

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Mononitron EP 60 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat cu eliberare prelungită conține isosorbid 5-mononitrat 60 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 38,167 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită.

Comprimate acoperite, de formă ovală, cu aspect uniform, de culoare crem, marcate cu câte o linie pe ambele fețe și cu „60” pe una din fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul profilactic al episoadelor de angină pectorală.

Tratamentul adjuvant al insuficienței cardiace stângi sau globale, în asociere cu alte tratamente uzuale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Doza recomandată este de un comprimat cu eliberare prelungită pe zi (60 mg isosorbid 5- mononitrat), în afara crizei anginoase și la distanță de tratamentul antianginos asociat (blocant beta-adrenergic și/sau blocant al canalelor de calciu), pentru a evita fenomenul de încărcare și pentru a asigura o acoperire terapeutică eficientă.

Tratamentul trebuie început cu cea mai mică doză posibilă și apoi crescută progresiv, în funcție de efectul clinic și răspunsul terapeutic individual.

Mod de administrare

Administrare orală.

Comprimatul cu eliberare prelungită Mononitron EP trebuie înghițit întreg, cu o cantitate suficientă de lichid, fără a fi mestecat.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la alți nitrați sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Cardiomiopatie hipertrofică obstructivă;

Pericardită constrictivă,

Tamponadă cardiacă;

Stenoză de valvă aortică/mitrală;

Anemie severă;

Glaucom cu unghi închis;

Afecțiuni asociate cu hipertensiune intracraniană – status post traumatism cerebral sau post hemoragie cerebrală;

Infarct miocardic acut cu presiune de umplere mică;

Insuficiență circulatorie acută – șoc sau colaps vascular;

Hipotensiune arterială severă.

Inhibitorii fosfodiesterazei de tip 5 (sildenafil, tadalafil și vardenafil) potențează efectul hipotensor al nitraților și administrarea concomitentă cu donori de oxid nitric și nitrați este contraindicată (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Este contraindicată administrarea concomitentă a nitraților cu un stimulator al guanilat ciclazei solubile, cum este riociguatul, din cauza riscului crescut de hipotensiune arterială (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Mononitron EP nu este adecvat pentru tratarea episoadelor de angină pectorală acută și a infarctului miocardic acut.

Insuficiența cardiacă dreaptă nu constituie o indicație.

Mononitron EP poate fi administrat doar după o evaluare completă a raportului risc/beneficiu la pacienții cu:

- infarct miocardic recent;
- insuficiență ventriculară stângă, cu presiune de umplere scăzută;
- hipertiroidie;
- hipotermie;
- malnutriție;
- insuficiență hepatică severă (crește riscul de methemoglobinemie);
- insuficiență renală;
- glaucom (risc de creștere a tensiunii intraoculare).

Agravarea anginei pectorale

La întreruperea tratamentului cu nitrați cu acțiune prelungită, poate apărea o agravare a anginei pectorale. În aceste situații, se impune reevaluarea coronaropatiei și poate fi luată în considerare ajustarea tratamentului (tratament medicamentos și, eventual, revascularizare). În cazul altor preparate pe bază de nitrați, transferul pacienților pe o altă formă de medicație, în administrarea de lungă durată, se va face lent, progresiv, prin retragerea treptată a isosorbidului 5-mononitrat și instituirea concomitentă a viitoarei medicații.

Creșterea dozei pentru atingerea concentrației eficiente trebuie făcută progresiv, din cauza riscului de apariție a hipotensiunii arteriale sau cefaleei. Doza zilnică trebuie ajustată în funcție de eficacitate și de toleranța pacientului. În cazul utilizării de doze mari, nu se recomandă întreruperea bruscă a tratamentului.

Anemia hemolitică la pacienți cu deficit de G-6-PD

Administrarea isosorbidului 5-mononitrat la pacienții cu deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G-6-PD) poate conduce la apariția anemiei hemolitice. Se recomandă prudență în cazul administrării isosorbidului 5-mononitrat la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.8).

Methemoglobinemie

Dacă, în timpul tratamentului cu doze mari, pacientul devine cianotic, trebuie suspectată apariția methemoglobinemiei; în acest caz administrarea isosorbid 5-mononitratului trebuie întreruptă și se va institui tratament specific.

Colaps circulator

La pacienții cu labilitate circulatorie se poate instala colapsul după prima doză administrată.

Hipotensiune arterială ortostatică

Unii pacienți pot prezenta hipotensiune arterială ortostatică sau chiar sincopă după administrarea de isosorbid mononitrat. Hipotensiunea arterială ortostatică severă, însoțită de amețeli și senzație de „buiăceală”, poate fi întâlnită și după consumul de alcool etilic în timpul tratamentului. Hipotensiunea arterială indusă de nitrați poate fi însoțită de bradicardie și accentuarea anginei pectorale.

Dezvoltarea toleranței

Poate apărea toleranță, precum și toleranță încrucișată la alți nitroderivați, în condițiile unui tratament continuu cu doze mari de isosorbid 5-mononitrat.

