

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Isosorbidmononitrat Accord 20 mg Tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller isosorbidmononitrat 20 mg.
Hjälpämnen med känd effekt: 5 mg laktosmonohydrat per tablett.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Vit till gulvit, rund, platt, avfasad kant, ej dragerad tablett, med präglingen 'AS' på ena sidan och brytskåra på den andra sidan. Tabletten kan delas i två lika stora delar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Profylaktisk behandling av angina pectoris.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna

Normaldosering är 1 tablett Isosorbidmononitrat Accord 20 mg, som ska tas asymmetriskt 2 till 3 gånger dagligen (för att erhålla perioder med låg nitrathalt). Om det kliniska svaret inte är tillräckligt, kan dosen ökas till 2 tabletter Isosorbidmononitrat 20 mg, 2 till 3 gånger dagligen.

Dosen kan ökas till 120 mg dagligen.

Doseringsschemat ska utformas enligt patients kliniska svar.

Den lägsta verksamma dosen ska användas.

Hos patienter som tar isosorbidmononitrat två gånger dagligen ska den andra dosen tas 8 timmar efter den första. Om dosen är en tablett tre gånger dagligen ska varje tablett tas med 6 timmars mellanrum.

Detta ger en nitratfri period på 6–8 timmar.

Maximal dos är 6 tabletter Isosorbidmononitrat Accord 20 mg per dag.

För att undvika biverkningar i början av behandlingen bör man börja behandlingen med lägsta möjliga dos och sedan stegvis öka dosen tills önskad dos nås.

För att undvika toleransutveckling, rekommenderas att dosen är så låg som möjligt och att ett tillräckligt långt nitratfritt intervall åstadkommes för att undvika toleransutveckling (första dosen på morgonen och sista dosen på eftermiddagen t.ex. kl. 8 och kl. 15).

Behandlingens längd bedöms av behandlande läkare.

Som med andra nitrater, bör inte behandling med isosorbidmononitrat avslutas tvärt. Både dos och dosfrekvens bör nedtitreras gradvis (se sektion 4.4).

Äldre

Det finns inga uppgifter som tyder på att det föreligger behov av dosjustering hos äldre.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av isosorbidmononitrat hos barn har ännu inte fastställts.

Peroral administrering

Administreringssätt

Tabletterna ska sväljas hela och tas efter måltider. De ska inte tuggas och ska tas, tillsammans med en liten mängd vätska.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot isosorbidmononitrat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

.

Isosorbidmononitrat ska inte användas till patienter med akut hjärtinfarkt med lågt kardiellt flöde, akut cirkulationssvikt (chock, vaskulär kollaps), eller hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati (HOCM), konstriktiv perikardit, lågt kardiellt återflöde, aorta/mitralisstenos och sjukdomar med förhöjt intrakraniellt tryck t.ex. på grund av skalltrauma och även hjärnblödning.

Isosorbidmononitrat ska inte användas till patienter med svår anemi, svår hypotension, trångvinkelglaukom eller hypovolemi.

Fosfodiesteras typ-5 hämmare(t.ex. sildenafil, tadalafil och vardenafil) har visats förstärka de hypotensiva effekterna av nitrater, och samtidig behandling med nitrater är därför kontraindicerad (se sektion 4.5)

4.4 Varningar och försiktighet

Isosorbidmononitrat kan ge postural hypotension och synkope hos vissa patienter. Allvarlig postural hypotension med yrsel observeras ofta efter intag av alkohol. Kärldilatation kan framkalla blodstockning i venerna med minskat kardiellt återflöde, hypotension och reflektorisk takykardi. Av detta skäl ska perorala nitrater inte användas av patienter som är känsliga för effekterna av lågt blodtryck, såsom vid hypotension, chock, vaskulär kollaps eller uttalad cerebrovaskulär sjukdom, uttalad anemi eller hypothyroidism. Isosorbidmononitrat bör användas med försiktighet till patienter som nyligen haft en hjärtinfarkt, lågt fyllnadstryck t.ex. vid akut hjärtinfektion, nedsatt vänsterkammarmarkfunktion (vänsterkammarsvikt) eller ortostatism. Ett systoliskt blodtryck under 90 mmHg ska undvikas.

