

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. Nitraattitoleranssin välttämiseksi tulisi jokaisena hoitovuorokautena yhden 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 tadalafiliä (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 tadalafiliä. Nitrosid-hoitoa ei tule keskeyttää voidakseen käyttää fosfodiesteriäsi tyyppi 5:n estäjiä, kuten sildenafiliä, vardenafiliä tai tadalafiliä, 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, tadalafiliä), ei tule antaa akuuttihoitoa isosorbidiidinitraatilla (0,05 % ja 0,1 % i.v., 5 mg ja 10 mg tabletit) seuraavaan 24 tuntiin (48 tuntiin tadalafiliä 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 laktaasinpuutos 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 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 fosfodiesteraasi tyyppi 5:tä estäviä potenssihäiriölääkkeitä, kuten sildenafiliä, vardenafilia tai tadalafilia (ks. kohta 4.3 ja 4.4). Seurauksena voi olla hengenvaarallisia kardiovaskulaarisia komplikaatioita. Täten fosfodiesteraasiestäjiä (esim. sildenafiliä, vardenafilia tai tadalafilia) ei tule käyttää Nitrosid-hoidon aikana. Potilaille, jotka ovat äskettäin käyttäneet fosfodiesteraasiestäjiä, ei tule antaa akuuttihoitoa isosorbididinitraatilla seuraavaan 24 tuntiin sildenafiliä ja vardenafilia 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 saproteriinia 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 yleisyyden luokat 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, angio-	Eksfoliativinen dermatiitti

					edeema	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Heikkouden 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. Mikäli nitraattihoito lopetetaan, on se syytä tehdä asteittain.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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 metyleenisinettä 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 Farmakokineetiikka

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 limakalvolta 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

Kinoliinikehäinen (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 pakkaus koko

HDPE-tölkki ja HDPE-kierrekorkki,
100 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
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

29.7.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nitrosid 5 mg tablett
Nitrosid 10 mg tablett
Nitrosid 20 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 5 mg, 10 mg eller 20 mg isosorbiddinitrat.

Hjälpämne med känd effekt:

5 mg tablett: en tablett innehåller laktosmonohydrat motsvarande 47,4 mg laktos.
10 mg tablett: en tablett innehåller laktosmonohydrat motsvarande 42,8 mg laktos.
20 mg tablett: en tablett innehåller laktosmonohydrat motsvarande 33,3 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

5 mg tablett: vit eller nästan vit, konvex Ø 6 mm, brytskåra
10 mg tablett: ljusgul, konvex Ø 6 mm, brytskåra
20 mg tablett: rosa, konvex Ø 6 mm, brytskåra

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Angina pectoris. Svår hjärtsvikt (NYHA-klassificering III–IV), vars behandling med nitrater ska inledas på sjukhus.

4.2 Dosering och administreringsätt

Doseringen är individuell och behandlingen inleds med låga doser. Dosen ökas långsamt medan patienten övervakas för eventuella biverkningar. Om preparatet administreras med korta mellanrum, kan patienten utveckla en tolerans för nitraternas effekter. För att undvika nitrattolerans bör doseringsintervallet under varje behandlingsdygn vara ca 12 timmar.

Doseringen är 2,5–10 mg för behandling av *angina pectoris*-attack. Tabletterna ska tuggas sönder, och därefter ska man låta läkemedlet absorberas från munnen.

Startdosen vid profylaktisk behandling av *angina pectoris*-symptom är 5–10 mg. För en del patienter kan dessa doser också vara lämpliga underhållsdoser. Dosen kan höjas till 20–40 mg 3 (eller 4) gånger per dag (tabletterna sväljs hela utan att tuggas).

Dosen vid behandling av hjärtsvikt är 100–160 mg per dygn, uppdelat i 2–3 doser (tabletterna sväljs hela utan att tuggas).

