

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ismexin 20 mg tabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää isosorbidi-5-mononitraattia 20 mg

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 66 mg  
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valmisteen kuvaus:

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on jakoura. Merkintä ”M 2”, halkaisija 7 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Angina pectoris-kohtausten ennaltaehkäisy ja pitkäaikaishoito. Akuutin ja kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoito muun lääkityksen lisänä.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Sydämen vajaatoiminnan hoito aloitetaan sairaalolosuhteissa.

Annostus on yksilöllinen. Sivuvaikutusten (päänsärky ja pyörtyminen) välttämiseksi hoito on aloitettava pienillä annoksilla ja annosta lisättävä asteittain tarpeelliselle tasolle. Tavallinen annos on 10 - 40 mg kahdesti vuorokaudessa 8 tunnin välein aamulla ja iltapäivällä (tai illalla ja aamulla), jolloin annosten väliin jää riittävä nitraattitauko. Suositeltu enimmäisannos on 80 mg/vrk.

##### Antotapa

Tabletit niellään kokonaisina ruokailun jälkeen pienen vesimäärän kera. Pitkäaikaishoito on syytä lopettaa annostusta asteittain pienentämällä. Ei sublinguaaliseen käyttöön.

#### 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys isosorbidimononitraatille, orgaanisille nitraateille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Huomattavan matala verenpaine (systolinen paine alle 90 mmHg)
- Akuutti sydäninfarkti, sydäninsuffiensi, johon liittyy alhainen täyttöpaine.
- Hypovolemia.
- Akuutti verenkiertosokki (verenkierron romahtaminen), kardiogeeninen sokki.
- Hypertrofinen, obstruktiivinen kardiomyopatia, aorttaläppä- tai mitraaliläppästenosi ja Cor pulmonale. Fosfodiesteri-tyyppi 5:n estäjiä (sildenafil, vardenafiili, tadalafil) ja nitraatteja ei saa käyttää samanaikaisesti, koska ne voimistavat nitraattien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

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

Isosorbidi-5-mononitraatti ei sovellu akuutin rintakipukohtauksen hoitoon vaan siihen on käytettävä nopeampivaikutteista valmistetta.

Pitkäaikaiskäyttöön liittyvissä tutkimuksissa on osoitettu, että korkeilla annoksilla (150 mg/vrk) todettua toleranssinkehittymistä ei esiinny, mikäli suositeltua enimmäisannosta (80 mg/vrk) ei ylitetä.

Isosorbidi-5-mononitraatti saattaa vaikuttaa reaktiokykyyn myös noudatettaessa ohjeen mukaista annostusta ja erityisesti yhteisvaikutuksessa alkoholin kanssa.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on vaikea aivoverisuonten kalkkeuma tai vaikea hypotensio, sekä nautittaessa samanaikaisesti muita verenpainetta alentavia tai verisuonia laajentavia lääkkeitä, koska verenpainetta alentava vaikutus voi voimistua. Glaukoomapotilailla on otettava huomioon silmänpaineen kohoamisen mahdollisuus.

Varovaisuutta on noudatettava myös potilailla joilla on aivoverenkiertohäiriöitä, ortostaattinen hypotensio, kohonnut kallonsisäinen paine, cor pulmonale ja hypoksemia, mitraaliläpän prolapsi, konstriktiivinen perikardiitti, sydämen tamponaatio tai vaikea anemia

Methemoglobinemia on mahdollinen henkilöillä joilla on methemoglobiiniireduktaasin puute tai epänormaali hemoglobiinin rakenne.

Potilailla saattaa ilmetä riippuvuudesta johtuvia "rebound"-vaikutuksena ilmeneviä oireita pitkäaikaista ja suuriannoksista hoitoa äkillisesti lopetettaessa. Tämän vuoksi pitkäaikainen käyttö on syytä lopettaa asteittain annostusta pienentämällä.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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

Verenpainetta alentavien lääkeaineiden (esim. beetasalpaajat, kalsiumkanavan salpaajat, verisuonia laajentavat lääkkeet) ja/tai alkoholin samanaikainen käyttö saattaa voimistaa isosorbidi-5-mononitraatin hypotensiivistä vaikutusta. Tätä saattaa ilmetä myös trisyklisten antidepressanttien ja neuroleptien samanaikaisen käytön yhteydessä.

Verenpainetta alentava vaikutus voimistuu erityisesti isosorbidi-5-mononitraatin ja fosfodiesteriäsi tyyppi 5 estäjien (sildenafilfiili, vardenafiili, tadalafiili) samanaikaisen käytön yhteydessä ja nitraatteja ei saa käyttää samanaikaisesti näiden lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.3).

Isosorbidi-5-mononitraatti saattaa lisätä dihydroergotamiinin plasmapitoisuutta ja sen hypertensiivistä vaikutusta.

Kun glyseryyliitrinitraattia käytetään samanaikaisesti pitkävaikutteisten nitraattivalmisteiden kanssa, on huomioitava, että glyseryyliitrinitraatin vaikutuksille voi kehittyä toleranssi.