Isosorbidmononitrat bör också användas med försiktighet till patienter som lider av hypotermi, undernäring och allvarlig lever eller njursjukdom. Perorala nitrater ska användas med försiktighet till patienter med sekundär angina eller med hyperdynamiska (onormalt ökad blodvolym i cirkulationssystemet) tillstånd.

Symtom på vaskulär kollaps kan inträffa efter första dosen, speciellt hos patienter med labil cirkulation.

Hypotension inducerat av nitrater kan åtföljas av paradoxal bradykardi och förvärrad angina.

Eftersom orala nitrater ger venös dilatation ska de inte användas till patienter med förhöjt intrakraniellt tryck. (Med hög dos i.v. administrering av Glyceroltrinitrat har en ytterligare förhöjning i tryck observerats).

Isosorbidmononitrattabletter innehåller laktos och därför bör patienter med de sällsynta ärftliga sjukdomarna galaktosintolerans, lapp-laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption inte ta detta läkemedel.

Vid akut angina-attack, ska en sublingual behandling såsom GTN-spray eller tablett användas istället för isosorbidmononitrat. Tillslaget av isosorbidmononitrat sker inte tillräckligt snabbt för att lämpa sig för behandling av en akut angina-attack.

Utveckling av tolerans och krosstolerans mot andra nitrater har beskrivits. Administrering av höga doser under lång tid ska undvikas. Den lägsta effektiva dosen ska användas.

Som med andra nitrater, bör inte behandling med isosorbidmononitrat avslutas tvärt. Både dos och dosfrekvens bör nedtitreras gradvis. (Se avsnitt 4.2).

Hos patienter med förkortad tid för tarmpassage kan en minskad frisättning av den aktiva ingrediensen inträffa.

Patienter som står på underhållsbehandling med isosorbidmononitrat ska informeras om att de inte ska använda fosfodiesterashämmare (t.ex. sildenafil, tadalafil, vardenafil).

Behandling med isosorbidmononitrat ska inte avbrytas för intag av fosfodiesterashämmare (t.ex. sildenafil, tadalafil, vardenafil), eftersom detta medför en ökad risk för en angina pectoris-attack (se avsnitt 4.3 och 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Den blodtryckssänkande effekten av isosorbidmononitrat ökar när det används samtidigt med fosfodiesteras-type 5 hämmare, som används vid erektil dysfunktion. Detta kan leda till livshotande kardiovaskulära komplikationer. Patienter som behandlas med isosorbidmononitrat får inte använda fosfodiesteras-type 5 hämmare (t.ex. sildenafil, tadalafil, vardenafil) (avsnitt 4.3).

Samtidig behandling med blodtryckssänkande läkemedel som betablockerare, kalciumkanalhämmare, vasodilaterare (bl.a. neuroleptika och tricykliska antidepressiva), alprostadil, aldesleukin, antihypertensiva medel, vätskedrivande medel, angiotensin II-receptorantagonister m.m. och/eller alkohol kan förstärka den blodtryckssänkande effekten av isosorbidmononitrat. Detsamma kan inträffa med neuroleptika och tricykliska antidepressiva (avsnitt 4.3).

Rapporter tyder på att samtidig användning av isosorbidmononitrat ökar halten dihydroergotamin i blodet samt förstärker den hypertensiva effekten.

Sapropterin (tetrahydrobiopterin) (BH₄) är en kofaktor för kväveoxidsyntetas. Försiktighet rekommenderas vid samtidig användning av sapropterinbaserade läkemedel med medel som orsakar vasodilation genom påverkan på metabolism eller verkan av kväveoxider (NO), bland annat klassiska NO-givare (t.ex. glyceryltrinitrat (GTN) isosorbiddinitrat (ISDN), isosorbid 5-mononitrat (5-ISMN) med flera.)