Det finns inga data om behovet av dosjusteringar hos äldre patienter.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av Nitrosid hos barn har inte påvisats.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, organiska nitrater eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Svår hypovolemi
- Akut blodcirkulationsstörning (chock, cirkulationskollaps)
- Kardiogen chock (om inte tillräckligt slutdiastoliskt tryck kan upprätthållas)
- Svår hypotension (systoliskt blodtryck under 90 mmHg)
- Hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati
- Aorta- eller mitralstenos
- Konstriktiv perikardit
- Prekardiell tamponad
- Svår, obehandlad anemi
- Tillstånd som orsakar förhöjt intrakraniellt tryck
- Hämmare av fosfodiesteras typ 5, såsom sildenafil, vardenafil eller tadalafil, ska inte användas under nitratbehandling (se avsnitt 4.4 och 4.5)
- Riosigat (stimulator av lösligt guanylatcyklas) ska inte användas under nitratbehandling (se avsnitt 4.5)

4.4 Varningar och försiktighet

Nitrosid ska användas med särskild försiktighet och under medicinsk övervakning.

Nitrater kan förstärka effekten av andra blodtryckssänkande läkemedel. Samtidig alkoholanvändning kan också sänka blodtrycket.

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med svår leversjukdom, ortostatisk funktionsstörning eller lågt fyllnadstryck, såsom i samband med akut hjärtinfarkt eller nedsatt vänsterkammarmfunktion. Nitrater kan också höja det intrakraniella trycket (förhöjt intrakraniellt tryck har ändå hittills bara iakttagits efter administrering av en hög dos av intravenöst glyceryltrinitrat). Nitrater kan också höja ögontrycket hos glaukompatienter.

Hämmare av fosfodiesteras typ 5, såsom sildenafil, vardenafil eller tadalafil, ska inte användas under nitratbehandling. Nitrosid-behandling får inte avbrytas för att man ska kunna använda hämmare av fosfodiesteras typ 5, såsom sildenafil, vardenafil eller tadalafil, eftersom risken för *angina pectoris*-attack kan öka (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Patienter som nyligen använt hämmare av fosfodiesteras typ 5 (såsom sildenafil, vardenafil, tadalafil) får inte ges akutbehandling med isorbiddinitrat (0,05 % och 0,1 % i.v., 5 mg och 10 mg tabletter) under de följande 24 timmarna (48 timmar hos patienter som använt tadalafil) (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Det är möjligt att utveckla en tolerans mot nitraternas effekt, särskilt vid användning av relativt höga doser. Minskad effekt har också iakttagits då flera nitratpreparat använts samtidigt. Utvecklingen av tolerans kan hämmas genom att inrikta läkemedelsintaget på en symptomatisk tid på dygnet och genom att fördela behandlingen så att en ca 12 timmars paus hålls dagligen. Styrkan och frekvensen av nitrathuvudvärken som uppträder i början av behandlingen kan minskas genom att inleda behandlingen med låga doser. Dosen ökas gradvis till den önskade behandlingsnivån.

Hypoxemi

Försiktighet ska iakttas vid behandlingen av patienter med hypoxemi och obalanserad ventilation/perfusion som beror på lungsjukdom eller ischemisk hjärtsvikt. Som en potent vasodilatator kan isosorbiddinitrat öka perfusionen i områden i lungorna med dålig ventilation, och därmed förvärra ventilation/perfusion-obilansen och ytterligare minska på syrets partialtryck i artärerna.

Samtidigt bruk med alkohol ska undvikas på grund av den hypotensiva och vasodilaterande effekten (se avsnitt 4.5).

Nitrosid-tabletterna innehåller laktos. Nitrosid 5 mg tabletten innehåller 49,9 mg, Nitrosid 10 mg tabletten 45,0 mg och Nitrosid 20 mg tabletten 35,0 mg laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra blodtryckssänkande eller vasodilaterande läkemedel, såsom kalciumantagonister, betablockerare, diuretika, ACE-hämmare, MAO-hämmare, tricykliska antidepressiva, antipsykotika och alkohol, kan öka den blodtryckssänkande effekten av nitrater. I vissa fall kan NSAID-läkemedel försvaga behandlingssvaret. Nitrater kan öka biotillgängligheten av dihydroergotamin och därmed förstärka dess blodtryckshöjande effekt.

Samtidig användning av isosorbiddinitrat tillsammans med stimulatoren av lösligt guanylatecyklas, riosigat, är kontraindicerat (se avsnitt 4.3), eftersom samtidig användning kan orsaka hypotension.

