

## **RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

### **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

ISDN-ratiopharm 5 mg tabletid

ISDN-ratiopharm 20 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid

ISDN-ratiopharm 40 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid

### **2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

*ISDN-ratiopharm 5 mg*

Üks tablett sisaldab 5 mg isosorbiidnitraati.

*ISDN-ratiopharm 20 mg*

Üks toimeainet prolungeeritult vabastav kõvakapsel sisaldab 20 mg isosorbiidnitraati.

*ISDN-ratiopharm 40 mg*

Üks toimeainet prolungeeritult vabastav kõvakapsel sisaldab 40 mg isosorbiidnitraati.

INN. *Isosorbidi dinitras*

Teadaolevat toimet omav abiaine: laktoosmonohüdraat.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### **3. RAVIMVORM**

*ISDN-ratiopharm 5 mg tabletid*

Ümmargused valged kaksikkumerad tabletid, poolitusjoonega ühel pool ja märgis „D/5“ samal poolel.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

*ISDN-ratiopharm 20 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid*

Kapslikeha ja -kaas: kollane, läbipaistmatu, peale märgitud „ISD20“.

Kapsli sisu: valged kuni kergelt kollakad pelletid.

*ISDN-ratiopharm 40 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid*

Kapslikeha ja -kaas: oranž, läbipaistmatu, peale märgitud „ISD40“.

Kapsli sisu: valged kuni kergelt kollakad pelletid.

### **4. KLIINILISED ANDMED**

#### **4.1 Näidustused**

*ISDN-ratiopharm 5 mg tabletid*

- ägeda stenokardiahoo profülaktika ja ravi.

*ISDN-ratiopharm 20/40 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid*

- stenokardia profülaktika ja ravi;
- täiendava ravimina südamepuudulikkuse korral.

#### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

*ISDN-ratiopharm 5 mg*

Annustamine toimub individuaalselt, vastavalt vajadusele, vt *Manustamisviis ja kasutamise kestus*.

Nõuanne: hoolimata muutumatust annustamisest ja püsivast nitraatide kontsentratsioonist on täheldatud toime vähenemist.

*ISDN-ratiopharm 20/40 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid*

Tavaline annus on 40 mg isosorbiitdinitraati.

Nitraatide suurema vajaduse puhul võib annust suurendada, manustades 20 mg 3 korda ööpäevas või 40 mg 2 korda ööpäevas.

Ühe kõvakapsli manustamisel 2 korda ööpäevas peab ravimi täieliku toime säilitamiseks teine ravimi annus järgnema mitte hiljem kui 6 tundi pärast esimest annust.

#### **Manustamisviis ja kasutamise kestus**

*ISDN-ratiopharm 5 mg*

Stenokardiahoo puhul või enne koormust lasta tabletil keele all või põses sulada või tablett närida ja ilma alla neelamata suhu jätta.

Kasutamise kestuse üle otsustab raviarst.

*ISDN-ratiopharm 20/40 toimeainet prolungeeritult vabastavad kõvakapslid*

Retardkapslid võetakse sisse närimata koos piisava koguse vedelikuga (nt klaasi veega).

Ravi peab alustama väiksemate annustega, mida suurendatakse aeglaselt vajaliku tasemeni.

Kasutamise kestuse üle otsustab raviarst.

#### **4.3 Vastunäidustused**

Isosorbiitdinitraati ei tohi kasutada järgmistel juhtudel:

- ülitundlikkus isosorbiitdinitraadi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
  - äge vereringe puudulikkus (šokk, vereringe kollaps)
  - kardiogeenne šokk, juhul kui intraaortaalne vastupulsatsioon või positiivsed inotroopsed ravimid ei taga piisavalt kõrget vasaku vatsakese lõppdiastoolset rõhku
  - hüpertroofiline obstruktiivne kardiomiopaatia, konstriktiivne perikardiit ja perikardi tamponaad,
  - väljendunud hüpotensioon (süstoolne vererõhk alla 90 mmHg)
  - samaaegne fosfodiesteras-5-inhibiitorite kasutamine (nt sildenafil, tadalafil või vardenafiil), sest nende mõjul võib isosorbiitdinitraadi vererõhku alandav toime märkimisväärselt tugevneda
- ISDN-ratiopharm 5 mg ei tohi kasutada ka siis, kui fosfodiesteras-5-inhibiitorit võtnud patsientidel tekivad ägedad stenokardilised kaebused.

*ISDN-ratiopharm 20/40 mg* ei ole sobiv ägeda stenokardiahoo ja ägeda müokardiinfarkti raviks.

#### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Pikaajalise ravi korral võib isosorbiitdinitraadile tekkinud tolerantsuse tõttu ravi mõju nõrgeneda. Sellisel juhul on soovitatav perioodiline ravi.

