

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

MONOCARD[®], 20 mg, tablete

INN: izosorbidmononitrat

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 20 mg izosorbidmononitrata u obliku izosorbidmononitrata, razblaženog.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Tablete bele boje, okruglog oblika, sa podeonom linijom na jednoj strani.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Monocard se primenjuje:

- u profilaksi i dugotrajnom lečenju angine pektoris;
- kao dodatna terapija nakon akutnog infarkta miokarda i hronične kongestivne srčane insuficijencije.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli

Jedna tableta koja se primenjuje asimetrično (da bi se omogućio period niskog nitrata) dva ili tri puta na dan.

Doza se može povećati do 120 mg dnevno.

Režim doziranja treba odrediti u skladu sa kliničkim odgovorom pacijenta. Tablete treba uzimati nakon obroka, bez žvakanja i sa malo tečnosti.

Trebalo bi primenjivati najmanju efektivnu dozu leka.

Kod pacijenata koji uzimaju jednu tabletu dva puta dnevno, drugu dozu treba uzeti 8 sati nakon prve doze.

Ako je doza jedna tableta tri puta dnevno, treba uzeti jednu tabletu svakih 6 sati i obezbediti 12 sati bez terapije, svaka 24 sata.

Starije osobe

Nema dokaza koji sugerišu da je potrebno podešavanje doziranja kod starijih osoba.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost izosorbidmononitrata kod dece još uvek nije ustanovljena.

Lečenje lekom Monocard, kao i sa bilo kojim drugim nitratom, ne treba naglo prekidati. Doziranje i učestalost primene leka, trebalo bi postepeno smanjivati (videti odeljak 4.4).

Način primene

Lek Monocard se primenjuje oralno.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci koje su navedene u odeljaku 6.1.

Lek Monocard ne bi trebalo primenjivati u slučajevima akutnog infarkta miokarda s niskim pritiskom punjenja, akutne cirkulatorne insuficijencije (šok, vaskularni kolaps) ili vrlo niskog krvnog pritiska (sistolni krvni pritisak niži od 90 mmHg), hipertrofične opstruktivne kardiomiopatije (engl. *hypertrophic obstructive cardiomyopathy*, HOCM), konstriktivnog perikarditisa, tamponade srca, niskih pritisaka punjenja srca, stenoze aortalnog/mitralnog zaliska i kod bolesti praćenih povišenim intrakranijalnim pritiskom npr. nakon povrede glave i uključujući cerebralnu hemoragiju.

Lek Monocard ne bi trebalo primenjivati kod pacijenata sa teškom anemijom, teškom hipotenzijom, glaukomom zatvorenog ugla ili teškom hipovolemijom.

Pokazalo se da inhibitori fosfodiesteraze tipa 5 (npr. sildenafil, tadalafil i vardenafil) potenciraju hipotenzivne efekte nitrata, pa je zbog toga kontraindikovana njihova istovremena primena sa nitratima ili donatorima azotnog oksida (videti odeljke 4.4. i 4.5).

U toku lečenja nitratima, ne sme se primenjivati stimulator rastvorljive guanilat ciklaze - riociguat (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kod nekih pacijenata, ovaj lek može izazvati posturalnu hipotenziju i sinkopu. Nakon konzumiranja alkohola, često je uočena teška posturalna hipotenzija uz ošamućenost i vrtoglavicu.

Lek Monocard bi trebalo sa oprezom primenjivati kod pacijenata sa anamnezom nedavnog infarkta miokarda niskih pritisaka punjenja npr. kod akutnog infarkta miokarda, oštećenom funkcijom leve komore (insuficijencija leve komore) ili ortostatskom disfunkcijom. Snižavanje krvnog pritiska ispod 90 mmHg, mora se izbeći.

Takođe, lek Monocard bi trebalo sa oprezom primenjivati kod pacijenata koji pate od hipotireoidizma, hipotermije, malnutricije i teško oboljenje jetre ili bubrega.

Simptomi cirkulatornog kolapsa mogu se javiti nakon prve doze, naročito kod pacijenata sa labilnom cirkulacijom.

Hipotenzija uzrokovana primenom nitrata, može biti praćena paradoksalnom bradikardijom i pojačanom anginom pektoris.

Lek Monocard sadrži laktozu kao pomoćnu supstancu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

U slučaju akutnog napada angine, umesto leka Monocard treba primeniti sublingvalnu terapiju kao što je gliceriltrinitrat (GTN) sprej ili tabletu. Početak delovanja leka Monocard nije dovoljno brz da bi sprečio akutni napad angine.

