

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ormox 10 mg tabletti

Ormox 20 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 10 mg tai 20 mg isosorbidimononitraattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: tabletti sisältää 57 mg (10 mg:n tabletti) tai 114 mg (20 mg:n tabletti) laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

10 mg tabletti: Valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä, kupera, jakourteeton tabletti, Ø 6 mm.

20 mg tabletti: Valkoinen tai melkein valkoinen kapselitabletti, pituus 10 mm, leveys 5 mm, jakourre molemmin puolin.

Ormox 20 mg tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Angina pectoris -kohtausten estohoito
- Vaikea sydämen vajaatoiminta.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hoito kannattaa aloittaa pienin annoksin, jolloin lääkkeen farmakodynamiikasta johtuva nitraattipäänsärky on vähäisempää. Tavallinen aloitusannos on 10 mg 1–2 kertaa vuorokaudessa. Annostusta voidaan lisätä tarpeen mukaan 2–3 päivän välein, kunnes haluttu taso on saavutettu. Annosten ajoitus määräytyy potilaan oireiden perusteella. Tavallisin ylläpitoannos on 20 mg aamulla ja iltapäivällä. Tarvittaessa voidaan ottaa 30 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai 20 mg kolme kertaa vuorokaudessa, mutta nitraattitoleranssin välttämiseksi yhden antovälin on oltava vähintään 12 tuntia. Enimmäisannos on 80 mg vuorokaudessa.

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilaalle, jolla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

Antotapa

Tabletit niellään nesteen kera. Ei sublinguaaliseen käyttöön.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille orgaanisille nitraateille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Hypovolemia
- Huomattava hypotensio (systolinen verenpaine < 90 mmHg)
- Verenkiertokollapsi, sokki
- Kardiogeeninen sokki, jollei riittävää diastolista valtimopainetta pystytä ylläpitämään esimerkiksi inotroopeilla tai vastapulsaatiolla
- Akuutti sydäninfarkti, ellei kammion matalaa täyttöpainetta ole korjattu. Oikean kammion infarktin akuuttivaihe.
- Käyttö samanaikaisesti fosfodiesteri-2-estäjien (sildenafil, vardenafili tai tadalafil) kanssa (ks. myös kohta 4.5).
- Nitraattihoidon aikana ei pidä käyttää riosiguaattia (liukoksen guanylaattisyklaasin stimulaattori) (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lääkettä tulee antaa varoen potilaalle, jolla on hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia. Varovaisuutta on noudatettava potilaalla, jonka verenpaine on matala tai joka on hypovoleeminen, sillä pienetkin annokset saattavat aiheuttaa vaikean hypotension, etenkin pystyasennossa. Tällöin hoito tulisi yleensä aloittaa sairaalassa.

Varovaisuutta on noudatettava potilaalla, jolla on aivoverenkiertohäiriöitä, taipumus ortostaattiseen hypotensioon, keuhkosydänsairaus (*cor pulmonale*) ja hypoksemia, aorta- tai mitraalistennoosi, mitraaliprolapsi, konstriktiivinen perikardiitti, sydämen tamponaatio tai kohonnut kallonsisäinen paine tai silmänpaine.

Methemoglobinemian mahdollisuus on otettava huomioon potilaalla, jolla on methemoglobiini-ireduktaasin puute tai poikkeava hemoglobiinin rakenne.

Potilaalle voi kehittyä toleranssi nitraateille, varsinkin suurehkoja annoksia käytettäessä. Toleranssin kehittyminen voidaan estää ottamalla annos oireiseen vuorokaudenaikaan ja pitämällä päivittäin n. 12 tunnin hoitotauko (ks. myös kohta 5.1).

Isosorbidi-5-mononitraattihoitoa ei tule aloittaa suurella annoksella, etenkin jos potilas ei ole totunut nitraatteihin tai hänellä on verenkiertohäiriöitä. Hoidon alussa esiintyvän nitraattipäänsäryn voimakkuutta ja esiintymistiheyttä voidaan vähentää aloittamalla hoito pienin annosin. Annos suurennetaan vähitellen halutulle hoitotasolle.

