

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Monizol[®], 20 mg, tablete

Monizol[®], 40 mg, tablete

INN: izosorbidmononitrat

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Monizol, 20 mg, tablete

Jedna tableta sadrži:

izosorbidmononitrat 20 mg (u obliku 80% izosorbidmononitrata sa laktozom monohidrat)

Monizol, 40 mg, tablete

Jedna tableta sadrži:

izosorbidmononitrat 40 mg (u obliku 80% izosorbidmononitrata sa laktozom monohidrat)

Monizol, 20 mg i 40 mg, tablete:

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Monizol, 20 mg, tablete:

Okrugle tablete bele boje sa podeonom crtom sa jedne strane.

Monizol, 40 mg, tablete:

Okrugle tablete bele boje sa podeonom crtom sa jedne strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Monizol se primenjuje

- u profilaksi napada i dugotrajnoj terapiji angine pektoris
- kao dodatna terapija kod hronične kongestivne srčane insuficijencije i posle infarkta miokarda.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli

Preporučuje se uzimanje jedne tablete, od 20 mg ili 40 mg, 2 ili 3 puta na dan u asimetričnim vremenskim intervalima.

Doza se može povećavati do 120 mg dnevno.

Potrebno je da režim doziranja bude u skladu sa kliničkim odgovorom pacijenta.

Primenjuje se najmanja efektivna doza.

Pacijenti koji uzimaju jednu tabletu 2 puta na dan, treba da uzimaju drugu dozu 8 sati posle prve doze.

Ukoliko je doziranje leka 3 puta na dan, treba uzeti lek na 6 sati kako bi se osigurao period bez leka od 12 sati, u okviru 24 sata.

Stariji pacijenti

Dostupni podaci ne ukazuju na to da je prilagođavanje doziranja neophodno kod starijih pacijenata.

Pedijatrijska populacija

Nisu ustanovljene bezbednost i efikasnost primene izosorbidmononitrata kod dece.

Terapiju lekom Monizol, kao i bilo kojim drugim nitratom, ne prekidati naglo. Potrebno je postepeno smanjivati i dozu i učestalost primene (videti odeljak 4.4).

Način primene

Oralna primena.

Tablete uzimati nakon obroka, bez žvakanja i sa malo tečnosti.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na izosorbidmononitrat ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Akutni infarkt miokarda sa malim pritiskom punjenja, akutna cirkulatorna insuficijencija (šok, vaskularni kolaps) ili veoma nizak krvni pritisak (sistolni pritisak manji od 90 mmHg), hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija, konstriktivni perikarditis, tamponada srca, niski pritisci punjenja srca, stenoza aortne/mitralne valvule i bolesti povezane sa povišenim intrakranijalnim pritiskom, npr. povreda glave koja uključuje i cerebralnu hemoragiju.
- Izražena anemija, teška hipotenzija, glaukom zatvorenog ugla ili hipovolemija.
- Inhibitori fosfodiesteraze tip 5 (npr. sildenafil, tadalafil ili vardenafil) potenciraju hipotenzivne efekte nitrata, tako da je njihova istovremena primena sa nitratima ili donorima azotnog oksida kontraindikovana (videti odeljke 4.4 i 4.5).
- Tokom terapije nitratima, ne sme se primenjivati rastvorljivi stimulator guanilat ciklaze – riociguat (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kod nekih pacijenata može doći do pojave posturalne hipotenzije i sinkope. Teška posturalna hipotenzija sa osećajem omaglice i vrtoglavice, može se često zapaziti nakon upotrebe alkohola.

Izosorbidmononitrat treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa nedavnim infarktom miokarda, malim pritiscima punjenja npr. u akutnom infarktu miokarda, kod oštećene funkcije leve komore (insuficijencija leve komore). Mora se izbegavati sniženje sistolnog pritiska ispod vrednosti od 90 mm Hg.

Takođe kod pacijenata koji boluju od hipotireoidizma, imaju hipotermiju, malnutriciju ili teško oboljenje jetre ili bubrega.

Nakon primene prve doze mogu se javiti simptomi cirkulatornog kolapsa, posebno kod pacijenata sa labilnim cirkulatornim sistemom.

Hipotenzija indukovana nitratima može biti praćena paradoksalnom bradikardijom i pogoršanjem angine pektoris.

