

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Monosan 20 mg tabletes

Monosan 40 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra Monosan 20 mg tablete satur 25 mg atšķaidīta izosorbīda mononitrāta kas atbilst 20 mg izosorbīda mononitrāta (*Isosorbidi mononitras*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: satur arī 75 mg laktozes.

Katra Monosan 40 mg tablete satur 50 mg atšķaidīta izosorbīda mononitrāta kas atbilst 40 mg izosorbīda mononitrāta (*Isosorbidi mononitras*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: satur arī 150 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete

Baltas plakanas tabletes bez smaržas ar dalījuma līniju. Tableti var sadalīt vienādās devās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Sirds išēmiskās slimības sāpju formu profilakse: stabila stenokardija, pēcinfarkta stenokardija un vazospastiskā (Princmetāla) stenokardija. Hroniskas sirds mazspējas medikamentozās ārstēšanas sastāvdaļa. Preparātu var lietot pieaugušie un jaunieši, kas vecāki par 18 gadiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Monosan terapija uzsākama ar vismazāko devu un palielināma pēc vajadzības ārstēšanas kursa laikā. Parasti ordinē pa vienai 20 vai 40 mg tabletei 2 reizes dienā, no rīta un pēcpusdienā (t.i.8-os no rīta un un 15-os pēcpusdienā). Lai nepieļautu tolerances attīstību, otru tableti jāiedzer ne vēlāk kā 8 stundas pēc pirmās tabletes. Vazospastiskās stenokardijas gadījumā ar biežām nakts sāpēm ieteicams lietot preparātu no rīta un īsi pirms gulētiešanas. Nepietiekama efekta gadījumā deva var tikt palielināta līdz 120-160 mg dienā. Devas pazemināšana līdz 10 mg 2 reizes dienā ieteicama pacientiem ar tendenci uz hipotensiju vai ortostatisku kolapsu anamnēzē, vai pacientiem, kam šī preparāta lietošanas rezultātā radušies kādi traucējumi (galvassāpes, reibonis u.t.t.). Tabletes lietojamas pēc ēšanas, tās nesakošļātas jānorij uzdzerot pietiekamu šķidruma daudzumu.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no palīgvielām.

Akūts miokarda infarkts ar zemu centrālo venozo spiedienu.

Akūta circulatora nepietiekamība (šoks, kolapss).

Hipertrofiska obstruktīva kardiomiopātija.

Hipovolēmija.

Smaga hipotensija, tendence uz strauju asinsspiediena mazināšanos.

Palielināts intrakraniālais spiediens.
 Hipersensitivitāte pret organiskajiem nitrātiem vai preparāta palīgvielām.
 Vienlaicīga sildenafilā (Viagra) lietošana.
 Aortāla un mitrāla stenoze.
 Izteikta anēmija.
 Glaukoma.
 Cerebrāla hemorāģija.
 Sirds tamponāde.
 Grūtniecība un laktācija.
 Perikardīts.
 Paaugstināta vai samazināta vairogdziedzera funkcija.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Apsvērt riska/ieguvuma proporciju ārstējot pacientus ar smagu anēmiju, ar nopietnu aknu disfunkciju (methemoglobinēmijas attīstības risks), pacientiem ar glaukomu (intraokulārā spiediena palielināšanās risks), konstriktīvu perikardītu, galvas traumu, pacientiem ar tendenci uz ortostatiskiem cirkulācijas traucējumiem un pacientiem ar vairogdziedzera hiper- vai hipofunkciju. IS-5-MN neietekmē glikēmiju, tāpēc pacienti ar diabētu to var lietot.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vazodilatējošās vielas t.i. kalcija kanālus blokatori, antihipertensīvie līdzekļi un tricikliskie antidepresanti var palielināt Monosan hipotensīvo efektu. IS-5-MN antihipertensīvais efekts palielinās vienlaicīgi lietojot 5sildenafilā tipa fosfodiesterāžu inhibitorus, tādēļ to lietošana ir kontraindicēta. Vienlaicīga alkohola lietošana pastiprina hipotensīvo efektu un izraisa galvassāpes. Indometacīns samazina nitrātu efektivitāti, kavējot dažu prostaglandīnu biosintēzi. IS-5-MN praktiski nesaistās ar plazmas proteīniem tādējādi nav sagaidāma šādas mijiedarbības radīta preparāta eliminācija. IS-5-MN neveicina aknu enzīmu indukciju, tādēļ enzīmu indukcijas radīta mijiedarbība ir pilnīgi izslēgta.

