

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nitrosid retard 20 mg depotkapseli, kova
Nitrosid retard 40 mg depotkapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depotkapseli sisältää 20 mg tai 40 mg isosorbididinitraattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti ja sakkaroosi

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotkapseli, kova

20 mg depotkapseli: Vaaleanpunainen/valkea, läpinäkymätön kova kapseli, sisällä valkoisia tai melkein valkoisia pellettejä, kapseli nro 3.

40 mg depotkapseli: Vaaleanpunainen/vaaleanruskea, läpinäkymätön kova kapseli, sisällä valkoisia tai melkein valkoisia pellettejä, kapseli nro 3.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Angina pectoris. Vaikea (NYHA-luokat III-IV) sydämen vajaatoiminta, jonka hoito nitraateilla on syytä aloittaa sairaalassa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annostus on yksilöllinen ja hoito aloitetaan pienillä annoksilla. Annosta nostetaan hitaasti mahdollisia haittavaikutuksia seuraten.

Angina pectoris: 20–80 mg 1–2 kertaa vuorokaudessa.

Sydämen vajaatoiminnassa annokset ovat suurempia, esimerkiksi 80 mg kahdesti päivässä.

Tiheän annostelun seurauksena saattaa potilaalle kehittyä toleranssia nitraattien vaikutukselle. Toleranssin kehittyminen on ongelma, jos Nitrosid retardia käytetään kahdesti vuorokaudessa. Ongelman välttämiseksi on vuorokaudessa oltava yksi vähintään 18 tunnin annosväli. Mikäli Nitrosid retardia käytetään kahdesti vuorokaudessa, ensimmäinen annos suositellaan otettavaksi aamulla ja toinen annos 6 tuntia myöhemmin.

Annosmuutosten tarpeesta vanhuksilla ei ole olemassa tietoa.

Antotapa

Kapselit nautitaan suun kautta pureskelematta. Kapselit voi tarvittaessa avata ja niellä kapselin sisällön

ruoan tai juoman kanssa.

Pediatriset potilaat

Nitrosidin turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu lapsilla.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, orgaanisille nitraateille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Vaikea hypovolemia
- Akuutti verenkiertohäiriö (shokki, verenkiertokollapsi)
- Kardiogeeninen shokki (jollei riittävää loppudistolistista painetta pystytä ylläpitämään)
- Vaikea hypotensio (systolinen verenpaine alle 90 mmHg)
- Hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia
- Aortta- tai mitraalistennoosi
- Konstriktiivinen perikardiitti
- Sydäntamponaatio
- Vaikea hoitamaton anemia
- Kohonnutta intrakraniaalista painetta aiheuttavat tilat
- Nitraattihoidon aikana ei tule käyttää fosfodiesteriäsi tyyppi 5:n estäjiä, kuten sildenafiliä, vardenafilia ja tadalafilia (ks. kohta 4.4 ja 4.5)
- Nitraattihoidon aikana ei pidä käyttää riosiguaattia (liukoisen guanylaattisyklaasin stimulaattori), (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Nitrosidia tulee käyttää erityisellä varovaisuudella ja lääkärin valvonnan alla.

Nitraatit saattavat tehostaa muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden vaikutusta. Samanaikainen alkoholin käyttö saattaa myös aiheuttaa verenpaineen laskua.

Varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on vaikea maksasairaus, ortostaattinen toimintahäiriö tai matala täyttöpaine, kuten akuutin sydäninfarktin tai vasemman kammion vajaatoiminnan yhteydessä. Nitraatit saattavat myös kohottaa kallonsisäistä painetta (kallonsisäisen paineen nousua on tähän mennessä kuitenkin havaittu vain suuriannoksen suonensisäisen glyseryyliitrinitraatin annon jälkeen). Nitraatit voivat myös nostaa silmänpainetta glaukoomaa sairastavilla potilailla.

Nitraattien vaikutusta kohtaan voi kehittyä toleranssia varsinkin käytettäessä suurehkoja annoksia. Tehon alenemista on myös havaittu käytettäessä useampaa nitraattivalmistetta yhtä aikaa. Toleranssin kehittyminen voidaan estää kohdistamalla annostus oireelliseen vuorokauden aikaan ja jaksottamalla hoitoa niin, että pidetään päivittäin n. 18 tunnin tauko. Hoidon alussa esiintyvän nitraattipäänsäryn voimakkuutta ja esiintymistiheyttä voidaan vähentää aloittamalla hoito pienin annosin. Annosta suurennetaan vähitellen halutulle hoitotasolle.

