

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

MONOSAN 20 mg
MONOSAN 40 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

MONOSAN 20 mg: jedna tableta obsahuje 20 mg izosorbid-mononitrátu (IS-5-MN).
MONOSAN 40 mg: jedna tableta obsahuje 40 mg izosorbid-mononitrátu (IS-5-MN).

Pomocné látky so známym účinkom:

MONOSAN 20 mg: jedna tableta obsahuje 75 mg monohydrátu laktózy.
MONOSAN 40 mg: jedna tableta obsahuje 150 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

MONOSAN 20 mg: Biele ploché okrúhle tablety s priemerom 7,0 mm, s deliacou ryhou
MONOSAN 40 mg: Biele ploché okrúhle tablety s priemerom 9,0 mm, s deliacou ryhou
Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Profylaxia a dlhodobá liečba angíny pectoris, liečba ťažkých chronických srdcových insuficiencií v kombinácii so srdcovými glykozidmi, diuretikami, ACE inhibítormi.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Liečba MONOSANOM sa má začať najnižšou dávkou, ktorá sa v priebehu liečby podľa potreby zvyšuje.

MONOSAN 20 mg

Užíva sa 2-krát denne 1 tableta MONOSANU 20 mg (čo zodpovedá 40 mg IS-5-MN). U pacientov s vyššou potrebou nitrátov sa môže dávka zvýšiť na 3-krát denne (čo zodpovedá 60 mg IS-5-MN). Výnimočne sa môže dávka zvýšiť na 2-krát denne 2 tablety (čo zodpovedá 80 mg IS-5-MN). Pri užívaní dvoch dávok lieku denne je potrebné dodržať 6 – 8 hodinový interval medzi dávkami.

MONOSAN 40 mg

Užíva sa 1-krát denne 1 tableta alebo 2-krát denne 1/2 tablety MONOSANU 40 mg (čo zodpovedá 40 mg IS-5-MN). Dávka môže byť v prípade potreby zvýšená na 3-krát denne 1/2 tablety (čo zodpovedá 60 mg

IS-5-MN) alebo výnimočne na dávku 2-krát denne 1 tabletu (čo zodpovedá 80 mg IS-5-MN). Pri užívaní dvoch dávok lieku denne je potrebné dodržať 6 – 8 hodinový interval medzi dávkami.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Akútny infarkt myokardu s nízkymi plniacimi tlakmi.

Akútne obehové zlyhanie (šok, hypotenzné kolapsové stavy).

Hypertrofická obštrukčná kardiomyopatia.

Hypovolémia.

Závažná hypotenzia.

Zvýšený vnútrolebečný tlak.

Súčasné užívanie inhibítora fosfodiesterázy typu 5-sildenafilu.

Kardiogenny šok.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pomer rizika a prínosu liečby je potrebné zvážiť u pacientov so závažnou anémiou, s ťažkou poruchou funkcie pečene (nebezpečie vzniku methemoglobínémie), u pacientov s glaukómom (nebezpečie zvýšenia vnútroočného tlaku), u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou, konstriktívnou perikarditídou, tamponádou perikardu, u pacientov so sklonom k ortostatickým poruchám regulácie obehu a u pacientov s hypertyreózou.

IS-5-MN neovplyvňuje hladinu cukru v krvi, môžu ho preto užívať aj diabetici.

Tento liek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vazodilatačné látky, látky blokujúce pomalé kalciové kanály, betablokátory, antihypertenzíva, neuroleptiká a tricyklické antidepresíva môžu zosilňovať hypotenzný účinok prípravku IS-5-MN.

Antihypertenzný účinok IS-5-MN je tiež zosilnený pri súčasnom užívaní inhibítora fosfodiesterázy typu 5-sildenafilu, jeho užívanie je preto kontraindikované.

Súčasné požívanie alkoholu zvyšuje hypotenzný účinok a vyvoláva bolesti hlavy.

Indometacín znižuje účinnosť nitrátov tým, že inhibuje biosyntézu určitých prostaglandínov.