Isosorbiitdinitraati tuleb järgmistel juhtudel kasutada ainult äärmisel vajadusel:

- hüpertroofiline obstruktiivne kardiomiopaatia
- perikardi tamponaad
- madal täitumisrõhk, näiteks ägeda müokardiinfarkti puhul, vasaku vatsakese funktsiooni langus (vasaku poole puudulikkus). Peab vältima süstoolse vererõhu langust alla 90 mmHg;
- aordi- ja/või mitraalstenoos;
- kalduvus ortostaatiliste vereringe regulatsioonihäirete tekkeks;
- haigused, millega kaasneb kõrgeenenud koljusisene rõhk (senini on edasist rõhu tõusu täheldatud vaid intravenoosse glütseroolnitraadi suurte annuste puhul).

ISDN-ratiopharm 20 mg ei ole sobiv ägeda stenokardiahoo ja ägeda müokardiinfarkti raviks.

Isosorbiitdinitraadi manustamisel võib tingituna verevoolu relatiivsest ümberjaotumisest hüpoventileeritud alveolaarosadesse tekkida mööduv hüpokseemia ja koronaartõvega patsientidel vallanduda isheemia.

Kirjeldatud on tolerantsuse kujunemist isosorbiitdinitraadi suhtes ning ristuva tolerantsuse teket teiste nitropreparaatidega. Toime nõrgenemise või kadumise vältimiseks tuleks hoiduda suurte annuste pidevast kasutamisest.

Patsiendid harvaesineva päriliku galaktoosi või fruktoosi talumatusega, Lappi laktaasi puudulikkusega, glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooni või sukraasiisomaltaasi puudulikkusega ei tohi seda ravimit tarvitada.

ISDN-ratiopharm sisaldab laktoosi. Patsientidel, kellel esineb harva esinev päriliku galaktoosi, laktaasi puudulikkus või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooni või sukraasiisomaltaasi puudulikkus ei tohi ISDN-ratiopharm'i kasutada.

ISDN-ratiopharm 5 mg sisaldab mannitooli, millel võib olla vähene laksatiivne mõju.

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Arvestama peab järgmiste koostoimetega:

samaaegne *vasodilataatorite, antihüpertensiivsete ravimite,  $\beta$ -adrenoblokaatorite, diureetikumide, AKE-inhibiitorite, kaltsiumiantagonistide, neuroleptikumide* või *tritsükliliste antidepressantide* ja *alkoholi* kasutamine võib tugevdada isosorbiitdinitraadi vererõhku langetavat toimet.

Isosorbiitdinitraadi ja *fosfodiesteras-5-inhibiitorite* (sildenafil, tadalafil, vardenafii) kasutamine võib põhjustada märkimisväärset vererõhu langust, isheemiat ning vereringe häireid koos püsivate südame- ja ajukahjustustega. Annustamisintervall eelpool toodud ravimite ja isosorbiitdinitraadi vahel peaks olema vähemalt 24 tundi.

Samaaegne isosorbiitdinitraadi ja *dihüdroergotamiini* kasutamine võib põhjustada DHE-taseme tõusu ja seega suurendada viimase vererõhku tõstvat toimet.

#### 4.6 Rasedus ja imetamine

Reproduktsiooni uuringutes rottidel ja küülikutel ei täheldatud isosorbiitdinitraadi kahjulikku toimet lootele isegi annuste juures, mis olid toksilised emasloomale. Kuna puuduvad piisavad kogemused ravimi kasutamisest rasedatel naistel, tohib ravimit kasutada ettevaatlikult ja ainult arsti järelevalve all kui ravist oodatav kasu ületab võimaliku riski lootele.

Ei ole teada, kas isosorbiitdinitraat eritub rinnapiima. Imetavatel emadel tuleb ravimit kasutada ettevaatusega. Kui ravimit kasutatakse imetamise ajal, tuleb tähelepanu pöörata ravimi võimalikele toimetele vastsündinule.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Isosorbiitdinitraat võib ka ettekirjutuste järgse kasutamise puhul muuta reaktsioonikiirust ja omab seega märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Eriti kehtib see ravi alustamise, annuse suurendamise ja preparaate vahetamise kohta, samuti koostoimes alkoholiga.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete esinemissageduse hindamiseks on kasutusel järgmine klassifikatsioon:

Väga sageli	$\geq 1/10$
Sageli	$\geq 1/100$ kuni $< 1/10$

Aeg-ajalt	$\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$
Harva	$\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$
Väga harva	$< 1/10\ 000$
Teadmata	<i>Sagedust ei saa olemasolevate andmete alusel hinnata</i>

#### Närvisüsteemi häired

Väga sage: peavalu  
Teadmata: pearinglus

#### Südamehäired

Teadmata: südamepekslemine, tahhükardia

#### Vaskulaarsed häired

Teadmata: nahaõhetus, ortostaatiline hüpotensioon, süngoop

#### Seedetrakti häired

Teadmata: iiveldus, oksendamine

#### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Harv: nahalööve

Väga harv: üksikjuhtudel on teatatud ekfoliatiivse dermatiidi, Stevensi-Johnsoni sündroomi ja angioödeemi tekkest.