Det finns ingen känd interaktion med mat.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning:

Graviditet.

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av isosorbidmononitrat i gravida kvinnor. Djurstudier är ofullständiga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter. Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av läkemedlets isosorbidmononitrat under graviditet.

Amning

Det finns uppgifter som visar att nitrater utsöndras i bröstmjölks och kan orsaka methemoglobinemi hos spädbarn. Det är okänt om isosorbidmononitrat utsöndras i bröstmjölks, men viss utsöndring är trolig. Effekterna av denna exponering av det ammade barnet är okänd. Som en särskild försiktighetsåtgärd, ska amning avbrytas under behandling med isosorbidmononitrat.

Fertilitet

Djurstudier tyder inte på någon effekt av behandlingen av isosorbidmononitrat hos manlig eller kvinnlig fertilitet. Uppgifter på människa saknas.

Isosorbidmononitrat ska därför endast användas vid graviditet och amning om läkaren bedömer att nyttan överväger riskerna.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Isosorbidmononitrat kan tillfälligtvis orsaka blodtrycksfall, vilket kan orsaka yrsel. Yrsel, trötthet eller dimsyn kan utvecklas vid behandlingsstarten eller dosökning. Om detta gäller dig ska du inte köra eller hantera maskiner. Effekten kan förstärkas av alkohol.

4.8 Biverkningar

Flertalet biverkningar är farmakologiskt medierade och är dosberoende. Huvudvärk uppträder hos ca. 25% av patienterna I början av behandlingen och hänför sig till preparatets vasodilaterande effekt; Huvudvärken försvinner vanligen inom någon vecka. Hypotension (med yrsel och illamående) har rapporterats, men försvinner vid fortsatt behandling.

Biverkningsfrekvensen definieras som:

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 ($< 1/10,000$),

Ej känt (kan inte uppskattas med tillgängliga data)

System Organ Klass	Frekvens	Biverkning
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Yrsel (även yrsel posturalt), sömnighet
	Sällsynta	Svimning
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	Vanliga	Svaghetskänsla
Blodkärl	Vanliga	Ortostatisk hypotension, hypotension
	Mindre vanliga	Cirkulationssvikt med förvärrande av anginasymtom (ibland tillsammans med bradyarytmi och svimning); Övergående hypoxemi med myokardiell hypoxi hos patienter med kranskärslsjukdom.
Hjärta:	Vanliga	Takykardi
	Mindre vanliga	Förvärrad angina pectoris
	Ej känt	Paroxysmal bradykardi
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Illamående, kräkningar, diarré
	Mycket sällsynta	Dyspepsi*
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Allergisk hudreaktion (t.ex. utslag, klåda), hudrodnad
	Ej känt	Exfoliativ dermatit, rodnad, allergiska hudreaktioner**

* Sannolikt på grund av nitratinducerad relaxation av magmun

** Ibland allvarlig

För att undvika huvudvärk kan behandlingen börja med 30 mg under de första 2-4 dagarna och sedan gradvis upptitrera dosen tills önskad effekt fås. Blodtrycksfall kan leda till reflektorisk takykardi, yrsel och svimning.

Svåra hypotensiva symtom har rapporterats vid behandling med organiska nitrater och inkluderar illamående, kräkningar, rastlöshet, blekhet och överdriven svettning.

Under behandling med isosorbidmononitrat kan tillfällig hypoxemi inträffa på grund av relativ redistribution av blodflödet till hypoventilerade alveolära områden. Detta kan leda till nedsatt syresättning av hjärtat, särskilt hos patienter med kranskärslsjukdom.

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 via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Djurstudier

Vid försök på råttor och möss observerades signifikant dödlighet vid orala doser på 1 965 mg/kg och 2 581 mg/kg.

Erfarenhet från människa

Kännetecken och symptom:

- Huvudvärk
- Hypotension (blodtryckssänkning ≤ 90 mmHg)
- Blekhet
- Illamående
- Kräkningar
- Svettning
- Svag puls
- Takykardi
- Yrsel vid uppresning
- Svaghet
- Yrsel
- Ångest
- Varm och röd hud
- Dimsyn
- Svimning
- Diarré.

