

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MONONIT 60 retard, 60 mg, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu  
MONONIT 100 retard, 100 mg, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana o przedłużonym uwalnianiu zawiera 60 mg lub 100 mg izosorbidu monoazotanu (*Isosorbidi mononitras*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana o przedłużonym uwalnianiu.

MONONIT 60 retard: jasnozielone, podłużne, obustronnie wypukłe, gładkie tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu.

MONONIT 100 retard: ciemnozielone, podłużne, obustronnie wypukłe, gładkie tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu.

### 4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Długotrwałe leczenie dławicy piersiowej i zapobieganie jej napadom.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Dawkowanie należy ustalić indywidualnie dla każdego pacjenta.

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Produkty lecznicze Mononit 60 retard oraz Mononit 100 retard są przeznaczone do długotrwałego stosowania przez pacjentów otrzymujących takie same dawki podtrzymujące izosorbidu monoazotanu, jakie zawarte są w produkcie leczniczym Mononit 60 retard lub Mononit 100 retard.

Zalecana dawka to 1 tabletki produktu leczniczego Mononit 60 retard lub Mononit 100 retard raz na dobę, rano.

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku zwykle nie ma konieczności dostosowania dawkowania. Należy zachować ostrożność u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia hipotonii, ciężkiej niewydolności wątroby lub nerek.

##### Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u dzieci.

##### Sposób podawania

Tabletki należy przyjmować po posiłku, bez rozgryzania, popijając niewielką ilością płynu.

### 4.3 Przeciwwskazania

**Stosowanie izosorbidu monoazotanu jest przeciwwskazane u pacjentów, u których występują:**

- nadwrażliwość na substancję czynną, inne azotany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- ostra niewydolność krążenia (wstrząs lub zapaść naczyniowa);
- wstrząs kardiogeny, jeśli kontrapulsacja wewnątrzortalna lub leki o działaniu inotropowym dodatnim nie zapewniają dostatecznie wysokiego ciśnienia końcowo-rozkurczowego w lewej komorze serca;
- kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory serca;
- zaciskające zapalenie osierdzia;
- tamponada serca;
- jednoczesne stosowanie inhibitorów 5-fosfodiesterazy (sylденаfil, wardenafil, tadalafil) ze względu na ryzyko istotnego nasilenia działania obniżającego ciśnienie krwi;
- znaczne niedociśnienie (ciśnienie skurczowe poniżej 90 mm Hg);
- ciężka hipowolemia;
- jednoczesne stosowanie azotanów w dowolnej postaci z riociguatem, stymulatorem rozpuszczalnej cyklicznej guanylanowej ze względu na ryzyko wystąpienia niedociśnienia (patrz punkt 4.5);
- ciężka niedokrwistość (stężenie hemoglobiny w zakresie: 6,5 – 7,9 g/dl).

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

**W poniższych przypadkach izosorbidu monoazotan można stosować tylko po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka:**

- niskie ciśnienie napełniania komór serca, np. w świeżym zawale mięśnia sercowego, zaburzonej czynności lewej komory serca (niewydolność lewej komory). Należy unikać obniżenia ciśnienia skurczowego poniżej 90 mm Hg;
- zwężenie zastawki aortalnej i (lub) mitralnej;
- skłonności do ortostatycznych zaburzeń krążenia;
- schorzenia, w przebiegu których dochodzi do podwyższenia ciśnienia wewnątrzczaszkowego (dotychczas dalszy wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego obserwowano tylko w przypadku dożylnego podania dużych dawek nitrogliceryny);
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby (zwiększone ryzyko methemoglobinemii);
- jaskra (zwiększone ryzyko nadciśnienia wewnątrzgałkowego);
- nadczynność tarczycy (nasilenie działania gruczołu tarczycy);
- niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G6PD) (zwiększone ryzyko niedokrwistości hemolitycznej) (patrz punkt 4.8.).

Produkty MONONIT 60 retard i MONONIT 100 retard nie są przeznaczone do leczenia ostrych napadów dławicy piersiowej i ostrego zawału mięśnia sercowego.

#### Dzieci i młodzież

Nie potwierdzono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tego produktu leczniczego u dzieci i młodzieży.

#### *Tolerancja, tolerancja krzyżowa*

W trakcie stosowania może wystąpić tzw. zjawisko tolerancji polegające na zmniejszeniu skuteczności działania produktu. Opisywano wystąpienie krzyżowej tolerancji (zmniejszenie skuteczności działania produktu w przypadku wcześniejszego stosowania innych azotanów). W celu zapobiegania zmniejszeniu lub utracie skuteczności działania leku należy unikać stosowania stale dużych dawek (patrz punkt 4.2).

