

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, jakouurre 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 organisille 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 kammioiden matalaa täyttöpainetta ole korjattu. Oikean kammion infarktin akuuttivaihe.
- Käyttö samanaikaisesti fosfodiesteriaasin estäjiä (sildenafil, vardenafili tai tadalafil) kanssa (ks. myös kohta 4.5).
- Nitraattihoidon aikana ei pidä käyttää riosiguaattia (liukoisen 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, aortta- tai mitraalistennoosi, mitraaliprolapsi, konstriktiivinen perikardiitti, sydämen tamponaatio tai kohonnut kallonsisäinen paine tai silmänpaine.

Methemoglobinemian mahdollisuus on otettava huomioon potilaalla, jolla on methemoglobiinireduktaasin puute tai poikkeava hemoglobiinirakenne.

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 tottunut nitraatteihin tai hänellä on verenkiertohäiriöitä. Hoidon alussa esiintyvän nitraattipäänsäryn voimakkuutta ja esiintymistiheyttä voidaan vähentää aloittamalla hoito pienin annoksin. 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.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Sildenafil lisää isosorbidi-5-mononitraatin verenpainetta alentavaa vaikutusta (ks. myös kohta 4.3);

tämä yhteisvaikutus saattaa esiintyä myös nitraattien ja talalafiilin tai vardanafiilin yhteiskäytössä.

Isosorbidi-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 tetrahydrobiopteriniä (BH4), joka on typpioksidisyntetaasin kofaktori. On suositeltavaa noudattaa varovaisuutta käytettäessä saproteriiniä sisältäviä lääkkeitä samanaikaisesti typpioksidin (NO) metaboliaan tai toimintaan vaikuttavien vasodilatoivien valmisteiden kanssa. Näihin kuuluvat klassiset NO:n luovuttajat, esimerkiksi glyseryylnitratatti (GTN), isosorbidinitratatti (ISDN), isosorbidimononitratatti sekä muut vastaavat valmisteet.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Eläinkokeissa isosorbidi-5-mononitratilla 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 koneiden käyttökykyyn

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 epänormaalien hemoglobiinirakenteen yhteydessä
Psyykkiset 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 kudος		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-haitta-tasapainon 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 pyörtäminen. 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 aktiivihiielen antoa tulee harkita, jos lääkkeen ottamisesta on kulunut enintään 2 tuntia tai jos nautittu määrä on hyvin suuri. Aktiivihiiellä 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 plasmavolyymiin 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: 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 verihäiriöiden adheesiota ja aggregaatiota.

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

Nitraatit vaikuttavat myös endoteelin toimintahäiriössä, kuten ateroskleroosissa, diabeteksessa ja hyperkolesterolemiaa, 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 pikkualtimoita, jolloin verenpaine laskee ja sydämen lyöntitiheys lisääntyy reflektorisesti normaaleilla henkilöillä. Sydämen vajaatoiminnassa perifeerinen vastus on lisääntynyt sympatikotonian ja reniini-angiotensiini-aldosteroni-järjestelmän aktivoitumisen vuoksi. Nitraattien aiheuttama perifeerisen vastuksen väheneminen lisää merkittävästi sydämen ejektiofraktiota, iskutilavuutta, minuuttitulavuutta ja kudospertuusiota muuttamatta suuresti verenpainetta tai sydämen lyöntitiheyttä. Ellei esikuormitus eli sydämen täyttöpaine alene liikaa, suorituskyky paranee ja keuhkolaskimopaineen aleneminen vähentää hengenahdistusta.

Suuria annoksia käytettäessä kehittyä nitraattitoleranssi, jolloin nitraattien vaikutus heikkenee. Toleranssin syntyminen riippuu annoksesta: pienemmällä annoksella toleranssi kehittyä valtimopuolella ja suuremmalla laskimopuolella. Toleranssi kehittyä 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 imeytyä 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, geenitoksisuutta, 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

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
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

30.4.2018