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

Ormox 10 mg ja 20 mg tabletit eivät sovi akuuttien angina pectoris -kohtausten hoitoon.

Pediatriset potilaat

Valmisteen tehosta tai turvallisuudesta lapsilla ei ole riittäviä kokemuksia.

Apuaineet

Valmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasi- tai glukosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Isorbididi-5-mononitraatti voi tehostaa verisuonia laajentavien lääkeaineiden, kalsiuminestäjien, ACE:n estäjien, beetasalpaajien, diureettien ja muiden verenpainelääkkeiden sekä fentiatsiinien ja trisyklisten masennuslääkkeiden verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Sildenafili lisää isorbididi-5-mononitraatin verenpainetta alentavaa vaikutusta (ks. myös kohta 4.3); tämä yhteisvaikutus saattaa esiintyä myös nitraattien ja tadalaafiilin tai vardanaafiilin yhteiskäytössä.

Isorbididi-5-mononitraatin käyttö yhdessä liukoisen guanylaattisyklaasin stimulaattorin, riosiguaatin, kanssa on vasta-aiheista, koska samanaikainen käyttö voi aiheuttaa hypotensiota (ks. kohta 4.3).

Alkoholin samanaikainen käyttö voi alentaa verenpainetta voimakkaasti.

Valmiste voi vahvistaa dihydroergotamiinin verenpainetta kohottavaa vaikutusta suurentamalla dihydroergotamiinin hyötyosuutta.

ACE:n estäjät, nimenomaan sulfhydryyliryhmän omaavat, voivat vähentää nitraattitoleranssin muodostumista.

Saproteriini sisältää vaikuttavana aineena tetrahydrobiopterinia (BH₄), joka on typpioksidisyntetaasin kofaktori. On suositeltavaa noudattaa varovaisuutta käytettäessä saproteriinia sisältäviä lääkkeitä samanaikaisesti typpioksidin (NO) metaboliaan tai toimintaan vaikuttavien vasodilatoivien valmisteiden kanssa. Näihin kuuluvat klassiset NO:n luovuttajat, esimerkiksi glyseryyliitrinitraatti (GTN), isorbididinitraatti (ISDN), isorbidimononitraatti sekä muut vastaavat valmisteet.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Eläinkokeissa isorbididi-5-mononitraatilla ei ole todettu teratogeenisiä vaikutuksia.

Käytön turvallisuutta raskauden tai imetyksen aikana ei ole varmistettu, joten valmistetta tulee käyttää vain, jos hoito katsotaan välttämättömäksi ja äidin hoidosta saama hyöty on suurempi kuin mahdollinen lapseen kohdistuva haitta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Hyvän hoitotasapainon vallitessa valmiste ei tietävästi heikennä suorituskykyä liikenteessä tai muissa tarkkuutta vaativissa tehtävissä. Valmisteen käyttö voi kuitenkin heikentää potilaan suorituskykyä erityisesti hoidon alussa, annosta suurennettaessa tai vaihdettaessa lääke toiseen.

4.8 Haittavaikutukset

Valtaosa haittavaikutuksista johtuu valmisteen farmakodynaamisista vaikutuksista, joiden voimakkuus on suhteessa annokseen. Nitraattipäänsärky ja osa verenkiertoelimistöön kohdistuvista haittavaikutuksista vähenevät yleensä hoidon jatkuessa. Jos verenpaine laskee liikaa tai potilaalla ilmenee ohimenevä hypoksemia verenkierron uudelleenjakautumisen vuoksi, angina pectoris saattaa vaikeutua.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: yleinen (> 1/100), melko harvinainen (< 1/100).