Ökat intrakraniellt tryck med förvirring och neurologiska symtom kan inträffa i mindre vanliga fall. I mycket höga doser kan det intrakraniella trycket öka, vilket kan leda till cerebrala symtom.

Methemoglobinemi (cyanos, hypoxemi, agitation, andnöd, kramper, hjärtarytmi, cirkulatorisk svikt, ökat intrakraniellt tryck) är sällsynt.

Methemoglobinemi har rapporterats hos patienter som behandlats med organiska nitrater. Vid biotransformation av nitrat frigörs joner vilket kan orsaka methemoglobinemi och cyanos med efterföljande takypné, ångest, medvetandeförlust och hjärtstillestånd. Det kan inte uteslutas att en överdos av isosorbidmononitrat kan medföra denna biverkning.

Behandling

Följande behandlingar är enbart riktlinjer och ska bedömas av av behandlande läkare.

Allmän procedur:

- Avsluta behandling med isosorbidmononitrat.
- Överväg absorptionsreducerande terapi (administrering av aktivt kol) och vid fall av misstänkt allvarlig förgiftning överväg magpumpning (om möjligt inom en timme efter intag).
- Allmän procedur vid nitrat-relaterat blodtrycksfall:
 - Placera patienten i viloläge med benen högt och huvudet lågt.
 - Ge syrgas.
 - Öka plasmavolymen (vätska intravenöst).
 - Särskild behandling vid chock (patienten ska läggas in på akutavdelning).

Särskild procedur:

- Öka blodtrycket om blodtrycket är mycket lågt.
- Behandla methemoglobinemi.
- Valfri reduktionsbehandling med C-vitamin, metylenblått eller toluidinblått.
- Ge syrgas (vid behov).
- Tillsätt artificiell ventilering.
- Hemodialys (vid behov).
- Upplivningsåtgärder.

Vid fall av kvarstående hypotension

- Administrering av norepinefrin HCl eller dopamin.

Behandling av methemoglobinemi

- Administrering av motgift:
 - metylenblått: upp till 50 ml 1% lösning i.v.;
 - vitamin C: 1 g p.o. eller som natriumsalt i.v.;
 - toluidinblått: börja med 2 - 4 mg/kg kroppsvikt i.v.; om det behövs upprepa flera gånger med ett uppehåll på en timme med 2 mg/kg kroppsvikt.
- Om det behövs, ge mun-mot-mun metoden.

- Vid fall av refraktär methemoglobinemi (metHEB > 70%) överväg hemodialys, transfusion.

Vid signaler på stopp av andning eller cirkulation, börja upplivning genast.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: KÄRLVIDGANDE MEDEL VID HJÄRTSJUKDOMAR; Organiska nitrater
ATC kod: C01DA14

Liksom andra hjärtaktiva nitrater är isosorbidmononitrat en organisk nitrat som är en vasodilaterare. Den ger ett minskat slutdiastoliskt tryck i vänster och höger kammare som är av större omfattning än minskningen av det systemiska arteriella trycket, vilket innebär att hjärtats afterload och, framför allt, dess preload minskar. Detta preparat är en depottablett av isosorbidmononitrat, vilket är en aktiv metabolit av isosorbiddinitrat. Nitroföreningar ger en dosberoende relaxation av glatt muskulatur. Den terapeutiska effekten är beroende av dosen och den individuella känsligheten.

Isosorbidmononitrat ökar syresättningen i det ischemiska myokardiet genom att distribuera blodflödet längs kollaterala kanaler och från epikardiella till endokardiella regioner genom selektiv dilatation av större epikardiella kärl. Låga doser ger vendilatation och minskat venöst återflöde till hjärtat (minskad preload). Höga doser ger därtill arteriell dilatation och reducerat kärlmotstånd (minskad afterload).

