznana: tolerancja, tolerancja krzyżowa z innymi azotanami

Zaburzenia układu nerwowego

bardzo często: ból głowy („ból głowy po przyjęciu azotanów”) może wystąpić na początku leczenia i zwykle ustępuje po kilku dniach przyjmowania produktu leczniczego
często: na początku leczenia lub po zwiększaniu dawki może wystąpić splątanie, zawroty głowy w pozycji stojącej, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, senność

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

niezbyt często: skórne reakcje alergiczne, napadowe zaczerwienienie twarzy
bardzo rzadko: złuszczone zapalenie skóry
częstość nieznana: wysypka, rumień, świąd, pokrzywka

Zaburzenia naczyniowe

często: na początku leczenia lub po zwiększaniu dawki może wystąpić niedociśnienie i (lub) niedociśnienie tętnicze w pozycji stojącej (może być połączone z dezorientacją, uczuciem słabości), zawroty głowy
niezbyt często: zapaść (czasami ze zwolnieniem czynności serca i utratą przytomności), ciężkie niedociśnienie tętnicze z nasileniem objawów dławicowych

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
częstość nieznana: przemijająca hipoksemia

Zaburzenia układu immunologicznego
częstość nieznana: obrzęk naczynioruchowy

Podczas stosowania azotanów organicznych zgłaszano przypadki wystąpienia znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego z nudnościami, wymiotami, niepokojem, zblednięciem i nadmierną potliwością.

Uwaga:

Podczas długotrwałego leczenia dużymi dawkami izosorbidu monoazotanu obserwowano rozwój tolerancji na produkt oraz tolerancji krzyżowej na inne azotany. Aby nie doszło do osłabienia lub zniesienia działania produktu należy unikać długotrwałego podawania go w dużych dawkach.

Podczas stosowania izosorbidu monoazotanu może wystąpić przemijająca hipoksemia na skutek względnej redystrybucji przepływu krwi do segmentów płuc o zmniejszonej wentylacji, a u pacjentów z chorobą wieńcową może rozwinąć się niedokrwienie mięśnia sercowego.

Zwiększenie dawki i (lub) zmiany odstępów czasowych pomiędzy kolejnymi dawkami mogą prowadzić do osłabienia lub zaprzestania działania produktu leczniczego.

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, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe

Do objawów przedawkowania należą: zmniejszenie ciśnienia krwi (≤ 90 mmHg) i ortostatyczne zaburzenia krążenia, bledność skóry, nadmierne pocenie się, słabo wyczuwalne tętno, odruchowa tachykardia, ból głowy, osłabienie, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, napadowe zaczerwienienie skóry, nudności, wymioty i biegunka.

Po przyjęciu dużych dawek może wystąpić methemoglobinemia z sinicą, duszność oraz przyspieszenie oddechu na skutek metabolizmu organicznych azotanów i powstawania jonów azotynowych.

Ponadto, bardzo duże dawki izosorbidu monoazotanu mogą spowodować zwiększenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego z objawami pochodzenia mózgowego.

Długotrwałe przedawkowanie prowadzi do methemoglobinemii, jednak znaczenie kliniczne tego zjawiska pozostaje niejasne.

Sposób postępowania

Poza zwykle stosowanymi metodami (płukanie żołądka, ułożenie pacjenta w pozycji poziomej z uniesionymi nogami), należy poddać pacjenta obserwacji w warunkach oddziału intensywnej opieki medycznej, z możliwością monitorowania podstawowych funkcji życiowych.

W przypadku znacznego niedociśnienia i (lub) wstrząsu należy zastosować substytucję płynów i podać noradrenalinę (norepinefrynę) i (lub) dopaminę we wlewie. Podanie adrenaliny (epinefryny) i jej pochodnych jest przeciwwskazane.

W zależności od stopnia nasilenia methemoglobinemii można zastosować następujące środki:

- witamina C: 1 g doustnie lub sól fizjologiczna dożylnie
- błękit metylenowy: do 50 ml 1% roztworu błękitu metylenowego dożylnie
- błękit toluidynowy: początkowo 2 do 4 mg/kg mc. wyłącznie dożylnie; w razie konieczności wlew można powtórzyć kilka razy, w odstępach godzinnych w dawce 2 mg/kg mc.
- tlenoterapia, hemodializa, transfuzja wymienna krwi.

W przypadku objawów zatrzymania oddechu i krążenia należy natychmiast rozpocząć resuscytację.

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

Mechanizm działania

Izosorbidu monoazotan należy do grupy terapeutycznej organicznych azotanów.

Produkt leczniczy powoduje rozszerzenie naczyń. Izosorbidu monoazotan 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

Wchłanianie

Lek dobrze i szybko wchłania się po podaniu doustnym. Biodostępność izosorbidu monoazotanu wynosi 90% do 100%.

Dystrybucja

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.

Izosorbidu monoazotan wiąże się z białkami krwi w około 4%. Objętość względna dystrybucji wynosi około 0,62 l/kg mc.

Metabolizm

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

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

Eliminacja

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 niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozwój i rozród potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania ostrej toksyczności prowadzone na myszach i szczurach z zastosowaniem różnych dróg podania wykazały niewielką ostrą toksyczność (LD₅₀ po podaniu doustnym wynosi 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 lek 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 leku (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 izosorbidu monoazotanu. 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
Magnezu stearynian

Skład otoczki:

Eudragit RL 30D
Talk
Tytanu dwutlenek
Makrogol 6000
Olej metylosilikonowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

MONONIT 10: 60 tabletek powlekanych (6 blistrów z folii Al/PVC po 10 tabletek) w tekturowym pudełku.

MONONIT 20: 30 tabletek powlekanych (3 blistry z folii Al/PVC po 10 tabletek) lub 60 tabletek powlekanych (6 blistrów z folii Al/PVC po 10 tabletek) w tekturowym pudełku.

MONONIT 40: 30 tabletek powlekanych (3 blistry z folii Al/PVC po 10 tabletek) w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi-Aventis Sp. z o.o.
ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

MONONIT 10: R/0105
MONONIT 20: R/0106
MONONIT 40: R/0107

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 lipca 1988 (MONONIT 20, MONONIT 40), 21 marca 1991 (MONONIT 10).

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 września 2013 (MONONIT 10, MONONIT 40), 2 października 2013 (MONONIT 20).

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02/2019