

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Isomonit 60 mg, 60 mg toimeainet prolongeeritult vabastav tablett

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab: 60 mg isosorbiitmononitraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett

Valge, ümmargune, poolitusjoonega tablett, pikkusega 10 mm. Poolitusjoon ei ole ette nähtud tableti poolitamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Stenokardia profülaktika ja ravi.

Täiendava ravimina südamepuudulikkuse korral.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Üldreeglid

Isosorbiitmononitrat ei ole ette nähtud ägedate stenokardiahoogude koheseks leevendamiseks; nende tekkimisel on näidustatud lisaks kiiretoimeliste nitropreparaatide kasutamine.

Pikatoimeliste nitraatide kasutamisel võib tekkida tolerantsus või toime nõrgenemine. Et ära hoida ravimi toime nõrgenemist või kadumist, tuleb vältida suurte annuste pidevat kasutamist.

Annus

60 mg üks kord ööpäevas (vastavalt 60 mg isosorbiitmononitraati).

Annus ja manustamine patsientide erirühmades

Lapsed

Puuduvad andmed isosorbiitmononitraadi kasutamise kohta lastel.

Eakad (65-aastased või vanemad)

Eakatel patsientidel tuleb isosorbiitmononitraadi manustamist alustada väikesest annusest ja ettevaatlikult, sest neil esineb suurem tõenäosus ortostaatilise ehk posturaalse hüpotensiooni tekkeks.

Neerukahjustusega patsiendid

Neerukahjustusega patsientidel ei ole isosorbiitmononitraadi annuse kohandamine vajalik.

Maksakahjustusega patsiendid

Maksakahjustusega patsientidel ei ole isosorbiitmononitraadi annuse kohandamine vajalik.

Manustamise kestus ja viis

Tablett tuleb pärast sööki tervelt koos veega alla neelata.

Ravi tuleb alustada väikeste annustega, mida võib aeglaselt suurendada vajaliku annuseni.

Ravi kestuse määrab raviarst.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Südame madal täitumisrõhk (nt ägeda südamelihase infarkti korral).
- Aordi-/mitraalklapi stenoos.
- Väljendunud hüpotensioon (süstoolne vererõhk < 90 mm Hg).
- Äge vereringe puudlikkus (šokk, tsirkulatoorne kollaps).
- Kardiogeenne šokk.
- Raske hüpovoleemia.
- Raske aneemia.
- Intrakraniaalse rõhu tõusuga seotud haigused (nt pärast peatraumat, ajuverejooks).
- Hüpertroofiline obstruktiivne kardiomiopaatia.
- Konstriktiivne perikardiit, südame tamponaad.
- Suletudnurga glaukoom.
- Samaaegne fosfodiesteras-5 (PDE5) inhibiitorite (sildenafil, vardenafiil, tadalafil) kasutamine (vt lõik 4.5).
- Samaaegne lahustuva guanülaaditsüklaasi stimulaatori riotsiguuadi kasutamine.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Isosorbiitmononitraati tuleb kasutada ettevaatusega:

- hiljutise südamelihase infarkti korral;
- südame madala täitumisrõhu (nt ägeda südamelihase infarkti) korral;
- vasaku vatsakese funktsioonihäire (vasaku vatsakese puudulikkuse) korral;
- ortostaatilise düsfunktsiooni korral.

Nagu teiste nitraatide puhul, ei tohi ka isosorbiitmononitraadiga ravi järsku lõpetada, vaid annust tuleb vähendada astmeliselt.

Patsientidele, kes saavad säilitusravi isosorbiitmononitraadiga, tuleb öelda, et nad ei tohi kasutada PDE5 inhibiitoreid (nt sildenafili, tadalafil, vardenafiili).

Ravi isosorbiitmononitraadiga ei tohi katkestada PDE5 inhibiitorite võtmiseks, sest sellisel juhul esineb risk stenokardiahoo tekkimiseks (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Isosorbiitmononitraadi ja PDE5 inhibiitorite, näiteks sildenafili, vardenafiili ja tadalafil, samaaegne kasutamine võib tugevdada isosorbiitmononitraadi vasodilatatoorseid toimeid, põhjustades eluohtlikke kardiovaskulaarseid tüsistusi. Kooskasutamine on vastunäidustatud (vt lõike 4.3 ja 4.4).

Samaaegne teiste vasodilataatorite, vererõhku langetavate ravimite (nt beetablokaatorite, kaltsiumikanali blokaatorite, diureetikumide, ACE inhibiitorite), neuroleptikumide ja tritsükliliste antidepressantide ning alkoholi manustamine võib tugevdada isosorbiitmononitraadi vererõhku langetavat toimet.

Isosorbiitmononitraadi ja dihidroergotamiini samaaegne kasutamine võib suurendada dihidroergotamiini sisaldust veres ja selle vererõhku tõstvat toimet.

Atsetüülsalitsüülhape võib vähendada isosorbiitmononitraadi efektiivsust.

