

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Isangina 20 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 20 mg isosorbidimononitraattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi 20 mg:n tabletti sisältää 151,7 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen, pyöreä, kupera, jakourteinen tabletti, halkaisija 9 mm.

Tabletin voi jakaa kahteen yhtä suureen annokseen.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Koronaaritauti ja *angina pectoris* -kohtausten estohoito.

Vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA III–IV) erityisesti silloin, kun se johtuu sepelvaltimotaudista.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus ja antotapa

Tabletit niellään puolitettuina tai kokonaisina nesteen kanssa.

Annostus suunnitellaan potilaan kliinisen vasteen mukaan. Potilaalle tulee käyttää pienintä tehokasta annosta.

Yksi tabletti kahdesti tai kolmesti vuorokaudessa.

Jos potilas ottaa Isangina-tabletteja kahdesti vuorokaudessa, toinen annos on otettava 8 tunnin kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Jos potilaan annos on yksi tabletti kolmesti vuorokaudessa, varmista, että nitraattien käyttöön tulee 12 tunnin tauko 24 tunnin välein.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Saataavilla ei ole mitään näyttöä, jonka vuoksi iäkkään potilaan annostusta olisi muutettava.

Maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei yleensä tarvitse muuttaa.

Pediatriset potilaat

Isangina-tablettien turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille nitroyhdisteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Kardiogeeninen sokki (jos riittävä loppudiasistolista painetta ei voida ylläpitää sopivin menetelmin)
- Hypertrofis-obstruktiivinen kardiomyopatia
- Konstriktiivinen perikardiitti
- Sydämen tamponaatio
- Akuutti verenkiertohäiriö (sokki, kollapsi)
- Vaikea hypotensio (systolinen verenpaine alle 90 mmHg)
- Vaikea hypovolemia
- Nitraattihoidon aikana ei saa käyttää fosfodiesteriäin estäjiä (esim. sildenafiliä, tadalafilia, vardenafilia) (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)
- Nitraattihoidon aikana ei saa käyttää liukoista guanylaattisyklaasin stimulaattoria riosiguaattia (ks. kohta 4.5)
- Vaikea anemia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Isangina-tabletteja saa käyttää vain erityistä varovaisuutta noudattaen lääkärin valvonnassa, jos potilaalla on

- matala sydämen täyttöpaine (esim. akuutin sydäninfarktin yhteydessä syntyneessä vasemman kammion vajaatoiminnassa). Systolisen verenpaineen alentamista alle tason 90 mmHg on vältettävä.
- *cor pulmonale*
- aortta- ja/tai hiippaläpän ahtauma
- mitraaliprolaksi
- sairaudet, joihin liittyy kallonsisäisen paineen suureneminen (toistaiseksi kuitenkin vain suurten nitroglyseriiniannosten annon laskimoon on todettu nostavan kallonsisäistä painetta entisestään)
- aivoverenvuoto ja aivoverenkiertohäiriöt
- ortostaattinen häiriö
- hypoksemia.

Isangina-tablettien vaikutus ei ala riittävän nopeasti, jotta niistä olisi hyötyä akuutin *angina pectoris* -kohtauksen hoidossa.

Toleranssin kehittymistä (tehon heikentymistä) on kuvattu. Samoin on kuvattu ristitoleranssin kehittymistä muita nitraattityyppisiä lääkkeitä kohtaan (ts. tehon heikentymistä, kun aikaisemmin on käytetty jotakin muuta nitraattilääkettä). Tehon heikkenemisen tai menettämisen estämiseksi on vältettävä suurten annostusten jatkuvaa käyttöä.

Methemoglobinemian mahdollisuus on otettava huomioon potilailla, joilla on methemoglobiinireduktaasin puute tai poikkeava hemoglobiinin rakenne.

Isangina-tabletteja ylläpitohoitona saaville potilaille on kerrottava, että he eivät saa käyttää fosfodiesteriäin estäjiä (esim. sildenafiliä, tadalafilia, vardenafilia) sisältäviä valmisteita. Isangina-hoitoa ei saa keskeyttää fosfodiesteriäin estäjän (esim. sildenafilin, tadalafilin, vardenafilin) käytön ajaksi, koska *angina pectoris* -kohtauksen riski voi suurentua (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Hypoksemia

Varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, joilla on keuhkosairaudesta tai iskeemisestä sydämen vajaatoiminnasta johtuva hypoksemia ja ventilaatio-perfuusioepäsuhta.

Voimakkaan verisuonia laajentavan vaikutuksensa vuoksi Isangina voi lisätä perfuusiota huonosti ventiloituneilla alueilla pahentaen ventilaatio-perfuusioepäsuhtaa, mikä voi laskea entisestään valtimoveren happiosapainetta.

Alkoholin käyttöä tulee välttää Isangina-hoidon aikana, sillä se voi voimistaa Isanginan verenpainetta alentavaa vaikutusta (ks. kohta 4.5).

Hoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on avokulmaglaukooma. Silmänpainetta on seurattava tarkoin hoidon aikana.

Isangina-hoitoa ei saa aloittaa suurella annoksella etenkin, jos potilas ei ole tottunut nitraatteihin tai hänellä on verenkiertohäiriöitä. Hoidon alussa esiintyvän nitraattipäänsäryn voimakkuutta ja esiintymistiheyttä voidaan vähentää aloittamalla hoito pienin annoksin. Annos suurennetaan vähitellen halutulle tasolle.