Den blodtryckssänkande effekten av Nitrosid ökar vid samtidig användning med läkemedel mot potensstörningar som hämmar fosfodiesteras typ 5, såsom sildenafil, vardenafil eller tadalafil (se avsnitt 4.3 och 4.4). Detta kan leda till livshotande kardiovaskulära komplikationer. Därför ska fosfodiesterashämmare (t.ex. sildenafil, vardenafil eller tadalafil) inte användas under Nitrosid-behandling. Patienter som nyligen använt fosfodiesterashämmare får inte ges akutbehandling med isosorbiddinitrat under de följande 24 timmarna om de använt sildenafil eller vardenafil, eller under de följande 48 timmarna om de använt tadalafil.

ACE-hämmare, uttryckligen de som tillhör SH-gruppen, såsom kaptopril, kan minska på utvecklingen av nitrattolerans.

Sapropterin [tetrahydrobiopterin (BH₄)] är en kofaktor av kväveoxidsyntetas. Det rekommenderas att försiktighet iakttas vid samtidig användning av läkemedel som innehåller sapropterin med vasodilaterande preparat som påverkar metabolismen eller funktionen av kväveoxid (NO). Dessa innefattar klassiska NO-frigörare, t.ex. glyceryltrinitrat (GTN), isosorbiddinitrat (ISDN), isosorbidmononitrat och andra motsvarande preparat.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Effekten av isosorbiddinitrat på människans fertilitet är okänd.

Graviditet

I djurförsök (råttor och kaniner) som utförts med doser som varit toxiska för modern har isosorbiddinitrat inte iakttagits ha skadliga effekter på fostret. Det finns dock inga tillräckliga, välkontrollerade studier om dess användning hos gravida kvinnor. Eftersom man baserat på djurförsök inte helt kan förutsäga skador som kan uppträda hos människan, bör Nitrosid endast användas om behandlingen anses nödvändig. I dessa situationer ska fördelarna och de eventuella nackdelarna av användningen övervägas noga och behandlingen ska ske under kontinuerlig medicinsk övervakning.

Amning

Den tillgängliga informationen är inte tillräcklig för att utvärdera risken under amning. Det finns information om att nitrater utsöndras i bröstmjolk och kan orsaka methemoglobinemi hos spädbarn. Det har inte fastställts, i hur stora mängder isosorbiddinitrat och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk, och därför ska försiktighet iaktas vid administrering av Nitrosid till ammande kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Nitrosid-behandling kan påverka patientens prestationsförmåga i den mån, att dennes körförmåga eller förmåga att använda maskiner är försvagad. Användning av preparatet kan försvaga patientens prestationsförmåga särskilt i början av behandlingen, vid dosökning eller vid samtidigt bruk med alkohol.

4.8 Biverkningar

Majoriteten av biverkningarna orsakas av de farmakodynamiska effekterna av isosorbiddinitrat, och för att undvika dem är det viktigt att alltid inleda behandlingen med låga doser och öka dosen i enlighet med svaret.

Biverkningarnas frekvensklasser är definierade enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

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

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet				Methemoglobinemi		
Psykiska störningar		Förvirring		Rastlöshet		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel, sömnighet		Svimning		
Hjärtat		Takykardi	Förvärrade <i>angina pectoris</i> -symptom	Bradykardi, reversibelt AV-block		
Blodkärl		Hypotension (särskilt ortostatisk)	Rodnad i ansiktet, cirkulationskollaps (med relaterad bradyarytmi och svimning)			
Magtarmkanalen			Illamående, kräkningar		Halsbränna	
Hud och subkutan vävnad			Allergiska hudreaktioner (t.ex. utslag)		Stevens–Johnsons syndrom, angioödem	Exfoliativ dermatit

Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället		Svaghets-känsla				
---	--	-----------------	--	--	--	--

Det har rapporterats att organiska nitrater orsakat allvarliga hypotensiva reaktioner med relaterat illamående, kräkningar, rastlöshet, blekhet och kraftig svettning.

Övergående hypoxi kan uppträda under Nitrosid-behandling på grund av blodcirkulationens omfördelning i lungorna. Detta kan orsaka förvärrad hjärtmuskelschemi, särskilt hos patienter med kranskärlssjukdom. Om nitratbehandlingen avslutas, ska det göra stegvis.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

I djurförsök har det iakttagits betydande dödlighet (LD50) hos möss med en intravenös engångsdos på 33,4 mg/kg.

