

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Monotab 20 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje isosorbidi mononitras 20 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna tableta obsahuje 30 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Popis přípravku:

bílé, kulaté, ploché tablety s půlicí rýhou typu karate na jedné straně. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Profylaxe a dlouhodobá léčba anginy pectoris.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčba by se měla zahájit nejnižší možnou dávkou a její zvyšování k požadované dávce by mělo být postupné.

Užívá se 2× denně 1 tableta přípravku Monotab (to odpovídá 40 mg isosorbid-mononitrátu). U pacientů s vyšší potřebou nitrátů může být dávka zvýšena na 3× 1 tabletu denně (to odpovídá 60 mg isosorbid-mononitrátu). Výjimečně se může dávka zvýšit na 2× 2 tablety denně (to odpovídá 80 mg isosorbid-mononitrátu). Při užívání léku ve dvou denních dávkách je vhodné podat druhou dávku za 6-8 hodin po první dávce.

Pediatrická populace

K dispozici nejsou žádné údaje týkající se bezpečnosti a účinnosti isosorbid-mononitrátu u dětí a dospívajících.

Způsob podání

Tablety se polykají po jídle nerozkousané s trochou vody.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku, nitráty nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- akutní oběhové selhání (šok, oběhový kolaps),
- kardiogenní šok, pokud není zajištěn intraaortální kontrapulzací nebo pozitivně inotropními léky dostatečně vysoký levokomorový diastolický tlak,
- současné podávání inhibitorů fosfodiesterázy typu 5 (např. sildenafil, vardenafil, tadalafil), protože tím může být zesílen účinek léčiva na pokles krevního tlaku,
- výrazná hypotenze (systolický krevní tlak < 90 mm Hg),
- současné užívání se stimulatory rozpustné guanylátcyklázy z důvodu zvýšeného rizika hypotenze (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

ISMN (isosorbid-mononitrát) může být podáván jen po pečlivém zvážení poměru rizika ku prospěchu léčby při:

- hypertrofické obstrukční kardiomyopatii, konstriktivní perikarditidě a tamponádě perikardu,
- nízkých plnicích tlacích, např. u akutního srdečního infarktu, při omezené funkci levé srdeční komory (levostranné selhání). Mělo by se zabránit poklesu systolického tlaku pod 90 mm Hg.
- aortální a/nebo mitrální stenóze,
- sklonu k ortostatickým poruchám regulace krevního oběhu,
- onemocněních, která souvisejí se zvýšeným intrakraniálním tlakem (dosud bylo další zvýšení tlaku pozorováno jen při vysokých i. v. dávkách nitroglycerinu).

Hemolytická anemie u pacientů s deficitem G6PD

U pacientů s deficitem G6PD léčených isosorbidem byla hlášena hemolytická anemie. U těchto pacientů se při podávání isosorbid-mononitrátu doporučuje opatrnost.

Přípravek Monotab je nevhodný k léčbě akutního záchvatu anginy pectoris a akutního srdečního infarktu.

Bezpečnost a účinnost podání přípravku dětem nebyly stanoveny.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné podávání agonistů rozpustné guanylátcyklázy (receptoru pro oxid dusnatý) je u pacientů léčených ISMN kontraindikováno v důsledku možné potenciace hypotenzního účinku (vazodilatace) (viz bod 4.3).

Antihypertenzní účinek ISMN je rovněž zvýšen při současném užívání inhibitorů fosfodiesterázy typu 5 (např. sildenafil, vardenafil, tadalafil), jejich podávání je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Současné podání jiných vazodilatancií, antihypertenziv, beta-blokátorů, antagonistů kalcia, neuroleptik nebo tricyklických antidepresiv i užití alkoholu mohou účinek ISMN na snížení krevního tlaku zesílit.