De aceea, trebuie evitată administrarea continuă de doze mari pentru a preveni o atenuare sau o pierdere a efectului terapeutic.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea medicamentului nu au fost stabilite la copii și adolescenți.

Mononitron EP conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Asocieri contraindicate:

Următoarele clase de medicamente nu trebuie utilizate la pacienții tratați cu isosorbid 5-mononitrat, din cauza posibilei potențări a efectului de scădere a tensiunii arteriale (vasodilatației) (vezi pct. 4.3):

- stimulatori ai guanilat ciclazei solubile (GCs), cum este riociguatul, deoarece asocierea poate produce hipotensiune arterială.
- inhibitori ai fosfodiesterazei 5, folosiți pentru tratarea disfuncției erectile (vezi pct. 4.3 și 4.4), deoarece va fi accentuată orice scădere a tensiunii arteriale determinată de Mononitron EP. Această situație poate conduce la complicații cardiovasculare care pot pune viața în pericol. Prin urmare, pacienții aflați în tratament cu Mononitron EP nu trebuie tratați cu sildenafil, tadalafil sau vardenafil.

Alcaloizi din ergot: Este posibilă o interacțiune farmacodinamică între nitrați și alcaloizii din ergot, care poate duce la antagonizarea reciprocă a efectelor medicamentelor. Trebuie evitată utilizarea concomitentă de nitrați și alcaloizi din ergot.

Datele existente sugerează că administrarea concomitentă de Mononitron EP și dihidroergotamină poate avea efect hipertensor.

Asocieri care necesită prudență:

Administrarea concomitentă cu medicamente care scad tensiunea arterială (de exemplu blocați beta-adrenergici, blocați ai canalelor de calciu, vasodilatatoare, alprostadil, aldesleukină, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II sau alte medicamente antihipertensive) și/sau cu alcool etilic poate accentua efectul hipotensor al Mononitron EP. Același efect poate apărea și la asocierea cu neuroleptice și antidepresive triciclice.

Datele existente sugerează că administrarea concomitentă de Mononitron EP și dihidroergotamină poate avea efect hipertensor.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu a fost stabilită siguranța administrării isosorbid mononitrat la gravide.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă nitrații se excretă în laptele uman.

Administrarea Mononitron EP la gravide și la femeile care alăptează se va face cu precauție și numai după o evaluare riguroasă a raportului beneficiu pentru mamă/risc pentru făt.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Dacă pacientul prezintă amețeli, tulburări de vedere sau hipotensiune arterială la administrarea Mononitron EP trebuie sfătuit să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente:

- Durere de cap (determinată de nitrați) poate să apară mai frecvent la începutul tratamentului și, de obicei, este tranzitorie sau necesită scăderea dozei.

Frecvente:

- Amețeli, somnolență

Mai puțin frecvente

- Bufeuri

Tulburări cardiace

Frecvente:

- Hipotensiune arterială și/sau hipotensiune arterială ortostatică, raportată mai ales la vârstnici sau în cazul asocierii cu alte medicamente vasodilatatoare. Hipotensiunea arterială se poate asocia cu tahicardie reflexă și poate fi însoțită de confuzie, amețală și slăbiciune. Pot să apară la începutul tratamentului sau după creșterea dozei.

Mai puțin frecvente:

- În plus, hipotensiune arterială accentuată cu simptome agravate de angină pectorală (efectul paradoxal al nitraților), poate să apară, de asemenea, după tratamentul cu nitrați.
- Au existat cazuri de colaps, bradicardie și sincopă observate după utilizarea de nitrați.

Tulburări hematologice și limfatice

Cu frecvență necunoscută:

- Anemie hemolitică (în special la pacienții cu deficit de G-6-PD), methemoglobinemie.

Tulburări gastro-intestinale

Mai puțin frecvente:

- Greață, vărsături

Tulburări ale sistemului imunitar

Mai puțin frecvente:

- Reacții alergice cutanate

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Cu frecvență necunoscută:

- Erupecție cutanată tranzitorie, eritem, prurit, urticarie, dermatită exfoliativă.

Precauții:

Terapia cronică cu doze mari continuă cu isosorbid mononitrat a fost asociată cu dezvoltarea toleranței și a toleranței încrucișate la alți nitrați. Utilizarea de doze mari, continuă, trebuie evitată, cu scopul de a preveni atenuarea efectului sau pierderea eficacității.

Utilizarea isosorbidului 5-mononitrat poate duce la hipoxemie tranzitorie ca urmare a redistribuirii arteriale relative în alveole hipoventilate și chiar ischemie la pacienții cu boală coronariană.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Simptome

Pot să apară în caz de supradozaj: hipotensiune arterială cu reacție ortostatică, tahicardie reflexă, cefalee, slăbiciune, amețală, anxietate, hiperemie, febră, greață, vărsături și diaree.

Doze foarte mari pot provoca methemoglobinemie cu cianoză, insuficiență respiratorie, tahipnee, și din cauza metabolizării nitraților organici cu formarea de ioni nitrat.

În plus, dozele foarte mari pot determina, de asemenea, hipertensiune intracraniană și simptome cerebrale.

