

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

MONOSAN 20 mg
MONOSAN 40 mg
tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje isosorbidi mononitras 20 mg nebo 40 mg.
Pomocné látky se známým účinkem: jedna tableta obsahuje monohydrát laktosy 75 mg nebo 150 mg.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.
Bílé ploché tablety s půlicí rýhou.
Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Profylaxe a dlouhodobá léčba algické formy ischemické choroby srdeční: stabilní angina pectoris, poinfarktová angina pectoris, variantní (Prinzmetalova) angina pectoris.
Podpůrná léčba chronické srdeční insuficience v kombinaci se srdečními glykosidy, diuretiky, ACE inhibitory a arteriálními vasodilatancií.
Lék je určen dospělým a dospívajícím starším 15 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčba přípravkem Monosan má být zahajována nejnižší dávkou, která je v průběhu léčby podle potřeby zvyšována.

Obvykle se užívá 2krát denně, ráno a odpoledne (např. v 8 a 15 hodin), 1 tableta s obsahem 20 mg nebo 40 mg. K zamezení vzniku tolerance by druhá tableta neměla být užita později než za 8 hodin po první.

U variantní anginy pectoris s častými nočními stenokardiemi je vhodnější podávat lék ráno a těsně před spaním.

Způsob podání

Tablety je třeba užívat po jídle nerozkousané a zapít dostatečným množstvím tekutiny.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, organické nitráty nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Akutní oběhové selhání (šok, hypotenzní kolapsové stavy).

- Kardiogenní šok, pokud není zajištěn intraaortální kontrapulzací nebo pozitivně inotropními léky dostatečně vysoký levokomorový diastolický tlak.
- Závažná hypotenze (systolický krevní tlak méně než 90 mmHg).
- Současné užívání sildenafilu.

Přípravek není určen k léčbě dětí a dospívajících do 15 let.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Poměr rizika ku prospěchu léčby je třeba zvážit u pacientů se závažnou anémií, s těžkou poruchou funkce jater (nebezpečí vzniku methemoglobinémie), u nemocných s glaukomem (nebezpečí zvýšení nitroočního tlaku), u pacientů s aortální nebo mitrální stenózou, konstriktivní perikarditidou, tamponádou perikardu, u hypertrofické obstrukční kardiomyopatii, u akutního infarktu myokardu s nízkými plnicími tlaky, u pacientů se sklonem k ortostatickým poruchám regulace oběhu, u pacientů s hypertyreózou, u zvýšeného nitrolebního tlaku.

Isosorbid-mononitrát není vhodný k léčbě akutního záchvatu anginy pectoris a akutního srdečního infarktu.

Monosan neovlivňuje hladinu cukru v krvi, mohou ho proto užívat i diabetici.

Přípravek obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy by tento přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Antihypertenzní účinek přípravku Monosan je též zesílen při současném užívání inhibitoru fosfodiesterázy typu 5 – sildenafilu, jeho podávání je proto kontraindikováno.

Vazodilatační látky, látky blokující pomalé kalciové kanály, antihypertenziva, neuroleptika a tricyklická antidepresiva mohou zesilovat hypotenzní účinek přípravku.

Současné podávání isosorbid-mononitrát a dihydroergotaminu může vést k vzestupu DHE hladiny a tím účinek na zvýšení krevního tlaku zesílí.

Požívání alkoholu zvyšuje hypotenzní účinek.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

V průběhu těhotenství smí být Monosan podáván pouze ve zvlášť indikovaných případech, kdy je třeba pečlivě zvážit poměr rizika ku prospěchu léčby.

Kojení

Není známo, zda se isosorbid-mononitrát vylučuje do lidského mateřského mléka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Isosorbid-mononitrát může zejména na počátku léčby nepříznivě ovlivnit činnosti vyžadující zvýšenou pozornost (např. řízení motorových vozidel, ovládání strojů).

