

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Monotab SR
100 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 100 mg izosorbid-mononitrátu.

Pomocná látka so známym účinkom: Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 25 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním.

Vzhľad: oválne krémové tablety s obojstrannou deliacou ryhou.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Profylaxia a dlhodobá liečba anginy pectoris.

Liečba ťažkých chronických srdcových insuficiencií v kombinácii so srdcovými glykozidmi, diuretikami, ACE inhibítormi a arteriálnymi vazodilatanciami.

Liek je určený na liečbu dospelých pacientov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Užíva sa 1-krát denne 1 tableta s predĺženým uvoľňovaním (čo zodpovedá 100 mg izosorbid-mononitrátu).

U pacientov, ktorí doposiaľ neužívali nitráty a/alebo u pacientov s nestabilným krvným obehom sa odporúča pomalé zvyšovanie dávky, napr. od 1. do 4. dňa ½ tablety lieku Monotab SR (čo zodpovedá 50 mg izosorbid-mononitrátu). Piaty deň potom celú tabletu lieku Monotab SR (čo zodpovedá 100 mg izosorbid-mononitrátu).

Spôsob podávania

Tablety sa prehltávajú nerozhryznuté s malým množstvom tekutiny.

4.3 Kontraindikácie

Monotab SR sa nesmie užívať pri:

- precitlivenosti na izosorbid-mononitrát a iné nitráty alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;

- akútnom obehovom zlyhaní (šok, obehový kolaps);
- kardiogénnom šoku, pokiaľ nie je zabezpečený intraaortálnou kontrapulzáciou alebo pozitívne inotropnými liekmi dostatočne vysoký ľavokomorový diastolický tlak;
- súčasnom podávaní inhibítorov fosfodiesterázy typu 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil), pretože tým sa zosilňuje hypotenzívny účinok liečiva;
- výraznej hypotenzii (systolický krvný tlak < 90 mmHg)
- súčasnom užívaní s agonistami rozpustnej guanylátcyklázy, z dôvodu zvýšeného rizika hypotenzie (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Izosorbid-mononitrát môže byť podávaný len po starostlivom zvážení pomeru rizika k prospechu liečby pri:

- hypertrofickej obštrukčnej kardiomyopatii, konstriktívnej perikarditíde a tamponáde perikardu;
- nízkych pľúcnych tlakoch, napr. pri akútnom srdcovom infarkte, pri obmedzenej funkcii ľavej komory srdca (ľavostranné zlyhanie). Je potrebné zabrániť poklesu systolického tlaku pod 90 mmHg.;
- aortálnej a/alebo mitrálnej stenóze;
- sklone k ortostatickým poruchám regulácie krvného obehu;
- ochoreniach, ktoré súvisia so zvýšeným intrakraniálnym tlakom (zatiaľ bolo ďalšie zvýšenie tlaku pozorované len pri vysokých i.v. dávkach nitroglycerínu);
- ťažkej anémii;
- závažnej poruche funkcie pečene (zvýšené riziko methemoglobinémie);
- glaukóme (nebezpečenstvo zvýšenia vnútroočného tlaku);
- hypertyreóze.

Monotab SR nie je vhodný na liečbu akútneho záchvatu anginy pectoris a akútneho srdcového infarktu.

Bezpečnosť a účinnosť podávania lieku deťom nebola stanovená.

Hemolytická anémia u pacientov s deficitom G6PD

U pacientov s deficitom G6PD liečených izosorbid-mononitrátom bola hlásená hemolytická anémia. Odporúča sa opatrnosť pri podávaní izosorbid-mononitrátu u týchto pacientov.

Monotab SR 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

Antihypertenzný účinok izosorbid-mononitrátu je zosilnený pri súčasnom užívaní inhibítorov fosfodiesterázy typu 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil), ich podávanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Súčasné užívanie izosorbid-mononitrátu s agonistami rozpustnej guanylátcyklázy (receptor pre oxid dusnatý) je kontraindikované z dôvodu možného zvýšeného rizika hypotenzie (vazodilatácia) (pozri časť 4.3).

Súčasné podávanie izosorbid-mononitrátu a dihydroergotamínu môže viesť k vzostupu DHE hladiny, a tým účinok na zvýšenie krvného tlaku zosilniť. V dôsledku možnej interakcie medzi nitrátmi a námeľovými alkaloidmi, ktorá môže viesť k antagonistickému pôsobeniu medzi týmito liečivami, je potrebné vyhnúť sa ich súčasnému užívaniu.

Súčasnú podávanie iných vazodilatancií, antihypertenzív, betablokátorov, blokátorov vstupu kalcia, neuroleptík alebo tricyklických antidepresív a konzumácia alkoholu môžu hypotenzívny účinok izosorbid-mononitrátu zosilniť.

