

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Monoket OD 25 mg depotkapsler, harde
Monoket OD 50 mg depotkapsler, harde
Monoket OD 100 mg depotkapsler, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én Monoket OD 25 mg depotkapsel inneholder 25 mg isosorbidmononitrat.
Én Monoket OD 50 mg depotkapsel inneholder 50 mg isosorbidmononitrat.
Én Monoket OD 100 mg depotkapsel inneholder 100 mg isosorbidmononitrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depotkapsel, hard

Monoket OD 25 mg depotkapsel har en brun, ugjennomsiktig øvre del og en hvit, ugjennomsiktig nedre del.

Monoket OD 50 mg depotkapsel har en brun, ugjennomsiktig øvre del og en lys rosa, ugjennomsiktig nedre del.

Monoket OD 100 mg depotkapsel har en brun, ugjennomsiktig øvre del og en brun, ugjennomsiktig nedre del.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Profylaktisk mot angina pectoris.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Doseringen er i stor utstrekning individuell og skal styres av det kliniske svaret. Laveste effektive dose bør brukes.

Normaldosering er 50 mg én gang daglig. Ved behov kan dosen økes fra 50 mg til 75 mg og opp til 100 mg én gang daglig. Ved oppstart av behandling anbefales en startdose på 25 mg pr. døgn de første 2-4 dagene, for å unngå hodepine.

Ved profylaktisk behandling er det viktig at legemidlet doseres på faste tidspunkt.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Monoket OD hos barn er foreløpig ikke fastlagt.

Administrasjonsmåte

Depotkapslene svelges hele sammen med ½ glass væske. Depotkapslene kan åpnes, men innholdet må ikke tygges.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor andre nitroforbindelser eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Kardiogent sjokk (med mindre tilstrekkelig endediastolisk trykk opprettholdes)
- Alvorlig hypotensjon (systolisk blodtrykk under 90 mm Hg)
- Alvorlig hypovolemi
- Hjertetamponade
- Konstriktiv perikarditt
- Hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati
- Økt intrakranielt trykk
- Akutt sirkulasjonssvikt (sjokk, kollaps)
- Samtidig behandling med fosfodiesterasehemmere (f.eks. sildenafil, tadalafil, vardenafil) (se pkt. 4.4 og 4.5)
- Samtidig behandling med den oppløselige guanylatsyklasestimulatoren riociguat (se pkt. 4.5).
- Alvorlig anemi

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Monoket OD bør bare brukes med spesiell forsiktighet og under medisinsk tilsyn ved:

- Lavt fyllingstrykk, f.eks. ved akutt myokardinfarkt, svekket venstre ventrikkelfunksjon (venstre ventrikkelsvikt). Reduksjon av systolisk blodtrykk til under 90 mm Hg må unngås.
- Aortastenose og/eller mitralstenose.
- Sykdom forbundet med økt intrakranielt trykk (så langt er imidlertid en ytterligere økning i intrakranielt trykk bare sett etter administrering av høye intravenøse doser av nitroglyserin).
- Ortostatisk dysfunksjon.

Effekten av Monoket OD inntreffer ikke raskt nok til at preparatet kan brukes til behandling av akutte anginaanfall.

Toleranseutvikling (avtagende effekt) og krysstoleranse overfor andre nitratpreparater (reduisert effekt etter tidligere behandling med et annet nitratpreparat) er beskrevet. For å unngå reduksjon av eller uteblitt effekt bør kontinuerlig høy dosering unngås.

Pasienter som får vedlikeholdsbehandling med Monoket OD bør informeres om at de ikke må bruke fosfodiesterasehemmere (f.eks. sildenafil, tadalafil, vardenafil). Behandling med Monoket OD bør ikke avbrytes for å ta preparater som inneholder fosfodiesterasehemmer (f.eks. sildenafil, tadalafil, vardenafil), fordi dette kan øke risikoen for å utløse angina pectoris-anfall (se pkt. 4.3 og 4.5).