U slučaju akutnog anginoznog napada, treba sublingvalno primeniti gliceriltrinitrat sprej ili tabletu umesto tableta izosorbidmononitrata. Početak dejstva leka Monizol nije dovoljno brz da bi uticao na akutni anginozni napad.

U slučaju da se izosorbidmononitrat tablete ne primenjuju onako kako je preporučeno (videti odeljak 4.2), može se razviti tolerancija na lek. Treba primenjivati najmanju efektivnu dozu.

Terapiju izosorbidmononitratom, kao i bilo kojim drugim nitratom, ne treba naglo prekidati. Treba postepeno smanjivati dozu i učestalost primene (videti odeljak 4.2).

Kod pacijenata sa usporenom pasažom kroz gastrointestinalni trakt, može doći do smanjenja oslobađanja aktivne supstance.

Pacijente koji su na terapiji održavanja izosorbidmononitratom treba informisati da ne smeju da uzimaju lekove koji sadrže inhibitore fosfodiesteraze (npr. sildenafil, tadalafil, vardenafil).

Terapija izosorbidmononitratom se ne sme prekidati zbog uzimanja lekova 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 poremećajem odnosa ventilacija/perfuzija usled nekog oboljenja pluća ili ishemične srčane insuficijencije.

Kao potentni vazodilatator, izosorbidmononitrat može izazvati povećanje perfuzije slabo ventilisanih delova pluća i time pogoršati postojeći neravnotežu ventilacije/perfuzije i dalje smanjenje parcijalnog pritiska kiseonika u arterijskoj krvi.

Tokom terapije izosorbidmononitratom treba izbegavati upotrebu alkohola jer može doći do potenciranja hipotenzivnog efekta (videti odeljak 4.5).

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

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Istovremena primena lekova koji dovode do sniženja krvnog pritiska, npr. beta-blokatora, blokatora kalcijumskih kanala, vazodilatatora, alprostadila, aldesleukina, antagonista angiotenzin II receptora itd, i/ili alkohola može potencirati hipotenzivno dejstvo izosorbidmononitrata. Ovo se takođe može desiti i pri istovremenoj primeni neuroleptika i tricikličnih antidepresiva.

Istovremena primena izosorbidmononitrata i nekog ACE-inhibitora ili arterijskog vazodilatatora može biti povoljna interakcija osim ukoliko su antihipertenzivni efekti suviše intenzivni u kom slučaju treba razmotriti smanjenje doze jednog ili oba leka.

Dejstvo izosorbidmononitrata na sniženje krvnog pritiska može biti pojačano pri istovremenoj primeni sa inhibitorima fosfodiesteraze tip 5 koji se koriste kod erektilne disfunkcije (videti odeljke 4.3 i 4.4). Ovo može dovesti do kardiovaskularnih komplikacija koje ugrožavaju život. Stoga pacijenti koji su na terapiji izosorbidmononitratom ne smeju uzimati inhibitore fosfodiesteraze tip 5 (npr. sildenafil, tadalafil, vardenafil).

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

Zabeleženo je da izosorbidmononitrat može povećati koncentraciju dihidroergotamina u krvi i njegov hipertenzivni efekat pri istovremenoj primeni.

Sapropterin (tetrahidropterin, BH₄) je kofaktor azot-oksida sintetaze. Opres se preporučuje tokom istovremene primene lekova koji sadrže sapropterin sa svim lekovima koji izazivaju vazodilataciju preko uticaja na

metabolizam ili dejstvo azot-monoksida (NO), uključujući klasične donore azot-monoksida (npr. gliceriltrinitrat – GTN, izosorbid dinitrat – ISDN, izosorbid 5-mononitrat – 5-ISMN i drugi).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nije utvrđena bezbednost primene u trudnoći usled primene izosorbidmononitrata. Postoje podaci da se organski nitrati izlučuju putem mleka dojilja i da mogu izazvati methemoglobinemiju kod odojčadi.

Prema tome, lek Monizol treba primenjivati u trudnoći i tokom dojenja samo ako, po mišljenju lekara, moguća korist terapije prevazilazi rizik.

Dojenje

Nije poznato u kojoj meri se nitrati izlučuju u majčino mleko. Prema tome, neophodan je oprez pri primeni izosorbidmononitrata kod žena koje doje.