Nitraattihoidon keskeyttäminen äkillisesti saattaa pahentaa *angina pectoris* -oireistoa, joten hoito on lopetettava vähitellen.

Valmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muut verenpainetta alentavat lääkkeet, kuten beetasalpaajat, kalsiumsalpaajat, vasodilataattorit, ACE:n estäjät, MAO-estäjät, jne. ja/tai alkoholi voivat samanaikaisesti käytettyinä voimistaa Isangina-tablettien verenpainetta alentavaa vaikutusta. Neuroleptit ja trisykliset masennuslääkkeet voivat myös vaikuttaa samoin.

Isanginan ja ACE:n estäjien tai vasodilataattoreiden yhteiskäytössä saavutettava yhteisvaikutus voi olla toivottava (ks. kohta 4.1) ellei verenpainetta alentava vaikutus ole liiallinen, jolloin on syytä harkita yhden tai molempien lääkkeiden annoksen alentamista.

Isangina-tablettien verenpainetta alentava vaikutus lisääntyy, jos samanaikaisesti käytetään fosfodiesteriinin estäjiä, kuten sildenafiliä, tadalafilia tai vardenafiliaa (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Seurauksena voi olla hengenvaarallisia kardiovaskulaarisia komplikaatioita. Siksi Isangina-hoitoa saavat potilaat eivät saa käyttää fosfodiesteriinin estäjiä (esim. sildenafiliä, tadalafilia tai vardenafiliaa).

Isosorbidimononitraattia ei saa käyttää yhdessä liukoisen guanylaattisyklaasin stimulaattorin riosiguaatin kanssa (ks. kohta 4.3), koska samanaikainen käyttö voi aiheuttaa hypotensiota.

Raportoidut tapaukset viittaavat siihen, että Isangina-tablettien samanaikainen käyttö dihydroergotamiinin kanssa voi suurentaa dihydroergotamiinin pitoisuutta veressä ja voimistaa sen vaikutusta.

Saproteriini (tetrahydrobiopterini, BH4) on typpioksidisyntetaasin kofaktori. Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä saproteriiniä sisältävää lääkevalmistetta samanaikaisesti kaikkien niiden aineiden kanssa, jotka aikaan saavat vasodilaation vaikuttamalla typpioksidin (NO) metaboliaan tai toimintaan, mukaan lukien klassiset NO-luovuttajat (kuten glyseryyliitrinitraatti (GTN), isosorbididinitraatti [ISDN], isosorbidi-5-mononitraatti [5-ISMN] ja muut).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Saatavilla ei ole tietoa isosorbidimononitraatin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen.

Raskaus

Rotilla ja kaniineilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa annetut isosorbidimononitraattiannokset aina emolle toksisiin annoksiin asti eivät vaikuttaneet haitallisesti sikiöön. Raskaana oleville naisille ei ole kuitenkaan tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia.

Koska eläimillä tehdyt tutkimukset eivät aina ennusta vastetta ihmisellä, Isangina-tabletteja saa käyttää raskauden aikana vain, jos se on selvästi välttämätöntä, ja vain lääkärin valvonnassa.

Imetys

Saatavilla olevat tiedot ovat puutteellisia eivätkä ole vakuuttavia, jotta voitaisiin arvioida lääkkeen imetyksen aikaisesta käytöstä lapselle aiheutuva vaara. Saatavilla olevien tietojen mukaan nitraatit erittyvät ihmisen rintamaitoon ja voivat aiheuttaa methemoglobinemiaa imeväisikäisille. Ihmisen rintamaitoon erittyvän isosorbidimononitraatin määrää ei ole selvitetty. Tämän vuoksi varovaisuus on tarpeen annettaessa tätä ainetta imettäville äideille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Isangina voi vaikuttaa potilaan reaktiokykyyn siinä määrin, että ajokyky tai koneiden käyttökyky heikkenee. Alkoholin samanaikainen käyttö voimistaa tätä vaikutusta.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmät haittavaikutukset johtuvat Isangina-tablettien farmakodynaamisista vaikutuksista ja ovat suhteessa käytettyyn annokseen. Nitraattipäänsärky ja osa verenkiertoelimistöön kohdistuvista haittavaikutuksista vähenevät yleensä hoidon jatkuessa.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1. Isosorbidimononitraatin käytön aikana havaitut haittavaikutukset

| MedDRA-luokituksen mukainen elinjärjestelmä | Hyvin yleinen | Yleinen | Melko harvinainen | Harvinainen | Hyvin harvinainen | Tuntematon |
|---|---------------|--|-------------------|---|-------------------|-------------|
| Veri ja imukudos | | | | Methemoglobinemia, methemoglobiini-reduktaasin puutteen tai epänormaalien hemoglobiini-rakenteen yhteydessä | | |
| Immuunijärjestelmä | | | | | | Angioedeema |
| Psyykkiset haitat | | | | Levottomuus, sekavuus, unettomuus | | |
| Hermosto | Päänsärky | Heitehuimaus (myös posturaalinen), uneliaisuus | | Pyörtyminen, kallonsisäisen paineen nousu | | |
| Silmät | | | | Näköhäiriöt | | |
| Sydän | | Takykardia | Angina | Rytmihäiriöt | | |