#### Üldised häired ja reaktsioonid manustamiskohas

Teadmata: retrosternaalne ebamugavustunne

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

### Üleannustamise sümptomid

Vererõhu langus ortostaatiliste regulatsioonihäiretega, reflektorne tahhükardia ja peavalud. Esineda võivad nõrkustunne, pearinglus, uimasus, punetus, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus. Suurte annuste puhul ( $>20$  mg/kg kehakaalu kohta) peab ISDN-i lammutamisel tekkivate nitritioonide tõttu arvestama methemoglobiini moodustumise, tsüanoosi, õhupuuduse ja tahhüpnöiaga. Väga suurte annuste puhul võib tekkida intrakraniaalse rõhu tõus koos tserebraalsete sümptomitega. Kroonilise üleannustamise puhul on mõõdetud methemoglobiini kõrgeenenud taset, mille kliiniline tähendus on vaieldav.

### Üleannustamise ravi

Lisaks üldistele abinõudele nagu maoloputus ja patsiendi asetamine horisontaalasendisse, kus jalad on peast kõrgemal, peab intensiivravi tingimustes jälgima elulisi näitajaid ja vajadusel neid korrigeerima.

Väljendunud hüpotensiooni ja/või šoki puhul peab järgnema voluümi täitmine, erandjuhtumitel võib tsirkulatsiooni parandamiseks süstida noradrenaliini ja/või dopamiini.

Adrenaliini ja sarnaste ainete manustamine on vastunäidustatud.

Sõltuvalt raskusastmest on methemoglobineemia puhul kasutusel järgmised antidoodid:

1. vitamiin C: 1 g p.o. või naatriumisoolana i.v.
2. metüleensinine: kuni 50 ml 1% metüleensinise lahust i.v.

3. toluidiinsinine: algselt 2...4 mg/kg kehakaalu kohta rangelt intravenoosselt, vajadusel korduvalt 2 mg/kg kehakaalu kohta 1-tunniste intervallide järel.
4. hapnikravi, hemodialüüs, verevahetus.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: südamehaiguste korral kasutatavad vasodilataatorid, orgaanilised nitraadid, ATC-kood: C01DA08

Isosorbiidinitraat toimib otseselt veresoonte silelihaseid lõõgastavalt ja põhjustab vasodilatsiooni. Postkapillaarsed mahtuvussooned ja suured arterid - eriti koronaararterite veel reageerivad osad - on seejuures enam haaratud kui vastupanusooned.

Vasodilatsioon voolu teel viib venoosse kapatsiteedi suurenemiseni, väheneb tagasivool südamesse, vatsakeste voluumen ja täitumisrõhk langeb ("eelkoormuse langus").

Vatsakeste vähenenud raadius ja vähenenud süstoolne seinapinge alandavad müokardiaalset energiat, täpsemini O<sub>2</sub> vajadust.

Südame täitumisrõhu vähenemine soodustab isheemiaohtlike subendokardiaalsete seinakihtide perfusiooni, regionaalne seina liikuvus ja löögimaht võivad paraneda.

Südamele lähedaste suurte arterite dilatsioon põhjustab nii süsteemse ("järelkoormuse langus") kui ka pulmonaalse vastupanu vähenemist.

Isosorbiidinitraat põhjustab relaksatsiooni bronhiaallihastes, kusejuhades, sapipõie muskulatuuris, nii sapiteedes kui söögitorus, peen- ja jämesooles, kaasa arvatud sfinkterites.

Molekulaarsel tasemel toimivad nitraadid suure tõenäosusega üle lämmastikoksiidi (NO) ja guanosüülmonofosfaadi (cGMP), mida peetakse relaksatsiooni mediaatoriks.

### **5.2 Farmakokineetilised omadused**

ISDN imendub suu limaskestalt kiiresti (toime algus 1...2[...5] minuti pärast, maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 6...10[...15] minuti pärast), seedetraktist siiski aeglasemalt (toime algus 15...30 minuti pärast, maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 15 minuti kuni 1...2 tunni möödudes).

ISDN läbib esmase maksapassaaži, mis suukaudse manustamise puhul on enam väljendunud kui sublingvaalsel manustamisel. Maksas, aga ka paljudes teistes kudedes (nt erütrotsüütides) järgneb astmeliselt reduktiivne denitrifikatsioon glutatioon-S-transferaasi abil. Samuti tekivad farmakoloogiliselt aktiivsed metaboliidid: ca 60% isosorbiid-5-nitraati (IS-5-N) ja 20...25% isosorbiid-2-nitraati (IS-2-N), ülejäänud denitritseeritakse ilmselt samaaegselt isosorbiidiks.

