

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mono Mack Depot, 100 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka zawiera 100 mg izosorbidu monoazotanu (*Isosorbidi mononitras*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Żółtawo-białe, podłużne, podzielne tabletki oznaczone napisem „M” oraz „100” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie stabilnej dławicy piersiowej i zapobieganie jej napadom.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

1 tabletka produktu leczniczego Mono Mack Depot o przedłużonym uwalnianiu 1 raz na dobę (100 mg izosorbidu monoazotanu). Jeżeli pacjent nie przyjmował dotychczas azotanów i (lub) jego krążenie jest niestabilne, zaleca się rozpoczęcie leczenia od mniejszej dawki np. pół tabletki o przedłużonym uwalnianiu produktu Mono Mack Depot od pierwszego do czwartego dnia leczenia. Począwszy od piątego dnia, należy przyjmować 1 tabletkę o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę.

Sposób podawania

Zalecaną dawkę należy przyjmować w całości, nie rozgryzać. Popić niewielką ilością płynu. Czas leczenia określa lekarz.

Nie należy stosować dawek większych niż zalecane, ani zwiększać częstości dawkowania, gdyż może to spowodować zmniejszenie lub utratę skuteczności.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną, inne azotany lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- ostra niewydolność krążenia (wstrząs, zapaść krążeniowa),
- wstrząs kardiogeny, jeśli kontrapulsacja wewnątrzaoortalna lub leki o dodatnim działaniu inotropowym nie zapewniają dostatecznie wysokiego ciśnienia końcowo-rozkurczowego w lewej komorze serca,
- bardzo niskie ciśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe poniżej 90 mm Hg),

- jednoczesne stosowanie inhibitorów fosfodiesterazy: syldenafil, wardenafil, tadalafil, gdyż leki te nasilają działanie obniżające ciśnienie tętnicze produktu Mono Mack Depot,
- uraz głowy lub krwawienie wewnątrzczaszkowe,
- znaczna niedokrwistość,
- jednoczesne stosowanie stymulatora rozpuszczalnej cyklicznej guanylanowej (sGC), takiego jak riocyguat, może nasilać hipotensyjne działanie stymulatorów GC.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Mono Mack Depot należy stosować z zachowaniem szczególnej ostrożności u pacjentów w następujących przypadkach:

- kardiomiopatia przerostowa z utrudnieniem drogi odpływu, zaciskające zapalenie osierdzia i tamponada serca,
- niskie ciśnienie napełniania komór, tj. w przypadkach ciężkiego zawału mięśnia sercowego, zaburzonej czynności lewej komory serca (niewydolności lewej komory). Należy unikać spadków ciśnienia skurczowego poniżej 90 mm Hg,
- zwężenie zastawki aortalnej i (lub) mitralnej,
- zaburzenia ortostatyczne regulacji krążenia krwi,
- choroby, którym towarzyszy podwyższenie ciśnienia śródczaszkowego.

Produkt leczniczy Mono Mack Depot nie jest wskazany do leczenia ostrych napadów dławicy piersiowej.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono odpowiednich badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania izosorbidu monoazotanu u dzieci.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono odpowiednich badań dotyczących zależności pomiędzy wiekiem a działaniem izosorbidu monoazotanu u pacjentów w podeszłym wieku. Jednakże osoby starsze mogą być bardziej wrażliwe na działanie obniżające ciśnienie tętnicze izosorbidu monoazotanu. Ponadto, u pacjentów w podeszłym wieku częściej występują postępujące z wiekiem zaburzenia czynności nerek. Należy więc zachować ostrożność podczas stosowania azotanów u pacjentów w podeszłym wieku.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę o przedłużonym uwalnianiu, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie z lekami powodującymi rozszerzenie naczyń krwionośnych, lekami przeciwnadciśnieniowymi, inhibitorami ACE, lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne, antagonistami kanału wapniowego, lekami moczopędnymi, neuroleptykami lub trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, jak również z alkoholem, może nasilać działanie obniżające ciśnienie tętnicze produktu leczniczego Mono Mack Depot.