#### *Jednoczesne stosowanie inhibitorów 5-fosfodiesterazy*

Pacjentów leczonych izosorbidu monoazotanem należy poinformować, że nie wolno im jednocześnie przyjmować inhibitorów 5-fosfodiesterazy, np. syldenafilu, tadalafilu, wardenafilu. W celu przyjęcia

leku zawierającego inhibitor 5-fosfodiesterazy (np. syldenafil, tadalafil, wardenafil) nie powinno przerywać się leczenia izosorbidu monoazotanem, ponieważ może to zwiększyć ryzyko wystąpienia bólu dławicowego (patrz punkty 4.3 i 4.5).

#### *Hipoksemia*

Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z chorobami płuc lub z chorobą niedokrwienną serca, ponieważ pod wpływem działania produktu leczniczego może dojść do nadmiernego przepływu krwi przez obszary płuc niedostatecznie wentylowane i, w konsekwencji, do hipoksemii.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

*Połączenia przeciwwskazane:* poniższych leków nie można stosować u pacjentów leczonych izosorbidu monoazotanem ze względu na możliwe nasilenie działania obniżającego ciśnienie krwi (rozszerzenie naczyń) (patrz punkt 4.3):

- riociguat, stymulator rozpuszczalnej cyklicznej guanylanowej (sGC), która jest receptorem tlenku azotu (NO).

Jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych o działaniu rozszerzającym naczynia krwionośne, leków blokujących receptory  $\beta$ -adrenergiczne, leków moczopędnych, antagonistów wapnia, inhibitorów konwertazy angiotensyny, neuroleptyków, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych lub spożywanie alkoholu może nasilać hipotensyjne działanie produktu.

Przeciwnadciśnieniowe działanie izosorbidu monoazotanu jest także nasilone przez jednoczesne stosowanie inhibitorów 5-fosfodiesterazy (syldenafilu, tadalafilu, wardenafilu), dlatego ich skojarzone stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4). Może to prowadzić do zagrażających życiu powikłań sercowo-naczyniowych.

Jednoczesne stosowanie izosorbidu monoazotanu z dihydroergotaminą (DHE), może prowadzić do zwiększenia stężenia DHE we krwi, a tym samym spowodować nasilenie jej działania podwyższającego ciśnienie krwi.

Alkaloidy sporyszu: Możliwa jest farmakodynamiczna interakcja między azotanami i alkaloidami sporyszu, która może prowadzić do antagonistycznego działania pomiędzy produktami. Należy unikać jednoczesnego stosowania azotanów i alkaloidów sporyszu.

Sapropteryna (tetrahydrobiopteryna, BH<sub>4</sub>) jest kofaktorem syntazy tlenku azotu. Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu zawierającego sapropterynę z wszystkimi produktami powodującymi rozszerzenie naczyń krwionośnych poprzez wpływ na metabolizm lub działanie tlenku azotu (NO), w tym klasycznych donorów NO (np. glicerolu triazotan (NTG), izosorbidu diazotan (ISDN), izosorbidu 5-monoazotan (5-ISMN) i inne).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Dane na temat stosowania izosorbidu monoazotanu w okresie ciąży są niewystarczające. Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego. Niemniej jednak, należy uważnie rozważyć stosunek ryzyka (dla płodu) do korzyści (dla matki) związanych z leczeniem izosorbidu monoazotanem.

##### Karmienie piersią

Brak wystarczających danych na temat stosowania izosorbidu monoazotanu w okresie karmienia piersią oraz przenikania do mleka ludzkiego. Biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści wynikające z leczenia dla matki, należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy odstawić izosorbidu monoazotan.

##### Płodność

Brak danych

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek może znacznie wpływać na zdolność reakcji pacjenta, nawet jeśli jest stosowany zgodnie z zaleceniami. Z tego względu pacjent nie powinien prowadzić pojazdów, obsługiwać maszyn ani pracować bez stałego podparcia. Dotyczy to zwłaszcza początkowego okresu leczenia, zwiększania dawki, zmiany produktu oraz jednoczesnego spożywania alkoholu.