Saproteriin (tertahüdrobiopteriin, BH₄) on lämmastikoksiidi süntetaasi kofaktoriks. Ettevaatus on vajalik, kui saproteriini sisaldavaid ravimeid kasutatakse koos ainetega, mis mõjutavad vasodilatatsiooni lämmastikoksiidi kaudu [NO metabolismi või toime kaudu, sh klassikalised NO doonorid (nt glütserüültrinitraat (GTN), isosorbiidnitraat (ISDN), isosorbiitmononitraat ja teised)].

Isosorbiitmononitraadi ja lahustuva guanülaaditsüklaasi stimulaatori riotsiguaadi samaaegne kasutamine on vastunäidustatud, sest kooskasutamisel võib tekkida hüpotensioon (vt lõik 4.3).

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Isosorbiitmononitraadi kasutamisest rasedatel on piiratud hulk andmeid. Loomkatsed ei näita otseseid ega kaudseid kahjulikke toimeid rasedusele, fetaalsele/neonataalsele arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule. Isosorbiitmononitraati tohib anda rasedale naisele ainult siis, kui see on selgelt vajalik.

Imetamine

Ei ole teada, kas isosorbiitmononitraat imendub rinnapiima. Seetõttu tuleb enne ravi alustamist imetamine lõpetada.

Fertilsus

Puuduvad andmed isosorbiitmononitraadi toime kohta inimeste fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Autojuhtimisel või masinate käsitsemisel tuleb arvestada, et ravi alguses või samaaegsel alkoholi kasutamisel võib tekkida hüpotensioon, pearinglus või väsimus.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete esinemine põhineb järgmistel esinemissageduste kategooriatel:

Väga sage	(≥ 1/10)
Sage	(≥ 1/100... < 1/10)
Aeg-ajalt	(≥ 1/1000... < 1/100)
Harv	(≥ 1/10 000... < 1/1000)
Väga harv	(< 1/10 000)
Teadmata	(ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Närvisüsteemi häired

Väga sage: peavalu, eriti ravi alguses („nitraadi peavalu”), mis tavaliselt möödub ravi jätkudes.
Sage: uimasus, pearinglus, unisus.

Südame häired

Sage: tahhükardia.
Aeg-ajalt: stenokardia ägenemine.

Vaskulaarsed häired

Sage: vererõhu langus ja/või ortostaatiline hüpotensioon, mis võib olla seotud reflektorse tahhükardiaga.

Aeg-ajalt: tsirkulatoorne kollaps, millega vahel kaasneb bradüarütmia ja minestamine.

Seedetrakti häired

Aeg-ajalt: iiveldus, oksendamine.

Väga harv: kõrvetised.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: õhetus, allergilised nahareaktsioonid (nt lööve).

Väga harv: Stevensi-Johnsoni sündroom, angioneurootiline turse.

Teadmata: ekfoliatiivne dermatiit.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: ristuv tolerantsus teiste nitraatidega.

Sage: asteenia, tolerantsuse teke.

Ravi ajal isosorbiitmononitraadiga võib tekkida suhtelise verevoolu ümberjaotumise tõttu hüpoventileeritud alveolaarsetes piirkondades ajutine hüpoksia. Südame isheemiatõvega patsientidel võib see põhjustada südamelihase hüpoksiat.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise sümptomid

Isosorbiitmononitraadi üleannus võib põhjustada järgmisi sümptomeid: ortostaatiline hüpotensioon, reflektorne tahhükardia ja peavalud, nõrkus, pearinglus, unisus, õhetus, higistamine, kahvatus, nõrk pulss, iiveldus, oksendamine ning kõhulahtisus.

Suuremate annuste (> 20 mg/kg kehakaalu kohta) korral tuleb nitritiioonide vabanemise tõttu isosorbiitmononitraadi metabolismil eeldada tsüanoosi, methemoglobineemiat ja düspnoed. Kroonilisel üleannustamisel on täheldatud suurenenud methemoglobiinisaldust.

Väga suurte annuste korral võib tõusta koljusisene rõhk koos tserebraalsete sümptomitega.

Ravi üleannustamise korral

Selliste üldiste meetmete kõrval, näiteks patsiendi pikaliasend ülestõstetud jalgadega, hapniku manustamine, aktiivsõe manustamine või maoloputus, tuleb intensiivravi tingimustes jälgida elutähtsaid funktsioone ja vajaduse korral teha korrektsioone.

Kui tekib väljendunud hüpotensioon ja/või vedelikumahu suurendamisest tingitud šokk, võib erandjuhtudel manustada norepinefriini (noradrenaliini).

Vasopressoreid tohib manustada ainult nendele patsientidele, kes ei reageeri vedelikumahu suurendamisele.

