

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nitro 5 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää glyseryyliitrinitraattia 5,0 mg.
Yksi 2 ml:n ampulli sisältää 10 mg glyseryyliitrinitraattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: etanoli 345 mg/ml
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.
Kirkas, väritön neste.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Vaikea ja pitkittynyt iskeeminen rintakipu sydäninfarktin tai epästabiliin anginan yhteydessä
- Akuuttiin sydäninfarktiin liittyvä pumppausvajaus ja keuhkokongestio
- Avosydänkirurgiaan ja muihin kirurgisiin toimenpiteisiin liittyvät hypertensiiviset tilat
- Kontrolloidun hypotension aikaansaaminen kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus on yksilöllinen ja määräytyy kliinisen vasteen ja systolisen verenpaineen mukaan.

Yleensä suositellaan käytettäväksi infuusioliuosta, jossa glyseryyliitrinitraatin pitoisuus on 100 µg/ml. Tämä valmistetaan laimentamalla viisi Nitro-infuusiokonsentraatti-ampullia (= 50 mg glyseryyliitrinitraattia) 500 ml:aan fysiologista keittosuolaliuosta, 5 % glukoosiliuosta tai keittosuola-glukoosiliuosta, jolloin saadun liuoksen vahvuus on 100 µg/ml. Väkevämpiäkin liuoksia voidaan käyttää, mutta pitoisuutta 400 µg/ml ei suositella ylitettäväksi.

Nitro infuusiokonsentraattiliuos soveltuu annettavaksi polyeteenistä (PE), polypropyleenistä (PP), polytetrafluoroeteenistä (PTFE) tai lasista valmistettuja infuusiokäytöksiä käyttäen. Glyseryyliitrinitraatti adsorboituu polyvinyylikloridista (PVC) ja polyuretaanista (PU) valmistettuihin infuusiomateriaaleihin. Adsorptio on otettava huomioon sopivaa terapeuttista infuusionopeutta etsittäessä.

Nitro-käyttöliuoksen annostelu.

Infuusio laskimoon aloitetaan pienellä nopeudella (10-20 µg/min), jota voidaan lisätä vasteen mukaan yleensä 10-20 µg/min 5-10 minuutin välein. Tehokas vaste saadaan yleensä infuusionopeuden ollessa 50-100 µg/min. Jatkuva infuusio erityisesti suurella annoksella aiheuttaa toleranssin kehittymisen 8-24 tunnin kuluessa, ja annosta voi joutua suurentamaan. Maksimaalinen infuusionopeus on 400 µg/min.

µg/min	mg/h	ml/h, kun liuoksen vahvuus 100 µg/ml	tipat/min, kun liuoksen vahvuus 100 µg/ml
10	0,6	6	2

20	1,2	12	4
30	1,8	18	6
40	2,4	24	8
50	3,0	30	10
60	3,6	36	12
70	4,2	42	14
80	4,8	48	16
90	5,4	54	18
100	6,0	60	20
150	9,0	90	30
200	12,0	120	40
300	18,0	180	60
400	24,0	240	80

Infuusiona annetun glyseryyliitrinitraatin hemodynaamiset vaikutukset ovat monesti varsin voimakkaat. Tästä syystä sen käyttö edellyttää sairaalaolosuhteita sekä sydän- ja verenkiertotilan jatkuvaa monitorointia. Systolinen verenpaine ei saisi laskea normotensiivisillä potilailla enempää kuin 10-15 mmHg, hypotensiossa ei enempää kuin 5 mmHg, eikä syketaajuus kasvaa yli 5/min, ellei kliininen kuva samalla selvästi korjaudu.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys glyseryyliitrinitraatille ja sille sukua oleville orgaanisille nitroyhdisteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- hypovolemia
- vaikea hypotonia (systolinen verenpaine < 90 mmHg)
- oikean kammion akuutti sydäninfarkti
- kohonnut kallonsisäinen paine (esimerkiksi päähän kohdistuneeseen vammaan tai aivoverenvuotoon liittyen)
- sydämen tamponaatio
- konstriktiivinen perikardiitti.