	Yleinen (> 1/100)	Melko harvinainen (< 1/100)
Veri ja imukudos		Methemoglobinemia methemoglobiini-reduktaasin puutteen tai epänormaalin hemoglobiinirakenteen yhteydessä
Psykkiset häiriöt		Levottomuus, sekavuus, unettomuus
Hermosto	Päänsärky, huimaus, heikkouden tunne	Pyörtyminen, kallonsisäisen paineen nousu
Silmät		Näköhäiriöt
Sydän	Takykardia	Rytmihäiriöt
Verisuonisto	Hypotensio etenkin pystyasennossa, ihon punoitus	Verenkiertokollapsi
Ruuansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu	Vatsakipu, ripuli, närästys, suun kuivuminen
Iho ja ihonalainen kudos		Allerginen ihottuma, kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihassärky
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsamisvaivat, tiheä virtsaamistarve
Sukupuolielimet ja rinnat		Impotenssi
Tutkimukset		Silmänsisäisen paineen nousu

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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

Oireet

Yliannostuksen oireita ovat hypotensio, takykardia, lämmin punoittava iho, päänsärky, palpitaatio ja pyörtyminen. Suuret annokset voivat aiheuttaa methemoglobinemiaa, johon nitriitti-ionien vaikutuksesta liittyy syanoosia, dyspneaa ja takypneaa. Hyvin suuret annokset voivat nostaa kallonsisäistä painetta ja aiheuttaa sekavuutta, neurologisia häiriöitä ja oksentelua.

Hoito

Nitraateille ei ole erityistä vastalääkettä, vaan yliannostuksen hoito on oireenmukaista. Mahahuuhtelua ennen aktiivihiilen antoa tulee harkita, jos lääkkeen ottamisesta on kulunut enintään 2 tuntia tai jos nautittu määrä on hyvin suuri. Aktiivihiilellä pyritään estämään vielä imeytymättömän lääkeaineen pääsy elimistöön.

Hypotoninen potilas asetetaan makuuasentoon ja kohotetaan alaraajoja. Vaikeasti hypotoninen potilas lisäksi nesteytetään laskimoon annettavalla fysiologisella keittosuolaliuoksella ja tarvittaessa plasmavolyymin lisääjillä. Bradykardiselle potilaalle annetaan atropiinia laskimoon ja tarvittaessa lisäksi dopamiinia tai noradrenaliinia infuusiona. Adrenaliinin käyttöä ei suositeta. Vaikean methemoglobinemian vastalääkkeeksi suositetaan 1-prosenttista metyleenisiniliuosta 0,1–0,2 ml/kg (1–2 mg/kg) laskimoon annettuna.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: sydänlääkkeet, orgaaniset nitraatit. ATC-koodi: C01DA14.

Isosorbidimononitraatin anti-iskeeminen vaikutusmekanismi on sama kuin muidenkin orgaanisten nitraattien eli se relaksoi verisuonten sileää lihaskudosta, joka on pääasiallinen vaikutuskohde. Lisäksi se relaksoi keuhkoputkien, ruuansulatuskanavan, sappi- ja virtsateiden sekä kohdun sileää lihaskudosta. Se vähentää myös verihiihtaleiden adheesiota ja aggregaatiota.

Nitraateista muodostuu verisuonten endoteelissä typpioksidia (NO). Typpioksidi kulkeutuu verisuonten sileiden lihassolujen sisään aktivoituen guanylaattisykloaasia. Tämä muuttaa guanosiinitrifosfaatin syklisteksi guanosiinimonofosfaatiksi (GMP), jonka vaikutuksesta sileä lihaskudos relaksoituu.

Nitraatit vaikuttavat myös endoteelin toimintahäiriössä, kuten ateroskleroosissa, diabeteksessa ja hyperkolesterolemiaissa, joissa verisuonten oma fysiologinen typpioksidin tuotanto on vähentynyt.

