

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Isosorbide mononitrate Vitabalans, 20 mg tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 20 mg isosorbiitmononitraati.  
INN. *Isosorbidi mononitras*

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Tablett.

Valge ümar ja kumer poolitusjoonega tablett, diameetriga 9 mm.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Stenokardia profülaktika.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Vältimaks nitraatidest tingitud peavalu ja pearinglust, tuleks ravi alustada väiksemate annustega. Tavaline algannus on 10 mg 1...2 korda päevas.

Annust võib suurendada iga 2...3 päeva järel kuni soovitava annuseni, mis on tavaliselt 20 mg kaks korda päevas. Ära hoidmaks nitraatide tolerantsi teket, peab kahe manustamiskorra vahele jääma vähemalt 12 tundi.

Maksimaalne ööpäevane annus on 80 mg.

Kui pikaajaline nitraatide ravikuur kavatsetakse lõpetada, tuleb annust järk-järgult vähendada.

Tabletid tuleb neelata piisava hulga vedelikuga ning mitte kasutada sublingvaalselt.

Neeru- ja maksakahjustus: Annuste kohaldamine pole vajalik (vt lõik 5.2).

Eakad: Tavaliselt pole annuste kohaldamine vajalik, kuid eriline tähelepanu võib osutada vajalikuks neile, kel on soodumus madalale vererõhule (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Lapsed: Isosorbide mononitrate Vitabalans'i kasutamine lastel pole soovitatav, kuna puuduvad piisavad tõendid efektiivsuse ja ohutuse kohta.

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus isosorbiitmononitraadi (ISMN) või ravimi ükskõik millise abiaine või teiste nitraatide suhtes.

Raske hüpotensioon (süstoolne rõhk alla 90 mmHg), äge müokardi infarkt koos madala täitumisrõhuga, äge tsirkulatoorne puudulikkus (šokk, tsirkulatoorne kollaps), kardiogeenne šokk, hüpertroofiline obstruktiivne kardiomiopaatia, konstriktiivne perikardiit ja perikardiaalne tamponaad, kinnise nurga glaukoom.

Samaaegne ISMN ja fosfodiesteras-5-inhibiitorite (sildenafil, vardenafil, tadalafil) kasutamine (vt lõik 4.5).

#### 4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ägeda müokardi infarkti korral võib isosorbiitmononitraati kasutada ainult range arstliku järelevalve all, hoiduda tuleb süstoolse rõhu langusest alla 90 mmHg.

Tähelepanu tuleb pöörata patsientide ravimisele, kellel on raske aneemia, madal vererõhk või kes on hüповoleemilised, et vältida vererõhu liigset langust, eriti kui nad on vertikaalses asendis. Selliste patsientide ravi peab toimuma haiglas.

Tähelepanu tuleb pöörata patsientidele, kellel on tõusnud intrakraniaalne rõhk, ortostaatiline hüpotensioon, *cor pulmonale* ja isheemia, mitraalklapi prolaps, aordi- ja/või mitraalklapi stenoos.

On täheldatud tolerantsuse ja risttolerantsuse teket, kui kasutada püsivalt kõrgeid nitraatide annuseid (150 mg/ööpäevas). Tolerantsi teket saab vältida, kui hoida maksimaalne päevane annus alla 60 mg ööpäevas ja aeg-ajalt annuse suurust muutes.

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

Isosorbide mononitrate Vitabalans pole näidustatud akuutse ataki leevendamiseks.

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegne teiste vasodilataatorite, vererõhku alandavate ravimite, AKE inhibiitorite, beeta-blokaatorite, katsiumikanali antagonistide, diureetikumide, neuroleptikumide või tritsükliliste antidepressantide ja alkoholi kasutamine võib tugevdada Isosorbide mononitrate Vitabalans'i vererõhku langetavat toimet.

Eriti ilmneb see samaaegsel fosfodiesteras-5 inhibiitorite (näit. sildenafil, vardenafil või tadalafil) kasutamisel (vt lõik 4.3), kuna nende üheaegne manustamine võib põhjustada eluohtlikku vererõhu langust. Ajavahemik nende ravimite ning isosorbiitmononitraadi manustamise vahel peab olema vähemalt 24 tundi .