Ako se tablete ne primenjuju kao što je preporučeno (videti odeljak 4.2), može se razviti tolerancija na lek. Trebalo bi primenjivati najmanju efektivnu dozu leka.

Lečenje lekom Monocard, kao i sa bilo kojim drugim nitratom, ne treba naglo prekidati. Doziranje i frekvenciju primene leka, trebalo bi postepeno smanjivati (videti odeljak 4.2).

Kod pacijenata sa skraćenim vremenom gastrointestinalnog prolaza, moguće je smanjeno oslobađanje aktivne supstance.

Pacijente koji su na terapiji održavanja lekom Monocard treba informisati da ne smeju da koriste proizvode koji sadrže inhibitore fosfodiesteraze (npr. sildenafil, tadalafil, vardenafil).

Terapija lekom Monocard ne treba biti prekinuta, da bi se primenili lekovi koji sadrže inhibitore fosfodiesteraze (npr. sildenafil, tadalafil, vardenafil), zbog povećanja rizika od indukcije napada angine pektoris (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Hipoksemija

Potreban je oprez kod pacijenata sa hipoksemijom i disbalansom ventilacije/perfuzije usled bolesti pluća ili ishemične insuficijencije srca.

Kao potentni vazodilatator, izosorbidmononitrat može uzrokovati povećanu perfuziju slabo ventilisanih područja, pogoršanje disbalansa ventilacije/perfuzije, te dalji pad parcijalnog pritiska kiseonika u arterijama.

Tokom terapije izosorbidmononitratom, treba izbegavati alkohol jer on može potencirati hipotenzivno dejstvo izosorbidmononitrata (videti odeljak 4.5).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Istovremena primena lekova sa svojstvima snižavanja krvnog pritiska, npr. beta-blokatora, blokatora kalcijumskih kanala, vazodilatatora, alprostadila, aldesleukina, ACE inhibitora, inhibitora monoamino oksidaze, antagonista receptora angiotenzina II itd. i/ili alkohola, može potencirati hipotenzivno dejstvo izosorbidmononitrata. Ovo se takođe može desiti i pri istovremenoj primeni izosorbidmononitrata sa neurolepticima i tricikličnim antidepresivima.

Istovremena primena izosorbidmononitrata sa ACE inhibitorima ili arterijskim vazodilatatorima bi mogla biti poželjna interakcija, osim ako dođe do prekomernih antihipertenzivnih efekata, pa u tom slučaju je potrebno razmotriti smanjenje doze jednog ili oba leka.

Dejstvo izosorbidmononitrata na snižavanje krvnog pritiska će biti pojačano, ako se on primeni istovremeno sa inhibitorima fosfodiesteraze tipa 5, koji se koriste kod erektilne disfunkcije (videti odeljke 4.3. i 4.4). To može dovesti do životno-ugrožavajućih kardiovaskularnih komplikacija. Zbog toga, pacijenti koji su na terapiji izosorbidmononitratom, ne smeju primenjivati inhibitore fosfodiesteraze tipa 5 (npr. sildenafil, tadalafil, vardenafil).

Primena izosorbidmononitrata sa riociguatom, stimulatorom rastvorljive guanilat ciklaze, je kontraindikovana (videti odeljak 4.3), pošto istovremena primena može izazvati hipotenziju.

Izveštaji upućuju, da se pri istovremenoj primeni sa izosorbidmononitratom, može povećati koncentraciju dihidroergotamina u krvi i njegovo hipertenzivno dejstvo.

Sapropterin (tetrahydropterin - BH4) je kofaktor za sintetazu azotnog oksida. Preporučuje se oprez za vreme istovremene primene lekova koji sadrže sapropterin, sa svim lekovima koji uzrokuju vazodilataciju delovanjem na metabolizam ili aktivnost azotnog oksida (NO), što uključuje i klasične NO donatore (npr. gliceriltrinitrat (GTN), izosorbid dinitrat (ISDN), izosorbid 5-mononitrat (5-ISMN) i drugi).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Bezbednost primene izosorbidmononitrata u trudnoći nije utvrđena. Postoje podaci koji ukazuju da se nitrati izlučuju u majčino mleko i da zbog toga može doći do methemoglobinemije kod novorođenčadi.

Zbog toga, izosorbidmononitrat se može primeniti u toku trudnoće i dojenja samo ako, prema mišljenju lekara, potencijalne dobrobiti lečenja prevazilaze rizike.