Nitraatit vähentävät sydämen työtä ja hapenkulutusta pienentämällä sekä esi- että jälkikuormitusta. Ne myös tehostavat sydänlihaksen hapensaantia lisäämällä sepelvaltimovirtausta. Vaikutus on voimakkainta laskimoissa, joiden laajentuessa veren paluu sydämeen vähenee, sydämen täyttöpaine, seinämäkuormitus ja koko pienenevät, ja sydämen hapenkulutus vähenee. Valtimopuolella vaikutus on selvän keskisuurissa valtimoissa, kuten sepelvaltimoissa. Nitraatit estävät sepelvaltimotaudissa tavallista sepelvaltimoiden supistumistaipumusta ja avaavat sepelvaltimoiden sivuhaaroja. Seinämäkuormituksen vähentyessä subendokardiaalinen verenkierto paranee. Suurempina annoksina nitraatit laajentavat myös pikkuvaltimoita, jolloin verenpaine laskee ja sydämen lyöntitiheys lisääntyy reflektorisesti normaaleilla henkilöillä. Sydämen vajaatoiminnassa perifeerinen vastus on lisääntynyt sympatikotonian ja reniini-angiotensiini-aldosteroni-järjestelmän aktivoitumista. Nitraattien aiheuttama perifeerisen vastuksen väheneminen lisää merkittävästi sydämen ejektiofraktiota, iskutilavuutta, minuuttitilavuutta ja kudospesuusta muuttamatta suuresti verenpainetta tai sydämen lyöntitiheyttä. Ellei esikuormitus eli sydämen täyttöpaine alene liikaa, suorituskyky paranee ja keuhkolaskimopaineen aleneminen vähentää hengenahdistusta.

Suuria annoksia käytettäessä kehittyy nitraattitoleranssi, jolloin nitraattien vaikutus heikkenee. Toleranssin syntyminen riippuu annoksesta: pienemmällä annoksella toleranssi kehittyy valtimopuolella ja suuremmilla laskimopuolella. Toleranssi kehittyy nopeasti 12–24 tunnin kuluessa yksilöllisesti. Se ilmenee lähes aina isosorbidimononitraatin annostuksella 50 mg x 3, mutta ei juurikaan annostuksella 20 mg x 2. Nitraattitoleranssin kehittyminen voidaan estää ottamalla annos oireiseen vuorokaudenaikaan.

Sydämen vajaatoimintapotilailla käytetyt annokset ovat suurempia kuin angina pectoris -potilailla, koska toleranssin kehittyminen kapasitanssisuonissa on vähäisempää kuin muissa suonissa. Tärkeää on kuitenkin, että sydämen täyttöpaine ei laske liikaa ja että sepelvaltimoiden ahtopaine pysyy riittävänä. Vaikean vajaatoiminnan hoito tulisi aloittaa mieluiten sairaalassa. Keskivaikeassa ja vaikeassa sydämen vajaatoiminnassa nitraattien on osoitettu myös parantavan potilaan ennustetta, silloin kun nitraatteja on käytetty yhdessä hydraalatsiinin kanssa.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu isosorbidimononitraatti imeytyy ohutsuolesta nopeasti, ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin tunnin kuluttua. Ensikierron metaboliaa ei ole, joten biologinen

hyötyosuus on lähes 100 %. Ruoka hidastaa imeytymistä mutta ei vähennä hyötyosuutta. Isosorbidimononitraatin sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä, alle 5 %.

Jakautuminen

Jakautumistilavuus on 0,6 l/kg, mikä vastaa elimistön veden jakautumistilavuutta.

Biotransformaatio

Isosorbidimononitraatti metaboloituu maksassa lähes täydellisesti. Pääosa denitroituu isosorbidiksi. Muut metaboliitit ovat 5-mononitraattiglukuronidi ja sorbitoli, ja kaikki metaboliitit ovat farmakologisesti inaktiivisia.