4.6. Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecības laikā Monosan ieteicams ordinēt tikai īpaši indicētos gadījumos. Tā kā nav zināms, vai IS-5-MN izdalās mātes pienā, lietošana laktācijas periodā nav ieteicama.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Monosan var būt negatīva ietekme uz aktivitātēm, kas prasa pastiprinātu koncentrēšanos (piemēram mehānisko satiksmes līdzekļu vadīšana, darbs ar mehānismiem), īpaši ārstēšanas sākuma fāzē.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Lietojot ārstnieciskās devās nitrāti ir droši un labi panesami. Visbiežākais nelabvēlīgais efekts, īpaši terapijas sākuma fāzē, ir meningeālo artēriju paplašināšanās izsauktas galvassāpes. Sāpju remdēšanai var lietot vieglus analgētiķus. Galvassāpes parasti ir atkarīgas no devas un norimstas dažu ārstēšanas dienu laikā. Tādēļ ieteicams terapiju uzsākt ar mazākām devām un palielināt tās līdz vajadzīgajam līmenim dažu dienu laikā. Vienlaicīga alkohola lietošana palielina galvassāpju rašanās iespēju. Nitrātu venodilatējošais efekts var izsaukt ortostatisku hipotensiju, nepietiekama sirdsdarbības tempa gadījumos pat sinkopi. Šie draudi ievērojami palielinās, lietojot alkoholu. Dažiem pacientiem, sevišķi ārstēšanas sākumā, var būt vājums, slikta dūša, galvas reiboņi, zems asinsspiediens vai sirdsdarbības paātrināšanās kā rezultātā var saasināties sirds sāpes, rasties tūska, drudzis, sirds mazspēja. Retāk var būt sejas apsārtums, sausa mute vai alerģiskas ādas reakcijas, vispārējs vājums, nogurums. Šīs blakusparādības parasti spontāni izzūd dažu dienu laikā. Pacientam, kas lieto Monosan, steidzami jāinformē ārsts minēto blakusparādību vai citu neparastu reakciju gadījumā. Ārsts nepieciešamības gadījumā uz laiku var samazināt devu. Ievērojama vagotonija reti var novest pie pilnīgas sirds blokādes vai asistolijas. Nitrātu izsauktas sinkopes gadījumā ordinē atropīnu vai paceļ apakšējās ekstremitātes.

4.9. Pārdozēšana

Akūta intoksikācija ir ļoti reta, lietojot terapijā IS-5-MN. Lai gan nitrātu joni reaģē ar hemoglobīnu, to plazmas līmenis ir pārāk zems, lai izsauktu nozīmīgu methemoglobinēmiju pieaugušiem, pat lietojot lielās devās. Reāla intoksikācijas iespēja pastāv bērniem (pārsvarā nejaušas tablešu norīšanas gadījumā), kam nitrātu jonu transformācija toksiskajos nitrātu jonus var notikt, pateicoties zarnu baktēriju aktivitātei. Pārdozēšanas simptomi: apsārtums, galvassāpes, trauksme, ortostatiska hipotensija, smagos gadījumos cianoze. Terapija ir simptomātiska. Apakšējo ekstremitāšu pacelšana, skābekļa inhalācija, lielāka tablešu daudzuma norīšanas gadījumā – kuņģa skalošana. Methemoglobinēmijas izsaukta cianoze ārstējama ordinējot metilēnzilo 1 mg/kg ķermeņa svara, to lēni ievadot i.v.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: vazodilatatori, ATK kods: C01DA14

