

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DINIT[®] 1,25 mg/annos -sumute suuonteloon

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Isosorbididinitraattia 1,25 mg/annos

Täydellinen apuaineluettelo, ks. 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Sumute suuonteloon

Kuvaus: kellertävä, arominen liuos

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Akuutin angina pectoris -kohtauksen hoito ja kohtausten lyhytkestoinen profylaksia. Sydämen vaikeasteisen akuutin vajaatoiminnan tukihoidon aloitus ja kroonisen vajaatoiminnan tukihoidon aloitus.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus on yksilöllinen. Hoito on syytä aloittaa pieniä annoksia käyttäen. Annosta suurennetaan asteittain, kunnes saavutetaan riittävä teho tai haittavaikutuksia ilmaantuu. Suihkeiden välin on oltava vähintään 30 sekuntia. Suihkeen aikana on pidätettävä hengitystä. Suihketta ei ole tarkoitettu inhaloitavaksi.

Akuutin angina pectoris -kohtauksen hoidossa 1–3 suihketta (1,25–3,75 mg) kielen päälle. Tarvittaessa voidaan ottaa useampia suihkeita, maksimaalinen annos on yksilöllinen. Jos kipu jatkuu, on syytä kääntyä lääkärin puoleen. Kohtausten lyhytkestoisessa profylaksiassa 1–3 suihketta muutama minuutti ennen rasitusta, jonka tiedetään aiheuttavan rintakipua.

Akuutin tai vaikeutuneen kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoidossa annostus määritetään kliinisen vasteen ja hemodynaamisten mittausten mukaan.

3 suihketta (3,75 mg) isosorbididinitraattia vastaa 5 mg:aa samaa lääkeainetta tablettina kielen alle annosteltuna. Suurin siedetty isosorbididinitraatin vuorokausiannos ei ole tiedossa. Lyhytaikaisesti suun kautta (tablettina) otettuna 20–60 mg joka 4.–6. tunti on ollut hyvin siedetty annos. Annosta 100 mg joka 3. tai 4. tunti on käytetty turvallisesti vaikean sydämen vajaatoiminnan hoitoon.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys orgaanisille nitraateille tai kohdassa 6.1. mainituille apuaineille. Konstriktiivinen perikardiitti, sydämen tamponaatio, aivoverenvuoto, hypovolemia, sokki tai vaikea hypotensio.

Sildenafilin, tadalafilin tai vardenafiilin samanaikainen käyttö nitraattien kanssa on kiellettyä niiden verenpainetta voimakkaasti alentavan yhteisvaikutuksen takia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta on noudatettava sydämen vajaatoiminnan hoidossa, kun vasemman kammion täyttöpaine on alhainen sekä hoidettaessa potilaita, joiden verenpaine on alhainen ja joilla verenpaineen aleneminen voi merkittävästi huonontaa elinten perfuusiota. Valmistetta on annettava varoen potilaille, joilla on aorttastenoosi, mitraalistennoosi, mitraaliläpän prolapsi, obstruktiivinen kardiomyopatia, cor pulmonale, aivoverenkiertohäiriöitä, ortostaattinen hypotensio, hypoksemia tai vaikea anemia.

Nitraatit saattavat nostaa kallonsisäistä painetta ja silmänpainetta glaukoomaa sairastavilla potilailla. Valmisteen joutumista silmiin tai kosketuksiin piilolinssien kanssa on vältettävä.