Eliminaatio

Isosorbidimononitraatista erittyy munuaisten kautta noin 20 % glukuronidina ja 30 % isosorbidina. Kokonaispuhdistuma on noin 115–120 ml/min. Noin 2 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Eliminaation puoliintumisaika on noin 5 tuntia. Annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoiminta- tai maksakirroosipotilaille.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Kinetiikka on annoksesta riippumatonta sekä kerta-annoksen että jatkuvan annon aikana.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Angina pectoris -potilailla isosorbidimononitraatin rasituksen sietoa parantava vaikutus alkaa ½–1 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta ja kestää 8–10 tuntia. Vaikutukset verenkiertoon ja niistä johtuvat haittavaikutukset, kuten päänsärky, ovat suhteessa annokseen ja siten myös plasman pitoisuuksiin. Ikä ja maksan tai munuaisten vajaatoiminta eivät vaikuta merkittävästi isosorbidimononitraatin kinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta ja teratogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Povidoni
Selluloosa, mikrokiteinen
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Pidä tölkki tiiviisti suljettuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

HDPE-tölkki, HDPE-kierrekorkki; 30 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

10 mg tabletti: 14388
20 mg tabletti: 14387

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.11.1999
Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 13.10.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.8.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ormox 10 mg tablett

Ormox 20 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 10 mg eller 20 mg isosorbidmononitrat.

Hjälpämne med känd effekt: tablettens innehåller 57 mg (10 mg tablett) eller 114 mg (20 mg tablett) laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

10 mg tablett: Vit eller nästan vit, rund, konvex tablett utan brytskåra, Ø 6 mm.

20 mg tablett: Vit eller nästan vit kapseltablett, längd 10 mm, bredd 5 mm, brytskåra på båda sidorna.

Ormox 20 mg tablettens kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Profylaktisk behandling av *angina pectoris*-attacker
- Svår hjärtsvikt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Behandlingen ska inledas med små doser, varvid nitrathuvudvärken som orsakas av läkemedlets farmakodynamik är lindrigare. Vanlig startdos är 10 mg 1–2 gånger per dygn. Dosen kan höjas enligt behov med 2–3 dagars mellanrum, tills den önskade nivån uppnåtts. Dosernas tidpunkt bestäms i enlighet med patientens symptom. Den vanligaste underhållsdosen är 20 mg på morgonen och eftermiddagen. Vid behov kan man ta 30 mg två gånger per dygn eller 20 mg tre gånger per dygn, men för att undvika nitrattolerans ska ett doseringsintervall vara minst 12 timmar. Den maximala dosen är 80 mg per dygn.

Doseringen behöver inte justeras för patienter med lever- eller njursvikt.

Administreringsätt

Tabletterna sväljs med vätska. Inte för sublinguallt bruk.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra organiska nitrater eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Hypovolemi
- Signifikant hypotension (systoliskt blodtryck < 90 mmHg)
- Cirkulationskollaps, chock
- Kardiogen chock, om inte tillräckligt diastoliskt artärtryck kan upprätthållas med t.ex. inotroper eller kontrapulsation
- Akut hjärtinfarkt, om inte kamrarnas låga fyllnadstryck har korrigerats. Akut skede av högerkammerinfarkt.
- Samtidig användning med fosfodiesterashämmare (sildenafil, vardenafil eller tadalafil) (se även avsnitt 4.5).
- Riosiguat (stimulator av lösligt guanylatcyklas) ska inte användas under nitratbehandling (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Läkemedlet ska administreras med försiktighet till patienter med hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati. Försiktighet ska iaktas hos patienter med lågt blodtryck eller hypovolemi, eftersom även små doser kan orsaka svår hypotension, särskilt i upprätt ställning. I detta fall bör behandlingen vanligtvis inledas på sjukhus.

Försiktighet ska iaktas hos patienter med hjärncirkulationsstörningar, en benägenhet för ortostatisk hypotension, lunghjärta (*cor pulmonale*) och hypoxemi, aorta- eller mitralstenos, mitralprolaps, konstriktiv perikardit, prekardiell tamponad eller förhöjt intrakraniellt tryck eller ögontryck.

Eventuell methemoglobinemi ska beaktas hos patienter med methemoglobinreduktasbrist eller avvikande hemoglobinstruktur.