On olemassa näyttöä, että systeemiset nitraatit saattavat heikentää hepariinin veren hyytymistä estävää vaikutusta. Siksi on suositeltavaa seurata antikoagulaatiivista vaikutusta hoidon alussa ja toistuvasti hoidon aikana, kun hepariinia ja systeemisiä nitraatteja käytetään samanaikaisesti.

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

## Raskaus

Isosorbidi-5-mononitraatin raskauden aikaisen käytön turvallisuutta ihmisellä ei tunneta riittävästi. Haitallisia vaikutuksia ei ole raportoitu, mutta isosorbidi-5-mononitraatin käyttöä tulisi kuitenkin välttää erityisesti raskauden ensimmäisen kolmanneksen ja imetyksen aikana. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu haitallisia vaikutuksia sikiöön.

## Imetys

Isosorbidi-5-mononitraatin erittymisestä rintamaitoon ei ole tietoa.

Isosorbidi-5-mononitraattia saa käyttää raskauden ja imetyksen aikana vain jos mahdollinen hyöty on suurempi kuin hoitoon liittyvät riskit.

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

Ohjeen mukainen annostus saattaa vaikuttaa reaktiokykyyn mahdollisen verenpaineen alenemisen vuoksi siinä määrin, että liikenteessä sekä koneiden ja laitteiden käytössä voi ilmetä vaikeuksia. Alkoholin nauttiminen voimistaa vaikutusta reaktiokykyyn.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Hoidon alussa saattaa esiintyä päänsärkyä (ns. nitraattipäänsärky), joka tavallisesti häviää muutaman päivän kuluessa hoitoa jatkettaessa. Tavallisilla annoksilla sen esiintymisen todennäköisyys on n. 20 %. Muita yleisiä sivuvaikutuksia ovat pahoinvointi sekä vasodilatoivasta vaikutuksesta johtuva reflektorinen takykardia, hypotensio, väsymys ja heikotuksen tunne. Harvinaisempina sivuvaikutuksina on todettu huimausta ja lääkeaineihottumaa.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen	≥1/10
Yleinen:	≥1/100, <1/10
Melko harvinainen:	≥1/1000 ja <1/100
Harvinainen:	≥1/10 000 ja <1/1000
Hyvin harvinainen:	<1/10 000
Tuntematon:	koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

### *Hermosto*

Yleiset:	päänsärky (häviää yleensä asteittain käytön jatkuessa), huimaus, heikotus
Melko harvinaiset:	levottomuus, sekavuus, unettomuus, näköhäiriöt

### *Sydän*

Yleiset:	takykardia
----------	------------

### *Verisuonisto*

Yleiset:	hypotensio etenkin pystyasennossa, ihon punoitus
Melko harvinaiset:	kollapsi, rytmihäiriöt, <i>angina pectoriksen</i> vaikeutuminen verenpaineen laskiessa liiallisesti, ohimenevä hypoksemia verenkierron uudelleenjakautumisen seurauksena

Hypotensiota, jonka oireina voi esiintyä huimauksen ja heikotuksen tunnetta, ja johon voi liittyä voimakkaassa hypotensiossa pahoinvointia, on raportoitu. Nämä oireet helpottavat yleensä hoidon jatkuessa. Kollapsia (johon voi joskus liittyä bradyarytmiaa ja pyörtymistä) saattaa esiintyä.

### *Ruoansulatuselimistö*

Yleiset:	pahoinvointi, oksentelu
Melko harvinaiset:	vatsakipu, ripuli, närästys

### *Iho ja ihonalainen kudokset*

Harvinaiset: allerginen ihottuma, kutina  
Hyvin harvinaiset: eksfoliatiivinen dermatiitti

### *Munuaiset ja virtsatiet*

Melko harvinaiset: virtsaamisvaivat, tihentynyt virtsaamistarve

### *Sukupuolielimet ja rinnat*

Melko harvinaiset: impotenssi

### *Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*

Melko harvinaiset: kallon tai silmän sisäisen paineen nousu

Lääketoleranssia saattaa kehittyä.

Huom: Isosorbidi-5-mononitraatin annostelu saattaa aiheuttaa ohimenevää hypoksemiaa. Tämä johtuu verenvirtauksen uudelleen jakautumisesta ja siihen liittyvästä heikosti hapetettujen keuhkojen osien suhteellisen verenvirtauksen kasvusta. Seurauksena voi olla sydänlihaksen iskemia sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla.

### 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](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
FI-00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostuksen seurauksena saattaa esiintyä päänsärkyä, punastumista, pahoinvointia, oksentelua, hikoilua, vaikeaa hypotensiota, reflektorista takykardiaa, huimausta ja uneliaisuutta/pyötymistä. Hyvin suurilla annoksilla methemoglobinemian esiintyminen on myös mahdollista.