V důsledku možné interakce mezi nitráty a námelovými alkaloidy, která může vést k antagonistickému působení mezi léčivy, je třeba se vyvarovat jejich současnému užívání.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

V klinické praxi nejsou dostatečné zkušenosti s užíváním přípravku v době těhotenství a při kojení. Je třeba pečlivě zvážit poměr rizika potenciálního poškození plodu ku prospěchu léčby pro matku. Není známo, zda je ISMN vylučován do lidského mateřského mléka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek může i při doporučeném dávkování pozměnit schopnost reagovat, takže může být ovlivněna pozornost při řízení motorových vozidel, obsluze strojů nebo práci bez pevné opory. To platí zejména na začátku léčby, při zvýšení dávky, změně léků a v kombinaci s alkoholem.

4.8 Nežádoucí účinky

V následující tabulce jsou shrnuty nežádoucí účinky isosorbid-mononitrátu rozdělené do skupin podle terminologie MedDRA s uvedením frekvence výskytu: 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):

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	není známo	methemoglobinemie, hemolytická anemie u pacientů s deficitem G6PD
Poruchy imunitního systému	méně časté	alergické kožní reakce
Vyšetření	časté	pokles krevního tlaku*, reflektorické zvýšení tepové frekvence*
Srdeční poruchy	méně časté	bradykardické poruchy srdečního rytmu, zesílení příznaků anginy pectoris**
	velmi vzácné	ischemie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	velmi vzácné	přechodná hypoxemie
Poruchy nervového systému	velmi časté	bolest hlavy***
Gastrointestinální poruchy	méně časté	nevolnost, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáň	velmi vzácné	exfoliativní dermatitida
	není známo	vyrážka, erytém, svědění a kopřivka
Cévní poruchy	časté	orthostatická hypotenze*, závrat*
	méně časté	prchavé povrchové zčervenání kůže (flush), kolapsové stavy, synkopa
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	časté	obluzenost*, pocit slabosti*
	velmi vzácné	tolerance, zkřížená tolerance s jinými nitráty

* Reakce mohou být pozorovány při zahájení léčby nebo při zvýšení dávky.

** Může dojít k silnému poklesu krevního tlaku a zesílení příznaků anginy pectoris (paradoxní působení nitrátů).

*** Na začátku léčby se mohou vyskytnout bolesti hlavy (nitrátové bolesti hlavy), které podle zkušeností většinou odezní po několika dnech při dalším užívání.

Byl popsán vývoj tolerance i výskyt zkřížené tolerance k jiným nitrátům při chronické kontinuální léčbě isosorbid-mononitrátem ve vysokých dávkách. Aby se předešlo oslabení účinku nebo ztrátě účinnosti, je třeba se vyhnout vysokým kontinuálním dávkám.

Při podání ISMN může nastat, v důsledku relativního přerozdělení krevního toku v hypoventilových alveolách, přechodná hypoxemie a u pacientů s koronární srdeční chorobou i ischemie.

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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Příznaky při předávkování

Může se objevit pokles krevního tlaku s orthostatickými poruchami regulace, reflektorická tachykardie a bolesti hlavy, pocit slabosti, závrať, flush, nevolnost, zvracení a průjem. Při velmi vysokých dávkách lze počítat v důsledku metabolizace organických nitrátů vzniklých z nitrátových iontů s methemoglobinovou tvorbou, cyanózou, dechovou nedostatečností a tachypnoe.

U velice vysokých dávek může dojít ke zvýšení intrakraniálního tlaku s cerebrálními příznaky.

U chronického předávkování byly zjištěny zvýšené methemoglobinové hladiny. Jejich klinická relevance je však sporná.

Terapie při předávkování

Vedle všeobecných opatření (výplach žaludku a horizontální poloha pacienta s podloženými dolními končetinami) musí být za intenzivního lékařského dohledu sledovány a případně i upravovány vitální parametry.

U výrazné hypotenze a/nebo šoku má následovat objemová substituce, dodatečně může být podána infuze noradrenalinu a/nebo dopaminu k úpravě krevního oběhu. Podání adrenalinu (epinefrinu) a příbuzných substancí je kontraindikováno.