Isosorbidmononitrat minskar hjärtarbetet genom venös och arteriell dilatation och kan ge en direkt kärlvidgande effekt på kranskärlen.

Genom minskning av slutdiastoliskt tryck och volym sänker preparatet det intramurala trycket, vilket leder till en förbättring av den subendokardiella genomblödningen.

Nettoeffekten av isosorbidmononitrat blir ett reducerat hjärtarbete och en förbättrad syresättning i myokardiet.

Isosorbidmononitrat är avsett för profylaktisk behandling av angina pectoris.

Verkningsmekanism

I likhet med andra organiska nitrater frisätter isosorbidmononitrat kväveoxid (NO) som stimulerar guanylatcyklas. Detta leder i sin tur till en ökning av intracellulärt cGMP (cykliskt guanosinmonofosfat) och en relaxering av kärlväggens glatta muskulatur. Således stimuleras en cGMP-beroende proteinkinas som förändrar fosforyleringen av olika proteiner i glatta muskelceller. Detta leder i slutänden till defosforylering av myosinets lätta kedja och en minskning av den glatta muskulaturen.

Risk för toleransutveckling föreligger vid kontinuerlig behandling med nitroföreningar.

Därför ska tablettorna tas en gång per dygn så att ett intervall med låg nitratkoncentration erhålles.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Isosorbidmononitrat absorberas snabbt och maximal plasmanivå nås efter ca. 1 timme efter peroral dosering.

Efter peroral administrering, är biotillgängligheten av isosorbidmononitrat 100%. Det genomgår inte någon first-pass effekt.

Isosorbidmononitrat elimineras med en halveringstid på ca. 5.1 timmar. Det metaboliseras till isosorbid-5-MN-glukuronid, som har en halveringstid på ca 2.5 timme. Det utsöndras intakt via urinen.

Efter upprepad peroral administrering, är plasmanivåerna i enlighet med beräkningar baserade på de kinetiska parametrarna efter en singel dos.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet

Akuta toxicitetsstudier på möss och råttor med olika administreringsvägar har påvisat en låg akut toxicitet (LD50 oral ca 2 000–2 500 mg/kg kroppsvikt).

Kronisk toxicitet

Studier i långsiktig toxicitet på råttor har utförts under 78 veckor och på hundar under 52 veckor. De första toxiska reaktionerna förekom vid doser på 90 mg/kg (hund) respektive 405 mg/kg (råtta). Med hänsyn till den rekommenderade dosen på 20–30 mg/d hos människor, kan det terapeutiska indexet anses vara högt.

Reproduktionsstudier

Dessa studier omfattar en fertilitets- och reproduktionsstudie på råttor i två generationer, teratologiska studier på råttor och kaniner samt en peri-/postnatal studie på råttor. De använda dosnivåerna var generellt sett höga och resulterade i toxiska effekter vid den högsta dosen. Några teratogena effekter av isosorbidmononitrat observerades inte.

Mutagenitet

Isosorbidmononitrat har prövats i olika in vitro- och in vivo-studier (Ames-test, humana perifera lymfocyter, benmärg från råtta och hamster, V 79-test, SCE-test) för eventuella mutagena effekter. Alla tester var negativa och den mutagena risken för människor anses vara låg.

Karcinogenitet

Varken långtidstoxicitetsstudierna på råtta och hund eller en särskild karcinogenicitetsstudie på råtta (hanar) under 125 veckor respektive 138 veckor (honor) visade att isosorbidmononitrat hade några neoplastiska egenskaper. Det kan därför slutledas att den karcinogenetiska risken hos människa är låg.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa (PH 102) (E460)

Natriumstärkelseglykolat (type-A)

Kolloidal kiseldioxid (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C. Förvaras i originalförpackning.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Al/PVC och Al/PVC-PVDC blister med 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 80, 84, 90, 100, 200 eller 500
Tabletter i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319, Pinner Road,
North Harrow,
Middlesex, HA1 4 HF,
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MT nr: 45178

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2011-08-05

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2014-09-05