

Isomex

Astimex Pharma

Depottablett 30 mg

(Vita/benvita, ovala depottabletter, 7 x 13 mm.)

Kärlvidgande medel för hjärtsjukdomar, organiska nitrater.

Aktiv substans:

Isosorbidmononitrat

ATC-kod:

C01DA14

Läkemedel från Astimex Pharma omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2018-10-02.

Indikationer

Isomex är avsett för profylaktisk behandling av angina pectoris hos vuxna.

Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll
- samtidig behandling med fosfodiesteras typ 5-hämmare (t ex sildenafil, tadalafil, vardenafil)
- akut myokardinfarkt med lågt fyllnadstryck
- konstriktiv perikardit, perikardiell tamponad eller konstriktiv kardiomyopati
- akut cirkulationssvikt (chock, vaskulär kollaps)
- samtidig administrering med riociguat (se avsnitt Interaktioner)

Dosering

Risk för toleransutveckling föreligger vid nitratterapi. Det är således viktigt att Isomex doseras en gång per dag för att erhålla intervaller med låga nitratkoncentrationer för att därigenom minska risken för toleransutveckling.

Isomex kan kombineras med beta-adrenoceptorblockerare och kalciumantagonister.

Dosering

Vuxna: Isomex ska tas en gång per dag på morgonen.

För att minimera risken för huvudvärk, kan behandlingen inledas med 30 mg dagligen som startdos de första 2-4 dagarna av behandlingen. Den normala dosen är 60 mg (två tabletter) en gång dagligen, vilket kan ökas ytterligare till 120 mg dagligen vid behov.

Äldre: Det finns inga bevis för att den normala dosen behöver ändras för äldre personer.

Pediatrik population: Säkerhet och effekt för barn och ungdomar (under 18 års ålder) har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Tabletterna får inte tuggas eller krossas. De måste sväljas hela med minst ett halvt glas vatten. Tabletten kan tas med eller utan föda.

Varningar och försiktighet

Isomex är avsett för profylax vid angina och inte för behandling av akuta angina- attacker.

Försiktighet bör iakttas hos patienter med:

- Hypotension och hypovolemi
- Svår cerebrovaskulär insufficiens
- förhöjt intrakraniellt tryck
- aortastenosis, mitralisstenos
- hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati
- anemi
- hypoxemi
- hypotyreoidism

Samtidig administrering av Isomex och fosfodiesteras typ 5-hämmare (t ex sildenafil, tadalafil, vardenafil) kan förstärka den vasodilaterande effekten av Isomex vilket potentiellt kan ge allvarliga biverkningar såsom synkope eller myokardinfarkt (se Kontraindikationer och Interaktioner). Nitratterapi medför en risk för att utveckla tolerans. För att minska risken för toleransutveckling, är det viktigt att dosera Isomex som beskrivet i avsnitt Dosering.

Särskild försiktighet kan behöva iakttas med individer som har ökad risk för hypotension.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist, eller glukos-galaktos malabsorption.

Interaktioner

- Intag av fosfodiesteras typ 5-hämmare (t ex sildenafil, tadalafil, vardenafil) är kontraindicerat vid behandling med nitratpreparat, vilka förstärker den vasodilaterande effekten av läkemedlet och kan leda till allvarliga biverkningar som synkope eller myokardinfarkt.
- Effekten av vasodilaterande och blodtryckssänkande läkemedel kan förstärkas vid samtidig behandling med isosorbidmononitrat.
- Alkohol kan öka den antihypertensiva effekten av isosorbidmononitrat.
- Användning av isosorbidmononitrat med riociguat, en stimulator av guanylatcyklas, är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer), samtidig användning kan orsaka hypotoni.
- Isosorbidmononitrat kan öka halten av dihydroergotamin i blodet och öka blodtrycket.

Graviditet

Kategori B:1.

Klinisk erfarenhet från gravida kvinnor är begränsad.

Djurexperimentella data talar ej för ökad risk för fosterskada.

Som en försiktighetsåtgärd, är det att föredra att undvika användning av Isomex under graviditet.

Amning

Grupp IVa.

Uppgift saknas om passage över i modersmjölk. Risk för det ammande barnet kan inte uteslutas. Isomex bör inte användas under amning.

Trafik

I de fall patienter får huvudvärk eller yrsel i samband med inledande behandling av Isomex bör tillståndet stabiliseras innan fordon framförs eller maskiner används.

Biverkningar

De flesta av biverkningarna är farmakodynamiskt medierade och dosberoende.