Plodnost

Nema raspoloživih podataka o uticaju izosorbidmononitrata na plodnost u humanoj populaciji.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

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

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva rangirana prema organskom sistemu i učestalosti javljanja mogu biti: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), retka ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), veoma retka ($< 1/10000$), nepoznate učestalosti (ne može se proceniti iz raspoloživih podataka).

Tokom primene leka mogu se javiti sledeća neželjena dejstva:

Poremećaji nervnog sistema

Veoma često: glavobolja

Često: vrtoglavica (uključujući i vrtoglavicu pri naglom ustajanju), somnolencija

Kardiološki poremećaji

Često: tahikardija

Povremeno: pojačanje simptoma angine pektoris

Vaskularni poremećaji

Često: ortostatska hipotenzija

Povremeno: cirkulatorni kolaps (ponekad praćen bradiaritmijom i sinkopom)

Nepoznata učestalost: hipotenzija

Gastrointestinalni poremećaji

Povremeno: mučnina, povraćanje

Veoma retko: gorušica

Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva

Povremeno: alergijske reakcije na koži (npr. osip), naleti crvenila

Nepoznata učestalost: ekfolijativni dermatitis

Imunološki poremećaji

Nepoznata učestalost: angioedem

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Često: astenija

Teška hipotenzivna reakcija je zabeležena pri primeni organskih nitrata i uključuje mučninu, povraćanje, nemir, bledilo i prekomerno znojenje.

Tokom terapije izosorbidmononitratom može doći do pojave prolazne hipoksemije usled relativne redistribucije krvi u hipoventilisanim alveolarnim područjima. Ovo može dovesti to hipoksije miokarda, naročito 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 sa laboratorijskim životinjama

Kod pacova i miševa je registrovana značajna smrtnost pri primeni oralnih doza od 1965 mg/kg odnosno 2581 mg/kg.

Iskustvo u humanoj populaciji

Simptomi i znaci:

Hipotenzija (≤ 90 mmHg), bledilo, preznijavanje, slabost pulsa, tahikardija, omaglica u stojećem položaju, glavobolja, slabost, vrtoglavica, mučnina, povraćanje, dijareja.

Methemoglobinemija se može javiti kod pacijenata koji uzimaju neki od organskih nitrata. Tokom biotransformacije izosorbidmononitrata oslobađaju se nitritni joni, što može dovesti do methemoglobinemije i cijanoze sa posledičnom tahipnejom, anksioznošću, gubitkom svesti i srčanim zastojem. Ne može se isključiti da predoziranje izosorbidmononitratom može izazvati ove neželjene reakcije.

Pri predoziranju vrlo visokim dozama može doći do povećanja intrakranijalnog pritiska. Ovo može dovesti do pojave cerebralnih simptoma.

Lečenje:

Opšte mere

- Prekid primene leka
- Opšti postupci u slučaju hipotenzije izazvane nitratima
 - Pacijenta položiti u horizontalan položaj sa glavom u spuštenu i nogama u podignutom položaju
 - Oksigenoterapija
 - Ekspanzija volumena plazme (i.v. primena tečnosti)
 - Specifična terapija šoka (prijem pacijenta u jedinicu intenzivne nege)

Specifične mere

- Podizanje vrednosti krvnog pritiska ukoliko je vrlo nizak
- Terapija methemoglobinemije

- Redukciona terapija po izboru sa vitaminom C, metilenskim plavim ili toluidin plavim
- Primena kiseonika (ukoliko je neophodno)
- Započinjanje veštačke ventilacije
- Hemodijaliza (ukoliko je neophodno)
- Mere oživljavanja

U slučaju znakova respiratornog i cirkulatornog aresta, započeti mere oživljavanja odmah.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Vazodilatatori u terapiji bolesti srca; Organski nitrati

ATC šifra: C01DA14

Izosorbidmononitrat spada u organske nitrate i, kao i ostali kardioaktivni nitrati, ima vazodilatatorno dejstvo. Dovodi do smanjenja end-dijastolnog pritiska u levoj i desnoj komori u većoj meri nego sistemskog arterijskog pritiska, na taj način smanjujući *afterload*, a posebno *preload* opterećenje srca.

Izosorbidmononitrat utiče na snabdevanje kiseonikom ishemičnog miokarda, tako što dovodi do redistribucije protoka krvi duž kolateralnih krvnih sudova i od epikarda ka endokardu selektivnom dilatacijom velikih epikardijalnih sudova.