Nitraattihoidon aikana ei tule käyttää fosfodiesteriäsi tyyppi 5:n estäjiä, kuten sildenafiliä, vardenafilia tai tadalafilia. Nitrosid retard -hoitoa ei tule keskeyttää voidakseen käyttää fosfodiesteriäsi tyyppi 5:n estäjiä, kuten sildenafiliä, vardenafilia tai tadalafilia, koska angina pectoris -kohtauksen riski saattaa kasvaa (ks. kohta 4.3 ja 4.5).

Hypoksemia

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on keuhkosairaudesta tai iskeemisestä sydämen vajaatoiminnasta johtuva hypoksemia ja ventilaation/perfuusion epätasapaino. Isosorbidiidinitraatti voi potenttina vasodilataattorina lisätä perfuusiota keuhkojen huonosti

tuulettuvilla alueilla, pahentaen ventilaatio/perfuusio -epätasapainoa ja edelleen vähentäen valtimoiden happiosapainetta.

Yhteiskäyttöä alkoholin kanssa tulee välttää hypotensiivisen ja vasodilatoivan vaikutuksen vuoksi (ks. kohta 4.5).

Nitrosid retard -depotkapselit sisältävät laktoosia. Nitrosid retard 20 mg depotkapseli sisältää laktoosimonohydraattia 30 mg ja Nitrosid retard 40 mg depotkapseli 60 mg. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosigalaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Nitrosid retard -depotkapselit sisältävät sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosigalaktoosi imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasain vajaatoimintaa, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muut verenpainetta alentavat tai vasodilatoivia aiheuttavat lääkkeet, kuten kalsiumsalpaajat, beetasalpaajat, diureetit, ACE-estäjät, MAO-estäjät, trisykliset antidepressiivit, antipsykootit sekä alkoholi, voivat lisätä nitraattien verenpainetta alentavaa vaikutusta. Eräissä tapauksissa tulehduskipulääkkeet saattavat heikentää hoitovastetta. Nitraatit saattavat lisätä dihydroergotamiinin hyötyosuutta ja täten voimistaa sen vaikutuksia.

Isosorbididinitraatin käyttö yhdessä liukoisen guanylaattisyklaasin stimulaattorin, riosiguaatin, kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3.), koska samanaikainen käyttö voi aiheuttaa hypotensiota.

Nitrosid retardin verenpainetta alentava vaikutus lisääntyy, jos samanaikaisesti käytetään fosfodiesteriäsi tyyppi 5:tä estäviä potenssihäiriölääkkeitä, kuten sildenafiliä, vardenafiliä tai tadalafilia (ks. kohta 4.3 ja 4.4). Seurauksena voi olla hengenvaarallisia kardiovaskulaarisia komplikaatioita. Täten fosfodiesteriäsiestäjiä (esim. sildenafiliä, vardenafiliä tai tadalafilia) ei tule käyttää Nitrosid-hoidon aikana. Potilaille, jotka ovat äskettäin käyttäneet fosfodiesteriäsiestäjiä, ei tule antaa akuuttihoitoa isosorbididinitraatilla seuraavaan 24 tuntiin sildenafiliä ja vardenafiliä käyttäneillä tai seuraavaan 48 tuntiin tadalafilia käyttäneillä.

ACE-estäjät, nimenomaan SH-ryhmään kuuluvat, kuten kaptopriili, voivat vähentää nitraattitoleranssin muodostumista.

Saproteriini [tetrahydrobiopteriini (BH4)] 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 glyseryyliitrinitraatti (GTN), isosorbididinitraatti (ISDN), isosorbidimononitraatti sekä muut vastaavat valmisteet.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Isosorbididinitraatin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa.