Huvudvärk kan uppstå när behandlingen sätts in och beror på den vasodilerande effekten, men den försvinner vanligtvis inom någon vecka. Huvudvärken kan undvikas genom att ge 30 mg de första 2-4 dagarna. Hypotension med symtom som yrsel och illamående och med enstaka fall av synkope har rapporterats.

Följande definition av frekvenser används: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkningar
Hjärtat	Vanliga	Takykardi
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk, yrsel
	Sällsynta	Synkope
Blodkärl	Vanliga	Hypotension

Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående
	Mindre vanliga	Kräkningar, diarré
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket sällsynta	Myalgi
Hud och subkutan vävnad	Sällsynta	Hudutslag, klåda

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 Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Symtom

Pulserande huvudvärk. Allvarligare symtom omfattar excitering, rodnad, kallsvettningar, illamående, kräkningar, yrsel, synkope, takykardi och hypotension. Extremt stora doser kan orsaka methemoglobinemi. (Mycket sällsynt).

Behandling

Induktion av kräkningar, aktivt kol. I det fall uttalad hypotension uppstår ska patienten först placeras på rygg med benen i högläge.

Om det behövs ges vätska intravenöst. (I fall där cyanos uppstår som resultat av methemoglobinemi, ges metyltionin (metylenblått) 1-2 mg/kg långsamt, intravenöst).
Expertutlåtande bör sökas.

Farmakodynamik

Isomex är en depotberedning av isosorbidmononitrat som är en aktiv metabolit av isosorbiddinitrat.

Den primära farmakologiska verkningsmekanismen för isosorbidmononitrat, i likhet med andra organiska nitrater, är frisättning av kväveoxid (NO) som inducerar proteinfosoryleringar vilket resulterar i relaxation av kärlväggens glatta muskulatur. Detta leder till en venös och arteriell perifer kärlvidgning och kan även ha direkt dilaterande effekt på koronarkärlen. Effekten är dosberoende.

Låga doser ger venös dilatation och minskat venöst återflöde till hjärtat (minskad preload), medan högre doser även resulterar i arteriell dilatation och reducerat arteriellt kärlmotstånd (minskad afterload). Genom att reducera slutdiastoliskt tryck och volym sänks det intramurala trycket vilket leder till en förbättrad subendokardiell genomblödning. Nettoeffekten av isosorbidmononitrat blir då ett reducerat hjärtarbete och en förbättrad syresättning i myokardiet.

Toleransutveckling, som varierar individuellt, kan utvecklas vid underhållsbehandling av nitrater. Isomex ska därför ges en gång dagligen, för att möjliggöra ett intervall med låg nitratkoncentration varje dag (se Dosering och Varningar och försiktighet).

Farmakokinetik

Absorption

Den aktiva substansen frigörs oberoende av pH.

Isosorbidmononitrat absorberas snabbt och fullständigt efter oral administrering. Absorptionen påverkas ej av samtidigt intag av föda. I motsats till många andra nitrater är inte isosorbidmononitrat föremål för första-passagemetabolism och dess orala biotillgänglighet är därför i det närmaste 100%. Denna egenskap bidrar troligtvis till den relativt låga variationen i plasmanivåer mellan individer som erhålls efter intag av läkemedlet. Maximal plasmakoncentration av isosorbidmononitrat efter oral administrering av en tablett med modifierad frisättning inträffar vanligtvis inom 3,1 - 4,5 timmar.

Distribution

Isosorbidmononitratets distributionsvolym är ungefär 0,6 liter/kg, och dess plasmaproteinbindning är försumbar (ungefär 4%).

Metabolism

Isosorbidmononitrat metaboliseras i levern till flera inaktiva metaboliter.

Eliminering

Eliminationen sker huvudsakligen genom denitrering och konjugering i levern. Metaboliterna utsöndras huvudsakligen via njurarna. Endast 2% av given dos utsöndras intakt via njurarna. Halveringstiden för isosorbidmononitrat i plasma hos såväl friska försökspersoner som hos de flesta patienter är ungefär 6,5 timmar efter administrering av depottablett.

Särskilda patientpopulationer: Varken njur- eller leversjukdomar förändrar isosorbidmononitratets farmakokinetik.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Isosorbidmononitrat 30 mg, laktos 113 mg/tablett

Hjälpämnen

Hypromellos, laktosmonohydrat, pregelatiniserad stärkelse, magnesiumstearat, kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för isosorbidmononitrat är framtagen av företaget AstraZeneca för Isodur, Isodur®

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av isosorbidmononitrat kan inte uteslutas då det inte finns tillräckliga ekotoxikologiska data.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att isosorbidmononitrat är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Isosorbidmononitrat har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

PEC = 0.19 µg/L

There is not sufficient ecotoxicity data to calculate PNEC.