Dojenje

Nije utvrđeno u kojoj meri se izosorbidmononitrat izlučuje u majčino mleko. Zbog toga je potreban povećan oprez kada lek uzimaju žene koje doje.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o delovanju izosorbidmononitrata na plodnost kod ljudi.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Na početku terapije mogu se javiti vrtoglavica, zamor, zamućen vid. Pacijente treba savetovati da u slučaju pojave ovih simptoma ne upravljaju motornim vozilima i ne rukuju mašinama. Alkohol može pojačati navedene simptome.

4.8. Neželjena dejstva

Učestalost neželjenih dejstava definisana je na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100 < 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000 < 1/100$), retko ($\geq 1/10000 < 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

U toku primene leka Monocard, mogu biti zapažena sledeća neželjena dejstva:

Poremećaji nervnog sistema

- Veoma često: glavobolja.
- Često: vrtoglavica (uključujući i posturalnu vrtoglavicu), pospanost.

Kardiološki poremećaji

- Često: tahikardija.
- Povremeno: pogoršanje angine pektoris.

Vaskularni poremećaji

- Često: ortostatska hipotenzija.
- Povremeno: cirkulatorni kolaps (ponekad praćen bradiaritmijom i sinkopom).
- Nepoznato: hipotenzija.

Gastrointestinalni poremećaji

- Povremeno: mučnina, povraćanje.
- Veoma retko: gorušica.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

- Povremeno: alergijske kožne reakcije (npr. osip), naleti crvenila.
- Nepoznato: ekfolijativni dermatitis.

Poremećaji imunskog sistema

- Nepoznato: angioedem.

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

- Često: astenija.

Uz primenu organskih nitrata, zabeleženi su teški hipotenzivni odgovori, koji uključuju: mučninu, povraćanje, nemir, bledilo i prekomerno znojenje.

U toku lečenja izosorbidmononitratom, može doći do privremene hipoksemije, usled relativne redistribucije protoka krvi u hipoventilisanim alveolarnim područjima. Ovo može dovesti do hipoksije miokarda, posebno kod pacijenata sa oboljenjem koronarnih arterija.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Iskustvo kod životinja:

Kod pacova i miševa primećena je značajna smrtnost pri oralnim dozama od 1965 mg/kg za pacove odnosno 2581 mg/kg za miševe.

Iskustvo kod ljudi:

Simptomi:

- Sniženje krvnog pritiska ≤ 90 mm/Hg;
- Bledilo;
- Znojenje;
- Slab puls;
- Tahikardija;
- Ošamućenost pri stajanju;
- Glavobolja;
- Slabost;
- Vrtoglavica;
- Mučnina;
- Povraćanje,
- Dijareja.

Methemoglobinemija je prijavljena kod pacijenata koji su primenjivali druge organske nitrata. Za vreme biotransformacije izosorbidmononitrata oslobađaju se nitritni joni, što može inducirati methemoglobinemiju i cijanozu, a to uzrokuje tahipneju, anksioznost, gubitak svesti i srčani zastoj. Ne može se isključiti mogućnost da je predoziranje izosorbidmononitratom uzrok ove neželjene reakcije.

Pri veoma visokim dozama može biti povećan intrakranijalni pritisak. To može dovesti do cerebralnih simptoma.

Opšte mere:

- Prekinuti primenu leka.
- Primeniti opšte procedure kod hipotenzije povezane sa nitratima
- Pacijenta držati u horizontalnom položaju, sa glavom u spuštenom i nogama u podignutom položaju;
- Primeniti kiseonik;
- Ekspanzija volumena plazme (i.v. primena tečnosti);
- Za specifičnu terapiju šoka (prijem pacijenta u jedinicu intenzivne nege).

Specifične mere:

- Podizanje krvnog pritiska, ako je krvni pritisak veoma nizak.
- Terapija methemoglobinemije
- Redukciona terapija izbora sa vitaminom C, metilenskim plavim ili toluidin plavim;
- Primeniti kiseonik (po potrebi);

- Započeti veštačku ventilaciju;
- Hemodijaliza (ukoliko je neophodno);
- Mere reanimacije.

U slučaju znakova respiratornog i cirkulatornog aresta, odmah treba započeti sa merama reanimacije.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Vazodilatatori koji se primenjuju kod bolesti srca; organski nitrati
ATC šifra: C01DA14

Izosorbidmononitrat pripada grupi organskih nitrata i kao i ostali kardioaktivni nitrati ima vazodilatatorno dejstvo. Izosorbidmononitrat smanjuje završne dijastolne (*end-diastolic*) pritiske leve i desne komore, u većem stepenu nego što smanjuje sistemski arterijski pritisak, i shodno tome smanjuje sistolno opterećenje srca (*afterload*), a posebno smanjuje dijastolno opterećenje srca (*preload*).

