

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Isosorbide mononitrate Vitabalans 10 mg tabletit  
Isosorbide mononitrate Vitabalans 20 mg tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

10 mg: 1 tabletti sisältää isosorbidi-5-mononitraattia 10 mg.  
20 mg: 1 tabletti sisältää isosorbidi-5-mononitraattia 20 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

10 mg: Valkoinen, pyöreä, kupera tabletti, jonka halkaisija on 7 mm.  
20 mg: Valkoinen, pyöreä, kupera, jakourteellinen tabletti, jonka halkaisija on 9 mm.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Angina pectoris -kohtausten estohoito. Vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka III-IV) erityisesti silloin kun se johtuu sepelvaltimotaudista (katso kohta 5.1). Sydäninsuffiensienssin hoito tulisi yleensä aloittaa sairaalassa.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Tabletit on tarkoitettu nieltäväksi vesilasillisen kera eikä sublinguaaliseen hoitoon. Hoito tulee aloittaa pienin annoksin, jotta haittavaikutusten (päänsärky ja huimaus) esiintyminen saadaan minimoitua. Tavallisin aloitusannos on 10 mg 1-2 kertaa vuorokaudessa. Annostusta voidaan suurentaa 2-3 vuorokauden välein halutulle tasolle, joka on tavallisimmin 20 mg 2 kertaa vuorokaudessa aamulla ja iltapäivällä. Tarvittaessa lääkettä voidaan annostella myös 3 kertaa vuorokaudessa, mutta nitraattitoleranssin välttämiseksi yhden annosvälin on oltava vähintään 12 tuntia. Maksimiannos on 80 mg vuorokaudessa. Lääkevaikutus tulisi kohdistaa sellaisiin aikoihin, jolloin angina pectoris -kohtauksia tavallisimmin ilmenee.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys orgaanisille nitraateille tai valmisteiden apuaineille.  
Hypovolemia. Huomattava hypotensio (systolinen verenpaine < 90 mmHg). Akuutti sydäninfarkti tai akuutti sydäninsuffiensienssi, joihin liittyy kammioiden matala täyttöpaine. Verenkiertokollapsi. Kardiogeeninen sokki. Obstruktiivinen kardiomyopatia. Aorttaläppä- tai mitraaliläppästenosi.  
Oikean kammion infarktin akuutti vaihe.  
Sildenafilin, tadalafiilin ja vardenafiilin käyttö, katso kohta 4.5.

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Isosorbidi-5-mononitraattia voi antaa akuutissa sydäninfarktissa vain jatkuvan tarkkailun alaisuudessa; systolisen verenpaineen ei pidä antaa laskea alle 90 mmHg.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on matala verenpaine tai jotka ovat hypovoleemisia, jotta verenpaine ei laske liikaa varsinkin pystyasennossa. Näiden potilaiden hoito tulisi aloittaa sairaalassa.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on aivoverenkiertohäiriöitä, kohonnut kallonsisäinen paine, ortostaattinen hypotonia, cor pulmonale ja hypoksemia, mitraaliprolapsi, konstriktiivinen perikardiitti, sydämen tamponaatio, tai glaukooma.

Korkeilla annoksilla (150 mg/kg) todettu nitraattitoleranssin kehittyminen voidaan välttää pitämällä vuorokauden enimmäisannoksena 60 mg.

Lopetettaessa pitkäaikaista nitraattihoitoa annostus tulee purkaa asteittain.

Methemoglobinemia on mahdollinen henkilöillä, joilla on methemoglobiinireduktaasin puute tai epänormaali hemoglobiinin rakenne.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Sildenafili, tadalafil ja vardenafiili voivat voimistaa isosorbidi-5-mononitraatin hypotensiivistä vaikutusta hengenvaarallisesti, joten näiden lääkeaineiden ja Isosorbide mononitrate Vitabalans tablettien annostelun välillä pitää olla vähintään 24 tuntia.

Isosorbidi-5-mononitraatin käyttö yhdessä verenpainelääkkeiden, neuroleptien ja trisyklisten antidepressanttien kanssa saattaa tehostaa niiden hypotensiivistä vaikutusta.