| | | | | | | |
|---|--|------------------------------|---|---|----------|--------------------------------------|
| | | | <i>pectoris</i> -oireiden paheneminen | | | |
| Veri- suonisto | | Ortostaattinen hypotensio | Verenkiertoso kki (tähän liittyy joskus brady- arytmiaa ja pyörtymistä) | | | Hypotensio |
| Ruoansula- tuselimistö | | | Pahoinvointi, oksentelu | Vatsakipu, ripuli, suun kuivuminen | Närästys | |
| Iho ja ihon- alainen kudos | | | Allergiset ihoreaktiot (esim. ihottuma), ohimenevä kasvojen ja kaulan punoitus | Kutina, kalpeus, hikoilun lisääntyminen | | Eksfoliatii- vinen dermatiitti |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | | | Lihassärky | | |
| Munuaiset ja virtsatiet | | | | Virtsaa- mis- vaivat, tiheä virtsaamis- tarve | | |
| Sukupuoli- elimet ja rinnat | | | | Impotenssi | | |
| Yleisoireet ja anto- paikassa todettavat haitat | | Astenia | | | | |
| Tutkimukset | | | | Silmän- sisäisen paineen nousu | | |

Orgaanisten nitraattien käytön yhteydessä on raportoitu vaikeita epänormaalien matalaan verenpaineeseen liittyviä vasteita, kuten pahoinvointia, oksentelua, levottomuutta, kalpeutta ja liiallista hikoilua.

Isangina-hoidon aikana voi esiintyä ohimenevää hypoksemiaa, koska verenvirtauksessa voi tapahtua suhteellista uudelleenjakautumista niillä alueilla, joissa keuhkorakkulatuuletus on heikentynyt. Tämä voi etenkin sepelvaltimotautipotilailla johtaa sydänlihaksen hypoksiaan.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Eläimistä saatu kokemus

Rotilla havaittiin huomattavaa kuolleisuutta oraalisella annoksella 1 965 mg/painokilo ja hiirillä oraalisella annoksella 2 581 mg/painokilo.

Kokemus ihmisellä

Oireet

- verenpaineen lasku ≤ 90 mmHg
- kalpeus
- hikoilu
- heikko pulssi
- takykardia
- posturaalinen huimaus
- päänsärky
- astenia
- heitehuimaus
- pahoinvointi
- oksentelu
- ripuli.
- Methemoglobinemiaa on raportoitu muita orgaanisia nitraatteja saavilla potilailla. Isosorbidimononitraatin biotransformaation aikana vapautuu nitriitti-ioneja, jotka voivat aiheuttaa methemoglobinemiaa ja syanoosia. Näitä seuraa takypnea, ahdistuneisuus, tajunnanmenetys ja sydänpysähdys. Ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että isosorbidimononitraatin yliannostus saattaa aiheuttaa tämän haittareaktion.
- Hyvin suuria annoksia käytettäessä kallonsisäinen paine voi kohota. Tämä voi aiheuttaa aivoihin liittyviä oireita.

Yleiset hoitotoimenpiteet

- Lopeta lääkkeen ottaminen
- Yleiset toimenpiteet, jos potilaalle ilmaantuu nitraatin käyttöön liittyvää hypotensiota
 - potilas on asetettava makuuasentoon pää alas ja jalat kohotettuina
 - lisähapen anto
 - plasmatilavuuden lisääminen (nestehoito laskimoon)
 - spesifinen sokin hoito (potilas lähetettävä tehohoitoyksikköön).

Erityiset hoitotoimenpiteet

- Verenpaineen nostaminen, jos verenpaine on hyvin matala
- Lisälääkitys noradrenaliinihydrokloridilla tai muilla vasokonstriktoreilla. Adrenaliinin käyttö tässä tilanteessa aiheuttaa todennäköisesti enemmän haittaa kuin hyötyä.
- Methemoglobinemian hoito
 - valitun methemoglobiinia pelkistävän aineen käyttö (C-vitamiini, metyleenisini tai toluidiinisini)
 - hapen anto (jos tarpeen)
 - ventilaatiohoidon aloittaminen
 - hemodialyysi (jos tarpeen)
- Elvytystoimenpiteet.

Jos potilaalle ilmaantuu hengitys- tai sydänpysähdykseen viittaavia merkkejä, aloita elvytystoimenpiteet välittömästi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Orgaaniset nitraatit, ATC-koodi: C01DA14.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Isosorbidimononitraatti relaxoi verisuonten sileää lihaskudosta, jolloin verisuonet laajenevat. Isosorbidimononitraatti relaxoi sekä ääreisvaltimoita että -laskimoita. Ääreislaskimoiden relaxoituminen edistää veren kertymistä laskimoihin ja vähentää laskimopaluuta, jolloin sydänkammioiden loppudiasistolinen paine ja tilavuus (esikuormitus) pienenevät. Isosorbidimononitraatin vaikutus valtimoihin ja suuremmilla annostuksilla pikkuvaltimoihin (arterioleihin) vähentää ison verenkierron ääreisvastusta (sydämen jälkikuormitusta). Tämä puolestaan vähentää sydämen työmäärää.