Smanjuje potrebe miokarda za kiseonikom povećavajući venski kapacitet, uzrokujući sakupljanje krvi u perifernim venama i na taj način smanjuje ventrikularnu zapreminu i distenziju zida srca.

Mehanizam dejstva

Kao i ostali organski nitrati, izosorbidmononitrat deluje kao donor azot-monoksida (NO). NO izaziva relaksaciju vaskularnih glatkih mišića preko stimulacije guanilat ciklaze i posledičnog povećanja koncentracije intracelularnog cikličnog guanozin monofosfata (cGMP). Tako dolazi do stimulacije cGMP zavisne protein kinaze što ima kao rezultat promenu fosforilacije različitih proteina u ćelijama glatkih mišića. Sve ovo dovodi do defosforilacije lakog lanca miozina i smanjenja tonusa glatkih mišića.

5.2. Farmakokinetički podaci

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

Izosorbid-5-mononitrat je kompletno bioraspoloživ nakon oralne primene i ne podleže presistemskim procesima eliminacije.

Poluvreme eliminacije izosorbid-5-mononitrata iz plazme je oko 5,1 sati. Metaboliše se u izosorbid-5-MN-2-glukuronid, koji ima poluvreme eliminacije približno 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 pojedinačne doze.

Karakteristike kod pacijenata

Dokazano je da su plazma profili kod zdravih dobrovoljaca i pacijenata obolelih od hronične stabilne angine pectoris slični.

Izosorbidmononitrat podleže dijalizi.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Akutna toksičnost

Studije akutne toksičnosti kod miševa i pacova raličitim načinom primene pokazuju malu akutnu toksičnost (LD₅₀ oralnim putem je 2000 – 5000 mg/kg t.m.)

Hronična toksičnost

Hronična toksičnost je ispitivana na pacovima tokom 78 nedelja kao i kod pasa tokom 52 nedelje. Prve toksične reakcije su se pojavile u dozama od 90 mg/kg (psi) i 405 mg/kg (pacovi). Uzimajući u obzir preporučene humane doze od 20 do 30 mg/dan, može se konstatovati da je terapijski indeks visok.

Studije reprodukcije

Ove studije su obuhvatile studije fertilnosti i reprodukcije kod dve generacije pacova; zatim studije teratogenosti kod pacova i zečeva; kao i peri postnatalne studije kod pacova. Primenjeni dozni nivoi su bili generalno visoki i izazivali su maternalne toksične efekte pri najvišim dozama. Nisu primećeni teratogeni efekti izosorbidmononitrata.

Mutagenost

Izosorbidmononitrat je ispitivan u različitim studijama *in vitro* i *in vivo* (Ames test, humani periferni limfociti, koštana srž pacova i hrčaka, V 79 test, SCE test) u vezi mogućih mutagenih efekata. Obzirom da su svi testovi bili negativni, smatra se da je mutageni rizik kod ljudi nizak.

Kancerogenost

Dugotrajne studije toksičnosti kod pacova i pasa, kao ni posebne studije kancerogenosti kod pacova u trajanju od 125 nedelja (kod mužjaka) odnosno u trajanju od 138 nedelja (kod ženki), nisu pokazale da izosorbidmononitrat ima neoplastična svojstva. Prema tome, može se zaključiti da je kancerogeni rizik kod humane populacije mali.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Monizol, 20 mg, tablete

Monizol, 40 mg, tablete

- Laktoza, monohidrat
- Celuloza, mikrokristalna
- Skrob, kukuruzni
- Talk
- Magnezijum stearat

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju u cilju zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Monizol, 20 mg, tablete

Unutrašnje pakovanje je PVC-Aluminijumski blister koji sadrži 15 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 2 blistera (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za lek.

Monizol, 40 mg, tablete

Unutrašnje pakovanje je PVC-Aluminijumski 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

HEMOFARM AD VRŠAC, Beogradski put b.b., Vršac

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Monizol, 20 mg, tablete: 515-01-01364-21-001

Monizol, 40 mg, tablete: 515-01-01365-21-001

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

Datum prve dozvole:

Monizol, 20 mg, tablete: 14.03.1989.

Monizol, 40 mg, tablete: 14.03.1989.

Datum poslednje obnove dozvole:

Monizol, 20 mg, tablete: 04.04.2022.

Monizol, 40 mg, tablete: 04.04.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2022.