Kombinácia nitrátov s betablokátorami je však klinicky výhodná (betablokátor potláčajú nitrátmi navodenú tachykardiu a naopak, nitráty zamedzujú vazokonstrikcii, ktorá je spôsobená betablokátorami).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

V humánnej praxi nie sú dostatočné skúsenosti s užívaním lieku v čase gravidity a počas dojčenia.

Gravidita

Neexistujú žiadne alebo obmedzené údaje o použití izosorbid-mononitrátu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky vzhľadom na reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Napriek tomu je potrebné dôkladne zvážiť riziko potenciálneho poškodenia plodu v porovnaní s prínosom liečby pre matku.

Dojčenie

Nie je známe, či sa izosorbid-mononitrát vylučuje do ľudského mlieka.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu Monotabom 20 sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre matku.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Liek môže, i napriek užívaniu podľa návodu, výrazne zmeniť schopnosť reagovať, takže môže byť ovplyvnená schopnosť viesť vozidlá, obsluhovať stroje alebo pri práci bez pevnej opory. To platí hlavne na začiatku liečby, pri zvýšení dávky, zmene liekov a v kombinácii s alkoholom.

4.8 Nežiaduce účinky

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Na začiatku liečby sa môžu vyskytnúť bolesti hlavy (nitrátové bolesti hlavy), ktoré podľa skúseností väčšinou odznejú po niekoľkých dňoch pri ďalšom užívaní.

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Pri začatí liečby, ale aj pri zvýšení dávky, môže byť pozorovaný pokles krvného tlaku a/alebo ortostatická hypotenzia, súvisiaca s reflektorickým zvýšením pulzovej frekvencie sprevádzanej zmätenosťou, závratmi a pocitom slabosti.

Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)

Môže sa vyskytnúť nevoľnosť, vracanie, prchavé povrchové sčervenanie kože (flush) a alergické kožné reakcie.

Môže dôjsť k výraznému poklesu krvného tlaku so zosilnením príznakov anginy pectoris (paradoxné pôsobenie nitrátov).

Boli pozorované kolapsové stavy s bradykardickými poruchami srdcového rytmu a synkopami.

Neznáme (z dostupných údajov sa frekvencia nedá stanoviť)

Poruchy krvi a lymfatického systému: methemoglobínemia, hemolytická anémia u pacientov s deficitom G6PD.

Poruchy kože a podkožného tkaniva: exantém, erytém, svrbenie a žihľavka.

Jednotlivé prípady

Celkom výnimočne sa môže vyskytnúť exfoliatívna dermatitída.

Upozornenie

Bol popísaný vývoj tolerancie a výskyt skríženej tolerancie s inými nitrátmi pri chronickej kontinuálnej liečbe izosorbid-mononitrátom vo vysokých dávkach. Aby sa predišlo oslabeniu účinku alebo strate účinnosti je potrebné vyhnúť sa aplikácii vysokých kontinuálnych dávok. Pri podávaní izosorbid-mononitrátu môže nastať v dôsledku relatívneho prerozdelenia krvného toku v hypoventilových alveolách prechodná hypoxémia a u pacientov s koronárnou srdcovou chorobou aj ischémia.

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

Príznaky pri predávkovaní

Môže sa objaviť pokles krvného tlaku s ortostatickými poruchami, reflektorická tachykardia a bolesti hlavy, pocit slabosti, závraty, flush, nevoľnosť, vracanie a hnačka.

Pri veľmi vysokých dávkach môže dôjsť k methemoglobínemii s cyanózou, dychovou nedostatočnosťou, tachypnoe.

Pri veľmi vysokých dávkach sa môže objaviť zvýšenie intrakraniálneho tlaku s cerebrálnymi príznakmi. Pri chronickom predávkovaní boli zistené zvýšené hladiny methemoglobínu. Ich klinická významnosť je však nejasná.

Terapia pri predávkovaní

Okrem bežných opatrení (výplach žalúdka a horizontálna poloha pacienta s podloženými dolnými končatinami) je potrebné dôsledné sledovanie a podpora vitálnych funkcií.

Pri výraznej hypotenzii a/alebo šoku by mala nasledovať objemová substitúcia, dodatočne môže byť podaná infúzia noradrenalínu a/alebo dopamínu na úpravu krvného obehu. Podanie adrenalínu (epinefrínu) a príbuzných látok je kontraindikované.

Podľa stupňa závažnosti sa môže použiť na liečbu methemoglobinémie:

Vitamín C: 1,0 g p.o. alebo ako sodnú soľ i.v.

Metylénová modrá: až 50 ml 1 % roztoku metylénovej modrej i.v.