Izosorbidmononitrat utiče na snabdevanje ishemičnog miokarda kiseonikom, tako što uzrokuje redistribuciju krvnog protoka duž kolateralnih kanala i od epikardijalnih do endokardijalnih regija srca, a putem selektivne dilatacije velikih krvnih sudova epikarda.

Izosorbidmononitrat smanjuje potrebu miokarda za kiseonikom povećavajući venske kapacitete i uzrokujući punjenje perifernih vena sa krvlju, a posledica toga je smanjenje ventrikularnog volumena i distenzije zida srca.

Mehanizam dejstva

Kao i svi organski nitrati, izosorbidmononitrat je donator azotnog oksida (NO). NO izaziva opuštanje vaskularnih glatkih mišića putem stimulacije guanilil ciklaze i kasnijim povećanjem koncentracije intracelularnog cikličnog guanozin monofosfata (cGMP). Protein kinaza koja zavisi od cGMP se tako stimuliše, pa se kao rezultat javlja promena u fosforilaciji raznih proteina u glatkim mišićnim ćelijama. Ovo na kraju dovodi do defosforilacije lakog lanca miozina i snižavanja tonusa glatkih mišića.

5.2. Farmakokinetički podaci

Izosorbid-5-mononitrat se brzo resorbuje i dostiže maksimalne koncentracije u plazmi oko 1 sat nakon oralne primene.

Izosorbid-5-mononitrat je potpuno bioraspoloživ nakon oralne primene i nije podložan presistemskoj eliminaciji.

Poluvreme eliminacije izosorbid-5-mononitrat iz plazme je oko 5,1 sati. Metaboliše se na izosorbid-5-MN-2-glukuronid koji ima poluvreme eliminacije od oko 2,5 sata. Takođe se nepromenjen izlučuje urinom.

Nakon multiplog oralnog doziranja koncentracije u plazmi su slične onima koje se mogu predvideti na osnovu kinetičkih parametara pojedinačnih doza.

Karakteristike kod pacijenata:

Postoje dokazi da su slični profili u plazmi kod zdravih dobrovoljaca i pacijenata sa hroničnom stabilnom anginom.

Izosorbidmononitrat se može ukloniti dijalizom.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Akutna toksičnost:

Studije akutne toksičnosti na miševima i pacovima sa različitim putevima primene ukazuju na nisku akutnu toksičnost (LD₅₀ oralno iznosi oko 2000 - 2500 mg/kg telesne mase).

Hronična toksičnost:

Dugotrajna toksičnost je ispitivana kod pacova u trajanju od 78 nedelja i kod pasa u trajanju od 52 nedjelje. Prve toksične reakcije su se javile pri dozama od 90 mg/kg (pas) i 405 mg/kg (pacov). S obzirom na preporučenu dozu od 20 do 30 mg dnevno kod ljudi terapijski indeks se može oceniti kao visok.

Studije reprodukcije:

Ove studije su obuhvatile studiju plodnosti i reprodukcije dve generacije pacova; studije teratogenosti na pacovima i kunićima; kao i peri-postnatalnu studiju na pacovima. Dozni nivoi su uglavnom bili visoki i doveli su do toksičnih efekata kod majke prilikom primene najviših doza. Nisu primećeni teratogeni efekti izosorbidmononitrata.

Mutagenost:

Izosorbidmononitrat je ispitan u različitim studijama *in vitro* i *in vivo* (Ames test, periferni limfociti kod ljudi, koštana srž pacova i hrčaka, V 79 test, SCE test) o mogućim mutagenim efektima. Pošto su svi testovi bili negativni, smatra se da je mutageni rizik za ljude nizak.

Karcinogenost:

Neoplastična svojstva izosorbidmononitrata nisu potvrđena ni u dugoročnim studijama toksičnosti na pacovima i psima, niti u posebnoj studiji karcinogenosti koja je obavljena na pacovima u trajanju od preko 125 nedelja (mužjaci) i 138 nedelja (ženke). Zbog toga se može zaključiti da je karcinogeni rizik za ljude nizak.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Laktoza, monohidrat;
Celuloza, mikrokristalna PH 101;
Natrijum-skrobglikolat, tip A;
Povidon K-25;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Magnezijum-stearat (E572).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVdC-Al blister koji sadrži 10 tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 3 blistera (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO BOSNALIJEK DD, BEOGRAD, Cara Nikolaja II 61/B, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-01270-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

26.01.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2022.