

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

MONOSAN 20 mg tablete

MONOSAN 40 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

MONOSAN 20 mg tablete

Ena tableta vsebuje: 20 mg izosorbidmononitrata (IS-5-MN)

Pomožna snov z znanim učinkom: To zdravilo vsebuje: 75 mg laktoze monohidrata.

MONOSAN 40 mg. tablete

Ena tableta vsebuje: 40 mg izosorbidmononitrata (IS-5-MN)

Pomožna snov z znanim učinkom: To zdravilo vsebuje: 150 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bele, ploščate tablete z zarezo, premera 7 mm (20 mg) ali 9 mm (40 mg).

Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje in dolgotrajno zdravljenje boleče oblike srčne ishemije: stabilne angine pektoris, poinfarktne angine pektoris in variantne (Prinzmetalove) angine pektoris.

Lajšanje zdravljenja kronične srčne insuficience.

Zdravilo je namenjeno zdravljenju odraslih bolnikov in bolnikov, starejših od 15 let.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravljenje z zdravilom Monosan je treba začeti z najmanjšim odmerkom, ki ga lahko med nadaljevanjem zdravljenja po potrebi povečamo.

Običajni odmerek je 1 tableta (po 20 mg ali 40 mg) dvakrat na dan, zjutraj in zvečer (npr. ob 8.00 in 15.00 uri). Da bi preprečili pojav tolerance, bolnik drugega odmerka ne sme vzeti več kot 8 ur po prvem odmerku.

Pri variantni obliki angine pektoris, s pogostimi stenokardijami ponoči, je zdravilo primerneje jemati zjutraj in tik pred spanjem.

Bolnikom, ki imajo v anamnezi nagnjenost k hipotenziji ali ortostatskim kolapsom, in bolnikom, ki jim zdravilo povzroča perzistentne težave (glavobole, vrtoglavico idr.) je treba odmerjanje zmanjšati na 10 mg (½ tablete Monosana po 20 mg) 2-krat na dan

Način uporabe

Tablete mora bolnik jemati po jedi, ne sme jih žvečiti, po zaužitju jih mora poplakniti z dovolj tekočine.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali organske nitrate ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- akutni srčnomišični infarkt z majhnim polnilnim tlakom
- akutna odpoved obtočil (šok, stanja hipotenzivnega kolapsa)
- hipertrofična obstruktivna kardiomiopatija
- hipovolemija
- huda hipotenzija
- povečan intrakranialni tlak
- sočasna uporaba: sildenafil, tadalafil ali vardenafil

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

O razmerju med tveganjem in koristjo zdravljenja je treba presoditi pri bolnikih s hudo anemijo ali hudimi motnjami delovanja jeter (nevarnost methemoglobinemije), pri bolnikih z glavkomom (nevarnost povečanja očesnega tlaka), pri bolnikih z aortno ali mitralno stenozo, konstriktivnim perikarditisom ali perikardno tamponado ter pri bolnikih, ki so nagnjeni k ortostatskim motnjam regulacije krvnega obtoka in pri bolnikih s hipertirozo.

IS-5-MN ne vpliva na glikemijo, zato ga smejo jemati tudi bolniki z diabetesom.

Zdravilo Monosan vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Hipertenzivni učinek IS-5-MN lahko povečajo vazodilatatorji, tj. snovi, ki blokirajo počasne kalcijeve kanale, antihipertenzivi in triciklični antidepresivi.

Antihipertenzivni učinek IS-5-MN se poveča tudi med sočasnim jemanjem zaviralcev fosfodiesteraze tipa 5-sildenafil, zato je sočasna uporaba kontraindicirana.

Sočasno pitje alkohola poveča hipotenzivni učinek in povzroča glavobol.

Indometacin zmanjša učinek nitratov zaradi zaviranja biosinteze nekaterih prostaglandinov.

IS-5MN se praktično ne veže na beljakovine v plazmi, zato ni pričakovati medsebojnega delovanja zaradi izločitve zdravila iz vezi z beljakovinami v plazmi. IS-5-MN ne sproža jetrnih encimov, zato ne prihaja do interakcij zaradi indukcije encimov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Zdravilo Monosan smemo nosečnicam dajati samo pri posebnih indikacijah.