Hypoksemi

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med hypoksemi og ubalanse i ventilasjon/perfusjon på grunn av lungesykdom eller iskemisk hjertesvikt.

Som et potent vasodilaterende middel, kan isosorbidmononitrat føre til økt perfusjon i områder med dårlig ventilasjon, forverring av ubalansen mellom ventilasjon/perfusjon og ytterligere reduksjon i arterielt partielt oksygentrykk.

Alkohol bør unngås under behandling med isosorbidmononitrat da det kan potencere den hypotensive effekten av isosorbidmononitrat (se pkt. 4.5).

På grunn av innholdet av laktose, bør ikke pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktosemalabsorpsjon ta dette legemidlet.

På grunn av innholdet av sukrose, bør ikke pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktosemalabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel ta depotkapslene.

For pasienter som har nedsatt gastrointestinal passasjetid kan bruk av depotformuleringer av isosorbidmononitrat medføre redusert frisetting av virkestoff.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemidler med blodtrykkssenkende effekt, f.eks. betablokkere, kalsiumantagonister, vasodilaterende midler, ACE-hemmere, monoaminoksidase (MAO)-hemmere, etc. og/eller alkohol, kan forsterke den hypotensive effekten av Monoket OD. Dette kan også forekomme ved samtidig bruk av nevroleptika og trisykliske antidepressiver.

Samtidig bruk av isosorbidmononitrat med ACE-hemmere eller arterielle vasodilaterende midler kan gi en ønsket interaksjon med mindre den antihypertensive effekten er for kraftig. Hvis effekten blir for kraftig, bør det vurderes hvorvidt dosen av et eller begge legemidlene bør reduseres.

Den blodtrykkssenkende effekten av Monoket OD øker hvis preparatet brukes samtidig med fosfodiesterasehemmere (f.eks. sildenafil, tadalafil, vardenafil) (se pkt. 4.3 og 4.4). Samtidig bruk kan føre til livstruende kardiovaskulære komplikasjoner.

Pasienter som behandles med Monoket OD må derfor ikke bruke fosfodiesterasehemmere (f.eks. sildenafil, tadalafil, vardenafil).

Bruk av isosorbidmononitrat sammen med riociguat, en oppløselig guanylatcyklasestimulator, er kontraindisert (se pkt. 4.3), fordi samtidig bruk kan forårsake hypotensjon.

Det er rapporter som tyder på at samtidig administrering av Monoket OD kan øke blodkonsentrasjonen og effekten av dihydroergotamin.

Sapropterin (tetrahydrobiopterin, BH₄) er en kofaktor for nitrogenoksid syntetase. Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av legemidler som inneholder sapropterin og alle forbindelser som forårsaker vasodilatasjon ved å påvirke metabolismen eller virkningen av nitrogenoksid (NO), inkludert klassiske NO-donorer (f.eks. glyseroltrinitrat (GTN), isosorbiddinitrat (ISDN), isosorbid 5-mononitrat (5-ISMN) og andre).

ASA og NSAID

Muligheten for at inntak av acetylsalisylsyre og NSAID kan redusere effekten av isosorbidmononitrat kan ikke utelukkes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Det er ingen tilgjengelige data vedrørende effekt av isosorbidmononitrat på fertiliteten hos mennesker.

Graviditet

Studier av reproduksjonstoksisitet hos rotter og kaniner ved doser opptil maternal toksisitet har ikke vist skadelige effekter av isosorbidmononitrat på fosteret. Det er imidlertid ikke gjort adekvate og godt kontrollerte studier hos gravide kvinner.

Data fra dyrestudier kan ikke alltid forutsi responsen hos mennesker, og Monoket OD skal derfor bare brukes under graviditet hvis strengt nødvendig og bare under tilsyn av lege.