Patienterna kan utveckla en tolerans för nitrater, särskilt vid användning av relativt höga doser. Toleransutvecklingen kan hämmas genom att ta en dos under en symptomatisk tid på dygnet och hålla en ca 12 timmars behandlingspaus dagligen (se även avsnitt 5.1).

Isosorbid-5-mononitratbehandling ska inte inledas med hög dos, särskilt om patienten inte är van vid nitrater eller har cirkulationsstörningar. Styrkan och frekvensen av nitrathuvudvärken som uppträder i början av behandlingen kan lindras genom att inleda behandlingen med låga doser. Dosen höjs gradvis till den önskade behandlingsnivån.

Plötsligt avbrytande av nitratbehandling kan förvärra *angina pectoris*-symptom, och därför ska behandlingen avslutas gradvis.

Ormox 10 mg och 20 mg tabletter lämpar sig inte för behandling av akuta *angina pectoris*-attacker.

Pediatrisk population

Tillräcklig erfarenhet av preparatets effekt eller säkerhet hos barn saknas.

Hjälpämnen

Preparatet innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Isosorbid-5-mononitrat kan förstärka den blodtryckssänkande effekten av blodkärlsutvidgande läkemedel, kalsiumhämmare, ACE-hämmare, betablockerare, diuretika och andra blodtryckssänkande medel samt fentiaziner och tricykliska antidepressiva.

Sildenafil ökar den blodtryckssänkande effekten av isosorbid-5-mononitrat (se även avsnitt 4.3); denna interaktion kan också uppträda vid samtidigt bruk av nitrater och tadalafil eller vardanafil.

Samtidig användning av isosorbid-5-mononitrat tillsammans med löslig guanylatecyklasstimulator, riosiguat, är kontraindicerat, eftersom samtidigt bruk kan orsaka hypotension (se avsnitt 4.3).

Samtidigt bruk av alkohol kan orsaka kraftig blodtryckssänkning.

Preparatet kan förstärka den blodtryckshöjande effekten av dihydroergotamin genom att öka biotillgängligheten av dihydroergotamin.

ACE-hämmare, uttryckligen med sulfhydrylgrupp, kan minska på utvecklingen av nitrattolerans.

Sapropterin innehåller tetrahydrobiopterin (BH₄), en kofaktor av kväveoxidsyntetas, som aktiv substans. Det rekommenderas att försiktighet iaktas vid samtidig användning av läkemedel som innehåller sapropterin med vasodilaterande preparat som påverkar metabolismen eller funktionen av kväveoxid (NO). Dessa innefattar klassiska frigörare av kväveoxid, t.ex. glyceryltrinitrat (GTN), isosorbiddinitrat (ISDN), isosorbidmononitrat och andra liknande preparat.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

I djurförsök har inga teratogena effekter av isosorbid-5-mononitrat konstaterats.

Säkerheten av användningen under graviditet eller amning har inte bekräftats, och därför ska preparatet användas endast om behandlingen anses nödvändig och behandlingens nytta för modern är större än den eventuella risken för barnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid god terapeutisk balans påverkar preparatet förmodligen inte prestationsförmågan i trafiken eller andra uppgifter som kräver noggrannhet. Användning av preparatet kan ändå försvaga patientens prestationsförmåga, särskilt i början av behandlingen, vid dosökningar eller vid byte av läkemedel.

4.8 Biverkningar

Majoriteten av biverkningarna beror på de farmakodynamiska effekterna av preparatet, och deras styrka är i proportion till dosen. Nitrat huvudvärk och en del av biverkningarna som riktar sig mot blodcirkulationssystemet minskar vanligtvis vid fortsatt behandling. *Angina pectoris* kan försvåras om blodtrycket sjunker för mycket eller om det uppträder hypoxemi hos patienten på grund av omfördelningen av blodcirkulationen.

Biverkningarnas frekvensklasser definieras enligt följande: vanliga (> 1/100), mindre vanliga (< 1/100).

