

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mono Mack 20 mg, tabletid

Mono Mack 40 mg, tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab vastavalt 20 mg või 40 mg isosorbiitmononitraati.

INN. *Isosorbidi mononitras*

Iga Mono Mack 20 mg tablett sisaldab 280 mg laktoosmonohüdraati.

Iga Mono Mack 40 mg tablett sisaldab 260 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Tabletid.

Mono Mack 20 mg tabletid on valged kaksikkumerad tabletid, mille ühel pool on poolitusjoon ja teisel pool presstrükis kiri "20".

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Mono Mack 40 mg tabletid on valged lamedad kaksikkumerad tabletid, mille ühel pool on poolitusjoon ja teisel pool presstrükis kiri "40"

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 20 mg kaks korda ööpäevas või 40 mg üks kord ööpäevas.

Kui nitraadivajadus on suurem, võib annust suurendada kuni 20 mg-ni 3 korda ööpäevas.

Erandjuhtudel võib annust suurendada, manustades 40 mg 2 korda ööpäevas. Sellisel juhul tuleb täieliku toime saavutamiseks võtta teine tablett mitte hiljem kui 8 tundi pärast esimest tabletti.

##### 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 aine suhtes;
- äge vereringepuudulikkus (šokk, tsirkulatoorne kollaps);
- kardiogeenne šokk, kui vasaku vatsakese piisavalt kõrge lõppdiastoolne rõhk ei ole tagatud aordisese vastupulsatsiooni või positiivse inotropse 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, vardenafili või tadalafiliga (vt lõik 4.5).

Mono Mack tablette ei tohi anda patsientidele, kellel on:

- pärilik galaktosidaasi talumatus, laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon

#### **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 90mm Hg;
- aordi- ja/või mitraalstenooz;
- kalduvus vereringe regulatsiooni ortostaatilistele häiretele;
- haigused, millega kaasneb koljusisese rõhu suurenemine (siiani on koljusisese rõhu tõusu täheldatud vaid pärast suure annuse glütserültrinitraadi veeni manustamist);
- raske aneemia.

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

Mono Mack 20 mg ja Mono Mack 40 mg ei sobi ägedate stenokardiahoogude raviks.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Vastunäidustatud kombinatsioon:

Isosorbiitmononitraati ei tohi kombineerida fosfodiesteras tüüp 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,  $\beta$ -blokaatorite, kaltsiumikanali antagonistide, diureetikumide, neuroleptikumide või tritsükliliste antidepressantide, samuti alkoholiga, võib võimendada Mono Mack 20 mg ja Mono Mack 40 vererõhku langetavat toimet.

Isosorbiitmononitraadi ja 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 juhiste 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
<i>Närvisüsteemi häired</i>	<i>Väga sage</i>	Peavalu (nitraadipeavalu)
	<i>Sage</i>	Pearinglus
	<i>Aeg-ajalt</i>	Sünkoop
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>	<i>Sage</i>	Vertiigo
<i>Südame häired</i>	<i>Aeg-ajalt</i>	Stenokardia (stenokardia ägenemine) Bradükardia (bradüarütmia)
<i>Vaskulaarsed häired</i>	<i>Sage</i>	Hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon
	<i>Aeg-ajalt</i>	Tsirkulatoorne kollaps (kollaps), nahaõhetus (mööduv nahaõhetus)
<i>Seedetrakti häired</i>	<i>Aeg-ajalt</i>	Iiveldus, oksendamine
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	<i>Aeg-ajalt</i>	Allergiline dermatiit (allergilised nahareaktsioonid), nahaõhetus (mööduv nahaõhetus)
	<i>Väga harv</i>	Eksfoliativne dermatiit
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	<i>Sage</i>	Asteenia (nõrkus)
<i>Uuringud</i>	<i>Sage</i>	Südame löögisageduse tõus (pulsisageduse tõus)
	<i>Aeg-ajalt</i>	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 alaventileeritud 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 tahhünoe, 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 venooset 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 täitumise rõhu vähenemine soodustab subendokardiaalsete seinakihtide perfusiooni isheemiariski korral, paraneb seina regionaalne liikuvus ja südame minutimaht.

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

Isosorbiitmononitrat 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**

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

Poolväärtusaeg plasmas on 4...5 tundi.

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

### *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), leeliselise fosfataasi 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**

Laktoosmonohüdraat  
Magneesiumstearaat  
Talk  
Mikrokristalliline tselluloos

### **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**

50 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 NUMBRID**

Mono Mack 20 mg: 014793  
Mono Mack 40 mg: 014893

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

26.04.2000/29.06.2010

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud detsembris 2010