Isosorbide mononitrate Vitabalans võib tõsta dihidroergotamiini hüpertensiivset toimet suurendades viimase biosaadavust.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Loomadel läbiviidud prekliinilised uuringud pole näidanud, et isosorbiitmononitrat võiks olla kahjulik lootele. Kuna puuduvad kliinilised kogemused isosorbiitmononitraadi kasutamise kohta rasedatel ja rinnaga toitvatel naistel, siis võib Isosorbide mononitrate Vitabalans'i raseduse ja imetamise ajal kasutada vaid juhul, kui ravist saadav kasu ületab ohud lapsele.

Pole teada, kas isosorbiitmononitrat imendub rinnapiima.

#### 4.7 Toimed reaktsioonikiirusele

Isosorbiitmononitrat omab kerget või mõõdukat toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Kui tarvitada Isosorbide mononitrate Vitabalans'i vastavalt ettekirjutustele, võib ravim patsiendi reaktsioonivõimet muuta, nii et autojuhtimise või masinate käsitlemise võime võib halveneda. Seda esineb eriti ravikuuri alguses, annuse tõstmise järel, ravimi vahetamisel või alkoholi samaaegsel tarvitamisel.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Enamus kõrvaltoimeid on seotud isosorbiitmononitraadi farmakodünaamikaga ja on annusest tugevasti sõltuvad.

Väga sage ( $\geq 1/10$ ) kõrvaltoime on ravi alguses nitraatidest põhjustatud peavalu, mis tavaliselt möödub ravi jätkudes mõne päevaga.

Isosorbiitmononitraadi ravi kestel on registreeritud allnimetatud kõrvaltoimed järgnevate esinemissagedustega:

Sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ )

Harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ )

Organsüsteem	Sage	Harv
Närvisüsteemi häired	pearinglus, nõrkus	rahutus, segasusseisund, väsimus, hallutsinatsioonid
Südame häired	tahhükardia	arütmia, <i>angina pectoris</i> 'e sümptomite halvenemine, kui vererõhk on oluliselt langenud või kui veri koguneb kopsude halvastiventileeritud osadesse
Vaskulaarsed häired	hüpotensioon, naha punetus	kollaps
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		allergiline lööve, sügelus
Seedetrakti häired	iiveldus, oksendamine	kõhuvalu, kõhulahtisus, kõrvetised
Neerude ja kuseteede häired		düsuuria, pollakisuuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		impotentsus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		intrakraniaalse või intraokulaarse rõhu tõus

#### 4.9 Üleannustamine

Üleannustamise sümptomid on hüpotensioon, tahhükardia, naha punetus ja soojenemine, peavalu, palpitatsioon ja minestamine. Suured annused võivad põhjustada methemoglobineemiat. Väga suured annused võivad põhjustada intrakraniaalse rõhu tõusu, millega kaasneb segasus, tserebraalsed sümptomid ja oksendamine.

Lisaks üldistele abinõudele nagu maoloputus ja patsiendi asetamine horisontaalsesse asendisse ülestõstetud jalgadega, tuleb intensiivravi tingimustes kontrollida ja vajadusel korrigeerida elulisi näitajaid. Üleannustamise korral on soovitav kasutada meditsiinilist sütt. Dialüüs pole vajalik. Väljakujunenud hüpotensiooni ja/või šoki korral asendada vedeliku maht, erandjuhtudel võib vereringesse infundeerida dopamiini.

Epinefriini ja selle sarnaste ainete manustamine on vastunäidustatud.

Methemoglobineemia vastu on saadaval järgmised antidoodid, sõltuvalt seisundi raskusastmest:

1. Vitamiin C: 1 g suukaudsena või naatriumsoolana intravenoosselt.
2. Metüleensinine: kuni 50 ml 1%-list metüleensinise lahust intravenoosselt.
3. Toluidiinsinine: algselt 2...4 mg/kg kehakaalu kohta rangelt intravenoosselt; korrata vajadusel tunnise intervalliga 2 mg/kg kehakaalu kohta.
4. Hapnikravi, hemodialüüs, transfusioon.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Südamehaiguste korral kasutatavad vasodilataatorid, orgaanilised nitraadid,

ATC-kood: C01DA14.