Amming

Hvor mye isosorbidmononitrat som skilles ut i morsmelk hos mennesker er ikke fastslått. Det er data som viser at nitrater utskilles i morsmelk og kan forårsake methemoglobinemi hos spedbarn. En mulig risiko for barnet som ammes kan derfor ikke utelukkes. Amming bør av den grunn opphøre ved behandling med Monoket OD.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Monoket OD har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved hodepine eller lavt blodtrykk som kan gi svimmelhet og svakhet, bør pasienten advares mot å kjøre bil eller bruke maskiner. Denne effekten øker i kombinasjon med alkohol.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningsfrekvensen er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($\leq 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Ved administrering av Monoket OD er det sett følgende bivirkninger:

Forstyrrelser i immunsystemet:

- ikke kjent: angioødem

Nevrologiske sykdommer:

- svært vanlige: hodepine
- vanlige: svimmelhet (inkludert postural svimmelhet), somnolens

Hjertesykdommer:

- vanlige: takykardi
- mindre vanlige: forverret angina pectoris

Karsykdommer:

- vanlige: ortostatisk hypotensjon
- mindre vanlige: sirkulatorisk kollaps (noen ganger med bradyarytmi og synkope)
- ikke kjent: hypotensjon

Gastrointestinale sykdommer:

- mindre vanlige: kvalme, oppkast
- svært sjeldne: halsbrann

Hud- og underhudssykdommer:

- mindre vanlige: allergiske hudreaksjoner (f.eks. utslett), flushing
- ikke kjent: eksfoliativ dermatitt

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

- vanlige: asteni

Alvorlig blodtrykksfall er rapportert ved bruk av organiske nitrater og omfatter kvalme, oppkast, rastløshet, blekhet og kraftig svetting.

Ved behandling med Monoket OD kan det oppstå forbigående hypoksemi på grunn av en relativ omfordeling av blodstrømmen i hypoventilerte områder med alveoler. Dette kan føre til myokardhypoksi, spesielt hos pasienter med koronar arteriesykdom.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Erfaring hos dyr:

Hos rotter og mus ble det sett betydelig dødelighet ved orale doser på henholdsvis 1965 mg/kg og 2581 mg/kg.

Erfaring hos mennesker:

Symptomer:

- hodepine
- blekhet
- svetting
- svak puls
- kvalme
- oppkast
- diaré
- svimmelhet
- takykardi
- postural svimmelhet
- asteni
- blodtrykksfall ≤ 90 mm Hg

Methemoglobinemi er rapportert hos pasienter som får andre organiske nitrater. Ved biotransformasjon av isosorbidmononitrat frigjøres nitritioner, og dette kan indusere methemoglobinemi og cyanose med påfølgende takypné, angst, tap av bevissthet og hjertestans. Det kan ikke utelukkes at overdosering med isosorbidmononitrat kan forårsake slike uønskede reaksjoner. Svært høye doser kan gi økt intrakranielt trykk. Dette kan gi cerebrale symptomer.

Generelle tiltak:

- Stoppe inntaket av legemidlet
- Generelle tiltak i tilfelle nitratrelatert hypotensjon
- Pasienter bør holdes i horisontal stilling med hodet lavt og beina høyt
- Tilføre oksygen
- Utvide plasmavolumet (intravenøs væsketilførsel)
- Spesifikk behandling av sjokk (pasienten legges inn ved intensivavdeling)

Spesielle tiltak:

- Øke blodtrykket hvis det er svært lavt
- Vasopressorer bør bare brukes hos pasienter som ikke responderer på adekvat væsketilførsel ved gjenoppliving.
- Behandle methemoglobinemi
 - Reduksjonsbehandling med enten vitamin C, metylenblått eller toluidinblått
 - Tilførsel av oksygen (ved behov)
 - Oppstart av kunstig åndedrett
 - Hemodialyse (ved behov)
- Livreddende tiltak

Ved tegn på respirasjons- og sirkulasjonsstans skal livreddende tiltak igangsettes umiddelbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kardilaterende middel ved hjertesykdommer.
ATC-kode: C01D A14.