Ni znano, ali se IS-5-MN izloča z materinim mlekom. Med dojenjem jemanja ne priporočamo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zlasti na začetku zdravljenja lahko zdravilo Monosan zmanjša bolnikovo sposobnost za opravila, pri katerih je potrebna velika zbranost (npr. pri vožnji motornih vozil ali upravljanju strojev).

4.8 Neželeni učinki

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

NAVEDBA POGOSTNOSTI PO MedDRA
Zelo pogosti ($\geq 1/10$)
Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)
Redki ($\geq 1/10.000$ do < 1.000)
Zelo redki ($< 1/10.000$)
neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Na začetku zdravljenja lahko pride do glavobola (z nitrati povzročen glavobol), ki se glede na izkušnje umiri v nekaj dneh zdravljenja.

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Na začetku zdravljenja in tudi med povečevanjem odmerka se lahko zmanjša krvni tlak in/ali nastane ortostatična hipotenzija, skupaj s povečanjem frekvence bitja srca zaradi refleksivnega delovanja, ki ga spremljajo zmedenost, vrtoglavica in občutek nemoči.

Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

Pojavijo se lahko navzea, bruhanje, rdečica in alergijske reakcije kože. Pride lahko tudi do hudega znižanja krvnega tlaka s povečanjem izraženosti simptomov angine pectoris (paradoksní učinek nitrata). Opaziti je mogoče tudi kolaps, navadno z bradikardnimi motnjami ritma srca in sinkopami.

Zelo redki ($1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

V posameznih primerih se lahko pojavi eksfoliativni dermatitis.

Previdnostni ukrep

Opazili so tudi razvoj tolerance in pojav navzkrižne tolerance na druge nitratne spojine med kroničnim trajnim zdravljenjem z IS-5-MN pri velikih odmerkih. Da bi preprečili zmanjšanje učinka ali izgubo učinkovitosti, se je treba izogibati trajnim visokim odmerkom zdravila IS-5-MN. Med uporabo IS-5-MN lahko pride pri bolnikih z boleznimi srca do prehodne hipoksemije in celo ishemije, kar je posledica relativne prerazporeditve pretoka krvi v hipoventilirane alveole pljuč.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Med zdravljenjem z IS-5-MN je akutna zastrupitev zelo redka. Čeprav prihaja do reakcije med nitritnim ionom in hemoglobinom, je raven nitritnih ionov v plazmi celo po velikih odmerkih organskih nitratov premajhna, da bi pri odraslih osebah povzročila pomembnejšo methemoglobinemijo. Do zastrupitve pa lahko pride pri otrocih (večinoma po naključnem zaužitju tablet), katerih črevesne bakterije lahko povzročijo pretvorbo nitratnih ionov v strupene nitritne ione.

Znaki prevelikega odmerka: rdečica, glavobol, anksioznost, ortostatska hipotenzija in v hudih primerih cianoza.

Zdravljenje je simptomatsko. Potrebni ukrepi so dvig spodnjih okončin in inhalacija O₂, če je bolnik zaužil večjo količino tablet, pa še izpiranje želodca. Cianozo, ki jo povzroča methemoglobinemija, zdravimo s počasnim intravenskim dajanjem metilenskega modrila v odmerkih 1 mg/kg telesne mase.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

Farmakoterapevtska skupina: vazodilatatorji za zdravljenje organske ishemije/organski nitrati, oznaka ATC: C01DA14.

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Temeljni farmakološki učinek vseh nitratnih zdravil je sproščanje gladkomišičnih vlaken, zlasti v gladkih mišicah stene žil, posledica česar je razširitev perifernih ven, arterij in koronarnih arterij. Pod vplivom prostih skupin SH glutationa se nitrati pretvorijo v nitrozo tiol, iz katerega se sprošča dušikov oksid (NO), ki je enak kot EDRF (endotelijskim sproščajočim se faktorjem), v endotelij. Najdemo ga v celicah neokrnjenega endotelija in spodbuja gvanilat ciklazo. Ta encim spodbuja nastajanje cGMP, kar zmanjša koncentracijo prostega kalcija v citosolu in povzroči relaksacijo. V arterijah s skleroznimi spremembami je nastajanje EDRF okvarjeno. Torej z dajanjem nitratov vnašamo EDRF, ki ga pri koronarnih boleznih primanjkuje.

