

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nitrosid 5 mg tabletti
Nitrosid 10 mg tabletti
Nitrosid 20 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 5 mg, 10 mg tai 20 mg isosorbididinitraattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

5 mg tabletti: yksi tabletti sisältää laktoosimonohydraattia vastaten 47,4 mg laktoosia.
10 mg tabletti: yksi tabletti sisältää laktoosimonohydraattia vastaten 42,8 mg laktoosia.
20 mg tabletti: yksi tabletti sisältää laktoosimonohydraattia vastaten 33,3 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

5 mg tabletti: valkoinen tai melkein valkoinen, kupera Ø 6 mm, jakouurre
10 mg tabletti: vaaleankeltainen, kupera Ø 6 mm, jakouurre
20 mg tabletti: vaaleanpunainen, kupera, Ø 6 mm, jakouurre

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

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 on yksilöllinen ja hoito aloitetaan pienillä annoksilla. Annosta suurennetaan hitaasti mahdollisia haittavaikutuksia seuraten. Jos valmistetta annetaan lyhyin välein, saattaa potilaalle kehittyä toleranssia nitraattien vaikutuksille, joten jokaisena hoitovuorokautena tulisi pisimmän antovälin olla noin 12 tuntia.

Angina pectoris -kohtauksen hoitoon 2,5–10 mg. Tabletit pureskellaan rikki ja lääkkeen annetaan imeytyä suusta.

Angina pectoris -oireiden estohoidossa aloitusannos on 5–10 mg. Osalle potilaista nämä annokset sopivat myös ylläpitoannoksiksi. Annosta voidaan nostaa tasolle 20–40 mg 3 (tai 4) kertaa päivässä (tabletit niellä pureskelematta).

Sydämen vajaatoiminnan hoitoon 100–160 mg vuorokaudessa jaettuna 2–3 annokseen (tabletit niellä pureskelematta).

Annosmuutosten tarpeesta vanhuksilla ei ole olemassa tietoa.

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 (sokki, verenkiertokollapsi)
- Kardiogeeninen sokki (jollei riittävää loppudiasistolista painetta pystytä pitämään yllä)
- 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, vardenafiliä tai 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 varoimet

Nitrosidia tulee käyttää erityisellä varovaisuudella ja lääkärin valvonnan alla.

Nitraatit saattavat tehostaa muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden vaikutusta. Myös samanaikainen alkoholin käyttö saattaa 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 suuriannoksisen suonensisäisen glyseryyli-nitraatin annon jälkeen). Nitraatit voivat myös nostaa silmänpainetta glaukoomaa sairastavilla potilailla.

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

Potilaille, jotka ovat äskettäin käyttäneet fosfodiesteriäsi tyyppi 5:n estäjiä (kuten sildenafiliä, vardenafiliä, tadalafilia), ei tule antaa akuuttihoitoa isosorbididinitraatilla (0,05 % ja 0,1 % i.v., 5 mg ja 10 mg tabletit) seuraavaan 24 tuntiin (48 tuntiin tadalafilia käyttäneillä) (ks. kohta 4.3 ja 4.5).

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 lääkkeen otto oireelliseen vuorokauden aikaan ja jaksottamalla hoitoa niin, että pidetään päivittäin n. 12 tunnin tauko. Hoidon alussa esiintyvän nitraattipäänsäryn voimakkuutta ja esiintymistiheyttä voidaan vähentää aloittamalla hoito pienin annoksin. Annosta suurennetaan vähitellen halutulle hoitotasolle.

Hypoksemia

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on keuhkosairaudesta tai iskeemisestä sydämen vajaatoiminnasta johtuva hypoksemia ja ventilaation/perfuusion epätasapaino. Isosorbididinitraatti 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-tabletit sisältävät laktoosia. Nitrosid 5 mg tabletti sisältää laktoosimonohydraattia 49,9 mg, Nitrosid 10 mg tabletti 45,0 mg ja Nitrosid 20 mg tabletti 35,0 mg. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muut verenpainetta alentavat tai vasodilataatiota 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 näin voimistaa sen verenpainetta kohottavaa vaikutusta.

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

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

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

Sapropterini [tetrahydrobiopterini (BH₄)] on typpioksidisyntetaasin kofaktori. On suositeltavaa noudattaa varovaisuutta käytettäessä sapropteriniä 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 methe moglobinemiaa. 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 ($\geq 1/1000$, $<1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1000$)

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 kudosis			Allergiset ihoreaktiot (esim. ihottuma)		Stevens-Johnsonin oireyhtymä, angioedeema	Eksfoliativinen dermatiitti
Yleisoireet		Heikkou-				

ja antopaikassa todettavat haitat		den tunne				
-----------------------------------	--	-----------	--	--	--	--

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

Ohimenevää hypoksiaa saattaa esiintyä Nitrosid-hoidon aikana johtuen verenkierron uudelleenjakaantumisesta keuhkoissa. Erityisesti sepelvaltimotautia sairastaville potilaille tämä saattaa aiheuttaa sydänlihaskemian pahanemista. 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. Terveydenhuollon 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 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 guanylaattisyklaasinytymää 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. 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

5 mg tabletti:

Laktoosimonohydraatti

Maissitärkkelys

Liivate

Tärkkelys, esigelatinoitu

Selluloosa, mikrokiteinen

Magnesiumstearaatti

10 mg tabletti:

Laktoosimonohydraatti

Maissitärkkelys

Liivate

Tärkkelys, esigelatinoitu

Selluloosa, mikrokiteinen

Magnesiumstearaatti

Kinoliinikeltainen (E104)

20 mg tabletti:

Laktoosimonohydraatti

Maissitärkkelys

Liivate

Tärkkelys, esigelatinoitu

Selluloosa, mikrokiteinen
Magnesiumstearaatti
Erytrosiini (E127)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

HDPE-tölkki ja HDPE-kierrekorkki,
100 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

5 mg tabletti: 7716
10 mg tabletti: 8358
20 mg tabletti: 8359

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5 mg ja 20 mg tabletti:
Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7. helmikuuta 1979
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 2. lokakuuta 2009

10 mg tabletti:
Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9. kesäkuuta 1982
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 2. lokakuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.1.2017