

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mono Mack Depot, 100 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks Mono Mack Depot toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 100 mg isosorbiitmononitraati.

INN. *Isosorbidi mononitras*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett.

Mono Mack Depot tabletid on kollakasvalged ovaalsed tabletid, mille ühel küljel on vasakul pool presstrükis kiri "M" ja paremal pool "100"; mõlemal tabletiküljel on sügav poolitusjoon. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Stenokardia profülaktika.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamissoovitused

Kui ei ole teisiti määratud, siis manustatakse üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett ööpäevas (vastab 100 mg isosorbiitmononitraadile). Patsientidel, kes ei kasuta nitraate ja/või kellel on ebastabiilne vereringe, soovitatakse ravi alustada väikese annusega, näiteks 1. kuni 4. päeval pool Mono Mack Depot tabletti. Seejärel manustatakse viiendal päeval üks Mono Mack Depot'i tablett.

Manustamisviis ja –kestus

Tabletid tuleb alla neelata tervelt piisava koguse vedelikuga (nt klaasi veega).

Ravi tuleb alustada väikese annusega ja seejärel annust järk-järgult nõutava annuseni suurendada.

Manustamise kestuse määrab raviarst.

4.3 Vastunäidustused

Isosorbiitmononitraati ei tohi kasutada patsientidel, kellel on:

- ülitundlikkus toimeaine isosorbiitmononitraadi, teiste nitroühendite või mingi teise abiaine suhtes;
- äge vereringepuudulikkus (šokk, tsirkulatoorne kollaps);

- kardiogeenne šokk, kui vasaku vatsakese piisavalt kõrge lõppdiastoolne rõhk ei ole tagatud aordisese vastupulsatsiooni või positiivse inotroopse toimega ravimitega;
- hüpertroofiline obstruktiivne kardiomiopaatia, konstriktiivne perikardiit, perikardi tamponaad.
- hüpotensioon (süstoolne vererõhk alla 90 mmHg).
- kinnise nurga glaukoom.

Isosorbiitmononitraati ei tohi kasutada koos fosfodiesteras-5 inhibiitorite, näiteks sildenafili, vardenafiili või tadalafiliga (vt lõik 4.5).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Isosorbiitmononitraati tuleb ettevaatusega kasutada järgmistel juhtudel:

- madal südame täitumisrõhk, näiteks ägeda müokardiinfarkti ja vasaku vatsakese talitlushäire (vasaku südamepoole puudulikkus) puhul. Tuleb vältida süstoolse vererõhu langemist alla 90 mmHg;
- aordi- ja/või mitraalstenosis;
- kalduvus vereringe regulatsiooni ortostaatilistele häiretele;
- haigused, millega kaasneb koljusisese rõhu suurenemine (siiani on koljusisese rõhu tõusu täheldatud vaid pärast suure annuse glütserüültrinitraadi veeni manustamist);
- raske aneemia.

Patsientidel, kellel on puudulik methemoglobiinreduktaasi aktiivsus või ebanormaalne hemoglobiini süntees, on täheldatud methemoglobineemia teket.

Mono Mack Depot ei sobi ägedate stenokardiahoogude raviks.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vastunäidustatud kombinatsioon:

Isosorbiitmononitraati ei tohi kombineerida fosfodiesteras-5 inhibiitoritega, mis võivad suurendada ravimi vasodilatoorset toimet ning põhjustada tõsiseid kõrvalmõjusid nagu eluohtlikku vererõhu langust, minestust või müokardiinfarkti (vt lõik 4.3). Ajavahemik nende ravimite ning isosorbiitmononitraadi manustamise vahel peab olema vähemalt 24 tundi.

Erilist tähelepanu tuleb pöörata järgmistele koostoimetele.

Koosmanustamine teiste vasodilataatorite, hüpertensioonivastaste ravimite, AKE inhibiitorite, β -blokaatorite, kaltsiumikanali antagonistide, diureetikumide, neuroleptikumide või tritsükliliste antidepressantide, samuti alkoholiga, võib võimendada Mono Mack Depot'i vererõhku langetavat toimet.

Isosorbiitmononitraadi dihidroergotamiini (DHE) koosmanustamine võib tõsta DHE taset ja võimendada viimase vererõhku tõstvat toimet.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus

Raseduse ajal tuleb isosorbiitmononitraati kasutada erilise ettevaatusega ja ainult arsti järelevalve all, kui ravist oodatav kasu ületab võimaliku riski lootele, sest ei ole piisavalt andmeid selle kasutamise kohta rasedatel. Loomkatsetes embrüotoksilisi toimeid ei täheldatud (vt lõik 5.3).