ISMN'i toimemehhanism on sama, mis teistel orgaanilistel nitraatidel: vaskulaarsete silelihaste otsene lõõgastamine. ISMN lõõgastab silelihaseid ka bronhioolides, seedetraktis, sapi- ja kuseteedes ning tupes. Samuti vähendab ta vereliistakute adhesiooni ja agregatsiooni.

Nitraadid vabastavad lämmastikoksiidi (NO) veresoonte endoteelis. See aktiveerib guanülaadi tsüklaasi silelihaste rakkudes ning suurendab tsüklilise GMP moodustumist GTP-st. Nitraatide vasodilatoorne toime on tugevam endoteeli düsfunktsiooni korral, nagu näiteks ateroskleroos, diabeet ja hüperkolesteroleemia, kui lämmastikoksiidi endogeenne produktsioon on vähenenud.

Nitraadid langetavad südame hapniku tarbimist ja tööd vähendades südame eel- ja järelkoormust ning teisalt tõstavad südamelihase hapnikuga varustatust parandades koronaarset verevarustust. Toime on kõige suurem veenulites ja arterioolides ning koronaararterites. Kliinilised uuringud on näidanud, et stenokardiahoogude tõsiduse ja sageduse vähenemine on seotud antianginaalse ja antiisheemilise efektiga.

#### *Tolerants*

Pikaajalisel suurte annuste kasutamisel on täheldatud nitraatide efektiivsuse vähenemist. Tolerants kaob 24 tunni jooksul peale ravi lõpetamist. Aeg-ajalt katkestatava ravi korral pole tolerantsi väljakujunemist täheldatud.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Isosorbiitmononitrat imendub suukaudsel manustamisel seedetraktist kiiresti ja peaaegu täielikult (>95%). Maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse ligikaudu tund peale manustamist. Toit pikendab imendumist, kuid ei vähenda biosaadavust.

Isosorbiitmononitraadi seondumine plasmavalkudega pole märkimisväärne, vähem kui 5%.

Jaotusruumala on 0,6 l/kg.

Isosorbiitmononitrat metaboliseeritakse maksas peaaegu täielikult (98%) peamiselt isosorbiidi denitreeerimise teel. Osa konjugeeritakse 5-mononitrat glükuroniidiks, mis eritub uriiniga. Kõik metaboliidid on farmakoloogiliselt inaktiivsed. Ainult ligikaudu 2% elimineeritakse muutumatusa uriiniga.

Isosorbiitmononitraadi poolväärtusaeg plasmas on keskmiselt viis tundi. Totaalne kliirens on ligikaudu 130 ml/min.

Annust pole vaja kohaldada neerupuudulikkuse või maksatsirroosi korral.

Stenokardiaga patsientidel algab sooritusvõime paranemine ½...1 tundi pärast ravimi manustamist ning kestab 8...10 tundi.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Isosorbiitmononitraadi akuutne toksilisus on minimaalne. Hiirtel ja rottidel on LD<sub>50</sub> 1000 mg/kg suukaudsel manustamisel. Pikaajalistes toksilisuse uuringutes koertel (191 mg/kg/päevas suukaudselt) täheldati vähest methemoglobiini tõusu vereseerumis. Pikaajalised toksilisuse uuringud hiirte ja rottidega (900 mg/kg/päevas) ei näidanud kartsinogeensuse ohtu. Samuti ei täheldatud mõju fertiilsusele kasutades annuseid 500 mg/kg/päevas (mis on 500 korda kõrgemad inimestel kasutatavatest annustest). Kasutades annuseid 250 mg/kg/päevas ei täheldatud kahjulikku toimet reproduktiivsusele ja loote arengule, ega loote väärarengut. Ei *in vitro* ega *in vivo* katsed pole näidanud isosorbiitmononitraadi ega selle metaboliitide mutageenseid ohte.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Mikrokristalne tselluloos.

Kaltsiumvesinikfosfaatdihüdraat.

Preželatiniseerituditärklis.

Kolloidne veevaba ränidioksiid.

Magneesiumstearaat.

## **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**

Pakendis 30 või 100 tabletti plastpurgis (purk HDPE plastik ja kaas LDPE plastik).  
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Vitabalans OY  
Varastokatu 8  
13500 Hämeenlinna  
Soome

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

466205

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

04.02.2005/02.11.2009

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

2010-07-07

Ravimiametis kinnitatud novembris 2010.