Jednoczesne stosowanie izosorbidu monoazotanu, który jest donorem tlenu azotu i syldenafilu, wardenafilu lub tadalafilu, lub stymulatora rozpuszczalnej cyklicznej guanylanowej np. riocyguatu jest przeciwwskazane, gdyż może spowodować znaczne wzmocnienie działania obniżającego ciśnienie tętnicze produktu leczniczego Mono Mack Depot (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie izosorbidu monoazotanu i dihydroergotaminy może powodować zwiększenie stężenia dihydroergotaminy i jej działania podwyższającego ciśnienie tętnicze.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Izosorbidu monoazotan może być stosowany w okresie ciąży tylko wówczas, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Karmienie piersią

Brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku w okresie karmienia piersią. W przypadku stosowania u kobiet karmiących piersią, zaleca się obserwację noworodków w kierunku występowania efektów farmakologicznych wywoływanych przez izosorbidu monoazotan.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy może zaburzać zdolność reagowania na bodźce w stopniu mogącym utrudniać prowadzenie pojazdów, obsługiwanie maszyn, wykonywanie pracy na wysokości - mimo stosowania zgodnego z zaleceniami. Dotyczy to szczególnie początkowego okresu stosowania produktu lub zwiększenia jego dawki. Działanie to nasila się, jeśli jednocześnie spożywa się alkohol.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania:

Bardzo często: $\geq 1/10$

Często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Niezbyt często: $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$

Rzadko: $\geq 10\ 000$ do $< 1/1\ 000$

Bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$

Częstość nieznana: nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	ból głowy ¹
	Często	senność, zawroty głowy ²
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	przemijające zaczerwienienie skóry, skórne reakcje uczuleniowe
	Bardzo rzadko	złuszczające zapalenie skóry
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	nudności, wymioty
Zaburzenia serca	Często	zmniejszenie ciśnienia tętniczego i (lub) zapaść ortostatyczna wraz z odruchowym przyspieszeniem czynności serca ²
	Niezbyt często	znaczne zmniejszenie ciśnienia tętniczego wraz z towarzyszącym zaostrzeniem objawów dławicowych, zapaść, niekiedy połączona z zaburzeniami rytmu i zwolnieniem czynności serca oraz z utratą przytomności
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	osłabienie ²

¹ Tzw. "azotanowy ból głowy" może często występować na początku leczenia. Zwykle ustępuje po kilku dniach

leczenia.

² Objawy te mogą niekiedy wystąpić po pierwszej dawce leku lub podczas zwiększania dawki leku.

Podczas długotrwałego leczenia dużymi dawkami izosorbidu monoazotanu opisywano rozwój tolerancji na produkt i inne donory tlenu azotu oraz zmniejszenie skuteczności tych produktów (tolerancja krzyżowa). W celu uniknięcia osłabienia lub utraty skuteczności działania produktu należy unikać długotrwałego podawania go w dużych dawkach. Podczas stosowania produktu Mono Mack Depot może wystąpić przemijające zmniejszenie wysycenia tlenem krwi tętniczej na skutek względnej redystrybucji przepływu krwi do segmentów płuc o zmniejszonej wentylacji. Może to prowadzić do nasilenia niedotlenienia mięśnia sercowego u pacjentów z chorobą wieńcową.

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.: 22 49-21-301

Fax: 22 49-21-309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

Zmniejszenie ciśnienia tętniczego oraz ortostatyczne zaburzenia regulacji krążenia wraz z odruchowym przyspieszeniem tętna i bólem głowy. Mogą także wystąpić: osłabienie, senność, zawroty głowy, zaczerwienienie skóry, nudności, wymioty oraz biegunka.

Po przyjęciu dużych dawek (większych niż 20 mg/kg m.c.) mogą wystąpić methemoglobinemia oraz sinica, duszność, przyspieszenie oddechów jako następstwa powstawania jonów azotanowych w procesie rozkładu izosorbidu monoazotanu. Bardzo duże dawki mogą wywołać podwyższenie ciśnienia śródczaszkowego z objawami ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Leczenie przedawkowania

Oprócz podstawowych czynności, takich jak: płukanie żołądka, ułożenie pacjenta w pozycji z podniesionymi nogami, należy monitorować parametry życiowe pacjenta w warunkach intensywnej opieki medycznej i zastosować leczenie objawowe.

U pacjentów ze znacznym obniżeniem ciśnienia tętniczego lub we wstrząsie należy wyrównać objętość płynów. W niektórych przypadkach może być konieczne podanie noradrenaliny i (lub) dopaminy.

Nie należy natomiast podawać epinefryny (adrenaliny). Postępowanie (dostępne środki i metody) w zależności od stanu klinicznego i stopnia nasilenia methemoglobinemii:

1. Podawanie 1 g witaminy C doustnie lub w postaci soli sodowej dożylnie;
2. Podawanie błękitu metylenowego: do 50 ml 1% roztworu błękitu metylenowego, dożylnie;
3. Podawanie błękitu toluidyny: początkowo 2-4 mg/kg masy ciała dożylnie; następnie, w razie konieczności podaje się wielokrotnie w odstępach godziny 2 mg/kg masy ciała;
4. Tlenoterapia, hemodializa, transfuzja wymienna krwi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: organiczne azotany, leki rozszerzające naczynia, kod ATC: CO1 DA 14.