Alkoholin käyttö yhdessä Isosorbide mononitrate Vitabalans tablettien kanssa voi aiheuttaa voimakkaan hypotonian ja pyörtymisen.

Isosorbidi-5-mononitraatti voi vahvistaa dihydroergotamiinien verenpainetta kohottavaa vaikutusta lisäämällä sen hyötyosuutta. ACE-estäjät, etenkin kaptopriili, vähentävät nitraattitoleranssin kehittymistä.

#### **4.6 Raskaus ja imetys**

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

Lääkkeen käytöstä raskauden tai imetyksen aikana ei ole riittäviä, hyvin kontrolloituja tutkimuksia ihmisillä. Rottaemoille toksisilla annoksilla on havaittu sikiötoksisuutta.

Isosorbidi-5-mononitraatin erittymistä äidinmaitoon ei tunneta.

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 lapsen kohdistuva haitta.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Potilaan reagoinnin lääkevaikutukselle tulee olla tiedossa ennen ajoneuvolla ajoa. Hoitoa aloitettaessa ja annosta suurennettaessa valmisteen käyttö voi heikentää suorituskykyä liikenteessä. Hyvän hoitotasapainon vallitessa valmisteen ei tiedetä vaikuttavan ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Valtaosa sivuvaikutuksista johtuu valmisteen farmakodynaamisista vaikutuksista, joiden voimakkuus

on suhteessa annokseen.

*Hyvin yleiset:  $\geq 1/10$*

*Yleiset:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$*

*Melko harvinaiset:  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$*

*Harvinaiset:  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$*

*Hyvin harvinaiset:  $< 1/10\ 000$  mukaan lukien yksittäiset raportit*

	Yleiset	Melko harvinaiset
Hermosto	Huimaus, heikotus	Levottomuus, sekavuus, unettomuus, näköhäiriöt
Verisuonisto	Hypotensio, takykardia, ihon punotus	Kollapsi, rytmihäiriö, angina pectoriksen vaikeutuminen verenpaineen laskiessa liiallisesti tai verenkierron uudelleenjakautumisen aiheuttaessa ohimenevän hypoksemian
Iho ja ihonalainen kudokset		Allerginen ihottuma, kutina
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu	Vatsakipu, ripuli, närästys
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsaamisvaikeudet, tihentynyt virtsaamisen tarve
Sukupuolielimet ja rinnat		Impotenssi
Muut		Kallon tai silmän sisäisen paineen nousu

## 4.9 Yliannostus

Oireet:

Yliannostuksen oireita ovat hypotensio, takykardia, lämmin punoittava iho, päänsärky, palpitaatio ja pyörtyminen. Suuret annokset voivat aiheuttaa methemoglobinemiaa. Hyvin suuret annokset voivat kohottaa kallonsisäistä painetta aiheuttaen sekavuutta, neurologisia häiriöitä ja oksentelua.

Hoito:

Nitraateille ei ole olemassa spesifistä antidootia vaan hoito on oireenmukaista. Dialyysistä ei ole hyötyä. Yliannostuksen hoitona suositetaan lääkehiilen antoa estämään vielä imeytymättömän lääkeaineen pääsy elimistöön.

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Iskeemisen sydäntaudin lääke / Organiset nitraatit

ATC-koodi: C01DA14

Isosorbidi-5-mononitraatin (ISMN) vaikutusmekanismi on sama kuin muidenkin orgaanisten nitraattien: verisuonten sileän lihaksen relaksaatio. ISMN relaksoi myös keuhkoputkien, ruoansulatuskanavan, sappi- ja virtsateiden sekä kohdun sileää lihasta. Lisäksi se vähentää verihituleiden adheesiota ja aggregaatiota.

Nitraateista nuodostuu verisuonten endoteelissa typpioksidia (NO). Se aktivoi sileissä lihassoluissa guanylaattisyklaasin, jolloin syklisen GMP:n muodostuminen GTP:stä lisääntyy. Nitraattien vasodilatoiva vaikutus on voimakkainta endoteelin dysfunktiossa, kuten ateroskleroosissa, diabeteksessä ja hyperkolesterolemiassa, koska verisuonten oma typpioksidin tuotanto on vähentynyt. Nitraatit vähentävät sydämen hapenkulutusta ja työtä vähentämällä sekä esi- että jälkikuormitusta ja toisaalta lisäävät sydänlihaksen hapensaantia lisäämällä sepelvaltimovirtausta. Vaikutus on voimakkainta laskimoissa ja keskisuurissa valtimoissa kuten sepelvaltimoissa. Anti-iskeeminen ja antianginaalinen vaikutus on todettu kliinisissä tutkimuksissa angina pectoris -kohtausten määrän ja vaikeusasteen alenemisena.