Imetamine

Imetamise ajal tuleb isosorbiitmononitraati kasutada erilise ettevaatusega ja ainult arsti järelevalve all, sest ei ole piisavalt andmeid selle kasutamise kohta imetavatel naistel ja ei ole teada, kas toimeaine eritub rinnapiima. Kui ravimit kasutatakse imetamise ajal, tuleb tähelepanu pöörata ravimi võimalikele toimetele vastsündinule.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Isegi vastavalt juhistele kasutatuna võivad need ravimid muuta reaktsioonikiirust sellisel määral, et halveneb võime juhtida autot, töötada masinatega või töötada ilma ohutusmeetmeteta. See kehtib eriti ravi alguse, annuse suurendamise ja ravimi vahetamise, samuti alkoholiga koosmanustamise puhul.

4.8 Kõrvaltoimed

Igas MedDRA organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed esitatud esinemissageduse vähenemise järjekorras. Esinemissageduste kirjeldamisel on kasutatud järgmisi kriteeriume: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

MedDRA Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu (nitraadipeavalu)
	Sage	Pearinglus
	Aeg-ajalt	Sünkoop
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage	Vertiigo
Südame häired	Aeg-ajalt	Stenokardia (stenokardia ägenemine) Bradükardia (bradüarütmia)
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon
	Aeg-ajalt	Tsirkulatoorne kollaps (kollaps), nahaõhetus (mööduv nahaõhetus)
Seedetrakti häired	Aeg-ajalt	Iiveldus, oksendamine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Allergiline dermatiit (allergilised nahareaktsioonid), nahaõhetus (mööduv nahaõhetus)
	Väga harv	Eksfoliatiivne dermatiit
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Asteenia (nõrkus)
Uuringud	Sage	Südame löögisageduse tõus (pulsisageduse tõus)
	Aeg-ajalt	Vererõhu langus (tugev vererõhu langus)

Kirjeldatud on tolerantsuse teket, samuti ristuva tolerantsuse teket teiste nitroühendite suhtes. Et ära hoida toime vähenemist või kadumist, tuleb vältida suurte annuste kasutamist pikka aega.

Märkus

Isosorbiitmononitrat võib põhjustada mööduvat hüpokseemiat, mis on tingitud verevoolu suhtelisest ümberjaotumisest alaventeleeritud alveolaarsetes piirkondades ja südame isheemiatõvega patsientidel tekitada müokardi hüpoksiat.

Annuse suurendamine ja/või manustamisintervalli muutmine võib põhjustada ravimi toime vähenemist või kadumist.

4.9 Üleannustamine

a) Üleannustamise sümptomid

Võivad esineda vererõhu langus koos ortostaatilise düsregulatsiooniga, reflektorne tahhükardia, peavalu, nõrkus, pearinglus, uimasus, punetav ja soe nahk, külm higi, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus.

Suurte annuste (üle 20 mg/kg kehamassi kohta) manustamisel võib tekkida methemoglobineemia, tsüanoos, düspnoe ja tahhüpnöe, mis on tingitud nitritioonide moodustumisest isosorbiitmononitraadi metaboliseerumisel.

Väga suured annused võivad põhjustada koljusisese rõhu tõusu koos tserebraalsete sümptomitega.

Suurenenud methemoglobiini tasemeid täheldati kroonilisel üleannustamisel, siiski on nende kliiniline tähtsus vaieldav.

b) Üleannustamise ravi

Peale üldiste meetmete (maoloputus ja patsient lamavas asendis, jalad üles tõstetud) tuleb intensiivravis jälgida elulisi parameetreid ja vajadusel neid korrigeerida.

Tugeva hüpotensiooniga ja/või šokis patsientidele tuleb manustada veremahu taastamiseks infusioonilahuseid, erandjuhtudel võib infundeerida vereringe toetamiseks norepinefriini (noradrenaliini) ja/või dopamiini.

Epinefriini (adrenaliini) ja teiste sarnaste ainete manustamine on vastunäidustatud.

Sõltuvalt methemoglobineemia raskusastmest võib kasutada järgmisi antidoote.

1. Vitamiin C 1 g suu kaudu või naatriumisoolana veeni.
2. Metüleensinine kuni 50 ml 1% metüleensinise lahust veeni.
3. Toluidiinsinine alguses 2...4 mg/kg kehamassi kohta täpselt veeni, vajadusel võib manustada korduvalt tunniste intervallidega 2 mg/kg kehamassi kohta.
4. Hapnikravi, hemodialüüs, verevahetus.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

Isosorbiitmononitraadil on otsene veresoone silelihaseid lõõgastav toime, mis põhjustab vasodilatatsiooni.