Jos potilas käyttää jatkuvasti oraalisia tai transdermaalisia nitraattivalmisteita, voi kehittyä toleranssia ja myös Dinit-suihkeen vaikutus saattaa heikentyä. Toleranssin riskiä voi pienentää välttämällä suuria nitraattiannoksia ja ajoittamalla lääkitys niin, että nitraattivaikutusta ei ole läpi koko vuorokauden. Jatkuva nitraattihoito on syytä lopettaa asteittain mahdollisen rebound-ilmion välttämiseksi. Hoidon alussa esiintyy usein päänsärkyä, joka helpottuu muutaman päivän kuluessa hoidon jatkuessa. Päänsärkyä voi vähentää aloittamalla hoito pienillä annoksilla. Valmisteen aiheuttamaan ohimenevään verenpaineen laskuun liittyvät oireet hoituvat yleensä asennon muutoksella. Riskipotilaiden suositellaan ottavan suihkeet istuvassa asennossa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden vasodilataatiota aiheuttavien tai verenpainetta alentavien lääkkeiden, kuten kalsiuminestäjien, fosfodiesterasaasin estäjien (sildenafilin, tadalafilin, vardenafiliin) tai trisyklisten masennuslääkkeiden, tai alkoholin käyttö voi voimistaa isosorbididinitraatin verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Isosorbididinitraatin ja dihydroergotamiinin samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa dihydroergotamiinipitoisuuden suurentumista, josta saattaa aiheutua mm. verenpaineen nousua.

4.6 Raskaus ja imetys

Isosorbididinitraatin turvallisuudesta raskauden aikana ei ole kliinisiä tutkimuksia ja käyttökokemusta raskaana olevilla naisilla on niukasti. Eläinkokeiden perusteella isosorbididinitraattihoitoon ei liity suurentunutta sikiövaurioiden riskiä.

Ei tiedetä, erittyykö isosorbididinitraatti äidinmaitoon.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Jos isosorbididinitraatti aiheuttaa potilaalle huimausta tai päänsärkyä, se on otettava huomioon tarkkuutta vaativissa tehtävissä (esim. autonajo).

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset ovat samoja kuin muillakin nitraateilla ja valtaosa niistä aiheutuu isosorbididinitraatin farmakodynaamisista vaikutuksista. Haittavaikutusten välttämiseksi suositellaan hoidon aloittamista pienillä annoksilla ja annoksen lisäämistä vasteen mukaan.

Tavallisin haittavaikutus on päänsärky, jota esiintyy varsinkin hoidon alussa (jopa 50 %:lla potilaista). Vasodilataatiosta johtuvaa ihon punoitusta ja kuumotusta saattaa esiintyä. Verenpaineen lasku voi aiheuttaa huimausta, heikotusta, jopa kollapsin, ja reflektorista takykardiaa saattaa esiintyä.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$),

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

Melko harvinainen ($\geq 1/1000$ ja $< 1/100$),
 Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1000$),
 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 haitat		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)			
Ruuansulatuselimistö			Pahoinvointi, oksentelu		Närästys	
Iho ja ihonalainen kudos			Allergiset ihoreaktiot (esim. ihottuma)		Stevens-Johnsonin oireyhtymä, angioedeema	Eksfoliativinen dermatiitti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Heikkouden tunne				

Jos suuria annoksia käytetään pitkään, saattaa kehittyä toleranssia isosorbididinitraatille sekä muille nitraateille. Tämän takia on syytä välttää jatkuvia suuria nitraattipitoisuuksia.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Suurin sallittu annos ei ole tiedossa. Kirjallisuudessa kuvatussa tapauksessa 1,2 g:n yliannos isosorbididinitraattia suun kautta (tablettina) otettuna aiheutti hypotensiota, vasodilataatiota, päänsärkyä ja sekavuutta, jotka kaikki olivat palautuvia haittavaikutuksia. Suuria annoksia käytettäessä saattaa kehittyä methemoglobinemiaa, syanoosia, dyspneaa ja takypneaa. Methemoglobinemian hoidossa voidaan käyttää metyleenisinää, joka kykenee pelkistämään methemoglobiinia takaisin hemoglobiiniksi.