Isosorbiitmononitraadid lagundatakse oluliselt aeglasemalt (IS-5-N poolväärtusaeg 4...6 tundi, IS-2-N poolväärtusaeg 1,5...2 tundi) kui ISDN (poolväärtusaeg 30...60 minutit).

ISDN-i metabolismi lõpp-produktid on muuhulgas IS-5-N glükuroniid, isosorbiit ja sorbiit. 99% eliminatsioonist toimub neerude kaudu. Neerufunktsiooni häirete puhul toimub ISDN-i ja tema aktiivsete metaboliitide eliminatsioon muutumatult, maksafunktsiooni häiretega patsientidel võib ISDN-i plasmakontsentratsioon suurenda ja metaboliidi IS-5-N kontsentratsioon väheneda.

Tolerantsus:

Hoolimata püsivast annusest ja konstantsest nitraatide tasemest täheldati toime vähenemist.

Olemasolev tolerantsus kaob, kui ravi 24 tunniks katkestada.

Vahelduva manustamise puhul ei täheldatud tolerantsuse teket.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

## Äge toksilisus

Ägeda toksilisuse uuringud pole näidanud erilist tundlikkust toimeaine suhtes.

## Krooniline toksilisus

Kroonilise toksilisuse uuringutes rottidel ja koertel ilmnesid äärmiselt suurte annuste puhul (rott 480 mg/kg kehakaalu kohta/ööpäevas, koer 90 mg/kg kehakaalu kohta/ööpäevas) toksilised toimed kesknärvisüsteemi sümptomite ja maksa suurenemisenä. Maksa suurenemist võib seletada isosorbiidnitraadi farmakodünaamika toimega.

## Mutageenne ja tumorigeenne toime

Pikaajaline uuring rottidel ei andnud viiteid isosorbiidnitraadi tumorigeense toime kohta. Mitmed mutageensusuuringud (*in vitro* ja *in vivo*) olid negatiivsed.

## Reproduktsioonitoksilisus

Uuringud loomadel ei andnud viiteid isosorbiidnitraadi teratogeense toime kohta.

Puuduvad piisavad kogemused ravimi kasutamise kohta raseduse ja imetamise ajal.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

#### *ISDN-ratiopharm 5 mg*

Laktoosmonohüdraat, D-mannitool, maisitärklis, mikrokristalne tselluloos, kopovidoon, talk, ränidioksiid, magneesiumstearaat, naatriumsüklamaat.

#### *ISDN-ratiopharm 20 mg*

Laktoosmonohüdraat, mikrokristalne tselluloos, karmelloosnaatrium, hüpromelloos, ränidioksiid, ammooniummetakrülaadi kopolümeer (tüüp A), ammooniummetakrülaadi kopolümeer (tüüp B), trietüültsitraat, magneesiumstearaat, želatiin, vesi, värvained titaandioksiid (E 171), kollane raudoksiid (E 172) ja punane raudoksiid (E172).

#### *ISDN-ratiopharm 40 mg*

Laktoosmonohüdraat, mikrokristalne tselluloos, karmelloosnaatrium, hüpromelloos, kolloidne hüdreeritud räni, ammooniummetakrülaadi kopolümeer (tüüp A), ammooniummetakrülaadi kopolümeer (tüüp B), trietüültsitraat, magneesiumstearaat, želatiin, vesi, värvained titaandioksiid (E 171), kollane raudoksiid (E 172) ja punane raudoksiid (E172).

### 6.2 Sobimatus

Ei ole teada.

### 6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

### 6.4 Säilitamise eritingimused

**5 mg:** See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

**20/40 mg:** Hoida temperatuuril kuni 30°C.

### 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

#### *ISDN-ratiopharm 5 mg*

PVC-alumiinium blister, mis sisaldab 50 või 100 tabletti.

*ISDN-ratiopharm 20/40 mg*

PVC-alumiinium blister, mis sisaldab 50 või 100 toimeainet prolongeeritult vabastavat kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks.**

Erinõuded puuduvad.

#### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

ratiopharm GmbH,  
Graf-Arca-Str.3,  
89079 Ulm,  
Saksamaa

#### **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

ISDN-ratiopharm 5 mg: 049394

ISDN-ratiopharm 20 mg: 180197

ISDN-ratiopharm 40 mg: 067594

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

ISDN-ratiopharm 5 mg: 11.06.2004/27.06.2014

ISDN-ratiopharm 20 mg: 11.06.2004/27.06.2014

ISDN-ratiopharm 40 mg: 17.12.1999/22.10.2010

#### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2015