Environmental risk classification

The PEC is based on the following data:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100)$$

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

A (kg/year) = total sold amount API in Sweden year 2017, data from IQVIA (former IMS Health and Quintiles).

R (%) = removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilisation, hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available.

$$P = \text{number of inhabitants in Sweden} = 9 \cdot 10^6$$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref.1).

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref.1). (Note: The factor 10^9 converts the quantity used from kg to μg).

$$A = 1284.4 \text{ kg}$$

$$R = 0$$

$$\text{PEC} = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot 1284.4 \cdot (100 - 0) = 0.19 \mu\text{g/L}$$

(Note: Whilst isosorbide mononitrate is extensively metabolised in humans, little is known about the ecotoxicity of the metabolites. Hence, as a worst case, for the purpose of this calculation, it is assumed that 100% of excreted metabolites have the same ecotoxicity as parent isosorbide mononitrate).

Metabolism

Elimination takes place by denitration and conjugation. The metabolites are excreted mainly via the kidneys. Only about 2% of the dose is excreted as unchanged drug via the kidneys (Ref.2).

Ecotoxicity data

Endpoint	Species	Common Name	Method	Time	Result	Ref
EC50 - Based on Immobilisation	<i>Daphnia magna</i>	Giant Water Flea	OECD 202 Part I	48 h	>120 mg/L Note 1	3
NOEC - Based on Immobilisation	<i>Daphnia magna</i>	Giant Water Flea	OECD 202 Part I	48 h	120 mg/L Note 1	

Note 1: Concentrations were confirmed by analysis, and results expressed as nominal.

PNEC (Predicted No Effect Concentration)

Since no long term effect data are available, and only short term data from one species, the water flea, is available, it is not possible to calculate the PNEC (Ref 1). Therefore, the statement "Risk of environmental impact of isosorbide mononitrate cannot be excluded, since there is not sufficient ecotoxicity data available" is used.

In Swedish: "Risk för miljöpåverkan av isosorbidmononitrat kan inte uteslutas då det inte finns tillräckliga ekotoxikologiska data" under the heading "Miljörisk".

Environmental Fate Data

Endpoint	Method	Test Substance Concentration	Time	Result	Ref
Partition Coefficient Octanol Water	<i>Note 2</i>	-	-	Log P = 1.15 <i>Note 3</i>	4
Partition Coefficient Octanol Water	QSAR - Log K _{ow}	-	-	Log P = - 0.15	5

Note 2: This study predates current ERA regulatory requirements and may not have been undertaken to standardised test requirements.

Note 3: The reported Log P is a measured distribution coefficient. For ionisable compounds other AstraZeneca reports often refer to Log D or Log Dow rather than Log P or Log Pow.

Biotic degradation

No information is available concerning the biodegradability of isosorbide mononitrate, thus the phrase "The potential for persistence of isosorbide mononitrate cannot be excluded, due to lack of data" is assigned.

In Swedish: "Det kan inte uteslutas att Isosorbidmononitrat är persistent då data saknas" under the heading "Nedbrytning".

Bioaccumulation

Since $\log P < 4$ at pH 7, the substance has been assigned the phrase: "Isosorbide mononitrate has low potential for bioaccumulation".

In Swedish: "Isosorbidmononitrat har låg potential att bioackumuleras" under the heading "Bioackumulering".

Physical Chemistry Data

Endpoint	Method	Test Conditions	Result	Ref
Solubility Water	-	-	9 % w/w	4

References

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2008. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_
2. Imdur CDS, Doc ID-001016029 vs 3. February 2005.
3. Isosorbide-5-Mononitrate: Acute toxicity to *Daphnia magna*. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK report BL8037/B. March 2005.

4. SDS: Isosorbide-5-mononitrate. Nov 1992 Edition 4. Nobel Chemicals Ltd.

5. LOGKOW Databank. Sangster J. *Sangster Res. Lab. Montreal, Quebec, Canada 1994*

(M.S. Roberts, P.A. Cossum, E.A. Kowaluk and A.E. Polack, "Factors affecting the availability of organic nitrates from plastic infusion systems: structure of organic nitrate, nature of plastic and effect of temperature", *Int. J. Pharm.* 17(2-3), 145-159(1983).)

Förpackningsinformation

Depottablett 30 mg Vita/benvita, ovala depottabletter, 7 x 13 mm.

98 tablett(er) blister, 145:47, F

100 tablett(er) burk, 153:48, F