Značilna lastnost nitratov in pomemben dejavnik pri zdravljenju z njimi je pojav, ki ga imenujemo toleranca za nitrate. To je hitro zmanjšanje vazoaktivnih in protianginoznih učinkov med dolgotrajnim jemanjem nitratov.

Ugotovili so, da se pri neprekinjenem dajanju nitratov sistemski hemodinamični učinek ter tudi vazodilatacija koronarnih arterij in protiagregacijsko delovanje nitratov navadno močno zmanjšajo v 24 do 48 urah. Učinek se po navadi vrne v 48 urah po njihovi prekinitvi. Številne raziskave so pokazale, da se tovrstna toleranca pojavlja pri vseh vrstah organskih nitratov, ne glede na način dajanja (razen pri obliki za podjezično uporabo). Toleranca je navzkrižna, kar pomeni, da se sočasno pojavlja pri vseh vrstah nitratov ne glede na to, kateri jo je povzročil. Čim večji so odmerki, tem hitreje se pojavi toleranca. Učinkovitost nitratov v obliki za podjezično uporabo se ohrani, čeprav se pojavi toleranca. Čeprav so o mehanizmu razvoja tolerance izvedli obsežne raziskave, še vedno ni popolnoma pojasnjen. Najpogosteje ga pojasnjujejo s teorijo izčrpanja sulfhidrila. Dolgoročni učinek od zunaj v organizem vnesenega nitrata povzroči, da se v gladkih mišicah izčrpajo sulfhidrilne skupine, potrebne za biološko pretvorbo nitrata v S-nitrozo-tiol in dušikov oksid, kar nato povzroči zmanjšanje aktivacije gvanilat ciklaze (GC) in posledično zmanjšanje koncentracije cGMP. Vazoaktivni učinek nitrata se torej zmanjša kljub njegovi ustrezni koncentraciji.

Na srečo so številne raziskave dokazale, da lahko toleranco preprečimo (ali odpravimo, če se je že razvila), tako da učinek nitrata za 8 do 12 ur prekinemo. Zato so v prakso uvedli dajanje zdravila s prekinitvami. Najpogostejša je asimetrična (ekscentrična) shema odmerjanja, pri kateri dajemo nitrat zjutraj in popoldne, na primer ob 8.00 in 15.00.

Nekatere raziskave so pokazale večjo pogostnost napadov angine pektoris ponoči in zmanjšanje tolerance do izčrpanja pred jutranjim odmerkom (t. i. "učinek ničte ure"). To razlagajo kot odtegnitveni pojav (povratni pojav), do katerega pride zaradi povečanja vazomotoričnega tonusa koronarnih arterij po prekinitvi zdravljenja.

Načina zdravljenja s prekinitvami ni treba dosledno izvajati pri vseh bolnikih. Pri nekaterih se protianginozni učinek ohrani celo med neprekinjenim zdravljenjem. To razhajanje med subjektivnimi in objektivnimi parametri ishemije še ni pojasnjeno. Treba je upoštevati tudi individualne razlike med bolniki glede na porazdelitev stenokardij in dejavnosti čez dan. Po potrebi uvedemo kombinirano zdravljenje z drugim zdravilom za zdravljenje angine pektoris, ki premosti čas brez nitrata. Pri variantni angini pektoris s pogostimi stenokardijami ponoči je zdravilo primerneje jemati zjutraj in tik pred spanjem. Poleg tega vplivajo nitrati na tromboksan-prostaciklinski sistem, tako da zmanjšujejo sintezo tromboksana v prid prostaciklina. Tako se zmanjšata agregacija in adhezivnost trombocitov.

IS-5-MN širi vene in arterije. Vendar pa je v venah ta učinek večji celo pri majhnih odmerkih. To je verjetno posledica boljše pritrditve zdravila v stenah ven, zaradi česar se poveča periferni venski bazen. Sledi precejšnje zmanjšanje predobremenitve in diastoličnega tlaka v levem prekatu ter posledično tonusa v stenah srčnih prekatov. Zmanjša se poraba kisika. Do zmanjšanja sistemskega arterijskega tlaka (zlasti sistoličnega) prihaja le pri večjih odmerkih nitratov. To spodbudi kompenzacijske mehanizme – tahikardijo in vazokonstrikcijo v splahnličnem predelu. Različen tonus simpatičnih živcev in raven kateholaminov v obtoku lahko močno vplivata na hemodinamični učinek nitratov.

