

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Monotab 100 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje isosorbidi mononitras 100 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 25 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

Oválné, krémové tablety s půlicí rýhou na obou stranách. Tabletu lze rozdělit 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 nižšími dávkami a jejich zvyšování k požadované hodnotě by mělo být postupné.

Ošetřující lékař rozhodne o délce léčby.

Užívá se 1x denně 1 tableta s prodlouženým uvolňováním (odpovídá 100 mg isosorbid-mononitrátu). U pacientů, kteří dosud nitráty neužívali a/nebo u pacientů s nestabilním krevním oběhem se doporučuje pomalé zvyšování dávky, např. od 1. do 4. dne ½ tablety Monotab (odpovídá 50 mg isosorbid-mononitrátu). Pátý den pak celou tabletu Monotab (odpovídá 100 mg isosorbid-mononitrátu).

##### *Pediatrická populace*

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

##### Způsob podání

Tablety se polykají nerozkousané s malým množstvím 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, není-li zajištěn dostatečně vysoký diastolický levokomorový tlak intraaortální kontrapulzací nebo pozitivně inotropními léčivy,
- současné podávání inhibitorů fosfodiesterázy typu 5 (např. sildenafil, vardenafil, tadalafil), protože tím může být zvýšen 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 pouze po pečlivém zvážení poměru rizika a prospěchu léčby při:

- hypertrofické obstrukční kardiomyopatii, konstriktivní perikarditidě a tamponádě perikardu,
- nízkých plicních tlacích, např. u akutního infarktu myokardu, při omezené funkci levé komory srdeční (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 (další zvýšení tlaku bylo 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 není vhodný k léčbě akutního záchvatu anginy pectoris a akutního infarktu myokardu. Bezpečnost a účinnost podávání přípravku dětem nebyly zjišťovány.

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 podávání jiných vazodilatancí, antihypertenziv,  $\beta$ -blokátorů, blokátorů kalciových kanálů, neuroleptik nebo tricyklických antidepresiv a užití alkoholu mohou účinek ISMN na snížení krevního tlaku zvýšit. Kombinace nitrátů s  $\beta$ -blokátory je však klinicky výhodná ( $\beta$ -blokátory potlačují tachykardii navozenou nitráty a naopak nitráty zabraňují vazokonstrikci, která je způsobena  $\beta$ -blokátory).

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 nutné důkladně zvážit poměr rizika potenciálního poškození plodu k prospěchu léčby matky. Léčivo lze kojícím ženám podat pouze po pečlivém zvážení poměru rizika pro kojence k prospěchu léčby pro matku.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek i přes užívání podle návodu může výrazně změnit reakční schopnost, takže může být ovlivněna aktivní účast v silničním provozu, při obsluze strojů nebo při práci bez pevné opory. To platí hlavně na začátku léčby, při zvýšení dávky, změně léčiv 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-nejadouci-ucinek>

## **4.9 Předávkování**

### Příznaky při předávkování

Pokles krevního tlaku s ortostatickými poruchami, reflektorická tachykardie a bolest hlavy, pocit slabosti, závratě, flush, nevolnost, zvracení a průjem.

Při velmi vysokých dávkách může dojít k methemoglobinemii s cyanózou, dechovou nedostatečností, tachypnoe.

U velmi vysokých dávek se může objevit zvýšení intrakraniálního tlaku s centrálními mozkovými příznaky. U chronického předávkování byly zjištěny zvýšené hladiny methemoglobinu. Jejich klinická významnost je však sporná.

### Terapie při předávkování

Mimo běžných opatření (výplach žaludku a horizontální poloha pacienta s podloženými dolními končetinami) je nutné důsledné sledování a korigování vitálních funkcí.

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

K léčbě methemoglobinemie lze dle stupně závažnosti použít:

- Vitamin C: 1,0 g p. o. nebo sodná sůl i. v.
- Methylenová modř: až 50 ml 1% roztoku methylenové modři i. v.
- Toluidinová modř: na začátku 2 až 4 mg/kg tělesné hmotnosti přísně i. v. V případě, že bude nevyhnutné vícenásobné podání, tak podáváme v hodinových intervalech 2 mg/kg tělesné hmotnosti.
- Kyslíková léčba, hemodialýza, výměnná transfuze.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Kardiaka, jiná vazodilatancia používaná u onemocnění srdce, ATC kód: C01D A14

### Mechanismus účinku

Isosorbid-mononitrát je organický nitrát. Působí přímo relaxačně na hladké svalstvo cévní stěny a způsobuje vazodilataci. Výrazněji působí na postkapilární kapacitní cévy a velké artérie, vyvolává arteriodilataci v oblasti stenotických koronárních artérií. Vazodilatace v řečišti vede ke zvýšení venózní kapacity (pooling), zpětný tok k srdci se sníží, klesá objem levé komory a plicních tlaků („preload“). Zmenšení náplně levé komory a systolického napětí stěn snižuje energetickou a kyslíkovou spotřebu myokardu. Snížení srdečních plicních tlaků zlepšuje perfuzi ischemií ohrožených subendokardiálních vrstev myokardu a může zlepšit kontraktilitu stěn i tepový objem. Dilatace velkých artérií blízkých srdci vede k 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), který působí jako mediátor relaxace.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Isosorbid-mononitrát je po užití per os rychle a plně absorbován. Systémová biologická dostupnost je 90-100 %. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo za 4,25 hod ( $\pm$  1,25 hod).

### Biotransformace

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

### Eliminace

Isosorbid-mononitrát je ve formě metabolitů vylučován výhradně ledvinami. Pouze asi 2 % jsou vylučována ledvinami v nezměněném stavu. Poločas eliminace je 6,5 hod. Při snížené funkci ledvin může být biologický poločas prodloužen.

### Tolerance

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

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

### a) akutní toxicita

Vyšetřování akutní toxicity nevykázalo žádné zvláštní hodnoty.

### b) chronická toxicita

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

### c) mutagenní a kancerogenní účinky

Pokusy mutagenity vykonané četnými testovacími systémy (*in vivo* a *in vitro*) byly s negativním výsledkem. Dlouhodobé vyšetřování u potkanů neprokázalo žádný kancerogenní účinek.

### d) reprodukční toxicita

Studie zaměřené na embryotoxicitu neprokázaly žádný teratogenní účinek isosorbid-mononitrátu. U člověka v průběhu těhotenství a v době kojení však nejsou známy žádné zkušenosti s bezpečností

léčiva. Ve studiích perinatální a postnatální toxicity byl embryotoxický efekt prokázán pouze při velmi vysokých dávkách.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát laktózy, hypromelóza, montanglykolový vosk, mastek, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý.

### **6.2 Inkompatibilita**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

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

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Blistr PVC/PVDC/Al (bezbarvý průhledný), krabička.

Velikost balení: 20, 50 a 100 tablet s prodlouženým uvolňováním.

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)**

83/299/03-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 8. 10. 2003

Datum posledního prodloužení registrace: 9. 3. 2011

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

23. 10. 2020