Suurempina annoksina nitraatit laajentavat myös arterioleja, jolloin verenpaine laskee ja syketaajuus lisääntyy reflektorisesti. Sydämen vajaatoiminnassa nitraattien aiheuttaman perifeerisen vastuksen väheneminen lisää merkittävästi sydämen ejektiofraktiota, isku- ja minuuttivolyymiä sekä kudospesuusiota. Ellei sydämen täyttöpaine alene liikaa, suorituskyky paranee, ja keuhkolaskimopaineen aleneminen vähentää hengenahdistusta.

ISMN:n on osoitettu lievittävän oireita kohtalaisessa tai vaikeassa kongestiivisessä sydämen vajaatoiminnassa (NYHA III-IV), kun muilla lääkkeillä (diureetit, ACE-estäjät ja sydänglykosidit) vaste on riittämätön. ISMN sopii käytettäväksi vajaatoiminnassa erityisesti silloin, kun potilaalla on lisäksi sepelvaltimotaudin oireita.

Suuria annoksia käytettäessä kehittyy nitraattitoleranssi, eli nitraattien vaikutus heikkenee. Toleranssi voi kehittyä nopeasti 12 - 24 tunnin kuluessa. Se ilmaantuu hyvin todennäköisesti ISMN-annoksella 50 mg x 3, mutta tuskin koskaan annoksella 20 mg x 2. Nitraattitoleranssin kehittyminen voidaan estää jaksottamalla annostus oireiseen vuorokauden aikaan.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Isosorbidi-5-mononitraatti imeytyy oraalisesti annettuna nopeasti ja lähes täydellisesti (>95 %) mahasuolikanavasta. Toisin kuin muilta orgaanisilta nitraateilta, isosorbidi-5-mononitraatilta puuttuu ensikierron metabolia. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin tunnin kuluttua. Ruoka hidastaa imeytymistä, mutta ei vähennä hyötyosuutta.

Isosorbidi-5-mononitraatin sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä, alle 5 %.

Jakautumistilavuus on 0,6 l/kg.

Isosorbidi-5-mononitraatti metaboloituu maksassa lähes täydellisesti (98 %). Suurin osa denitroituu isosorbidiksi, osa konjugoituu 5-mononitraatti-glukuronidiksi, joka erittyy virtsaan. Kaikki metaboliitit ovat farmakologisesti inaktiiveja.

ISMN:n eliminaation puoliintumisaika plasmassa on keskimäärin 5 tuntia. Kokonaispuhdistuma on 130 ml/min.

Annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoiminnassa eikä maksakirroosipotilailla.

Angina pectoris-potilailla isosorbidi-5-mononitraatin rasituksen sietoa parantava vaikutus alkaa ½-1 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta ja kestää 8-10 tuntia.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lääkkeen turvallisuutta, toksisuutta, toistuvien annosten toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisyyttä ja lisääntymistoksisuutta selvitettävissä eläinkokeissa saatujen tulosten perusteella ei ole odotettavissa erityisiä riskejä ihmisille.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

esigelatinoitu maissitärkkelys,  
magnesiumstearaatti,  
mikrokiteinen selluloosa,  
kalsiumvetyfosfaattidihydraatti,

vedetön kolloidinen piidioksidi.

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

5 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita..

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

30 ja 100 tablettia tablettipurkissa (purkki HD-PE muovia ja suljin LD-PE muovia)

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisohjeita.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Vitalalans Oy, Varastokatu 8, 13500 Hämeenlinna

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

Isosorbide mononitrate Vitalalans 10 mg tabletit: 18898

Isosorbide mononitrate Vitalalans 20 mg tabletit: 18899

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.9.2004/2.8.2010

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.8.2010