Toluidínová modrá: spočiatku 2 až 4 mg/kg telesnej hmotnosti prísne i.v. V prípade, že bude nevyhnutné viacnásobné podanie, tak podávame v hodinových intervaloch 2 mg/kg telesnej hmotnosti.

Kyslíková liečba, hemodialýza, výmenná transfúzia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Vazodilatancia pri srdcových chorobách, organické nitráty

ATC kód: C01DA14

Mechanizmus účinku:

Izosorbid-mononitrát je organický nitrát. Pôsobí priamo relaxačne na hladké svalstvo svaloviny cievnej steny a spôsobuje vazodilatáciu, silnejšie pôsobí na postkapilárne kapacitné cievy a veľké artérie, vyvoláva artériodilatáciu v oblasti stenotických koronárných artérií. Vazodilatácia v riečisku vedie k zvýšeniu venózneho kapacity (pooling), spätný tok ku srdcu sa zmenší, klesá objem ľavej komory a pľúcnych tlakov (zníženie

„praeloadu“). Zmenšená náplň ľavej komory a systolického napätia stien znižuje potrebu myokardu na energiu a spotrebu kyslíka.

Zníženie srdcových plniacich tlakov zlepšuje perfúziu ischemie ohrozených subendokardiálnych vrstiev myokardu a môže sa zlepšiť kontraktilita stien a pulzný objem.

Dilatácia veľkých artérií blízkyh srdcu vedie ku zníženiu ako systémového („afterload“), tak pľúcneho odporu.

Izosorbid-mononitrát spôsobuje relaxáciu bronchiálneho svalstva, vývodných močových ciest, biliárneho svalstva, svalstva žlčových ciest, pažeráka, tenkého a hrubého čreva vrátane zvieráčov.

Na molekulárnej úrovni pôsobia nitráty tvorbou oxidu dusíka (NO), ktorý stimuluje tvorbu cyklického guanozín-monofosfátu (cGMP) mediátora relaxácie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Izosorbid-mononitrát je rýchlo plne absorbovaný pri užití *per os*. Systémová biologická dostupnosť je 90 až 100 %. Maximálna plazmatická koncentrácia sa dosiahne za 4,25 hod (\pm 1,25 hod).

Biotransformácia

Izosorbid-mononitrát je plne metabolizovaný v pečeni. Vzniknuté metabolity sú inaktívne. Plazmatický polčas je 4 až 5 hodín.

Eliminácia

Izosorbid-mononitrát je vylučovaný výhradne vo forme metabolitov obličkami. Len asi 2 % sú vylučované obličkami v nezmenenom stave. Polčas eliminácie je 6,5 hod. Pri zníženej funkcii obličiek môže byť biologický polčas predĺžený.

Tolerancia

Aj pri rovnakom dávkovaní pri konštantných hladinách nitrátov bolo pozorované zníženie účinnosti. Vzniknutá tolerancia odoznejie po vysadení terapie v priebehu 24 hodín. Pri odpovedajúcom intermitentnom podávaní neboli pozorované žiadne známky rozvoja tolerancie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

a) Akútna toxicita

Vyšetrovanie akútnej toxicity nepreukázalo žiadne zvláštne hodnoty.

b) Chronická toxicita

Pokusy chronickej toxicity u potkanov nepreukázali žiadny toxický účinok. Po perorálnom podaní 191 mg/kg telesnej hmotnosti isosorbid mononitrátu bola zistená u psa zvýšená hladina methemoglobínu len u 2,6 % oproti pôvodnej hodnote. Koncentrácia nitritu v sére je po podaní 191 mg/kg telesnej hmotnosti isosorbid mononitrátu *per os* na hranici dokázateľnosti (menej ako 0,02 mg/l). Alkalická fosfatáza a GTP sa nemení.

c) Mutagénne a kancerogénne účinky

Pokusy mutagenity vykonané mnohými testovacími systémami (*in vivo* a *in vitro*) boli vykonané s negatívnym výsledkom. Dlhodobé vyšetrovanie u potkanov nepreukázalo žiadny kancerogénny účinok.

d) Reprodukčná toxicita

Štúdie zamerané na embryotoxicitu a perinatálny a postnatálny vývoj nepreukázali žiadny teratogénny účinok isosorbid mononitrátu. Avšak, nie sú známe skúsenosti z bezpečnosťou lieku u človeka počas tehotenstva a laktácie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy
hypromelóza

montaglykolový vosk
mastenec
stearát horečnatý
koloidný oxid kremičitý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (PVC/PVDC-laminátová fólia, hliníková fólia s potlačou), písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľka.

Veľkosť balenia: 20, 50 a 100 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva, a.s.
Einsteinova 24
851 01 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

83/0257/02-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8. novembra 2002
Dátum posledného predĺženia registrácie: 11. februára 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2021