Virkningsmekanisme

Virker avslappende på glatt muskulatur via dannelse av nitrogenoksid (NO) og cGMP.

Farmakodynamiske effekter

Isosorbidmononitrat har en doseavhengig tonusnedsettende effekt på glatte muskelceller i blodkar. Isosorbidmononitrat antas å ha sin virkning hovedsakelig i venøse kapasitetskar, men kan i høyere doser virke dilaterende også på arteriesiden og koronarkarene. Med sin kardilatasjon reduserer isosorbidmononitrat hjertets arbeid. Redusert venøs tilbakestrømning og dermed nedsatt fyllingstrykk (preload) og intramuralt trykk i hjertet, fører til en bedret subendokardiell gjennomblødning og redusert belastning på hjertet. Behandlingseffekten er avhengig av dose og individuell følsomhet. Monoket OD er ment til profylaktisk behandling av angina pectoris. Risiko for toleranseutvikling, som varierer individuelt, foreligger ved kontinuerlig behandling med nitropreparater. Monoket OD skal derfor doseres én gang daglig, slik at et intervall med lav nitratkonsentrasjon oppnås. På molekylært nivå danner nitrater nitrogenmonoksid (NO) som tilsvarer fysiologisk EDRF (endothelium derived relaxing factor). EDRF-mediert dannelse av cGMP (syklisk guanosinmonofosfat) gir avslapping av de glatte muskelcellene i blodkar.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Hurtig. Biotilgjengeligheten av Monoket OD er ca. 85 % og påvirkes ikke av samtidig matinntak.

Distribusjon

Depotkapslene gir rask initial frigjøring av 30 % av virkestoffet, mens den resterende mengde frisettes over mer enn 6 timer. Effekten inntreffer innen 30 minutter. Ved gjentatt dosering med 1 depotkapsel daglig oppnås maksimal plasmakonsentrasjon etter ca. 5 timer (ca. 500 ng/ml). Distribusjonsvolumet for isosorbidmononitrat er ca. 0,6 liter/kg.

Biotransformasjon

Hovedsakelig denitrering og konjugering i lever til inaktive metabolitter.

Eliminasjon

Clearance er 115 ml/minutt. Metabolittene utskilles primært via nyrene. Kun 2 % av administrert dose utskilles uendret over nyrene. Halveringstiden er 4 - 5 timer. Etter ca. 17 timer har plasmakonsentrasjonen sunket under det terapeutiske nivå (ca. 100 ng/ml).

Nedsatt lever- og nyrefunksjon påvirker ikke den kliniske effekten.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Subkroniske toksisitetstudier viste methemoglobindannelse hos hunder.

Mutagen effekt er ikke observert.

Karsinogenitetsstudier på rotter viste ingen onkogen effekt.

Reproduksjonstoksikologiske studier på rotter viste dødfødsel og neonatal død i høye doser.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Stivelse
Sukrose
Laktosemonohydrat
Etylcellulose
Talkum
Hydroksypropylcellulose
Makrogol 20 000

Kapsel:
Gelatin
Titandioksid (E 171)
Rødt jernoksid (E 172)
Svart jernoksid (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC-aluminiumsblistar.

Pakningsstørrelse: 98 depotkapsler, kalenderpakning.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke relevant.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merus Labs Luxco II S.à.r.l.
208, Val des Bons Malades
L-2121 Luxembourg
Luxemburg

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

25 mg: MT-nr. 94-1445
50 mg: MT-nr. 7814
100 mg: MT-nr. 98-5438

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

25 mg: 06.02.1995 / 31.08.2009
50 mg: 15.12.1992 / 31.08.2009
100 mg: 20.04.1999 / 31.08.2009

10. OPPDATERINGSDATO

01.12.2022