Raskaus

Emolle toksisilla annoksilla tehdyissä eläinkokeissa (rotat ja kanit) isosorbididinitraatilla ei ole havaittu olevan haitallisia vaikutuksia sikiölle. Lääkkeen käytöstä raskaana olevilla naisilla ei kuitenkaan ole riittäviä, hyvin kontrolloituja tutkimuksia. Koska eläinkokeiden perusteella ei pystytä täysin ennustamaan ihmisille ilmaantuvia haittoja, Nitrosidia tulisi käyttää vain, jos hoito katsotaan välttämättömäksi. Näissä tilanteissa käytön hyödyt ja mahdolliset haitat on tarkoin punnittava keskenään ja tällöin hoidon tulee tapahtua lääkärin jatkuvan valvonnan alla.

Imetys

Saatavilla oleva tieto on riittämätöntä imetyksen aikaisen riskin arvioimiseen. On olemassa tietoa, että nitraatit erittyvät rintamaitoon ja ne voivat aiheuttaa imeväisikäisille methemoglobinemiaa. Ei ole määritetty, kuinka suuressa määrin isosorbididinitraatti ja sen metaboliitit erittyvät rintamaitoon. Tästä syystä varovaisuutta on noudatettava annettaessa Nitrosidia imettäville naisille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Nitrosid-hoidolla voi olla vaikutusta potilaan suorituskykyyn siinä määrin, että hänen kykynsä ajaa autoa tai käyttää koneita on heikentynyt. Valmisteen käyttö voi heikentää potilaan suorituskykyä erityisesti hoidon alussa, annosta suurennettaessa tai käytettäessä yhdessä alkoholin kanssa.

4.8 Haittavaikutukset

Valtaosa haittavaikutuksista aiheutuu isosorbididinitraatin farmakodynaamisista vaikutuksista, joiden välttämiseksi on tärkeää aina aloittaa hoito pienillä annoksilla ja lisätä annosta vasteen mukaan.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos				Methemoglobinemia		
Psyykkiset häiriöt		Sekavuus		Levottomuus		
Hermosto	Päänsärky	Huimaus, uneliaisuus		Pyörtyminen		
Sydän		Takykardia	Angina pectoris – oireiden paheneminen	Bradykardia, palautuva AV-katkos		
Verisuonisto		Hypotensio (varsinkin ortostaattinen)	Kasvojen punoitus, verenkiertokollapsi (johon liittyy joskus bradyarytmiaa ja pyörtymistä)			
Ruuan-sulatus-elimistö			Pahoinvointi, oksentelu		Närästys	
Iho ja ihonalainen kudος			Allergiset ihoreaktiot (esim. ihottuma)		Stevens-Johnsonin oireyhtymä, angioedeema	Eksfoliativinen dermatiitti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat		Heikkouden tunne				

haitat						
--------	--	--	--	--	--	--

Orgaanisten nitraattien on raportoitu aiheuttaneen vakavia hypotensiivisiä reaktioita, joihin liittyy pahoinvointia, oksentelua, levottomuutta, ihon kalpeutta ja voimakasta hikoilua.

Ohimenevää hypoksiaa saattaa esiintyä Nitrosid retard -hoidon aikana johtuen verenkierron uudelleenjakaantumisesta keuhkoissa. Erityisesti sepelvaltimotautia sairastaville potilaille tämä saattaa aiheuttaa sydänlihaskemian pahenemista. Mikäli nitraattihoito lopetetaan, on se syytä tehdä asteittain.

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

Eläinkokeiden perusteella hiirillä on havaittu merkittävää kuolleisuutta (LD50) 33,4 mg/kg suonensisäisellä kerta-annoksella.

Oireet:

Yliannostuksen oireita ovat hypotensio (≤ 90 mmHg), päänsärky, kalpeus, hikoilu, heikko pulssi, sekavuus, heikkous, huimaus, pahoinvointi, oksentelu, ripuli ja takykardia. Suuret nitraattiannokset saattavat aiheuttaa myös methemoglobinemiaa ja syanoosia, joihin voi liittyä tiheä hengitys, ahdistuneisuus, tajunnanmenetys ja sydämenpysähdys. Hyvin suuret annokset voivat nostaa kallonsisäistä painetta ja aiheuttaa neurologisia häiriöitä.

Hoito:

Yliannostuksen hoito on oireenmukaista.