Galvenā visu nitrātu preparātu farmakoloģiskā īpašība ir gludo muskuļu šķiedru, īpaši asinsvadu sieniņu gludās muskulatūras relaksācija, un sekojoša perifēro vēnu, artēriju un koronāro artēriju vazodilatācija. Pateicoties brīvo glutationa SH grupu aktivitātei, nitrāti pārveidojas 2732-090703 nitrosotiolā, no kura endotēlijā atbrīvojas endotēlijā producētajam relaksējošam faktoram (EDRF) identisks slāpekļa oksīds (NO). Tas rodas nebojātās asinsvadu endotēlija šūnās un stimulē guanilātciklāzi. Šis enzīms inducē cGMP produkciju, kas samazina brīvā kalcija daudzumu citosolā un noved pie relaksācijas. Sklerotisku artēriju izmaiņu gadījumā EDRF produkcija ir traucēta. Būtībā nitrāti aizvieto EDRF, kura pietrūkst koronārās slimības gadījumā. Raksturīga nitrātu īpašība un svarīgs faktors terapijā ir tā sauktā nitrātu tolerance. Šis termins apraksta ātru vazoaktīvā un antianginozā efekta mazināšanos, ilgstoši lietojot nitrātus. Ir atklāts, ka nepārtraukta nitrātu lietošana būtiski mazina sistēmas hemodinamiskos efektus, koronāro artēriju vazodilatācijas spēju un antiagregācijas īpašības, kas parasti notiek 24-48 stundu laikā. Efekts parasti atjaunojas 48 stundu laikā pēc to lietošanas pārtraukšanas. Daudzi pētījumi ir parādījuši, ka tolerance ir sastopama visiem organisko nitrātu veidiem, neatkarīgi no to ievadīšanas veida (izņēmums ir sublingvālā forma). Tolerance ir krustojošas dabas t.i. tā ir sastopama, lietojot visus nitrātu veidus vienlaicīgi, neatkarīgi no tās izraisīšanas veida. Ordinējot lielāku devu, tolerance attīstās ātrāk, nekā lietojot mazākas devas. Pat jau radušās tolerances gadījumā sublingvālo nitrātu efektivitāte ir saglabāta. Tās rašanās mehānisms tiek plaši pētīts, bet nav vēl pilnīgi izskaidrots. Vispopulārākais izskaidrojums ir sulfhidril grupu izsmelšanas teorija. Ilgtermiņa eksogēno nitrātu iedarbība rada nitrātu biokonversijai Snitrosotiolā un slāpekļa oksīdā nepieciešamo sulfhidril grupu izsīkumu gludo muskuļu šūnās, kas ir par iemeslu guanilātciklāzes (GC) aktivitātes samazinājumam ar sekojošu cGMP koncentrācijas samazinājumu. Tādēļ, neskatoties uz adekvātu nitrātu koncentrāciju, to vazoaktīvais efekts samazinās. Laimīgā kārtā daudzi pētījumi apliecinājuši, ka nitrātu darbības pārtraukums uz 8-12 stundām var novērst toleranci vai gadījumā, ja tā jau ir radusies – tā izzūd. Tādēļ praksē ieviesta intermitējoša šī medikamenta lietošana. Parasti nitrāti tiek ordinēti saskaņā ar tā saukto asimetrisko (ekscentrisko) dozēšanas shēmu – no rīta un pēcpusdienā, t.i. 8-os no rīta un 15-os pēcpusdienā. Dažos pētījumos atrastas biežākas nakts stenokardijas epizodes un samazināta slodzes tolerance pirms rīta devas (tā sauktais nulle stundas efekts). Šo novērojumu izskaidro ar atsītienu fenomenu, kas nosaka palielinātu koronāro artēriju vazomotoru tonusu pēc ārstēšanas pārtraukuma. Intermitējoša nitrātu lietošana nav iesakāma stingri visiem pacientiem. Dažiem pacientiem antianginozais efekts saglabājas arī nepārtrauktas ārstēšanas gadījumā. Šī pretruna starp išēmijas objektīvajiem un subjektīvajiem parametriem pagaidām nav izskaidrota. Ārstējot pacientus, būtiski ir ņemt vērā individuālās atšķirības sirds sāpju manifestācijā un pacienta aktivitāti dienas laikā. Nepieciešamības gadījumā noderīgi ir lietot šo medikamentu kombinācijā ar kādu citu antianginozu 2732-090703 līdzekli, lai nosegtu “nitrātu brīvo periodu”. Vazospastiskās stenokardijas ar biežām nakts sāpēm gadījumā piemērotāk ir ordinēt preparātu no rīta un vakarā pirms gulētiešanas. Tāpat nitrāti ietekmē tromboksāna-prostaciklīna sistēmu, samazinot tromboksāna produkciju par labu prostaciklīnam. Tādēļ trombocītu