Yliannostuksen hoito perustuu ensisijaisesti hypotension ja vasodilataation korjaamiseen. Lievissä tapauksissa potilaan jalkojen passiivinen nosto saattaa olla riittävä hoitotoimenpide, mutta myös laskimonsisäinen nesteytys nestevolyymin suurentamiseksi voi olla tarpeen. Isosorbididinitraatille ei ole tiedossa spesifistä antagonistia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Orgaaniset nitraatit, isosorbididinitraatti

ATC-koodi: C01DA08

Isosorbididinitraatti on typpihapon polyalkoholiesteri. Farmakologisesti se kuuluu orgaanisten nitraattien suureen ryhmään, jonka tyypiyhdiste on glyserolitrinitraatti eli nitroglyseriini. Isosorbididinitraatti relaxoi sileää lihaksistoa typpioksidin (NO) välityksellä ja aiheuttaa siten vasodilataatiota kaikissa verisuonissa. Vaikutus on voimakkain laskimoissa. Siksi laskimoveren paluu sydämeen vähenee ja näin sydämen esikuormitus keventyy. Lievä valtimodilataatio keventää sydämen jälkikuormitusta ja alentaa jonkin verran verenpainetta. Näiden vaikutusten vuoksi sydämen työ ja hapentarve vähenevät. Sepelvaltimoiden laajentuminen ja kollateraalisuonten avautuminen parantavat sydänlihaksen verenkiertoa, mikä lisää hapen tarjontaa. Isosorbididinitraatin teho angina pectoriksen hoidossa ja ehkäisyssä on osoitettu lukuisissa kliinisissä tutkimuksissa. Lisäksi on todettu, että siitä on valikoiduissa tapauksissa hyötyä muun hoidon lisänä vaikeassa sydämen vajaatoiminnassa.

5.2 Farmakokinetiikka

Kun isosorbididinitraattia annetaan suusumutteena, antianginaalinen vaikutus alkaa yhtä nopeasti kuin nitroglyseriinin (1–3 minuutin kuluessa), mutta kestää huomattavasti kauemmin (jopa kaksi tuntia). Peroraalisesti otetun isosorbididinitraatin vaikutus alkaa 15–45 minuutissa ja kestää 2–6 tuntia. Isosorbididinitraatin hyötyosuus pienenee runsaan ensikierron metabolian vuoksi. Kun lääke otetaan suusumutteena, vältetään suurin osa ensikierron metaboliasta ja hyötyosuus yli kaksinkertaistuu verrattuna siihen, jos lääke otetaan suun kautta nieltynä (jolloin hyötyosuus on 20–30 %). Suusumutteena otetun isosorbididinitraatin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 6 minuutin kuluessa, ja puoliintumisaika on noin 45 min. Isosorbididinitraatti ei sitoudu merkittävästi plasman proteiineihin. Isosorbididinitraatti metaboloituu maksassa mutta maksan vajaatoiminta ei vaikuta oleellisesti sen farmakokinetiikkaan. Pääasiallinen metaboliitti on isosorbidi-5-mononitraatti, joka on farmakologisesti aktiivinen. Isosorbidi-5-mononitraatin puoliintumisaika on yksilöstä riippuen 2–5 tuntia.

Munuaiset ovat tärkein eliminaatiotie; vain alle 1 % erittyy ulosteeseen. Munuaisten vajaatoiminnalla ei ole vaikutusta isosorbididinitraatin pitoisuuksiin plasmassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologiset turvallisuutta, toistuvaisannosten toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etanoli
Glyseroli
Lääkekonjakki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi(-tyypit) ja pakkauskoko(-koot)

Vähintään 180 annosta suusumutetta pumpulla varustetussa alumiinisäiliössä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ennen käyttöä suojakansi poistetaan. Sumutelaite pidetään pystyasennossa. Jotta säiliöstä saatava annos olisi oikea, on painonappia painettava riittävän nopeasti ja voimakkaasti; lisäksi sumuttimen suuaukko on puhdistettava ohjeen mukaisesti. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Takeda Oy, PL 1406, 00101 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

9422

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 14.01.1987
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19.10.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.3.2015