Hoitona ovat reaktion voimakkuudesta riippuen jalkojen kohoasento, hapen anto, nesteytys ja tarvittaessa verenpaineen nostaminen inotroopeilla/vasokonstriktoreilla. Adrenaliinin käyttöä ei suositella. Methemoglobinemian hoidossa käytetään metyleenisinää ja tarvittaessa hemodialyysia. Jos potilaalla esiintyy hengitys- tai sydänpysähdysten oireita, elvytystoimenpiteet on aloitettava välittömästi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Orgaaniset nitraatit, ATC-koodi: C01DA08.

Isosorbididinitraatti (ISDN) lisää typpioksidin määrää verisuonten seinämässä ja stimuloi sitä kautta guanylaattisyklaasientsyymiä aiheuttaen verisuonen seinämän sileiden lihassolujen relaksaation. Vaikutus on voimistunut niillä verisuoniston alueilla, joilla verisuonten seinämän oma typpioksidituotanto on vähentynyt. ISDN konsentroituu verisuonten seinämiin huomattavasti suurempina määrinä kuin mononitraatit.

Isosorbididinitraatin edullinen vaikutus angina pectoris -kipuun perustuu sen sydämen hapentarvetta

pienentävään vaikutukseen. Pääasiallinen vaikutusmekanismi on kapasitanssisuonten dilataatio, jonka seurauksena laskimopaluu vähenee. Vasodilatoiva vaikutus kohdistuu myös valtimoihin aiheuttaen sepelvaltimoiden laajentumista sekä perifeerisen vastuksen alenemista. Vasodilatoivan vaikutuksen takia nitraatteja voidaan käyttää myös sydämen vajaatoiminnan hoitoon, varsinkin sepelvaltimotaudissa. ISDN:llä on myös trombosyyttien aggregaatiota estävää vaikutusta.

5.2 Farmakokinetiikka

ISDN imeytyy nopeasti suun limakalvoilta. Vaikutus saavutetaan 1–5 minuutissa ja huippupitoisuudet plasmassa havaitaan 6–15 minuutin kuluessa. Ruuansulatuskanavan muista osista imeytyminen on hitaampaa. Nieltynä vaikutus saavutetaan 15–30 minuutissa ja huippupitoisuudet plasmassa havaitaan 15 minuutin–2 tunnin kuluessa. Ensikierron metabolia on suurempaa nieltynä. ISDN hajoaa isosorbidi 2-mononitraatiksi ja isosorbidi 5-mononitraatiksi. Isosorbidi 2-mononitraatin eliminaation puoliintumisaika on 1,5–2 tuntia ja isosorbidi 5-mononitraatin puoliintumisaika 4–6 tuntia. Molemmat metaboliitit ovat farmakologisesti aktiivisia.

ISDN:n suhteellinen biologinen hyötyosuus on 20–30 % niellystä annoksesta ja 60 % suun limakalvoilta imeytyneestä annoksesta. Nitrosid retard-kapseleiden hyötyosuus on noin 80 % verrattuna Nitrosid-tabletteihin. Hyötyosuudella on hoidon kannalta vähäinen merkitys, koska ISDN hajoaa biologisesti vaikuttaviksi metaboliiteiksi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tutkimukset eivät ole osoittaneet akuutin toksisuuden riskejä. Kroonisissa toksisuuskokeissa on havaittu eläimillä toksisina vaikutuksina keskushermosto-oireita sekä maksan koon suurenemista hyvin suurilla annoksilla. Prekliinisissä kokeissa ei ole havaittu merkkejä teratogeenisuudesta, mutageenisuudesta tai karsinogeenisuudesta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

20 mg de potkapseli:

Kapselin sisältö:

Laktoosimonohydraatti
Sokeripallot (sisältävät sakkaroosia ja tärkkelystä)
Etyyliselluloosa
Shellakka
Talkki

Kapselin kuori:

Liivate
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen ja punainen rautaoksidi (E172)

40 mg de potkapseli:

Kapselin sisältö:

Laktoosimonohydraatti
Sokeripallot (sisältävät sakkaroosia ja tärkkelystä)
Etyyliselluloosa
Shellakka
Talkki

Kapselin kuori:

Liivate
Titaanidioksidi (E171)
Musta, keltainen ja punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

HDPE-tölkki, HDPE-kierrekorkki; 100 depotkapselia.

Kaikkia vahvuuksia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

20 mg depotkapseli: 10186
40 mg depotkapseli: 10187

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28. maaliskuuta 1990
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 2. lokakuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.6.2018