

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nitrosid 1 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää isosorbididinitraattia 1 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vaikea, epästabili tai pitkittynyt angina pectoris. Vaikea sydämen vasemman kammion vajaatoiminta erityisesti sydäninfarktin yhteydessä.

4.2 Annostus ja antotapa

Nitrosid-infuusiokonsentraatti annetaan kestoinfusiona sairaalahoidossa. Hoito edellyttää huolellista, jatkuvaa verenkierron valvontaa kliinisin keinoin tai suurin painemittauksin. Hoito aloitetaan varovasti, ja annosta nostetaan toivotun vaikutuksen saamiseksi. Vasemman eteisen ja kammion täyttöpaine tai systolinen valtimopaine eivät saa alentua liikaa.

Annostus on yksilöllinen ja vasteesta riippuvainen. Aloitusannos on 1–2 mg/tunti, ylläpitoannos tavallisesti 2–7 mg/tunti, harvoin yli 10 mg/tunti. Vuorokausiannos ei yleensä ylitä 200 mg:aa. Hoidettaessa vaikeaa sydämen vajaatoimintaa voidaan joutua käyttämään suurempia annoksia.

Ks.kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Nitrosid-infuusioliuos sopii käytettäväksi lasista, polyetyleenistä (PE), polypropyleenistä (PP) tai polytetrafluoroetyleenistä (PTFE) (teflonista) valmistettujen infuusioyksiköiden kanssa. Sen sijaan polyvinyylikloridista (PVC) tai polyuretaanista (PU) tehtyjä infuusiolaitteita kannattaa välttää, koska isosorbididinitraatti absorboituu osittain näihin.

Mikäli käytetään injektioautomaattia, on lääkkeen laimentaminen tarpeetonta (Nitrosid i.v. 1 ml = 1 mg).

Annostelutaulukko:

Annos	Lääkeliuoksen infuusio-ohje (Nitrosid 1 ml = 0,1 mg)									
mg/tunti	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
tippaa/min	3-4	7	10	13	17	20	23	27	30	33
ml/tunti	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100

Annostelu injektioautomaatilla (Nitrosid 1 ml = 1 mg)										
Annos	infuusio-ohje									
mg/tunti	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ml/tunti	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Annostelu ja lääkkeen anto tapahtuvat säädettyllä kestoinfusiolla tai injektioautomaatilla yhdistettynä jatkuvaan sydän- ja verenkiertostatuksen valvontaan.

Annosmuutosten tarpeesta vanhuksilla ei ole olemassa tietoa.

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 (sokki, verenkiertokollapsi)
- Kardiogeeninen sokki (jollei riittävä 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 varotoimet

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 glyseryyliitrinitraatin annon jälkeen). Nitraatit voivat myös nostaa silmänpainetta glaukoomaa sairastavilla potilailla.

Kiertävää verivolyymia ja systeemistä verenpainetta on pidettävä riittävän suurina (kiilapaine >12 mmHg, systolinen verenpaine > 90 – 95 mmHg, diureesiseuranta). Erityistä huolellisuutta on noudatettava, kun hoidetaan potilaita, joilla on huomattava bradykardia.

Nitraattien vaikutusta kohtaan voi kehittyä toleranssia varsinkin käytettäessä suurehkoja annoksia. Toleranssin kehittymistä voidaan vähentää välttämällä suurien annosten jatkuvaa käyttöä. Tehon alenemista on myös havaittu käytettäessä useampaa nitraattivalmistetta yhtä aikaa.

Potilaille, jotka ovat äskettäin käyttäneet fosfodiesteriäsi tyyppi 5:n estäjiä (kuten sildenafiliä, vardenafiilia, tadalafilia), ei tule antaa akuuttihoitoa isosorbidiidinitraatilla (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).

Nitrosid-hoitoa ei tule keskeyttää voidakseen käyttää fosfodiesteriäsi tyyppi 5:n estäjiä, kuten sildenafiliä, vardenafiilia 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-infuusiokonsentraatti on ylikyllästetty liuos, jossa saattaa tapahtua kiteytymistä (neulasmaisia kiteitä) esimerkiksi silloin, jos ampulliin tulee särö. Kiteytyynyttä liuosta ei saa käyttää.

Lääke sisältää natriumia 3,57 mg/ml.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muut verenpainetta laskevat tai vasodilataatiota aiheuttavat lääkkeet kuten kalsiumsalpaajat, beetasalpaajat, diureetit, ACE:n estäjät, MAO-estäjät, trisykliset antidepressiivit, antipsykootit sekä alkoholi, voivat lisätä nitraattien verenpainetta laskevaa vaikutusta. Eräissä tapauksissa tulehduskipulääkkeet saattavat heikentää hoitovastetta. Nitraatit saattavat lisätä dihydroergotamiinin hyötyosuutta ja näin voimistaa sen verenpainetta kohottavaa vaikutusta.

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

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

isosorbididinitraatilla seuraavaan 24 tuntiin sildenafilia ja vardenafilia käyttäneillä tai seuraavaan 48 tuntiin taladafilia käyttäneillä.