#### 4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco:

Bardzo często:	$\geq 1/10$
Często:	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Niezbyt często:	$\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$
Rzadko:	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$
Bardzo rzadko:	$< 1/10\ 000$ , w tym pojedyncze przypadki
Częstość nieznana:	(nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

##### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

częstość nieznana: methemoglobinemia, niedokrwistość hemolityczna u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G6PD)

##### Zaburzenia serca

często: na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki może wystąpić odruchowa tachykardia  
niezbyt często: nasilenie objawów dławicy piersiowej (paradoksalna reakcja na azotany)  
częstość nieznana: niedokrwienie mięśnia sercowego

##### Zaburzenia żołądka i jelit

niezbyt często: nudności, wymioty  
bardzo rzadko: zgaga

##### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

często: osłabienie  
częstość nieznana: tolerancja, tolerancja krzyżowa z innymi azotanami

##### Zaburzenia układu nerwowego

bardzo często: ból głowy („ból głowy po przyjęciu azotanów”) może wystąpić na początku leczenia i zwykle ustępuje po kilku dniach przyjmowania produktu leczniczego  
często: na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki może wystąpić splątanie, zawroty głowy w pozycji stojącej, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, senność

##### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

niezbyt często: skórne reakcje alergiczne, napadowe zaczerwienienie twarzy  
bardzo rzadko: złuszczające zapalenie skóry  
częstość nieznana: wysypka, rumień, świąd, pokrzywka

##### Zaburzenia naczyniowe

często: na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki może wystąpić niedociśnienie i (lub) niedociśnienie tętnicze w pozycji stojącej (może być połączone z dezorientacją, uczuciem słabości), zawroty głowy  
niezbyt często: zapaść (czasami ze zwolnieniem czynności serca i utratą przytomności), ciężkie niedociśnienie tętnicze z nasileniem objawów dławicowych

##### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

częstość nieznana: przemijająca hipoksemia

##### Zaburzenia układu immunologicznego

częstość nieznana: obrzęk naczynioruchowy

Podczas stosowania azotanów organicznych zgłaszano przypadki wystąpienia znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego z nudnościami, wymiotami, niepokojem, zblednięciem i nadmierną potliwością.

#### Uwaga:

Podczas długotrwałego leczenia dużymi dawkami izosorbidu monoazotanu obserwowano rozwój tolerancji na produkt oraz tolerancji krzyżowej na inne azotany. Aby nie doszło do osłabienia lub zniesienia działania produktu należy unikać długotrwałego podawania go w dużych dawkach.

Podczas stosowania izosorbidu monoazotanu może wystąpić przemijająca hipoksemia na skutek względnej redystrybucji przepływu krwi do segmentów płuc o zmniejszonej wentylacji, a u pacjentów z chorobą wieńcową może rozwinąć się niedokrwienie mięśnia sercowego.

Zwiększenie dawki i (lub) zmiany odstępów czasowych pomiędzy kolejnymi dawkami mogą prowadzić do osłabienia lub zaprzestania działania produktu leczniczego.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

#### Objawy podmiotowe

Do objawów przedawkowania należą: zmniejszenie ciśnienia krwi ( $\leq 90$  mmHg) i ortostatyczne zaburzenia krążenia, bledność skóry, nadmierne pocenie się, słabo wyczuwalne tętno, odruchowa tachykardia, ból głowy, osłabienie, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, napadowe zaczerwienienie skóry, nudności, wymioty i biegunka.

Po przyjęciu dużych dawek może wystąpić methemoglobinemia z sinicą, duszność oraz przyspieszenie oddechu na skutek metabolizmu organicznych azotanów i powstawania jonów azotynowych.

Ponadto, bardzo duże dawki izosorbidu monoazotanu mogą spowodować zwiększenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego z objawami pochodzenia mózgowego.

Długotrwałe przedawkowanie prowadzi do methemoglobinemii, jednak znaczenie kliniczne tego zjawiska pozostaje niejasne.

#### Sposób postępowania

Poza zwykle stosowanymi metodami (płukanie żołądka, ułożenie pacjenta w pozycji poziomej z uniesionymi nogami), należy poddać pacjenta obserwacji w warunkach oddziału intensywnej opieki medycznej, z możliwością monitorowania podstawowych funkcji życiowych.

W przypadku znacznego niedociśnienia i (lub) wstrząsu należy zastosować substytucję płynów i podać noradrenalinę (norepinefrynę) i (lub) dopaminę we wlewie. Podanie adrenaliny (epinefryny) i jej pochodnych jest przeciwwskazane.

W zależności od stopnia nasilenia methemoglobinemii można zastosować następujące środki:

- Witamina C: 1 g doustnie lub sól fizjologiczna dożylnie
- błękit metylenowy: do 50 ml 1% roztworu błękitu metylenowego dożylnie
- błękit toluidynowy: początkowo 2 do 4 mg/kg mc. wyłącznie dożylnie; w razie konieczności wlew można powtórzyć kilka razy, w odstępach godzinnych w dawce 2 mg/kg mc.
- Tlenoterapia, hemodializa, transfuzja wymienna krwi.

W przypadku objawów zatrzymania oddechu i krążenia należy natychmiast rozpocząć resuscytację.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki rozszerzające naczynia stosowane w leczeniu chorób serca; azotany organiczne.