	Vanliga (> 1/100)	Mindre vanliga (< 1/100)
Blodet och lymfsystemet		Methemoglobinemi i samband med methemoglobinreduktasbrist eller avvikande hemoglobinstruktur
Psykiska störningar		Rastlöshet, förvirring, sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, yrsel, svaghetskänsla	Svimning, ökning av intrakraniellt tryck
Ögon		Synrubbningar
Hjärtat	Takykardi	Arytmier
Blodkärl	Hypotension, särskilt i upprätt ställning, rodnad	Cirkulationskollaps
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar	Magsmärtor, diarré, halsbränna, muntorrhet
Hud och subkutan vävnad		Allergiska hudutslag, klåda
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelsmärtor
Njurar och urinvägar		Dysuri, pollakisuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Impotens
Undersökningar		Ökning av ögontryck

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symptom

Symptom på överdosering är hypotension, takykardi, varm och rodnande hud, huvudvärk, palpitation och svimning. Höga doser kan orsaka methemoglobinemi, som är förknippad med relaterad cyanos, dyspné och takypné på grund av nitritjoneffekten. Väldigt höga doser kan öka det intrakraniella trycket och orsaka förvirring, neurologiska störningar och kräkningar.

Behandling

Det finns ingen specifik antidot mot nitrater, och behandlingen av en överdosering är symptomatisk. Magsköljning ska övervägas före administrering av aktivt kol, om det är högst 2 timmar sedan läkemedelsintaget eller om den intagna mängden är väldigt stor. Med aktivt kol strävar man efter att hämma absorptionen av icke-absorberat läkemedel.

En hypoton patient placeras i liggande ställning, och patientens nedre extremiteter lyfts upp. En patient med svår hypotoni rehydreras dessutom med en intravenös, fysiologisk koksaltlösning och vid behov med plasmaexpander. En patient med bradykardi ges intravenöst atropin, och därtill dopamin- eller noradrenalininfusion vid behov. Användning av adrenalin rekommenderas inte. Som antidot mot svår methemoglobinemi rekommenderas intravenös administrering av 0,1–0,2 ml/kg (1–2 mg/kg) 1-procentig metylenblå lösning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel vid hjärtsjukdomar, organiska nitrater. ATC-kod: C01DA14.

Den antiischemiska verkningsmekanismen av isosorbidmononitrat är densamma som för andra organiska nitrater, d.v.s. den slappnar av glatt muskelvävnad i blodkärlen, som är det huvudsakliga verkningsmålet. Dessutom slappnar den av glatt muskelvävnad i luftrören, matsmältningskanalen, gall- och urinvägarna samt livmodern. Den minskar också på adhesionen och aggregationen av trombocyter.

Nitraterna omvandlas till kväveoxid (NO) i blodkärlens endotel. Kväveoxid transporteras in i blodkärlens glatta muskelceller och aktiverar guanylatcyklas. Detta omvandlar guanosintrifosfat till cykliskt guanosinmonofosfat (GMP), vars effekt får glatt muskelvävnad att slappna av.

Nitrater verkar också i endotelstörningar, såsom ateroskleros, diabetes och hyperkolesterolemi, där blodkärlens egna fysiologiska kväveoxidproduktion har minskat.