Vaikutukset sekä sydämen esi- että jälkikuormitukseen vähentävät sydämen hapenkulutusta. Lisäksi verenvirtausta voidaan isosorbidimononitraatin avulla uudelleenohjata subendokardiaalisille alueille, silloin kun sepelvaltimoverenkierto on osittain tukossa valtimonkovettumisvaurioiden vuoksi. Tämä vaikutus perustuu suurten sepelvaltimoiden selektiiviseen laajenemiseen. Nitraatit laajentavat rinnakkaisvaltimoita, mikä voi parantaa verenvirtausta ahtauman takaisessa sydänlihaksessa. Nitraatit laajentavat myös eksentrisiä ahtaumia, sillä nitraatit pystyvät kumoamaan mahdollisesti konstriktiivisia tekijöitä, jotka vaikuttavat ahtaautuneen sepelvaltimon sileän lihaskudoksen vielä jäljellä olevaan komplianssiin. Nitraateilla voidaan laukaista myös sepelvaltimospasmeja.

Nitraattien on osoitettu parantavan kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavien hemodynaamiikkaa levossa ja rasituksessa. Tässä edullisessa vaikutuksessa on mukana useita mekanismeja, mm. läppävuodon väheneminen (koska sydänkammiot laajenevat vähemmän) ja sydänlihaksen hapentarpeen väheneminen.

Sydämen hapentarvetta vähentämällä ja hapensaantia lisäämällä sydänlihaksen vaurioalue jää pienemmäksi. Siksi isosorbidimononitraatista voi olla hyötyä osalle sydäninfarktipotilaista.

Isosorbidimononitraatti vaikuttaa myös muihin elinjärjestelmiin; se mm. relaxoi keuhkoputkien, ruoansulatuselimistön sekä sappi- ja virtsateiden sileää lihaskudosta. Myös kohdun sileän lihaskudoksen relaxoitumista on ilmoitettu.

Vaikutusmekanismi

Muiden orgaanisten nitraattien tavoin isosorbidimononitraatti luovuttaa typpioksidia (NO). Typpioksidi relaxoi verisuonten sileää lihaskudosta stimuloimalla guanylaattisyklaasia, jolloin syklisen guanosinimonofosfaatin (cGMP) pitoisuus soluissa suurenee. Tämä stimuloi cGMP:stä riippuvaista proteiinkinaasia, jolloin sileiden lihassolujen eri proteiinien fosforylaatio muuttuu. Viime kädessä myosiinien kevytketju defosforyloituu ja sileän lihaskudoksen jänteys vähenee.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettu isosorbidimononitraatti imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Isangina 10 mg:n, 20 mg:n tai 40 mg:n biologinen hyötöosuus on 90–100 %. Depotvalmisteiden biologinen hyötöosuus on 80–90 % verrattuna tablettiin, josta vaikuttava aine vapautuu heti. Ruokailu ei vaikuta imeytymiseen merkittävästi.

Jakautuminen

Näennäinen jakautumistilavuus on noin 50 litraa, mikä kertoo isosorbidimononitraatin jakautuvan pääasiassa elimistön kokonaisvesitilaan.

Biotransformaatio

Isosorbidimononitraatti metaboloituu laajalti typpioksidiksi ja isosorbidiksi, joista ensimmäinen on aktiivinen ja jälkimmäinen inaktiivinen metaboliitti. Isosorbidimononitraatti ja isosorbidi erittyvät hyvin pieninä määrinä munuaisteitse.

Suurin pitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutetaan noin yhden tunnin kuluttua Isangina-valmisteeseen (10 mg, 20 mg tai 40 mg) antamisesta.

Isangina 25 mg, 50 mg ja 100 mg kapselit sisältävät pellettejä, jotka vapauttavat annoksesta 30 % heti ja 70 % hitaasti.

Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika on 4–5 tuntia.

Potilaiden ominaisuudet

Näytön perusteella terveiden tutkittavien ja kroonista stabiilia rasisusrintakipua sairastavien plasmaprofiilit ovat samankaltaiset.

Isosorbidimononitraatti voidaan poistaa elimistöstä dialyysillä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

Eri tavoin annetun isosorbidimononitraatin akuuttia toksisuutta on selvitetty hiirillä ja rotilla, ja tulosten mukaan akuutti toksisuus on vähäistä (suun kautta annossa LD_{50} noin 2 000–2 500 mg/painokilo).

Krooninen toksisuus

Pitkäaikaistoksisuutta on tutkittu 78 viikkoa rotilla ja 52 viikkoa koirilla. Ensimmäiset toksiset reaktiot ilmenivät koirilla annoksella 90 mg/painokilo ja rotilla annoksella 405 mg/painokilo. Suositusannostus ihmiselle on 20–30 mg/vrk, joten terapeuttista indeksia voidaan pitää suurena.

Lisääntymistutkimukset

Vaikutuksia hedelmällisyyteen ja lisääntymiseen on tutkittu kahdella rottasukupolvella, teratogeenisuutta on tutkittu rotilla ja kaniineilla ja peri-/postnataalisia vaikutuksia on tutkittu rotilla. Näissä tutkimuksissa käytetyt annostukset olivat yleensä suuria, ja suurin annos aiheutti emolle toksisia vaikutuksia. Isosorbidimononitraatilla ei havaittu teratogeenisiä vaikutuksia.