Kod ATC: C 01 DA 14

#### Mechanizm działania

Izosorbidu monoazotan należy do grupy terapeutycznej organicznych azotanów.

Produkt leczniczy powoduje rozszerzenie naczyń. Izosorbidu monoazotan powoduje rozszerzenie naczyń żylnych, zmniejszenie powrotu krwi żyłnej do serca, zmniejszenie obciążenia wstępnego serca. Lek słabiej rozszerza duże naczynia tętnicze. Tętniczki przedwłośniczkowe (arteriole), pełniące rolę naczyń oporowych, ulegają umiarkowanemu rozszerzeniu. Rozszerzenie naczyń tętniczych i arterioli powoduje zmniejszenie obciążenia następczego serca. Zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego zmniejsza zapotrzebowanie na tlen mięśnia serca.

W czasie metabolizmu azotanów powstaje tlenek azotu (NO), który działa bezpośrednio na mięśnie gładkie naczyń krwionośnych powodując ich rozkurcz poprzez przyspieszenie uwalniania jonów wapnia z komórek mięśni gładkich ścian naczyń

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

#### Wchłanianie

Lek dobrze i szybko wchłania się po podaniu doustnym. Biodostępność izosorbidu monoazotanu wynosi 90% do 100%.

#### Dystrybucja

Działanie leku rozpoczyna się po około 20 minutach i utrzymuje się 8 do 10 godzin. Maksymalne stężenie w surowicy krwi występuje po około 1 godzinie od podania doustnego.

Izosorbidu monoazotan wiąże się z białkami krwi w około 4%. Objętość względna dystrybucji wynosi około 0,62 l/kg mc..

#### Metabolizm

W wyniku denitryfikacji z izosorbidu monoazotanu powstają nieaktywne metabolity – głównie izosorbid. Lek nie podlega efektowi „pierwszego przejścia” przez wątrobę.

Okres półtrwania produktu leczniczego w surowicy krwi wynosi 4 do 5 godzin.

#### Eliminacja

Lek i jego metabolity są wydalane przez nerki, 1 % wydalany jest z kałem, 2 % produktu leczniczego wydalane jest w moczu w postaci niezmienionej.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozwój i rozród potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania ostrej toksyczności prowadzone na myszach i szczurach z zastosowaniem różnych dróg podania wykazały niewielką ostrą toksyczność (LD50 po podaniu doustnym wynosi około 2000-2500 mg/kg mc.).

W badaniach toksyczności przewlekłej, prowadzonych na psach (przez 52 tygodnie) i szczurach (przez 78 tygodni), pierwsze reakcje toksyczne wystąpiły u psów po dawce 90 mg/kg mc., a u szczurów po dawce 405 mg/kg mc. Porównując to do dawek zalecanych u ludzi można stwierdzić, że lek ma duży indeks terapeutyczny.

Badania dotyczące reprodukcji (badania płodności i rozrodczości prowadzone na dwóch pokoleniach szczurów, badania teratogenności na szczurach i królikach, badania w okresie perinatalnym

i postnatalnym na szczurach) prowadzone z użyciem dużych dawek leku (największe z zastosowanych dawek powodowały reakcje toksyczne u matek), nie wykazały działania teratogenego u potomstwa. Badania mutagenności (przeprowadzone in vitro i in vivo) nie wykazały zmian mutagennych. W związku z tym ryzyko zmian mutagennych u ludzi można uznać za niewielkie. Zarówno badania toksyczności przewlekłej przeprowadzone na psach i szczurach jak i badania rakotwórczości prowadzone na szczurach, przez 125 tygodni u samców i 138 tygodni u samic, nie wykazały rakotwórczego działania izosorbidu monoazotanu. W związku z tym ryzyko zmian nowotworowych u ludzi można uznać za niewielkie.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Hydroksypropylometyloceluloza  
Karmeloza sodowa  
Skrobia ziemniaczana  
Krzemu dwutlenek koloidalny bezwodny  
Kwas stearynowy

#### Skład otoczki Opadry II 85F21336:

Alkohol poliwinylowy  
Makrogol 3000  
Tytanu dwutlenek  
Talk  
Żółcień chinolinowa E 104  
Indygotyna E 132

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

30 tabletek w blistrach Aluminium (oPA/Al/PVC) -Aluminium w tekturowym pudełku.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Sanofi-Aventis Sp. z o.o.  
ul. Bonifraterska 17  
00-203 Warszawa

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

MONONIT 60 retard: 10115  
MONONIT 100 retard: 10117

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 grudnia 2003.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 stycznia 2014.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**