Yliannostuksen hoitona suositetaan välitöntä vatsanhuuhtelua sekä elintärkeitä toimintoja ylläpitävää hoitoa. Methemoglobinemian yhteydessä on annettava askorbiinihappoa, tioniiniliuosta taikka metyleenisäenä laskimonsisäisesti sekä tarvittaessa hapetusrespiraattorin avulla.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Angina pectoris-lääkkeet, ATC-koodi: C01DA14

Isosorbidi-5-mononitraatin vaikutus perustuu typpioksidin tuottamiseen ja edelleen guanylaattisyklaasin aktivoinnista aiheutuvaan sileän lihaksiston relaksaatioon. Guanylaattisyklaasi voimistaa syklistä guanosiinimonofosfaatin (cGMP) membraanisidonnaisen fosfokinaasin välityksellä sileiden lihasten eräiden proteiinien fosforyloitumista ja siten aktivoitumista. Tästä aktivoitumisesta seuraava solunsisäisen kalsiumionipitoisuuden lasku johtaa sileän lihaksiston relaksaatioon ja kaikkien verisuonten, voimakkaimmin kuitenkin laskimoiden, vasodilataatioon. Vasodilataatiosta johtuva laskimoiden kapasiteetin kasvu vähentää

sydämeen palaavan laskimoveren määrää, minkä seurauksena vasemman kammion loppudistolinen paine (esikuormitus) kevenee. Lievän valtimodilataation vaikutuksesta myös työskentelyvastus vähenee ja sydämen pumppauskyky lisääntyy (alentunut jälkikuormitus). Isosorbidi-5-mononitraatin aiheuttama anti-iskeeminen ja antianginaalinen vaikutus on todettu kliinisissä kokeissa *angina pectoris* -kohtausten määrän ja vaikeusasteen alenemisena. Isosorbidi-5-mononitraatti voi myös parantaa sydänglykosidi- ja diurettihoidon lisänä hemodynaamista tilannetta kroonisessa sydäninsuffiensiassa.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Terapeuttisella annosalueella isosorbidi-5-mononitraatin farmakokinetiikka on lineaarista ja yksilölliset vaihtelut ovat hyvin vähäisiä.

### *Imeytyminen*

Isosorbidi-5-mononitraatti imeytyy oraalisesti annettuna nopeasti ja lähes täydellisesti maha-suolikanavasta. Toisin kuin muilla orgaanisilla nitraateilla isosorbidi-5-mononitraatilta puuttuu ensikierron metabolia. Samanaikainen ruoan nauttiminen alentaa merkittävästi huippupitoisuuksia plasmassa vaikuttamatta kuitenkaan biologiseen hyväksikäytettävyyteen, mikä pysyy lähes 100 %:na.

### *Jakautuminen*

Isosorbidi-5-mononitraatti ei sitoudu plasmaproteiineihin ja sen jakaantumistilavuus 48,5 l vastaa lähes koko elimistön nestemäärää. Enimmäispitoisuus plasmassa 40 mg oraalisen kerta-annoksen jälkeen on n. 950 ng/ml ja se saavutetaan n. 1/2 tunnissa.

### *Eliminaatio*

Eliminaation puoliintumisaika on n. 4,4 tuntia. Isosorbidi-5-mononitraatti metaboloituu muihin orgaanisiin nitraatteihin verrattuna suhteellisen hitaasti. Inaktiivisina metaboliitteina muodostuu isosorbidia ja isosorbidi-5-mononitraatin glukuronidia. Molemmat ovat osoitettavissa lähtöaineen ohella plasmassa ja ne muodostavat myös pääeliminaatiotuotteet virtsassa.

Sydän-, maksa- ja munuaissairauksien ei ole todettu aiheuttavan kliinisesti relevantteja muutoksia isosorbidi-5-mononitraatin farmakokinetiikassa.

Beetasalpaajien samanaikaisella käytöllä ei ole todettu vaikutusta isosorbidi-5-mononitraatin farmakokinetiikkaan.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Isosorbidi-5-mononitraatin akuutti oraalinen toksisuus on hyvin alhainen. Kroonisissa toksisuustutkimuksissa on korkeimmilla annoksilla todettu hematologisia ja verenkuvan biokemiallisia muutoksia, ensisijaisesti methemoglobiinipitoisuuden nousua. Methemoglobiinin muodostuminen on ekvimolaarisilla isosorbidi-5-mononitraattipitoisuuksilla kuitenkin vain n. kymmenesosa isosorbidinitraatilla havaituista arvoista.

Pitkäaikaiskäyttöön liittyvissä tutkimuksissa on osoitettu, että korkeilla annoksilla (150 mg/vrk) todettua toleranssinkehittymistä ei esiinny, mikäli suositeltua enimmäisannosta (80 mg/vrk) ei ylitetä.

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

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti

Maissitärkkelys  
Kopovidoni  
Vedetön kolloidinen piidioksidi  
Magnesiumstearaatti

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

5 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

30 ja 100 tabl. PVC/alumiini-läpipainopakkaus

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Ei erityisohjeita.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, 89079 Ulm, Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

10921

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17.2.1993  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22.9.2009

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

16.4.2015