Sildenafilin ja Nitro-infuusiokonsentraatin annostelun välillä pitää olla vähintään 48 tuntia, koska sildenafili voi voimistaa glyseryyliitrinitraatin hypotensiivistä vaikutusta hengenvaarallisesti. Samanlainen yhteisvaikutus on todennäköinen myös muiden fosfodiesteri-tyyppi 5:n -estäjien ja glyseryyliitrinitraatin välillä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on anemia, hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia, aortta- tai mitraalistennoosi tai cor pulmonale.

Nitro-infuusiokonsentraatti sisältää apuaineena etanolia 345 mg/ml. Kun glyseryyliitrinitraattia infusoidaan maksiminopeudella (400 µg/min), infusoidaan samalla etanolia noin 1,7 g/h. Etanolin eliminaationopeus terveillä aikuisilla on noin 3-5 kertaa tätä suurempi.

Nitro-infuusiokonsentraatin käyttöä lasten, raskaana olevien naisten, sekä epilepsiaa tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa ei suositella ellei saavutettava etu ole suurempi kuin todennäköinen haitta. Käytetyn annoksen tulee tällöin olla pienin mahdollinen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteiskäyttö morfiinin tai muiden vasodilatoivien aineiden, kuten kalsiuminestäjien, ACE-estäjien, beetasalpaajien, diureettien, muiden antihypertensiivisten lääkkeiden, antipsykoottien ja trisyklisen antidepressanttien kanssa voi lisätä glyseryyliitrinitraatin hypotensiivista vaikutusta.

Yhteiskäyttö alkoholin kanssa voi aiheuttaa voimakkaan hypotension ja pyörtymisen.

Glyseryyliitrinitraatti voi lisätä dihydroergotamiinin hyötyosuutta, jolloin dihydroergotamiinin aiheuttaman koronaarispasmin riski lisääntyy. Erityistä huomiota tähän tulee kiinnittää hoidettaessa sepelvaltimotautipotilaita, koska dihydroergotamiinilla on glyseryyliitrinitraattiin nähden antagonistinen vaikutus, joka voi aiheuttaa sepelvaltimon vasokonstriktion. Sublinguaalisen nitroglyseriinin käyttö lidokaiini-infuusion yhteydessä on johtanut eteis-kammiokatkokseen ja voi aiheuttaa asystolen.

Glyseryyliitrinitraatin on kuvattu aiheuttaneen kahdelle potilaalle hepariiniresistenssiä.

Sildenafilii ja muut fosfodiesteriini-tyyppi 5n -estäjät lisäävät glyseryyliitrinitraatin hypotensiivistä vaikutusta (ks. 4.3).

Saproteriini sisältää vaikuttavana aineena tetrahydrobiopteriniä (BH₄), joka 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), isosorbidiidinitraatti (ISDN), isosorbidiimononitraatti sekä muut vastaavat valmisteet.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Tietoa Nitro-valmisteiden raskauden ja imetyksen aikaisesta käytöstä on rajoitetusti. Nitraattivalmisteita ei suositella käytettäväksi raskauden tai imetyksen aikana. Imetyksen aikana lapselle aiheutunut haitta on epätodennäköistä ja lievää. Äidillä saavutettava etu on punnittava lapsen mahdollisesti kohdistuviin riskeihin verrattuna. Katso myös 4.4.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Katso myös 4.4.

4.8 Haittavaikutukset

Suurin osa glyseryyliitrinitraatin haittavaikutuksista liittyy annoksesta riippuvaan vasodilataatioon.

Haittavaikutukset on esitetty alla elinryhmittäin ja yleisyyden mukaan luokiteltuina. Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Yleiset ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$) ($\geq 1\%$ ja $< 10\%$),

Melko harvinaiset ($\geq 1/1000$ ja $< 1/100$) ($> 0.1\%$ ja $< 1\%$),

Harvinaiset ($\geq 1/10\,000$ ja $< 1/1000$) ($> 0.01\%$ ja $< 0.1\%$).