Mutageenisuus

Isosorbidimononitraatin mahdollista mutageenisuutta on tutkittu eri tavoin sekä *in vitro* että *in vivo* (Amesin testi, ihmisen ääreisverenkierron lymfosyytit, rotan ja hamsterin luuydin, V79-testi, sisarkromatidivaihdostesti). Koska kaikista näistä testeistä saatiin negatiivinen tulos, mutageenisuusriskiä ihmiselle pidetään pienenä.

Karsinogeenisuus

Isosorbidimononitraatilla ei osoitettu neoplastisia vaikutuksia pitkäkestoisissa toksisuustutkimuksissa rotilla ja koirilla eikä erityisessä rotille tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa (125 vk / urokset ja 138 vk / naaraat). Karsinogeenisuusriskiä ihmiselle voidaan siis pitää pienenä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti

Talkki

Kolloidinen vedetön piidioksidi

Perunatärkkelys

Mikrokiteinen selluloosa

Alumiinistearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Sisäpakkaukset: PP/PP- tai PP/Al-läpipainopakkaus.

30 ja 100 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Merus Labs Luxco II S.à.R.L.
208, Val des Bons Malades
L-2121 Luxembourg
Luxemburg

8. MYYNTILUVAN NUMERO

9321

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27.8.1986
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16.8.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.12.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Isangina 20 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 20 mg isosorbidmononitrat.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje 20 mg tablett innehåller 151,7 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

En vit, rund, konvex tablett med skåra, diameter 9 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Koronar hjärtsjukdom och profylax av *kärlkrampsattacker*.

Svår hjärtsvikt (NYHA III–IV), särskilt när denna orsakas av kranskärslsjukdom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering och administreringsätt

Tabletterna ska sväljas med vätska, antingen halverade eller hela.

Doseringen planeras i enlighet med patientens kliniska respons. Den lägsta effektiva dosen ska användas för patienten.

En tablett två eller tre gånger dagligen.

Om patienten tar Isangina-tabletter två gånger dagligen ska den andra dosen tas 8 timmar efter den första dosen. Om patientens dos är en tablett tre gånger dagligen, se till att användningen av nitrater avbryts under 12 timmar med 24-timmarsintervall.

Särskilda populationer

Äldre patienter

Det finns inga evidens som tyder på att dosjustering skulle krävas för äldre patienter.

I allmänhet krävs ingen dosjustering för patienter med lever- eller njursvikt.

Pediatrisk population

Säkerheten och effekten av Isangina-tabletter som ges till barn har ännu inte fastställts.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra nitratföreningar eller mot något av hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1.
- Kardiogen chock (om tillräckligt slutdiastoliskt tryck inte kan upprätthållas med lämpliga metoder)
- Hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati
- Konstriktiv perikardit
- Hjärttamponad
- Akut cirkulationsstörning (chock, kollaps)
- Allvarlig hypotoni (systoliskt blodtryck under 90 mmHg)
- Svår hypovolemi
- Under nitratbehandling får fosfodiesterashämmare (t.ex. sildenafil, tadalafil, vardenafil) inte användas (se avsnitt 4.4 och 4.5).
- Under nitratbehandling får den lösliga guanylatcyklasstimulatorens riociguat inte användas (se avsnitt 4.5).
- Svår anemi.

4.4 Varningar och försiktighet

Isangina-tabletter ska endast användas med särskild försiktighet och under medicinsk övervakning för patienter med

- lågt hjärtfyllningstryck (t.ex. vid insufficiens i vänster kammare till följd av en akut hjärtinfarkt). Sänkning av det systoliska blodtrycket under 90 mmHg måste undvikas.
- *hjärt-lungsjukdom*
- aortastenosen och/eller mitralisklaffstenos
- mitralisklaffprolaps
- sjukdomar associerade med ökat intrakraniellt tryck (hittills har dock endast intravenös administrering av höga doser nitroglycerin visat sig orsaka ytterligare ökning av intrakraniellt tryck)
- hjärnblödning och cerebrocirkulationsrubbingar
- ortostatisk störning
- hypoxemi.

Isangina-tabletterna börjar inte verka tillräckligt snabbt för att de ska vara användbara vid behandling av akuta *kärlkrampsattacker*.

Utveckling av tolerans (minskad effekt) har beskrivits. Korstolerans för andra läkemedel av nitrattyp (dvs. minskad effekt när ett annat nitratläkemedel har använts tidigare) har också beskrivits. För att förhindra minskad effektivitet eller förlust därav, måste kontinuerlig användning av höga doser undvikas.

Möjligheten för methemoglobinemi måste beaktas hos patienter med methemoglobinreduktasbrist eller onormal hemoglobinstruktur.

Patienter som får underhållsbehandling med Isangina-tabletter ska informeras om att de inte får använda fosfodiesterashämmare (t.ex. sildenafil, tadalafil, vardenafil).

Isanginabehandling bör inte avbrytas under behandling med en fosfodiesterashämmare (t.ex. sildenafil, tadalafil, vardenafil), eftersom risken för en *kärlkrampsattack* kan öka (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Hypoxemi.

Försiktighet bör iaktas hos patienter med hypoxemi och ventilations-/perfusionsobalans orsakad av lungsjukdom eller ischemisk hjärtsvikt.

På grund av dess potenta vasodilaterande effekt kan Isangina öka perfusionen i dåligt ventilerade områden, vilket leder till försämring av ventilations-/perfusionsobalansen och kan minska det arteriella partialtrycket av syre ytterligare.