Rezultatele supradozajului cronic conduc la methemoglobinemie, care poate fi semnificativă din punct de vedere clinic, în special în contextul deficitului methemoglobin reductazei sau în cazul variantelor congenitale de methemoglobinemie.

Methemoglobinemia se manifestă prin cianoza buzelor, patului unghial și palmelor.

Tratament

În cazurile de supradozaj, simptomele trebuie tratate rapid prin întreruperea tratamentului cu isosorbid 5-mononitrat și administrarea tratamentului simptomatic și suportiv.

Dacă prezentarea la medic se face în prima oră de la supradozaj, se poate avea în vedere administrarea de cărbune activat. Pacientul trebuie menținut sub strictă monitorizare minim 12 ore.

În afară de măsuri obișnuite (lavaj gastric, poziția orizontală a pacientului cu extremitățile inferioare ridicate), monitorizarea atentă și de corecție a funcțiilor vitale este esențială.

Hipotensiunea arterială profundă și/sau șocul trebuie tratate prin substituție volemică și administrare perfuzabilă de noradrenalină și/sau dopamină pentru corectarea circulației. Administrarea de epinefrină și agenți similari este contraindicată.

Următoarele medicamente pot fi utilizate pentru gestionarea diferitelor grade de methemoglobinemie:

- vitamina C 1,0 g administrată oral, sau săruri de sodiu administrate intravenos;
- albastru de metilen: până la 50 ml soluție 1% albastru de metilen, administrată intravenos;
- albastru de toluidină: inițial 2-4 mg/kg greutate corporală strict intravenos; în cazul în care administrarea de doze multiple este necesară, albastru de toluidină trebuie administrat în doză de 2 mg/kg corp la intervale orare;
- terapie cu oxigen, hemodializă, transfuzii.

În cazul apariției convulsiilor, se poate avea în vedere administrarea de diazepam sau clonazepam intravenos, iar dacă pacientul nu răspunde la acest tip de tratament, se poate institui tratament cu fenobarbital, fenitoină sau propofol.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: terapia miocardului – vasodilatatoare, nitrați organici, codul ATC: C01DA14.

Isosorbid 5-mononitrat este un donor de oxid nitric, care stimulează formarea de GMP-ciclic, determinând scăderea concentrației calciului intracelular și la relaxarea vasculară. Isosorbid 5-mononitrat este un derivat nitrat care adaptează aportul de oxigen la nevoile miocardului prin următoarele mecanisme:

- scăderea necesarului de oxigen al miocardului prin scăderea presarcinii și a travaliului cardiac datorită vasodilatației venoase;
- vasodilatație coronariană care, asociată cu o scădere a presiunii telediastolice în ventriculul stâng scade întoarcerea venoasă, asigurând o reperfuzie coronariană bună în zonele subendocardice, cele mai vulnerabile la ischemie;
- vasodilatație arterioară periferică la doze mari, reducând, astfel, rezistența vasculară periferică (postsarcină).

Aceste efecte contribuie la creșterea toleranței la efort, scăderea necesarului de oxigen al miocardului și creșterea aportului de oxigen.

În cazul insuficienței cardiace stângi sau globale mecanismul de acțiune constă în scăderea întoarcerii venoase cardiace însoțită de scăderea presiunii capilare pulmonare și scăderea postsarcinii la doze mari.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrare orală, isosorbid 5-mononitratul este absorbit rapid din tractul gastro-intestinal.

Distribuție

Datorită prezentării sale sub formă de microgranule cu eliberare prelungită, se asigură difuzarea lentă și continuă a principiului activ, determinând o concentrație plasmatică eficientă în cea mai mare parte a zilei; astfel se evită variațiile individuale ale concentrațiilor plasmatice de isosorbid 5-mononitrat întâlnite de obicei pentru formele cu eliberare obișnuită.

Concentrația plasmatică maximă se atinge după o oră, iar acțiunea apare după 20 minute și durează 8-10 ore.

Metabolizare

Spre deosebire de isosorbid-dinitrat, isosorbid 5-mononitratul nu se metabolizează în ficat; este preluat de fibra musculară netedă din vasele sanguine, iar gruparea nitrat este transformată în nitrit anorganic și acesta din urmă în oxid nitric. Este transformat în metaboliți inactivi.

Eliminare

Metaboliții inactivi se elimină urinar. Numai 2% din isosorbid 5-mononitrat este eliminat netransformat prin urină.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu sunt disponibile.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Hipromeloză

Ceară carnauba

Acid stearic

Lactoză monohidrat

Stearat de magneziu

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Film
Talc
Dioxid de titan (E171)
Hipromeloză
Macrogol 4000
Stearat de magneziu
Oxid de fer (E172).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 20 comprimate cu eliberare prelungită.
Cutie cu 4 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate cu eliberare prelungită.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. ZENTIVA S.A.,
B-dul. Theodor Pallady nr. 50,
sector 3, 032266 București, România
Tel.: + 40 21 317 31 36
Fax: + 40 21 317 31 34
zentivaro@zentiva.ro

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

5599/2013/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2016