	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset
Psyykkiset häiriöt			Levottomuus
Hermosto	Päänsärky	Huimaus	Pyörtyminen
Silmät			Näköhäiriöt
Sydän	Takykardia		Bradykardia
Verisuonisto	Hypotensio (varsinkin ortostaattinen)	Kasvojen punoitus	
Ruoansulatuselimistö			Pahoinvointi, oksentelu
Iho ja ihonalainen kudος			Urtikaria
Yleisoireet ja			Heikkouden tunne

antopaikassa todettavat haitat			
-----------------------------------	--	--	--

Yksittäistapauksina on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia: Hypoksiaan liittyvä sydänlihaskemian paheneminen, totaaliblokki, asystole, angioneuroottinen edeema, yliherkkyysreaktio. Suurilla infuusionopeuksilla (yli 290µg/min) tai hoidettaessa potilaita, joiden lääkeaineen puhdistuma on alentunut, voi veren methemoglobiinipitoisuus nousta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireita ovat hypotensio, takykardia, lämmin, punoittava iho, päänsärky, palpitaatio ja pyörtyminen. Lisäksi kallonsisäinen paine voi nousta ja aiheuttaa sekavuutta ja neurologisia häiriöitä. Valmisteen useita tunteja kestävä yliannostus voi aiheuttaa etanoli-intoksikaation. Katso myös 4.4.

Liiallinen verenpaineen lasku saadaan yleensä korjautumaan nopeasti pienentämällä infuusionopeutta tai keskeyttämällä infuusio. Voimakaskin hypotensio hoidetaan nostamalla makaavan potilaan jalat kohoasentoon ja nesteyttämällä potilasta laskimonsisäisesti, bradykardia-hypotoniassa lisäksi atropiinilla ja dopamiinilla.

Methemoglobiniemiasta aiheutuva hypoksia voi aiheuttaa syanoosia, metabolisen asidoosin, kooman, kouristuksia ja kardiovaskulaarisen kollapsin. Methemoglobiniemia hoidetaan hapettamalla potilasta ja annostelemalla metyleenisinää (1-2 mg/kg i.v.).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Orgaaniset nitraatit. ATC-koodi: C01DA02.

Glyceryylitrinitraatti vaikuttaa ainoastaan sileään lihakseen, jota se relaksoi. Pääasiallinen vaikutuskohta on verisuonten sileälihas, mutta vaikutuksia esiintyy myös keuhkoputkien, ruoansulatuskanavan, virtsanjohtimien ja kohdun sileässä lihaksessa. Nitraateista muodostuu vaikutuspaikassaan ilmeisesti reaktiivista typpioksidia (NO), joka puolestaan aktivoi sileiden lihasten guanylaattisyklaasientsyymiä. Näin muodostuvan syklisen GMP:n uskotaan välittävän nitraattien aikaansaaman sileän lihaksen relaksaation. Syklinen GMP ilmeisesti vähentää varastoituneen kalsiumin määrää ja vaikuttaa siten kalsiumin aktivoimaan sileän lihaksen supistumiseen.

Pienet glyceryylitrinitraattipitoisuudet laajentavat voimakkaammin laskimoiden kuin valtimoiden ja arteriolien sileää lihasta. Laskimoiden laajenemisen vuoksi sydämen laskimopaluu vähenee, jolloin sydämen oikean ja vasemman kammion loppudistolinen paine ja tilavuus pienenevät ja sydämen hapenkulutus vähenee. Sydämen lyöntitiheys joko lisääntyy vähän tai pysyy muuttumattomana. Vaikka pienet glyceryylitrinitraattiannokset eivät aiheutakaan yleistynyttä valtimoiden laajentumista, voivat kasvojen, niskan ja kaulan arteriolit laajentua ja aiheuttaa punastumista. Samoin aivokalvojen

arterioliien laajentuminen voi aiheuttaa päänsärkyä. Vähentämällä laskimopaluuta glyseryyliitrinitraatti pienentää loppudastolista painetta ja parantaa subendokardiaalista verenkiertoa. Suurempina pitoisuuksina verisuonia laajentava vaikutus kohdistuu myös keskisuuriin valtimoihin kuten sepelvaltimoihin, joiden spasmit laukeavat ja kollateraalit avautuvat.

Suurilla annoksilla sekä laskimot että arteriolit laajenevat ja systolinen ja diastolinen verenpaine sekä sydämen minuuttitilavuus pienenevät. Lisääntynyt sympatikusaktiivisuus aiheuttaa positiivisen inotrooppisen ja kronotrooppisen vaikutuksen, arterioliien jäntevyys palaa ainakin osittain ja diastolinen verenpaine voi palata lähes normaalitasolle. Suuret glyseryyliitrinitraattiannokset voivat aiheuttaa hypotensiota.