IS-5-MN sa prakticky neviaže na plazmatické bielkoviny, neočakávajú sa preto interakcie spôsobené vytiesnením liečiva z väzby na plazmatické bielkoviny. IS-5-MN neindukuje pečeneové enzýmy. Interakcie spôsobené indukciou enzýmov teda nepripadajú do úvahy.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

V priebehu tehotenstva sa MONOSAN môže podávať len vo zvlášť indikovaných prípadoch.

Dojčenie

Nie je známe, či sa IS-5-MN vylučuje do materského mlieka. Podávanie lieku v priebehu dojčenia sa neodporúča.

Fertilita

Údaje o účinku izosorbid-mononitrátu na fertilitu u ľudí nie sú dostupné.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

MONOSAN môže najmä na začiatku liečby nepriaznivo ovplyvniť činnosti vyžadujúce zvýšenú pozornosť (napr. vedenie vozidiel, ovládanie strojov).

4.8 Nežiaduce účinky

Nitráty podávané v terapeutických dávkach sú bezpečné a dobre tolerované. Hlavne na začiatku liečby je najčastejším nežiaducim účinkom bolesť hlavy v dôsledku vazodilatácie meningeálnych ciev. Na úľavu je možné použiť mierne analgetikum. Cefalea je obvykle závislá od dávky a v priebehu niekoľkých dní liečby mizne. Odporúča sa preto začať s podávaním menších dávok a po niekoľkých dňoch ich zvýšiť na požadovanú úroveň. Súčasné požitie alkoholu pravdepodobnosť vzniku cefaley značne zvyšuje.

Vazodilatačný účinok nitrátov môže vyvolať ortostatickú hypotenziu, pri súčasnej nedostatočnej srdcovej frekvencii až synkopu. Tiež sa toto nebezpečie značne zvyšuje pri požití alkoholu. Výrazná vagotonia môže ojedinelo viesť až ku vzniku úplnej srdcovej blokády alebo asystolie. Liečba synkopy vyvolanej nitrátmi spočíva v podaní atropínu či elevácii dolných končatín.

Vzácnne sa popisuje sucho v ústach, nauzea, sčervenanie kože tváre (flush), alergická kožná reakcia, celková slabosť, únava, pri vzniku reflexnej tachykardie exacerbácia bolesti na hrudi, edém, horúčka alebo srdcové zlyhanie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Pri terapii IS-5-MN dochádza k akútnej otrave veľmi vzácnne. Napriek tomu, že nitritový ión reaguje s hemoglobínom, sú i po vysokých dávkach organických nitrátov plazmatické hladiny nitritových iónov príliš nízke na to, aby u dospelých spôsobili významnejšiu methemoglobinémiu. Možnosť intoxikácie je reálna u detí (jedná sa prevažne o náhodné požitie tabliet), u ktorých pôsobením črevných baktérií môže dôjsť k premene nitrátových iónov na toxické ióny nitritové.

Prejavy predávkovania: sčervenanie, bolesti hlavy, úzkosť, ortostatická hypotenzia, v ťažkých prípadoch cyanóza.

Terapia je symptomatická. Elevácia dolných končatín, inhalácia O₂, v prípade požitia väčšieho množstva tabliet výplach žalúdka. Cyanóza spôsobená methemoglobinémiou sa upravuje podaním metylénovej modrej v dávke 1 mg/kg telesnej hmotnosti pomaly i.v.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: vazodilatanciá pri srdcových chorobách, organické nitráty
ATC kód: C01DA14.

Základnou farmakologickou vlastnosťou všetkých nitrátových liekov je relaxácia hladkých svalových vlákien, hlavne hladkej svaloviny cievnej steny, a následná vazodilatácia periférnych žíl, tepien a koronárnych artérií. Nitráty sa pôsobením voľných SH-skupín glutatiónu menia na nitrosotiol, z ktorého sa potom v endoteliách uvoľňuje oxid dusnatý (NO), ktorý je totožný s endoteliálnym relaxačným faktorom (EDRF). Ten je prítomný v bunkách neporušeného cievneho endotelu a stimuluje

guanylátcyklázu. Tento enzým vyvoláva produkciu cGMP, ktorý znižuje koncentráciu voľného kalcia v cytozole, čo vedie k vyvolaniu relaxácie.