Alkoholanvändning måste undvikas under behandling med Isangina, eftersom det kan förstärka den hypotensiva effekten av Isangina (se avsnitt 4.5).

Försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter med öppenvinkelglaukom. Det intraokulära trycket måste övervakas noggrant under behandlingen.

Isanginabehandling ska inte inledas med höga doser, särskilt om patienten inte är van vid nitrater eller har cirkulationsrubbnings. Intensiteten och frekvensen av nitrat huvudvärk som uppstår i början av behandlingen kan minskas genom att påbörja behandlingen med låga doser. Dosen bör gradvis ökas till önskad nivå.

Plötsligt avbrott i nitratbehandlingen kan förvärra symtomen på *kärlkrampsattacker*; därför bör behandlingen avbrytas gradvis.

Denna produkt innehåller laktos. Patienter med sällsynt ärftlig galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte ta detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av andra läkemedel som sänker blodtrycket, såsom betablockerare, kalciumantagonister, vasodilatorer, ACE-hämmare, MAO-hämmare etc. och/eller alkohol, kan förstärka den hypotensiva effekten av Isangina-tabletter. Neuroleptika och tricykliska antidepressiva kan också ha en liknande effekt.

Interaktionen till följd av samtidigt intag av Isangina och ACE-hämmare eller vasodilatorer kan vara önskvärd (se avsnitt 4.1), såvida inte de blodtryckssänkande effekterna är överdrivna, i vilket fall en minskad dos av en eller båda läkemedlen bör övervägas.

Den hypotensiva effekten av Isangina-tabletter ökar vid samtidig användning av fosfodiesterashämmare, såsom sildenafil, tadalafil eller vardenafil (se avsnitt 4.3 och 4.4). Det kan leda till livshotande kardiovaskulära komplikationer. Patienter som får behandling med Isangina-tabletter ska därför informeras om att de inte får använda fosfodiesterashämmare (t.ex. sildenafil, tadalafil, vardenafil).

Isosorbidmononitrat får inte användas tillsammans med den lösliga guanylatcyklasstimulatore riciguat (se avsnitt 4.3), eftersom samtidig användning kan orsaka hypotoni.

Rapporterade fall tyder på att samtidig användning av Isangina-tabletter och dihydroergotamin kan öka blodnivån av dihydroergotamin och förstärka dess effekt.

Sapropterin (tetrahydrobiopterin, BH4) är en kofaktor för kväveoxidsyntetas. Försiktighet bör iaktas vid samtidig användning av läkemedel som innehåller sapropterin med alla medel som orsakar vasodilatation genom att påverka kväveoxidmetabolismen (NO) eller verkan, inklusive klassiska NO-donatorer (som glyceryltrinitrat (GTN), isosorbiddinitrat [ISDN], isosorbid -5-mononitrat [5-ISMN] och andra).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data om effekten av isosorbidmononitrat på mänsklig fertilitet.

Graviditet

Doserna av isosorbidmononitrat som administrerades i reproduktionsstudier utförda på råttor och kaniner, upp till maternellt toxiska doser, hade inga negativa effekter på fostret. Inga tillräckliga och välkontrollerade studier har dock utförts på gravida kvinnor.

Eftersom djurstudier inte alltid förutsäger mänskligt svar, kan Isangina-tabletter endast användas under graviditet om det är absolut nödvändigt och endast under medicinsk övervakning.

Amning

Tillgängliga data är otillräckliga och inte övertygande för att kunna utvärdera risken för fostret som orsakas av användningen av detta läkemedel under amning. Baserat på tillgängliga data utsöndras nitrater i bröstmjolk och kan orsaka methemoglobinemi hos spädbarn. Mängden isosorbidmononitrat som utsöndras i bröstmjolk har inte undersökts. Därför måste försiktighet iaktas vid administrering av detta ämne till ammande mödrar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Isangina kan påverka patientens reaktionstid i sådan utsträckning att det försämrar hans förmåga att köra bil eller använda maskiner. Samtidig användning av alkohol förstärker denna effekt.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna orsakas av de farmakodynamiska effekterna av Isangina-tabletter och är proportionella mot den administrerade dosen. Nitrathuvudvärk och vissa av cirkulationsbiverkningarna avtar vanligtvis med fortsatt behandling.

Frekvensen av de negativa effekterna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), okänd (kan inte uppskattas utifrån tillgängliga data).

Tabell 1. Biverkningar observerade vid användning av isosorbidmononitrat

| MedDRA systemorganklassificering | Mycket vanligt | Vanligt | Ovanligt | Sällsynt | Mycket sällsynt | Okänt |
|--------------------------------------|----------------|---------|----------|--|-----------------|-----------|
| Störningar i blodet och lymfsystemet | | | | Methemoglobinemi i samband med methemoglobinreduktasbrist eller onormal hemoglobinstruktur | | |
| Störningar på | | | | | | Angioödem |