Nitraatin käytön aikana voi kehittyä toleranssi valmisteen rintakipua lievittäväälle ja anti-iskeemiselle vaikutukselle. Toleranssi kehittyy yleensä 8-24 tunnin kuluttua, jos valmisteita käytetään jatkuvasti. Suuret nitraattiannokset aiheuttavat toleranssin nopeammin kuin pienet.

5.2 Farmakokinetiikka

Yleiskuvaus

Infuusiona glyseryyliitrinitraatin vaikutus alkaa 1-2 minuutin kuluttua ja vaikutus kestää 3-5 minuuttia.

Glyseryyliitrinitraatin jakaantumistilavuus on $3,3 \pm 1,2$ l/kg. Plasmakonsentraation ollessa 50-500 $\mu\text{g/l}$ 60 % on sitoutuneena plasman proteiineihin.

Glyseryyliitrinitraatti metaboloituu pääasiassa maksassa glutationista riippuvaisen orgaanisten nitraattien reduktasin kautta. Lisäksi osa lääkeaineesta metaboloituu plasmassa spontaanin hydrolyysin ja epäorgaanisen hajoamisen kautta. Metaboliatuotteena syntyy vesiliukoisempia, osaksi tai täysin denitratoituneita metaboliitteja, jotka voivat vielä metaboloitua glukuronideiksi. Denitratioreaktiossa muodostuu myös epäorgaanisia nitriittejä. Glukuronidaation jälkeen tuotteet eritetään virtsaan ja sappeen. Enterohepaattista kiertoa ei esiinny.

Glyseryyliitrinitraatin kinetiikka on monimuotoista ja potilaiden välillä esiintyy huomattavaa vaihtelua. Vaihtelua aiheuttavat mm. huomattava ensikierron metabolia, suuri jakaantumistilavuus, pitoisuus verisuonten seinämissä, suuret erot valtimo- ja laskimopitoisuuksien välillä, plasmassa tapahtuva hydrolyysi ja aaltomaiset vakaantilan plasmapitoisuudet. 1-3 minuutin puoliintumisaika kuvaa lähinnä alfa-jakaantumisvaihetta ja plasmassa tapahtuvan hydrolyysin osuutta, koska vakaantilan pitoisuuksia tai eliminaatiovaihetta on vaikea seurata. Plasmapuhdistuma pitkän infuusion aikana on 230 ± 9 ml/min/kg.

Ominaisuudet potilaassa

Noin 1 % glyseryyliitrinitraatin kokonaismäärästä potilaassa on määritettävissä plasmasta. Tämä samoin kuin ongelmat vakaantilan pitoisuuksien mittaamisessa vaikeuttaa pitoisuus-vaikutussuhteen määrittämistä.

Vanhukset ovat tavallista herkempiä hypotensiiviselle vaikutukselle erityisesti, jos heillä esiintyy ortostaattista huimausta tai kaulavaltimoiden ahtaumia.

Pitkittänyt hypotensio infuusion aikana voi aiheuttaa iskemiaa elimissä, joissa on verisuoniahtautumia. Potilaat, joilla on alhainen kiilapaine, voivat olla erityisen herkkiä hypotensiiviselle vaikutukselle.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Glyseryyliitrinitraatilla ei ole kuvattu olevan teratogeenisiä tai mutageenisia vaikutuksia. Sen toksikologiset vaikutukset ovat lähinnä kardiovaskulaarisia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etanoli (96 %)
Propyleeniglykoli
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Glyseryyliitrinitraatti adsorboituu polyvinyylikloridista (PVC) ja polyuretaanista (PU) valmistettuihin infuusiomateriaaleihin. Ks. myös 4.2.

Valmiiseen infuusionesteeseen ei pidä sekoittaa muita lääkkeitä.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Infuusionesteeseen sekoitettu infuusiokonsentraatti on käytettävä heti.

6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Lasiampulli, tyyppi I. Ampulleissa on kaksi värirengasta; ylempi on ruskea ja alempi vihreä.
5 x 2 ml.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Infuusionesteen valmistus, ks. 4.2.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

9437

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.3.1987
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 7.1.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.10.2015