4.8 Nežádoucí účinky

Nitraty podávané v terapeutických dávkách jsou bezpečné a dobře tolerované.

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle orgánových systémů a četností: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Zejména na počátku léčby je nejčastějším nežádoucím účinkem bolest hlavy v důsledku vazodilatace meningeálních cév. K úlevě lze použít mírné analgetikum. Cefalea je obvykle závislá na dávce a v průběhu několika dnů léčby mizí. Doporučuje se proto začít s podáváním menších dávek a po

několika dnech je zvýšit na požadovanou úroveň. Současné požití alkoholu pravděpodobnost vzniku cefaleje značně zvyšuje.

Venodilatační účinek nitrátů může vyvolat ortostatickou hypotenzi, při současné nedostatečné srdeční frekvenci až synkopu. Také toto nebezpečí se značně zvyšuje při požití alkoholu. Výrazná vagotonie může ojediněle vést až ke vzniku úplné srdeční blokády nebo asystolie. Léčba synkopy vyvolané nitráty spočívá v podání atropinu či elevaci dolních končetin.

Vzácně se popisuje suchost v ústech, nauzea, zčervenání kůže obličeje (flush), alergická kožní reakce, celková slabost, únava, při vzniku reflexní tachykardie exacerbace bolesti na hrudi nebo srdeční selhání.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10;

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Příznaky předávkování

Při terapii isosorbid-mononitrátem dochází k akutní otravě velmi vzácně. Přestože nitritový iont reaguje s hemoglobinem, jsou i po vysokých dávkách organických nitrátů plasmatické hladiny nitritových iontů příliš nízké na to, aby u dospělých způsobily významnější methemoglobinémii. Možnost intoxikace je reálná u dětí (jedná se převážně o náhodné požití tablet), u nichž působením střevních bakterií může dojít k přeměně nitrátových iontů na toxické ionty nitritové.

Projevy předávkování: reflektorická tachykardie, pocit slabosti, závrať, obluženost, nevolnost, zvracení, průjem, zrudnutí, bolesti hlavy, úzkost, ortostatická hypotenze, v těžkých případech cyanóza.

Terapie předávkování

Terapie je symptomatická: elevace dolních končetin, inhalace O₂, v případě požití většího množství tablet výplach žaludku. Cyanóza způsobená methemoglobinémií se upravuje podáním methylenové modři v dávce 1 mg/kg tělesné hmotnosti pomalu i.v.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kardiaka, vazodilatancia používaná u onemocnění srdce, organické nitráty, ATC kód: C01DA14.

Základní farmakologickou vlastností všech nitrátových přípravků je relaxace hladkých svalových vláken, zejména hladké svaloviny cévní stěny, a následná vazodilatace periferních žil, tepen a koronárních artérií. Nitráty se působením volných SH-skupin glutathionu mění na nitrosothiol, z něhož se pak v endoteliích uvolňuje oxid dusnatý (NO), který je totožný s endoteliálním relaxačním faktorem (EDRF). Ten je přítomný v buňkách neporušeného cévního endotelu a stimuluje guanylátcyklázu. Tento enzym vyvolává produkci cGMP, který snižuje koncentraci volného kalcia v cytosolu, což vede k vyvolání relaxace.

Ve skleroticky změněné tepně je tvorba EDRF narušena. Nitráty tedy v podstatě dodávají EDRF, který chybí při koronárním onemocnění.

Charakteristickou vlastností nitrátů a významným faktorem při terapii je tzv. nitrátová tolerance. Tímto pojmem se označuje rychlé snížení vazoaktivních a antianginózních účinků vznikajících při déletrvajícím podávání nitrátů.