Podle stupně závažnosti se nabízí při methemoglobinemii následující opatření:

1. vitamin C: 1 g p. o. nebo sodná sůl i. v.
2. methylenová modř: až 50 ml 1% roztoku methylenové modři i. v.
3. toluidinová modř: na začátku 2 až 4 mg/kg tělesné hmotnosti přísně intravenózně, je-li nutné, je možné podání vícekrát opakovat s jednohodinovým odstupem a to 2 mg/kg tělesné hmotnosti
4. kyslíková terapie, hemodialýza, výměnná transfuze krve.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kardiaka, jiná vazodilatancia používaná u onemocnění srdce, ATC kód: C01DA14

Mechanismus účinku

Isosorbid-mononitrát je organický nitrát. Působí přímo relaxačně na hladké svalstvo svaloviny stěny cévní a způsobuje vazodilataci.

Hlavním účinkem isosorbid-mononitrátu je dilatace stenotických koronárních artérií (resp. prevence či potlačení vazokonstrikce).

Vazodilatace v řečišti vede ke zvýšení venózní kapacity (pooling), zpětný tok k srdci se zmenší, klesá objem levé komory a plicních tlaků ("preload").

Zmenšená náplň levé komory a systolického napětí stěn snižuje potřebu myokardu na energii, zvláště spotřebu kyslíku.

Snížení srdečních plicních tlaků zlepšuje perfuzi ischemií ohrožených subendokardiálních vrstev myokardu a může se zlepšit kontraktilita stěn a tepový objem.

Dilatace velkých arterií blízkých srdci vede ke snížení jak systémového ("afterload"), tak plicního odporu. Isosorbid-mononitrát způsobuje relaxaci bronchiálního svalstva, vývodních cest močových, biliárního svalstva, svalstva žlučových cest, jícnu, tenkého a tlustého střeva včetně svěračů. Na molekulární úrovni působí nitráty přes tvorbu oxidu dusíku (NO), který stimuluje tvorbu cyklického guanosin-monofosfátu (cGMP)-mediátoru relaxace.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Isosorbid-mononitrát je rychle plně absorbován po užití per os. Systémová biologická dostupnost je 90 až 100 %.

Biotransformace

Isosorbid-mononitrát je metabolizován v játrech. Vzniklé metabolity jsou inaktivní. Plazmatický poločas je 4 až 5 hodin.

Eliminace

Isosorbid-mononitrát je vylučován výhradně ve formě metabolitů ledvinami. Jen pouze asi 2 % jsou vylučována ledvinami v nezměněném stavu. Při omezené funkci ledvin může být biologický poločas prodloužen.

Tolerance

I při stejném dávkování při konstantních hladinách nitrátů bylo pozorováno snížení účinnosti. Vzniklá tolerance odezní po vysazení terapie během 24 hodin. Při odpovídajícím intermitentním podáváním nebyly pozorovány žádné známky rozvoje tolerance.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

a) chronická toxicita

Pokusy chronické toxicity u potkanů neprokázaly žádný toxický účinek. Po perorálním podání 191 mg/kg tělesné hmotnosti isosorbid-mononitrátu bylo zjištěno u psa zvýšení hladiny methemoglobinu pouze o 2,6 % oproti výchozí hodnotě. Koncentrace nitritu v séru je po podání 191 mg/kg tělesné hmotnosti isosorbid-mononitrátu per os na hranici prokazatelnosti (méně než 0,02 mg/l). Alkalická fosfatáza a GTP se nemění.

b) mutagenní a kancerogenní účinky

Testy mutagenity provedené spolehlivými testovacími systémy (*in vivo* a *in vitro*) proběhly s negativním výsledkem.

Dlouhodobé vyšetřování u potkanů neprokázalo žádný kancerogenní účinek.

c) reprodukční toxicita

Studie zaměřené na embryotoxicitu a peri- a postnatální vývoj neprokázaly žádný teratogenní účinek isosorbid-mononitrátu. V humánní praxi nejsou ale zkušenosti s podáváním léku v době těhotenství a kojení.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam všech pomocných látek

Magnesium-stearát, mikrokrytalická celulóza, monohydrát laktózy.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bezbarvý, průhledný jednodávkový blistr (PVC/PVDC/Al), krabička.

Velikost balení: 20 tablet (2× 10 tablet)
 50 tablet (5× 10 tablet)
 100 tablet (10× 10 tablet)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

83/123/03-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. 3. 2003

Datum posledního prodloužení registrace: 8. 4. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

23. 10. 2020