Sõltuvalt methemoglobineemia raskusest võib manustada C-vitamiini, metüleensinist või toluidiinsinist. Raske methemoglobineemia korral on vajalik alustada hapnikravi kunstliku ventilatsiooniga, hemodialüüsi ja verevahetust.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: südamehaiguste korral kasutatavad vasodilataatorid, orgaanilised nitraadid; ATC kood: C01DA14

Toimemehhanism

Nitraadid on eelravimid, mis on lämmastikoksiidi (NO) allikaks. NO aktiveerib guanüülültsüklaasi lahustuvat isovormi, suurendades sellega tsüklilise guanosiinmonofosfaadi (cGMP) intratsellulaarset sisaldust. cGMP aktiveerib omakorda müosiini kergahelate defosforüülimist ja põhjustab tsütosoolis oleva kaltsiumi vähenemist, mis viib silelihasrakkude lõõgastumisele ning lõpptulemusena vasodilatatsioonini.

Nagu teised nitraadid, sobib ka isosorbiit-5-mononitraat isheemilise südamehaiguse ja südamepuudulikkuse pikaajaliseks raviks. Stenokardia puhul põhineb selle peamine toimemehhanism eeskätt venoosse mahtuvuse (venoosse basseini) suurendamisel, mis vähendab vere tagasivoolu südamesse. Tänu sellele nähtusele väheneb vasaku vatsakese lõppdiastoolne rõhk (eelkoormus) ja seetõttu ka täitumismaht, põhjustades müokardi hapnikuvajaduse vähenemist rahulolekus ning eriti treeningu ajal, mis parandab stenokardiaga patsientide füüsilist võimekust. Koronaarterite vereringes laiendab isosorbiit-5-mononitraat nii seinaväliseid juhtesooni kui ka väikesi resistentseid veresooni. Näib, et ravim põhjustab südame verevoolu ümberjaotumist isheemilisse subendokardi, laiendades valikuliselt suuri epikardiaalseid veresooni. Samuti põhjustab see spontaanse või ergometriinist indutseeritud vasospasmi lõõgastumist.

Peale selle on isosorbiit-5-mononitraadil annusest sõltuv laiendav toime arteriolaarsele veresoonestikule, mille tulemusena süsteemne vaskulaarne resistentsus (järelkoormus) ja vasaku vatsakese süstoolne seina pinge langevad, vähendades omakorda müokardi hapnikutarbimist.

Kroonilise südamepuudulikkuse korral langetab isosorbiit-5-mononitraadi veene laiendav toime vasaku vatsakese tõusnud täitumisrõhku, samal ajal kui südame minutimaht jääb muutumatuks või veidi suureneb.

Isosorbiit-5-mononitraat osutub efektiivseks eriti raske südamepuudulikkusega patsientidel, kellel esinevad väljapaistvad venoosse kopsupaisu nähud ja sümptomid, sest nende vasaku vatsakese täitumisrõhk on tugevalt tõusnud. Kui soovitakse südame minutimahu suurenemist, on soovitatav kombineeritud ravi arteriaalse vasodilataatoriga.

Isosorbiit-5-mononitraadi toime kestus on pikem kui selle lähteühendil. Isosorbiitdinitraadi efektiivsusega sarnase terapeutilise efektiivsuse võib saavutada ligikaudu poole väiksema annusega.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Isosorbiitmononitraat imendub pärast suukaudset manustamist kiiresti ja täielikult. Süsteemne biosaadavus on 90...100%.

Isosorbiitmononitraat metaboliseerub peaaegu täielikult maksas. Metaboliidid on inaktiivsed.

Plasma poolväärtusaeg on 4...5 tundi.

Isosorbiitmononitraat eritub neerude kaudu ning valdavalt metaboliitidena. Ainult ligikaudu 2% eritub neerude kaudu esialgsel kujul.

Tolerantsus

Vaatamata pidevale annustamisele ja konstantsele nitraatide tasemele on täheldatud efektiivsuse langust. Tekkinud tolerantsus kaob, kui ravi 24 tunniks katkestada. Tolerantsuse tekkimist ei ole

täheldatud vahelduva manustamise korral.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mitmed *in vitro* ja *in vivo* testimissüsteemid ei näidanud tõendeid isosorbiit-5-mononitraadi mutageensusest toimest. Rottidega läbi viidud toitumuslik kartsinogeensusuuring ei andnud tõendeid isosorbiit-5-mononitraadi kartsinogeensusest potentsiaalset. Isosorbiitmononitraadi toimet reproduktsioonile ning embrüo, loote ja/või sünnijärgsele arengule ei ole loomadel piisavalt uuritud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kaltsiumvesinikfosfaatdihüdraat,
mikrokristalliline tselluloos,
hüpromelloos,
laktoosmonohüdraat,
magneesiumstearaat,
povidoon K25,
kolloidne ränidioksiid, veevaba,
talk.

Nõuanne diabeetikutele

Üks tablett sisaldab süsivesikuid alla 0,01 leivaühiku.

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pakendid sisaldavad 30, 60 või 100 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks <käsitlemiseks>

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

HEXAL AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Isomonit 60 mg: 432604

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

6.02.2004/27.01.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Jaanuar 2016