Saproteriini [tetrahydrobiopterini (BH4)] on typpioksidisyntetaasin kofaktori. On suositeltavaa noudattaa varovaisuutta käytettäessä saproteriinia sisältäviä lääkkeitä samanaikaisesti typpioksidin (NO) metaboliaan tai toimintaan vaikuttavien vasodilatoivien valmisteiden kanssa. Näihin kuuluvat klassiset NO:n luovuttajat, esimerkiksi glyseryylitrinitraatti (GTN), isosorbididinitraatti (ISDN), isosorbidimononitraatti sekä muut vastaavat valmisteet.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Isosorbidinitraatin 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 isosorbidinitraatin 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	Bradykardia,		

			pectoris- oireiden paheneminen	palautuva AV-katkos		
Verisuonisto		Hypotensio (varsinkin ortostaattinen)	Kasvojen punoitus, verenkierto- kollapsi (johon liittyy joskus brady- arytmiaa ja pyörtymistä)			
Ruuan- sulatus- elimistö			Pahoinvointi, oksentelu		Närästys	
Iho ja ihonalainen kudos			Allergiset ihoreaktiot (esim. ihottuma)		Stevens- Johnsonin oireyhtymä, angio- edeema	Eksfoliatiivinen dermatiitti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Heikkou- 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 pahenemista. Nitrosid-hoito tulee lopettaa asteittain. Pitkäkestoinen, jatkuva nitraatti-infuusio saattaa johtaa toleranssin kehittymiseen.

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:

Liian voimakkaan nitraattivaikutuksen oireita ovat hypotensio (≤ 90 mmHg), päänsärky, kalpeus, hikoilu, heikko pulssi, sekavuus, heikkous, huimaus, takykardia, ripuli, pahoinvointi ja oksentelu. Suuret nitraattiannokset saattavat aiheuttaa myös methemoglobinemiaa ja syanoosia, joihin voi liittyä tiheä hengitys, ahdistuneisuus, tajunnanmenetykset 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 sydänpysähdyksen oireita, elvytystoimenpiteet on aloitettava välittömästi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Isosorbididinitraatti lisää typpioksidin määrää verisuonten seinämässä ja stimuloi sitä kautta guanylaattisyklaasientsyymiä, aiheuttaen verisuonen seinämän sileiden lihassolujen relaksaation. Pääasiallisin vaikutusmekanismi on kapasitanssisuonten dilataatio, jonka seurauksena laskimopaluu, täyttöaine sekä sydämen seinämäkuormitus vähenevät ja sydämen hapentarve pienenee. Vasodilatoiva vaikutus kohdistuu myös valtimoihin, laajentaen sepelvaltimoita ja aiheuttaen perifeerisen ja keuhkoverenkierron vastuksen laskun. Vaikutus on voimistunut niillä verisuoniston alueilla, joilla verisuonten seinämän oma typpioksidituotanto on vähentynyt. ISDN konsentroituu verisuonten seinämiin huomattavasti suurempina määrinä kuin mononitraatit. ISDN:llä on myös trombosyyttien aggregaatiota estävää vaikutusta.

5.2 Farmakokineetiikka

Suonensisäisesti annostellun isosorbididinitraatin puoliintumisaika on noin 10 minuuttia. Sen aktiivisten metaboliittien, isosorbidi-2-mononitraatin ja isosorbidi-5-mononitraatin, puoliintumisajat ovat 1,5–2 tuntia sekä 4–6 tuntia. ISDN-liuoksen biologinen hyötyosuus on 100 %, koska se annetaan laskimoon.

Pitkäkestoinen yhtäjaksoinen infuusio saattaa johtaa nitraattitoleranssin kehittymiseen. Sitä voidaan välttää antamalla valmiste jaksottaisesti silloin, kun tarvitaan pitkään kestävää suonensisäistä lääkitystä.

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

Natriumkloridi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

Valmiste voi sisältää natriumhydroksidia tai kloorivetyhappoa pH:n säätöä varten.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ks. kohta 4.2.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

Laimennettu liuos on käytettävä heti.

6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C).

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot

50 ml lasinen injektiopullo, kumitulppa.

10 x 10 ml OPC-lasiampulli.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Nitrosid-infuusiokonsentraatti tulee laimentaa aseptisesti. Laimennettu liuos on annettava potilaalle välittömästi, ja infuusion tulee tapahtua 24 tunnin kuluessa. Suositeltava laimennus on 10 mg (1 ampulli)/100 ml tai 50 mg (yksi 50 ml:n pullo tai 5 ampullia)/500 ml. Infuusioliuosta valmistettaessa poistetaan ensin konsentraattia vastaava nestemäärä liuospullosta, jonka jälkeen Nitrosid-ampulli avataan ja lisätään infuusiopulloon. Laimennusliuoksena voidaan käyttää glukoosiliuosta, fysiologista keittosuolaliuosta tai Ringerin liuosta.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

9328

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17. syyskuuta 1986
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 2. lokakuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.1.2017