Bylo zjištěno, že při kontinuální aplikaci nitrátů dochází obvykle během 24–48 hodin k podstatnému snížení systémových hemodynamických účinků, schopnosti vazodilatace koronárních cév i antiagregačních vlastností nitrátů. K obnovení účinku dojde během 48 hodin po jejich vysazení. Četné studie prokázaly, že ke vzniku tolerance dochází u všech typů organických nitrátů, nezávisle na

způsobu podání (s výjimkou sublinguální formy). Tolerance má zkřížený charakter, tj. vzniká na všechny druhy nitrátů současně, nezávisle na vyvolávajícím druhu. Po vyšších dávkách léků nastupuje tolerance dříve než po dávkách nízkých. Účinnost sublinguálních nitrátů zůstává i při vzniklé toleranci zachována.

Mechanismus vzniku byl široce zkoumán, ale není úplně objasněn. Nejrozšířenějším vysvětlením je teorie sulfhydrylové deplece. Dlouhotrvající působení exogenního nitrátu vede v buňkách hladkého svalstva k vyčerpání sulfhydrylových skupin nutných k biokonverzi nitrátu na S-nitrosothiol a oxid dusnatý, a to způsobuje pokles aktivace guanylátcyklázy (GC) s následným snížením koncentrace cGMP. Navzdory adekvátní koncentraci nitrátu se tak snižuje jeho vazoaktivní účinek.

Naštěstí je mnohými studiemi potvrzeno, že přerušení působení nitrátu na 8–12 hodin může nitrátové toleranci zabránit, či ji zrušit, jestliže už vznikla. Do praxe se proto zavedlo intermitentní podávání léku. Obvykle je tzv. asymetrické (excentrické) dávkovací schéma, kdy se nitrát podává ráno a odpoledne, např. v 8 a 15 hodin.

V některých studiích byla zjištěna vyšší frekvence epizod noční anginy pectoris a snížení snášenlivosti námahy před ranní dávkou (tzv. efekt nulté hodiny). Toto pozorování se vysvětluje fenoménem z vysazení (rebound f.), který je zapříčiněn zvýšeným vazomotorickým tonem koronárních cév po přerušení léčby.

Intermitentní léčba nitráty nemusí být striktně dodržována u všech pacientů. U některých trvá antianginózní účinek i při kontinuální terapii. Tento rozpor mezi subjektivními a objektivními parametry ischemie není zatím objasněn. Při léčbě je též nutné u pacientů přihlídnout k individuálním rozdílům v rozložení stenokardií a aktivit během dne. V případě potřeby je vhodná kombinace s jiným antianginózním lékem k pokrytí „beznitrátového“ období. U variantní anginy pectoris s častými nočními stenokardiemi je vhodnější podávat lék ráno a těsně před spaním. Nitráty také zasahují do systému tromboxan-prostacyklin tak, že snižují tvorbu tromboxanu ve prospěch prostacyklinu. Tím se snižuje agregace a adhezivita trombocytů.

Isosorbid-mononitrát vyvolává dilataci tepen i žil. Dilatace žil i při nízkých dávkách je výraznější. Je to patrně způsobeno výrazně větší fixací léku v žilní stěně. To vede ke zvětšení periferního žilního poolu. Následují významné zmenšení praeloadu, pokles diastolického tlaku v levé komoře, a tím snížení napětí ve stěně srdečních komor. Spotřeba kyslíku se snižuje. Pouze větší dávky nitrátu vedou k poklesu systémového tepenného tlaku, zejména systolického. To vyvolává reflexní kompenzační mechanismy – tachykardií a vazokonstrikci ve splanchnické oblasti. Rozdílný tonus sympatiku a hladina cirkulujících katecholaminů mohou značně ovlivnit hemodynamický účinek nitrátů.

Účinky nitrátů na koronární oběh jsou komplexní. Přímým působením na hladké svaly hlavních epikardiálních větví věnčitých tepen dochází k jejich dilataci. Tento účinek má zásadní význam pro odstranění spasmu. Avšak tím, že nitráty snižují spotřebu kyslíku v srdečním svalu, zasahují do autoregulace svalového metabolismu. Zvětšuje se rezistence arteriol a celkový přísun koronární krve do srdečního svalstva se nemění nebo se dokonce snižuje.