Symptom:

Symptom på överdosering är hypotension (≤ 90 mmHg), huvudvärk, blekhet, svettning, svag puls, förvirring, svaghet, yrsel, illamående, kräkning, diarré och takykardi. Höga nitratdoser kan orsaka methemoglobinemi och cyanos som kan vara förknippade med snabb andning, ångest, medvetandeförlust och hjärtstopp. Väldigt höga doser kan höja det intrakraniella trycket och orsaka neurologiska störningar.

Behandling:

Behandlingen av en överdosering är symptomatisk. Beroende på reaktionens styrka är behandlingen elevation av benen, administrering av syre, rehydrering och vid behov blodtryckshöjning med hjälp av inotroper/vasokonstriktorer. Användning av adrenalin rekommenderas inte. Vid behandling av methemoglobinemi används metylenblått och vid behov hemodialys. Om det uppträder symptom på andnings- eller hjärtstillestånd hos patienten, ska återupplivningsåtgärder påbörjas omedelbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Organiska nitrater, ATC-kod: C01DA08.

Isosorbiddinitrat (ISDN) ökar mängden kväveoxid i blodkärlsväggarna och stimulerar därmed guanylatcyklazenzymet och orsakar relaxering av de glatta muskelcellerna i blodkärlsväggen. Effekten är förstärkt på blodkärlsområden där blodkärlsväggens egen kväveoxidproduktion har minskat. ISDN koncentreras i blodkärlsväggarna i betydligt större mängder än mononitrater.

Den fördelaktiga effekten av isosorbiddinitrat på *angina pectoris*-smärta baserar sig på dess minskande effekt på hjärtats syrebehov. Den huvudsakliga verkningsmekanismen är dilatation av kapacitanskärnen, som leder till minskat venöst återflöde. Den vasodilaterande effekten riktar sig också mot artärerna och orsakar utvidgning av kranskärnen samt minskat perifert motstånd. På grund av den vasodilaterande effekten kan nitrater även användas vid behandling av hjärtsvikt, särskilt i kranskärlssjukdom. ISDN har också en hämmande effekt på trombocytaggregation.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

ISDN absorberas snabbt från munnens slemhinnor. Effekten uppnås på 1–5 minuter och de maximala plasmakoncentrationerna kan iakttas på 6–15 minuter. Absorptionen från andra delar av matsmältningskanalen är långsammare. Vid nedsväljning uppnås effekten på 15–30 minuter och de maximala plasmakoncentrationerna kan iakttas på 15 minuter – 2 timmar. Förstapassagemetabolismen är större vid nedsväljning. ISDN bryts ned till isosorbid-2-mononitrat och isosorbid-5-mononitrat. Elimineringens halveringstid för isosorbid-2-mononitrat är 1,5–2 timmar och 4–6 timmar för isosorbid-5-mononitrat. Båda metaboliterna är farmakologiskt aktiva.

Den relativa biotillgängligheten av ISDN är 20–30 % av den nedsvalda dosen och 60 % av dosen som absorberats från munnens slemhinna. Biotillgängligheten har liten betydelse för behandlingen, eftersom ISDN bryts ned till biologiskt verkande metaboliter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier har inte visat risker för akut toxicitet. I studier av kronisk toxicitet med mycket höga doser har toxiska effekter hos djur iakttagits i form av symptom i det centrala nervsystemet och förstörd lever. I prekliniska studier har inga tecken på teratogenitet, mutagenitet eller karcinogenitet iakttagits.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

5 mg tablett:

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Gelatin

Stärkelse, pregelatiniserad

Cellulosa, mikrokristallin

Magnesiumstearat

10 mg tablett:

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Gelatin

Stärkelse, pregelatiniserad

Cellulosa, mikrokristallin

Magnesiumstearat

Kinolingult (E104)

20 mg tablett:

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Gelatin

Stärkelse, pregelatiniserad

Cellulosa, mikrokristallin

Magnesiumstearat

Erytrosin (E127)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid rumstemperatur (15–25 °C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burk och HDPE-skruvlock.
100 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

5 mg och 20 mg tablett:
Datum för det första godkännandet: 7 februari 1979
Datum för den senaste förnyelsen: 2 oktober 2009

10 mg tablett:
Datum för det första godkännandet: 9 juni 1982
Datum för den senaste förnyelsen: 2 oktober 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

29.7.2020