| MedDRA systemorganklassificering | Mycket vanligt | Vanligt | Ovanligt | Sällsynt | Mycket sällsynt | Okänt |
|--|----------------|---------------------------------|---|--|-----------------|---------------------|
| immunsystemet | | | | | | |
| Psykiatriska störningar | | | | Rastlöshet, förvirring, sömnlöshet | | |
| Störningar i nervsystemet | Huvudvärk | Yrsel (även postural), dåsighet | | Synkope, ökat intrakraniellt tryck | | |
| Ögonbesvär | | | | Synstörningar | | |
| Hjärtbesvär | | Takykardi | Försämring av kärlkrampssymtom | Arytmier | | |
| Vaskulära störningar | | Ortostatisk hypotension | Cirkulationskollaps (detta åtföljs ibland av bradyarytmi och synkope) | | | Hypotoni |
| Gastrointestinala störningar | | | Illamående, kräkningar | Buksmärtor, diarré, muntorrhet | Halsbränna | |
| Sjukdomstillstånd i hud och subkutan vävnad | | | Allergiska hudreaktioner (t.ex. utslag), övergående rodnad i ansikte och hals | Klåda, blekhet, ökad svett | | Exfoliativ dermatit |
| Muskuloskeletala och bindvävsjukdomar | | | | Muskelvärk | | |
| Njur- och urinvägsstörningar | | | | Urinvägssjukdomar, ökad urinvägsfrekvens | | |
| Sjukdomstillstånd i reproduktionssystem och bröst | | | | Impotens | | |
| Allmänna symtom och tillstånd vid administreringsstället | | Asteni | | | | |
| Utredningar | | | | Ökat intraokulärt tryck | | |

Allvarliga reaktioner associerade med onormalt lågt blodtryck har rapporterats i samband med användning av organiska nitrater, inklusive illamående, kräkningar, rastlöshet, blekhet och svettningar.

Under behandling med Isangina kan tillfällig hypoxemi uppstå på grund av relativ omfördelning av blodflödet i områden med nedsatt alveolär ventilation. Särskilt hos patienter med kranskärslsjukdom kan detta leda till myokardhypoxi.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter godkännande av läkemedlet. Det möjliggör fortsatt övervakning av nytta/risk-balansen för läkemedlet. Sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera alla misstänkta biverkningar på:

webbplats: www.fimea.fi
 Säkerhets- och utvecklingscentret för
 läkemedelsområdet Fimea
 Biverkningsregistret
 PB 55
 00034 FIMEA

4.9 Överdosing

Erfarenheter från djurförsök

Hos råttor och möss observerades markant dödlighet vid orala doser på 1 965 mg/kg kroppsvikt, respektive vid orala doser på 2 581 mg/kg kroppsvikt.

Erfarenhet av användning på människor

Symtom

- blodtrycksfall ≤ 90 mmHg
- blekhet
- svettning
- svag puls
- takykardi
- postural yrsel
- huvudvärk
- asteni
- yrsel
- illamående
- kräkningar
- diarre.
- Methemoglobinemi har rapporterats hos patienter som fått andra organiska nitrater. Nitritjoner frigörs under biotransformationen av isosorbidmononitrat; dessa kan orsaka methemoglobinemi och cyanos. Detta följs av takypné, ångest, medvetlöshet och hjärtstillestånd. Risken för överdosering av isosorbidmononitrat som orsakar denna biverkning kan inte uteslutas.
- Det intrakraniella trycket kan öka vid användning av mycket höga doser. Detta kan orsaka cerebrala symtom.

Allmänna behandlingsmetoder

- Sluta ta läkemedlet
- Allmänna procedurer om patienten utvecklar hypotoni relaterad till nitratanvändning
 - patienten måste läggas ned med sänkt huvud och höjda ben
 - administrering av extra syre
 - ökning av plasmavolymen (intravenös vätskebehandling)
 - specifik behandling av chock (patienten måste överföras till en intensivvårdsavdelning).

Speciella behandlingsmetoder

- Öka blodtrycket om det är mycket lågt
- Ytterligare mediciner med noradrenalinhydroklorid eller andra vasokonstriktorer. I denna situation orsakar användningen av adrenalin sannolikt mer skada än nytta.
- Behandling av methemoglobinemi
 - valfritt methemoglobinreducerande medel (vitamin C, metylenblått eller toluidinblått)
 - syretillförsel (efter behov)
 - initiering av ventilationsterapi
 - hemodialys (efter behov)
- Återupplivning.

Påbörja återupplivningsförsök omedelbart om patienten utvecklar tecken på andningsstillestånd eller hjärtstillestånd.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Organiska nitrater, ATC-kod: C01DA14.

Farmakodynamiska effekter

Isosorbidmononitrat slappnar av vaskulär, glatt muskelvävnad, vilket orsakar vasodilatation. Isosorbidmononitrat slappnar av både perifera artärer och vener. Avslappningen av perifera vener främjar ackumulering av blod i vener och minskar venöst återflöde, vilket leder till en minskning av ventrikulärt slutdiastoliskt tryck och volym (preload). Effekten av isosorbidmononitrat på artärerna och,

vid högre doser, på arteriolerne minskar systemiskt vaskulärt motstånd (hjärtefterbelastning). Detta minskar i sin tur hjärtats arbetsbelastning.

Effekterna på både hjärtförbelastningen och efterbelastningen minskar syreförbrukningen i hjärtat. Dessutom hjälper isosorbidmononitrat till att omdirigera blodflödet till de subendokardiala regionerna när kranskärlscirkulationen är delvis tilltäppt av arteriosklerotiska lesioner. Denna effekt beror sannolikt på en selektiv utvidgning av stora kranskärl. Nitratet vidgar kollateralartärerna, vilket kan förbättra blodflödet i det poststenotiska myokardiet. Nitratet vidgar också excentriska stenoser eftersom de kan motverka eventuella sammandragande faktorer som påverkar den resterande följsamheten av glatt muskulatur i den tilltäppta kransartären. Kranskärlspasmer kan också lindras av nitrater.