agregācija un pielipšanas spēja ir samazināta. IS-5-MN izsauc gan artēriju, gan vēnu dilatāciju. Vēnu dilatācija ir izteiktāka pat mazās devās. Tam par iemeslu var būt ievērojami lielāka preparāta fiksācija vēnu sienīnās. Tas noved pie perifēro vēnu baseina palielinājuma. Seko kreisā kambara priekšslodzes un tā diastoliskā spiediena samazinājums, kas nozīmē spiediena samazināšanos kambara sienīnās. Samazinās skābekļa patēriņš. Tikai lielākas nitrātu devas noved pie sistēmiskā arteriālā spiediena, īpaši sistoliskā spiediena samazinājuma. Tas aktivizē kompensācijas mehānismus – tahikardiju un vazokonstrikciju iekšējos orgānos. Individuāli atšķirīgs simpatotonuss un cirkulējošo kateholamīnu līmenis var ievērojami ietekmēt nitrātu hemodinamisko efektu. Nitrātu iedarbība uz koronāro asinsriti ir kompleksa. Tieša ietekme uz koronāro artēriju galvenajiem epikardiālajiem zariem izsauc to dilatāciju. Šis mehānisms ir būtisks spazmu noņemšanai. Tomēr, samazinot skābekļa patēriņu sirds muskulī, nitrāti ietekmē muskuļu metabolisma autoregulāciju. Arteriolu rezistence ir palielināta un kopējais koronāro asiņu pieplūdums sirds muskulim paliek nemainīgs vai pat pazeminās. Turklāt, ir svarīgi, ka nitrāti veicina asiņu pārdali koronārajā gultnē no veselā reģiona uz išēmisko. Šī pārdale noved pie labākas asins apgādes, īpaši primāri bojātajās miokarda subendokardiālajās zonās un ir atkarīga no kreisā kambara sienīņu tonusa t.i. no nitrātu sistēmiskā efekta uz asinsriti. Liela nitrātu priekšrocība stenokardijas ārstēšanā ir to sinerģiskā darbība ar citiem antianginoziem preparātiem, piem. kalcijs kanālu blokatoriem un bēta blokatoriem. Tas ļauj tos kombinēt un tā rada lielāku laba ārstnieciskā efekta iespēju.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

IS-5-MN ātri absorbējas pēc perorālas lietošanas. Maksimāla plazmas koncentrācija tiek sasniegta vienas stundas laikā. Pirmās uzsūkšanās laikā tas nav pakļauts biotransformācijai, tā biopieejamība ir praktiski 100%. Viela nesaistās ar plazmas proteīniem. Izplatīšanās apjoms ir 0,62 l/kg ķermeņa svara, klīrenss ir 115 ml/min. Eliminācijas pusperiods ir 4 līdz 5 stundas. Preparāta farmakokinētiku neietekmē sirds, nieru vai aknu mazspēja. IS-5-MN efektīvais plazmas līmenis ir aptuveni 100 ng/ml. Ir pierādīts, ka eksistē cieša saistība starp preparāta plazmas koncentrāciju un diastolisko spiedienu plaušu artērijā, vidējo spiedienu labajā priekškambarī un sistēmas sistolisko/diastolisko asinsspiedienu. IS-5-MN metabolizējas aknās par izosorbīdu un izosorbīda-5-mononitrāta-2glikuronīdu. Abi metabolīti ir farmakoloģiski neaktīvi un tiek izdalīti caur nierēm. Tikai 2% IS-5-MN tiek izdalīti neizmainītā veidā.

5.3. Preklīniskie dati par drošību

Sekojošas perorālas IS-5-MN 10% suspensijas ievadīšanas laikā devā 1,500 līdz 3,500 mg/kg, tika atrasts, ka LD50 peļu tēviņiem līdzinās 2,650 mg/kg un peļu mātītēm 2,510 mg/kg. Žurku tēviņiem LD50 = 1,690 mg/kg un žurku mātītēm LD50 = 2,100 mg/kg.

Mutagēnais efekts

Tika noteikts ar modificēto Ames metodi uz *Salmonella typhimurium* TA 97a, TA 98a TA 100 histidīna auktrotrofām frakcijām. Testa rezultāti parādījuši, ka IS-5-MN nepiemīt mutagēnais efekts. Mikrokodolu tests pēc *W.Scmid* metodes tika veikts abu dzimumu ICR baltajām pelītēm – vienreizēji perorāli ievadīja IS-5-MN devā 5,25 un 100 mg/kg ķermeņa svara. Pārbaudāmā viela neizraisa polihromatofilo eritrocītu ar mikrokodoliem atrades biežuma pieaugumu peļu augšstilba kaulu smadzenēs salīdzinoši ar negatīvo kontroli – t.i. pēc ūdens injekcijas. Tādējādi šī viela var tikt uzskatīta par nemutagēnu norādītajai sistēmai. IS-5-MN embriotoksiskais efekts tika vērtēts vīstū embrijiem CHEST I un CHEST II testos. IS-5-MN embriotoksiskais efekts sākas devu intervālā no 1 līdz 10 μg, kur tas pārsniedz testā piemēroto nespecifisko faktoru iedarbības līmeni. Maksimāls efekts iegūts otrajā lietošanas dienā. Tādējādi vispār viela uzskatāma par citotoksisku.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliska celuloze

Kukurūzas ciete
Talks
Magnija stearāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/Al blisteri, kartona kastīte.

Iepakojuma lielums 30, 50 vai 500 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

PRO.MED.CS Praha a.s.,
Telčská 1, 140 00 Praha 4,
Čehija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS

Monosan 20 mg: 98-0451

Monosan 40 mg: 98-0452

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1998. gada 21. jūlijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2008. gada 22. decembris

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

09/2016