Učinek nitratov na koronarni obtok je kompleksen. Njihov neposredni učinek na gladke mišice poglavitnih epikardijskih vej koronarnih arterij razširi tiste, ki so bistvene za odpravo spazma. Toda z zmanjšanjem porabe kisika v srčni mišici vplivajo nitrati na avtoregulacijo presnove v mišicah. Upor arteriol se poveča, skupni dotok koronarne krvi v srčno mišico pa ostane nespremenjen ali se celo zmanjša.

Pomembno je tudi, da nitrati omogočajo ponovno porazdelitev krvi znotraj koronarnih žil iz zdravih predelov v ishemične predele. Posledica te ponovne porazdelitve je boljši obtok krvi, zlasti v primarno prizadete subendokardialne dele miokarda. Odvisna je od zmanjšanja tonusa v steni levega prekata, tj. od sistemskega učinka nitratov na krvni obtok.

Pomemben ugoden učinek, ki ga imajo nitrati v zdravljenju angine pektoris, je njihov sinergistični učinek z drugimi zdravili za zdravljenje angine pektoris, npr. kalcijevimi antagonistami in blokatorji beta. Omogočajo njihovo uporabo v kombinaciji z drugimi zdravili in s tem povečujejo verjetnost pričakovanega učinka zdravljenja.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

IS-5-MN se po peroralni uporabi hitro in popolnoma absorbira. Sistemska biološka razpoložljivost je 90–100 %.

Porazdelitev

Če se odmerjanje in koncentracije nitratov niso spreminjali, so opazili zmanjšanje teh učinkov. Toleranca upade v 24 urah po prekinitvi terapije. Pri uporabi zdravila v presledkih niso opazili znakov razvoja tolerance.

Biotransformacija

IS-5-MN se popolnoma presnovi v jetrih. Nastali presnovki so neaktivni. Razpolovna doba v plazmi je 4–5 ur.

Izločanje

IS-5-MN se v celoti izloči po ledvični poti v obliki presnovkov. Le približno 2 % IS-5-MN se izloči prek ledvične poti v nespremenjeni obliki.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna zastrupitev

Po peroralnem dajanju 10-odstotne suspenzije IS-5-MN v odmerku od 1.500 do 3.500 mg/kg je znašala LD₅₀ 2.650 mg/kg pri mišjih samcih in 2.510 mg/kg pri mišjih samicah. Pri podganjih samcih je bila LD₅₀ 1.690 mg/kg in pri podganjih samicah 2.100 mg/kg.

Mutageni učinek

Mutageni učinek so preskušali z modificiranim Amesovim preskusom s histidinskimi avksotrofičnimi skupinami Salmonelle typhimurium TA 97a, TA 98 in TA 100. Rezultati preskusov so pokazali, da IS-5-MN ni mutagena snov.

Mikrojedrni preskus so izvedli po metodi W. Schmida pri belih miših ICR obeh spolov po enkratnih odmerkih IS-5-MN po 5,25 in 100 mg/kg telesne mase. V primerjavi s kontrolo (aqua pro inj) testna snov ni povečala količine polikromatofilnih eritrocitov z mikrojedri v kostnem mozgu mišjih stegenic. Glede na rezultate preskusov velja snov za nemutageno v danem sistemu.

Embriotoksični učinek IS-5-MN so preskušali na piščančjih zarodkih s preskusi CHEST I in CHEST II.

Embriotoksični učinek IS-5-MN se pojavi znotraj presledka intervala odmerjanja od 1 in 10 mikrogramov, kjer presega jakost učinkov nespecifičnih dejavnikov preskusnega modela. Najmočnejši učinek se pojavi drugi dan. Snov je torej na splošno citotoksična.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
koruzni škrob
smukec
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla s 50 tabletami (5 × 10 tablet v pretisnem omotu) in škatla s 30 tabletami (3 × 10 tablet v pretisnem omotu).
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/97/01056/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 30.5.1997
Datum zadnjega podaljšanja: 06.05.2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25. 8. 2020