V skleroticky zmenenej tepne je tvorba EDRF narušená. Nitráty teda v podstate dodávajú EDRF, ktorý chýba pri koronárnom ochorení.

Charakteristickou vlastnosťou nitrátov a významným faktorom pri terapii je tzv. nitrátová tolerancia. Týmto pojmom sa označuje rýchle zníženie vazodilatórnych a antianginóznych účinkov vznikajúce pri dlhotrvajúcom podávaní nitrátov.

Bolo zistené, že pri kontinuálnej aplikácii nitrátov dochádza obvykle v priebehu 24 – 48 hodín k podstatnému zníženiu systémových hemodynamických účinkov, schopnosti vazodilatácie koronárnych ciev i antiagregačných vlastností nitrátov. K obnoveniu účinku dôjde v priebehu 48 hodín po ich vysadení. Mnohé štúdie dokázali, že k vzniku tolerancie dochádza u všetkých typov organických nitrátov, nezávisle na spôsobe podania (s výnimkou sublinguálnej formy). Tolerancia má skrížený charakter, tj. vzniká na všetkých druhoch nitrátov súčasne, nezávisle na vyvolávajúcom druhu. Po vyšších dávkach liekov nastupuje tolerancia skôr než po dávkach nízkych. Účinnosť sublinguálnych nitrátov zostáva aj pri vzniknutej tolerancii zachovaná.

Mechanizmus vzniku bol široko skúmaný, ale nie je úplne objasnený. Najrozšírenejším vysvetlením je teória sulfhydrylovej deplécie. Dlhotrvaťe pôsobenie exogénneho nitrátu vedie v bunkách hladkého svalstva k vyčerpaniu sulfhydrylových skupín potrebných k biokonverzii nitrátu na S-nitrosotiol a oxid dusnatý, a to spôsobuje pokles aktivácie guanylátcyklázy (GC) s následným znížením koncentrácie cGMP. Navzdory adekvátnej koncentrácii nitrátu sa tak znižuje jeho vazodilatórny účinok.

Našťastie je mnohými štúdiami potvrdené, že prerušenie pôsobenia nitrátu na 8 – 12 hodín môže nitrátovej tolerancii zabrániť, či ju zrušiť, ak už vznikla. Do praxe sa preto zaviedlo intermitentné podávanie liekov. Obvyklá je tzv. asymetrická (excentrická) dávkovacia schéma, kedy sa nitrát podáva ráno a popoludní, napr. o 8 a 15 hodine.

V niektorých štúdiách bola zistená vyššia frekvencia epizód nočnej angíny pectoris a zníženie znášanlivosti námahy pred rannou dávkou (tzv. efekt nulte hodiny). Toto pozorovanie sa vysvetľuje fenoménom z vysadenia (rebound f.), ktorý je zapríčinený zvýšeným vazomotorickým tonusom koronárnych ciev po prerušení liečby.

Intermitentná liečba nitrátmi nemusí byť striktne dodržiavaná u všetkých pacientov. U niektorých trvá antianginózny účinok aj pri kontinuálnej terapii. Tento rozpor medzi subjektívnymi a objektívnymi parametrami ischemie nie je zatiaľ objasnený. Pri liečbe je tiež potrebné u pacientov prihliadnuť k individuálnym rozdielom v rozložení stenokardií a aktivít v priebehu dňa. V prípade potreby je vhodná kombinácia s iným antianginóznym liekom k pokrytiu "beznitrátového" obdobia. U variantnej angíny pectoris s častými nočnými stenokardiami je vhodnejšie podávať liek ráno a tesne pred spaním. Nitráty tiež zasahujú do systému tromboxan-prostacyklín tak, že znižujú tvorbu tromboxanu v prospech prostacyklínu. Tým sa znižuje agregácia a adhezivita trombocytov.