Izosorbidu monoazotan działa bezpośrednio rozkurczająco na mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, powodując ich rozszerzenie. W większym stopniu działa na pojemnościowe naczynia pozawłośniczkowe i duże tętnice, szczególnie na wykazujące jeszcze zdolność oddziaływania tętnice wieńcowe, niż na tzw. naczynia oporowe. Rozszerzenie naczyń krwionośnych prowadzi do zwiększenia pojemności żylnego łożyska naczyniowego (pooling) i zmniejszenia wstecznego dopływu krwi do serca, zmniejsza się objętość końcowo-rozkurczowa i ciśnienie napełniania (zmniejszenie obciążenia wstępnego - preload).

Zmniejszenie wymiaru komory oraz napięcia ściany w momencie skurczu zmniejsza zapotrzebowanie energetyczne oraz zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen. Obniżenie ciśnienia napełniania ułatwia perfuzję krwi do warstw podśierdza zagrożonych niedokrwieniem; mogą poprawić się miejscowe ruchy ścian serca i zwiększyć się pojemność minutowa serca. Rozszerzenie dużych tętnic powoduje zmniejszenie oporu podczas wyrzutu lewokomorowego (zmniejszenie obciążenia następczego - afterload), zmniejsza się również opór w krążeniu płucnym. Izosorbidu monoazotan powoduje również rozkurczenie mięśni gładkich oskrzeli, dróg moczowych, pęcherza moczowego, pęcherzyka żółciowego, dróg żółciowych, przelyku, jelita cienkiego i grubego oraz zwieraczy. Na poziomie komórkowym azotany działają prawdopodobnie poprzez tworzący się tlenek azotu (NO) i cykliczny monofosforan guanozyny, które uważane są za mediatory działania rozkurczającego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Izosorbidu monoazotan szybko i całkowicie wchłania się po podaniu doustnym. Całkowita biodostępność wynosi od 90 do 100%.

Metabolizm

Izosorbidu monoazotan jest prawie całkowicie rozkładany w wątrobie. Produkty rozpadu są nieaktywne. Okres półtrwania wynosi 4 do 5 godzin.

Eliminacja

Izosorbidu monoazotan jest prawie całkowicie wydalany w postaci metabolitów przez nerki, tylko w około 2 % w postaci niezmienionej. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 6,5 godziny. Substancja czynna w produkcie Mono Mack Depot jest połączona w wodno-koloidowy system macierzy, z którego przenika w sposób ciągły przez zewnętrzną żelową barierę z tumefakcją. Oznacza to, że tabletkę może być dzielona w zależności od potrzeb, bez utraty zdolności do przedłużonego uwalniania (po 8 godzinach 80% substancji zostaje uwolnione z tabletki).

Tolerancja

Pomimo ustalonego dawkowania i utrzymywania stałych stężeń azotanów we krwi, obserwowano zmniejszanie się skuteczności działania leku. Istniejąca tolerancja ustępuje w ciągu 24 godzin po odstawieniu leku. Tolerancja nie rozwija się w przypadku przerywanego podawania leku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność przewlekła

Przeprowadzone na szczurach badania toksyczności przewlekłej nie wykazały działania toksycznego produktu Mono Mack Depot. Po podaniu doustnym izosorbidu monoazotanu w dawce 191 mg/kg masy ciała występowało zwiększenie stężenia methemoglobiny do 2,6 % w porównaniu z wartością wyjściową u psów. Stężenie azotanów w osoczu po podaniu doustnym izosorbidu

monoazotanu w dawce 191 mg/kg masy ciała było na poziomie wykrywalności (mniej niż 0,02 mg/l), aktywność alkalicznej fosfatazy i ALAT pozostały niezmienione.

Działanie mutagenne i rakotwórcze

Wyniki badań (*in vitro* i *in vivo*) dotyczących mutagennego działania leku były negatywne. W czasie długoterminowych badań na szczurach nie stwierdzono działania rakotwórczego.

Rozrodczość

Badania embriotoksyczności u zwierząt nie wykazały wyraźnego terato- lub embriotoksycznego wpływu izosorbidu monoazotanu. Badania około- i pourodzeniowe wykazały toksyczne działanie na płód tylko w przypadku stosowania bardzo dużych dawek u matki (500 mg/kg m.c.).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wosk Montana, hypromeloza, talk, sodu stearylofumaran, krzemu dwutlenek koloidalny.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

7 tabletek w blistrze PVC/Al, 2 blistry lub 4 blistry w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: R/6690

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 maja 1996

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02 maja 2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14.04. 2021