Toime on suurem postkapillaarsetele mahtuvusveresoontele ja suurtele arteritele, eriti pärgarterite veel reageerivatele osadele, kuid väiksem resistentsusveresoontele. Süsteemne vasodilatatsioon suurendab venoosset mahtuvust (vere ümberjaotumine), väheneb vere tagasivool südamesse, vatsakeste suurus ja täitumISRõhk (eelkoormuse vähenemine).

Vatsakeste suuruse ja süstoolse seinapinge vähenemine vähendab müokardi energia- ja hapnikuvajadust.

Südame täitumISRõhu vähenemine soodustab subendokardiaalsete seinakihtide perfusiooni isheemiariski korral, paraneb sein regionaalne liikuvus ja südame minutimaht.

Südamele lähedal asuvate suurte arterite dilatatsioon põhjustab nii süsteemse (järelkoormuse vähenemine) kui ka kopsuveresoonte resistentsuse vähenemist.

Isosorbiitmononitraat lõõgastab bronhide, kuseteede, sapipõie, sapiteede, söögitoru, peen- ja jämesoole silelihaseid, sealhulgas sfinktereid.

Molekulaarsel tasandil toimivad nitraadid arvatavasti lämmastikoksiidi (NO) ja tsüklilise guanosiinmonofosfaadi (cGMP) moodustumise kaudu. NO ja cGMP arvatakse olevat lõõgastuse mediaatoriteks.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Isosorbiitmononitraat imendub pärast suukaudset manustamist kiiresti ja täielikult. Süsteemne biosaadavus on 90...100%. Isosorbiitmononitraat metaboliseerub peaaegu täielikult maksas. Tekkivad metaboliidid on inaktiivsed.

Poolväärtusaeg plasmas on 4...5 tundi.

Isosorbiitmononitraat eritub valdavalt neerude kaudu metaboliitidena. Umbes 2% elimineerub neerude kaudu muutumatul kujul.

Mono Mack Depot eliminatsiooni poolväärtusaeg on 6,5 tundi.

Toimeaine on Mono Mack Depot tablettides viidud hüdrokolloidmaatrikssüsteemi. Väline geelibarjäär moodustub geelimaatriksi pundumise teel, mille kaudu vabaneb difusiooni teel pidevalt toimeainet. See tähendab, et tabletti võib poolitada, ilma et selle prolungeeritud toime kaoks (8 tunni pärast on tabletist vabanenud 80% toimeainest).

Tolerantsus

Olenemata pidevast annustamisest ja püsivast nitraatide tasemest on täheldatud ravimi toime vähenemist. Toime taastub, kui ravi katkestatakse 24 tunniks. Perioodilise manustamise korral tolerantsuse teket ei täheldatud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

a) Krooniline toksilisus

Kroonilise toksilisuse uuringutes rottidel ei leitud toksilisi toimeid. Pärast isosorbiitmononitraadi suukaudset manustamist annuses 191 mg/kg kehamassi kohta täheldati koertel methemoglobiini taseme suurenemist 2,6% võrreldes algtaseme väärtusega. Nitriti kontsentratsioon seerumis pärast isosorbiitmononitraadi suukaudset manustamist annuses 191 mg/kg kehamassi kohta oli detekteerimise piiril (vähem kui 0,02 mg/l), leeliseline fosfataas ja GPT ei muutunud.

b) Mutageenne ja kartsinogeenne potentsiaal

Pikaajalises uuringus rottidel ei leitud isosorbiitmononitraadil kartsinogeenset potentsiaali.

Erinevates testimissüsteemides (*in vitro* ja *in vivo*) tehtud mutageensustestid olid negatiivsed.

c) Reproduktiivne toksilisus

Embrüotoksilisuse loomkatsetes ei leitud tõendeid isosorbiitmononitraadi teratogeense toime kohta. Peri-/postnataalse toksilisuse uuringutes täheldati fetotoksilisi toimeid vaid väga suurte annuste manustamisel. Annused olid emasloomale toksiliste annuste vahemikus.

Inimestel puuduvad piisavad kogemused ravimi kasutamise kohta raseduse ja imetamise ajal. Kui seda kasutavad imetavad emad, soovitatakse jälgida vastsündinut isosorbiitmononitraadi farmakoloogiliste toimete suhtes.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Montanglükoolvaha
Hüpromelloos
Talk
Naatriumstearüülfumaraat
Veevaba kolloidne ränidioksiid

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

20 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti blisterpakendis.
Ravim on pakendatud PVC/alumiiniumist blisterpakendisse.

6.6 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

Ei ole kohaldatav.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Europe MA EEIG
Ramsgate Road, Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER

014993

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

26.04.2000/29.06.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud detsembris 2010