IS-5-MN vyvoláva dilatáciu tepien i žíl. Dilatácia žíl i pri nízkych dávkach je výraznejšia. Je to pravdepodobne spôsobené výraznou väčšou fixáciou lieku v žilnej stene. To vedie k zvýšeniu periférnej venóznej hotovosti. Nasledujú významné zmenšenie preloadu, pokles diastolického tlaku v ľavej komore, a tým zníženie napätia v stene srdcových komôr. Spotreba kyslíka sa zníži. Iba väčšie dávky nitrátu vedú k poklesu systémového tepenného tlaku, hlavne systolického. To vyvoláva reflexné kompenzačné mechanizmy - tachykardiu a vazokonstrikciu v splanchnickej oblasti. Rozdielny tonus sympatiku a hladina cirkulujúcich katecholamínov môžu značne ovplyvniť hemodynamický účinok nitrátov.

Účinky nitrátov na koronárny obeh sú komplexné. Priamym pôsobením na hladké svaly hlavných epikardiálnych vetiev vencových tepien dochádza k ich dilatácii. Tento účinok má zásadný význam pre odstránenie spazmu. Avšak tým, že nitráty znižujú spotrebu kyslíka v srdcovom svale, zasahujú do autoregulácie svalového metabolizmu. Zväčšuje sa rezistencia arteriál a celkový prísun koronárnej krvi do srdcového svalstva sa nemení alebo sa dokonca zníži.

Dôležité však ďalej je, že nitráty umožňujú redistribúciu krvi v koronárnom riečišti zo zdravej oblasti do miesta ischemie. Táto redistribúcia vedie k lepšiemu prekrveniu predovšetkým primárne postihnutých

subendokardiálnych oblastí myokardu a je zásadne závislá na znížení napätia v stene ľavej komory, teda na systémovom účinku nitrátov na krvný obeh.

Veľkou prednosťou nitrátov v liečbe angíny pectoris je ich synergické pôsobenie s ostatnými antianginóznymi liekmi, napr. Ca-blokátory, betablokátory. To umožňuje ich kombinované podávanie a tým väčšiu nádej na výsledný terapeutický efekt.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

IS-5-MN sa po p.o. podaní rýchle vstrebáva. Maximálnu plazmatickú koncentráciu dosahuje do jednej hodiny. Pri prvom priechode pečeňou nepodlieha biotransformácii, biologická dostupnosť je prakticky 100 %.

Distribúcia

Látka sa neviaže na bielkoviny plazmy. Distribučný objem je 0,62 l/kg telesnej hmotnosti, klírens je 115 ml/min.

Biotransformácia

IS-5-MN je metabolizovaný v pečeni na izosorbid a izosorbid-5-mononitrát-2-glukuronid. Obidva metabolity sú farmakologicky inaktívne. Biologický polčas je 4 až 5 hodín.

Eliminácia

Obidva metabolity sú vylučované renálnou cestou. Iba 2 % IS-5-MN sú vylučované v nezmenenej forme.

Farmakokinetika lieku nie je ovplyvnená srdcovou, obličkovou ani pečňovou insuficienciou. Účinná hladina IS-5-MN v krvi je okolo 100 ng/ml. Je dokázaná úzka súvislosť medzi koncentráciou lieku v plazme a diastolickým tlakom v pľúcnej tepne, stredným tlakom v pravej sieni a systémovým systolicko-diastolickým tlakom.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita:

Po per os podaní 10 % suspenzie IS-5-MN v dávke od 1 500 do 3 500 mg/kg bola zistená LD₅₀ u myší - samcov 2 650 mg/kg a u myší - samíc 2 510 mg/kg. U potkanov - samcov LD₅₀ = 1 690 mg/kg a u potkanov - samíc LD₅₀ = 2 100 mg/kg.

Mutagénne a karcinogénne účinky

Testy mutagenity vykonané na spoľahlivých testovacích systémoch (*in vivo* a *in vitro*) prebehli s negatívnym výsledkom.

Reprodukčná toxicita:

Štúdie zamerané na embryotoxicitu a perinatálny a postnatálny vývoj nepreukázali teratogénny účinok IS-5-MN. V humánnej praxi však nie sú k dispozícii skúsenosti s bezpečnosťou použitia lieku v čase gravidity a laktácie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy

mikrokryštalická celulóza
kukuričný škrob
mastenec
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/ALU blister, papierová škatuľka.

Veľkosť balenia: 30 alebo 50 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

MONOSAN 20 mg: 83/0141/92-CS
MONOSAN 40 mg: 83/0359/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 06. februára 1992

Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. júla 2002

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2026