Důležité však dále je, že nitráty umožňují redistribuci krve v koronárním řečišti ze zdravé oblasti do místa ischemie. Tato redistribuce vede k lepšímu prokrvení především primárně postižených subendokardiálních oblastí myokardu a je zásadně závislá na snížení napětí ve stěně levé komory, tedy na systémovém účinku nitrátů na krevní oběh.

Velkou předností nitrátů v léčbě anginy pectoris je jejich synergické působení s ostatními antianginózními léky, např. Ca-blokátory, betablokátory. To umožňuje jejich kombinované podávání a tím větší naději na výsledný terapeutický efekt.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Isosorbid-mononitrát se po p.o. podání rychle vstřebává. Maximální plazmatické koncentrace dosahuje do jedné hodiny. Při prvním průchodu játry nepodléhá biotransformaci, biologická dostupnost je prakticky 100 %. Látka se neváže na bílkoviny plazmy.

Distribuce

Distribuční objem je 0,62 l/kg tělesné hmotnosti, clearance je 115 ml/min.

Biotransformace

Isosorbid-mononitrát je metabolizován v játrech na isosorbid a isosorbid-5-mononitrát-2-glukuronid. Oba metabolity jsou farmakologicky inaktivní. Biologický poločas je 4 až 5 hodin.

Eliminace

Isosorbid mononitrát je vylučován výhradně ve formě metabolitů renální cestou. Pouze 2 % isosorbid-mononitrátu jsou vylučovány v nezměněné formě.

Farmakokinetika léku není ovlivněna srdeční, ledvinovou ani jaterní insuficiencí.

Účinná hladina isosorbid-mononitrátu v krvi je okolo 100 ng/ml. Je prokázána úzká souvislost mezi koncentrací léku v plazmě a diastolickým tlakem v plicní tepně, středním tlakem v pravé síni a systérovým systolicko-diastolickým tlakem.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

Po per os podání 10% suspenze isosorbid-mononitrátu v dávce od 1 500 do 3 500 mg/kg byla zjištěna LD₅₀ u myší–samců 2 650 mg/kg a u myší–samic 2 510 mg/kg. U potkanů–samců LD₅₀ = 1 690 mg/kg a u potkanů–samic LD₅₀ = 2 100 mg/kg.

Mutagenní účinek

Byl stanovován modifikovanou metodou podle Amese na histidin auxotrofních kmenů *Salmonella typhimurium* TA 97a, TA 98 a TA 100. Z výsledků provedeného testu vyplývá, že nebyl nalezen mutagenní účinek isosorbid-mononitrátu.

Mikronukleus test byl proveden metodou dle W. Schmida na bílých myších ICR obojího pohlaví po jednorázovém perorálním podání isosorbid-mononitrátu v dávkách 5,25 a 100 mg/kg tělesné hmotnosti. Testovaná látka nevyvolala zvýšení frekvence polychromatofilních erytrocytů s mikrojádry v kostní dřeni femurů myší, ve srovnání s negativní kontrolou, tj. *aqua pro ing.* Látku je tedy možno v daném systému považovat za nemutagenní.

Embryotoxický účinek

Byl sledován na kuřecím zárodku v testech CHEST I a CHEST II.

Embryotoxický efekt isosorbid-mononitrátu nastupuje v intervalu dávek 1–10 mikrogramů, kde překračuje hladinu účinků nespecifických faktorů pokusného uspořádání. Nejvyšší efekt má aplikace druhý den. Látka je tedy obecně cytotoxická.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam všech pomocných látek

Monohydrát laktosy
Mikrokrytalická celulóza
Kukuřičný škrob
Mastek
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C, v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 30, 50 100 nebo 500 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Monosan 20 mg: 83/141/92-A/C

Monosan 40 mg: 83/141/92-B/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. 2. 1992

Datum posledního prodloužení registrace: 29.6.2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

29.6.2016