Nitratet har visat sig förbättra vilo- och träningshemodynamiken hos patienter som lider av kronisk hjärtsvikt. Flera mekanismer är involverade i denna gynnsamma effekt, inklusive minskad kläffuppstötning (på grund av minskningen av ventrikulär dilatation) och minskningen av myokardial syrebehov.

Genom att minska syrebehovet och öka syretillförseln minskas det myokardiskt skadade området. Därför kan isosorbidmononitrat vara fördelaktigt för vissa patienter med hjärtinfarkt.

Isosorbidmononitrat påverkar även andra organsystem; dessa inkluderar bland annat avslappning av glatt muskelvävnad i luftrören, mag-tarmkanalen, gallvägarna och urinvägarna. Avslappning av glatt livmodermuskelvävnad har också rapporterats.

Verkningsmekanism

Liksom alla organiska nitrater fungerar isosorbidmononitrat som en donator av kväveoxid (NO). Kväveoxid orsakar avslappning av vaskulär glatt muskelvävnad via stimulering av guanylatcyklas och den efterföljande ökningen av intracellulärt cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP) koncentration. Detta stimulerar ett cGMP-beroende proteinkinase, vilket resulterar i en förändring av fosforyleringen av olika proteiner i de glatta muskelcellerna. Detta leder så småningom till defosforylering av myosin lätta kedjor och minskning av glatt muskeltonus.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Isosorbidmononitrat absorberas snabbt och fullständigt efter oral administrering. Biotillgängligheten för Isangina 10 mg, 20 mg eller 40 mg är 90–100 %. Biotillgängligheten för depotprodukter är 80–90 % i jämförelse med tabletter, från vilka den aktiva ingrediensen frigörs omedelbart. Mat påverkar inte upptaget i nämnvärd grad.

Distribution

Den skenbara distributionsvolymen är cirka 50 liter, vilket avslöjar att isosorbidmononitrat främst fördelas i kroppens totala vattenvolym.

Biotransformation

Isosorbidmononitrat metaboliseras i stor utsträckning till kväveoxid och isosorbid, varvid den förra är en aktiv metabolit och den senare en inaktiv. Isosorbidmononitrat och isosorbid utsöndras via njurarna i mycket små mängder.

Maximal plasmakoncentration (C_{max}) uppnås cirka en timme efter administrering av Isangina-produkten (10 mg, 20 mg eller 40 mg).

Isangina 25 mg, 50 mg och 100 mg kapslar innehåller pellets, som frigör 30 % av dosen omedelbart och 70 % av dosen långsamt.

Eliminering

Eliminationshalveringstiden är 4–5 timmar.

Patientegenskaper

Baserat på bevisen är plasmaprofilerna för friska försökspersoner och patienter med kronisk, stabil kärkramp likartade.

Isosorbidmononitrat kan avlägsnas genom dialys.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet

Den akuta toxiciteten av isosorbidmononitrat administrerat via olika vägar har undersökts på möss och råttor, och enligt resultaten är dess akuta toxicitet låg (vid oral administrering är LD₅₀ cirka 2 000–2 500 mg/ kg kroppsvikt).

Kronisk toxicitet

Långtidstoxicitet har studerats i 78 veckor på råttor och i 52 veckor på hundar. De första toxiska reaktionerna inträffade vid dosen 90 mg/kg kroppsvikt hos hundar och vid dosen 405 mg/kg kroppsvikt hos råttor. Den rekommenderade dosen för människor är 20–30 mg/dag; därför kan det terapeutiska indexet anses vara högt.

Reproduktiva studier

Effekter på fertilitet och reproduktion har studerats hos två generationer råttor, teratogenicitet har studerats på råttor och kaniner, och peri-/postnatale effekter har studerats på råttor. Doserna som användes i dessa studier var vanligtvis höga och den högsta dosen orsakade maternell toxicitet. Isosorbidmononitrat visade sig inte ha några teratogena effekter.

Mutagenicitet

Den mutagena potentialen hos isosorbidmononitrat har studerats på olika sätt både *in vitro* och *in vivo* (Ames-test, humana perifera lymfocyter, benmärg från råttor och hamster, V79-test, systerkromatidutbyte analys). Eftersom alla dessa test gav negativa resultat anses risken för mutagenicitet hos människor vara låg.

Cancerframkallande egenskaper

Isosorbidmononitrat har inte visat sig ha några neoplastiska effekter i långtidstoxicitetsstudier på råttor och hundar eller i en specifik karcinogenicitetsstudie på råttor (125 veckor/hanar och 138 veckor/honor). Därför kan risken för cancerframkallande egenskaper hos människor anses vara låg.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat

Talk

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Potatisstärkelse

Mikrokristallin cellulosa

Aluminiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Omedelbara behållare: PP/PP eller PP/Al blister.

30 och 100 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Merus Labs Luxco II S.à.RL
208, Val des Bons Malades
L-2121 Luxembourg
Luxemburg

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9321

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDET

Datum för det första godkännandet: 1986-08-27

Datum för den senaste förnyelsen: 2006-08-16

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AN PRODUKTRESUMÉN

01.12.2022