Nitrater minskar på hjärtats arbete och syreförbrukning genom att minska på både ventrikulär preload och afterload. De främjar också hjärtmuskeln syreupptag genom att öka kranskärlsflödet. Effekten är som starkast i venerna – när venerna utvidgas, minskar blodets tillbakaflöde till hjärtat, och hjärtats fyllnadstryck, belastningen i dess väggar, dess storlek, och dess syreförbrukning minskar. På artärsidan är effekten mest uppenbar i medelstora artärer, såsom kransartärerna. Nitrater hämmar den allmänna sammandragningsbenägenheten av kransartärerna vid kranskärlssjukdom, och öppnar deras förgreningar. När väggbelastningen minskar, förbättras den subendrokardiella blodcirkulationen. Högre doser av nitrater utvidgar också arteriolerna, varvid blodtrycket sjunker och hjärtats slagfrekvens ökar reflektoriskt hos normala personer. Det perifera motståndet är förhöjt vid hjärtsvikt efter aktivering av sympatikoton och renin-angiotensin-aldosteron-systemet. Det minskade perifera motståndet som nitraterna orsakar ökar betydligt hjärtats ejectionsfraktion, slagvolym, minutvolym och vävnadsperfusion utan att ha en stor effekt på blodtrycket eller hjärtats slagfrekvens. Om preload, d.v.s. hjärtats fyllnadstryck, inte sjunker för mycket, förbättras prestationsförmågan och sänkningen i lungvenstrycket minskar andnöden.

Vid användning av höga doser utvecklas nitrattolerans, varvid nitraternas effekt försvagas.

Utvecklingen av tolerans är dosberoende: med lägre doser utvecklas tolerans på artärsidan och med högre doser på vensidan. Toleransen utvecklas snabbt på 12–24 timmar individuellt. Den uppträder nästan alltid med en dosering av isosorbidmononitrat på 50 mg x 3, men knappt alls med en dosering på 20 mg x 2. Utvecklingen av nitrattolerans kan hämmas genom att ta dosen under en symptomatisk tid på dygnet.

Doser som används hos hjärtsviktspatienter är högre än doser som används hos *angina pectoris*-patienter, eftersom utvecklingen av tolerans sker i mindre utsträckning i kapasitanskärnen än i andra ådror. Det är ändå viktigt att hjärtats fyllnadstryck inte sjunker för mycket och att kranskärlernas tryck förblir adekvat. Behandlingen av svår hjärtsvikt ska helst inledas på sjukhus. Nitrater har också påvisats förbättra patientens prognos vid medelsvår och svår hjärtsvikt när de använts tillsammans med hydralazin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Oral isosorbidmononitrat absorberas snabbt från tunntarmen, och den maximala plasmakoncentrationen uppnås på ca en timme. Ingen förstapassagemetabolism sker, så biotillgängligheten är nästan 100 %. Föda fördröjer absorptionen men minskar inte biotillgängligheten. Bundenheten av isosorbidmononitrat till plasmans proteiner är låg, under 5 %.

Distribution

Distributionsvolymen är 0,6 l/kg, vilket motsvarar distributionsvolymen av kroppens vatten.

Metabolism

Isosorbidmononitrat metaboliseras nästan fullständigt i levern. Den huvudsakliga delen denitreras till isosorbid. Andra metaboliter är 5-mononitratglukuronid och sorbitol, och alla metaboliter är farmakologiskt inaktiva.

Eliminering

Isosorbidmononitrat utsöndras som ca 20 % glukuronid och 30 % isosorbid via njurarna. Total clearance är ca 115–120 ml/min, och ca 2 % av dosen utsöndras oförändrad i urinen. Elimineringens halveringstid är ca 5 timmar. Dosen behöver inte ändras hos patienter med njursvikt eller levercirros.

Linjäritet/icke-linjäritet

Kinetiken är oberoende av dosen både efter engångsdos och under kontinuerlig administrering.

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

Effekten av isosorbidmononitrat som förbättrar ansträngningstoleransen hos *angina pectoris*-patienter börjar $\frac{1}{2}$ –1 timme efter intagen dos och varar 8–10 timmar. Effekterna på blodcirkulationen och relaterade biverkningar, såsom huvudvärk, är i relation till dosen och därmed även plasmakoncentrationerna. Ålder och lever- eller njursvikt påverkar inte betydligt kinetiken av isosorbidmononitrat.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och teratogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Povidon
Cellulosa, mikrokristallin
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Tillslut burken väl.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burk, HDPE-skruvlock; 30 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg tablett: 14388

20 mg tablett: 14387

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29.11.1999

Datum för den senaste förnyelsen: 13.10.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.8.2020