

20210633

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

32135

13-01-2016

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

НИТРОНАЛ аквас 1mg/ml инфузионен разтвор
NITRONAL aqueous 1 mg/ml solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml инфузионен разтвор съдържа 1,0 mg глицерил тринитрат (glyceryl trinitrate).
5 ml инфузионен разтвор съдържа 5,0 mg глицерил тринитрат (glyceryl trinitrate).
10 ml инфузионен разтвор съдържа 10,0 mg глицерил тринитрат (glyceryl trinitrate).
25 ml инфузионен разтвор съдържа 25,0 mg глицерил тринитрат (glyceryl trinitrate).
50 ml инфузионен разтвор съдържа 50,0 mg глицерил тринитрат (glyceryl trinitrate).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор
Инфузионният разтвор е бистър, безцветен.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

- Конгестивна сърдечна недостатъчност, неповлияваща се от лечение, включително такава след инфаркт на миокарда, остра левостранна сърдечна недостатъчност и остър (пресен) инфаркт на миокарда,
- рефрактерна на лечение нестабилна angina pectoris и коронарна недостатъчност, включително ангина на Prinzmetal,
- контрол на хипертензивни епизоди и/или миокардна исхемия по време на или след сърдечна операция,
- индукция на контролирана хипотония по време на операция

4.2 Дозировка и начин на приложение**Дозировка**

В зависимост от първоначалните клинични и хемодинамични стойности, дозировката се определя според индивидуалните потребности на пациента и според промените в контролираните параметри.

При клинична употреба се започва с доза от 0,5–1,0 mg глицерил тринитрат на час, като дозата се определя според индивидуалните нужди на пациента; по правило максималната доза глицерил тринитрате 8 mg на час, рядко по 10 mg на час.



При остър миокарден инфаркт би трябвало да се предприеме, колкото се може по-рано, продължителна интравенозна инфузия. Ако систоличното налягане надвишава 100 mm Hg, може да се вливат по 2-8 mg на час (33-133 µg за минута), по изключение до 10 mg на час (166 µg на минута), докато отзвучат симптомите на angina pectoris.

При остра левокамерна сърдечна недостатъчност (белодробен оток): 2-8 mg на час (33-133 µg на минута) в продължение на 1-2 дни.

При тежка angina pectoris пациентът трябва да бъде приет в интензивно отделение и лекуван с доза от 2 до 8 mg на час (33-133 µg на минута). Хемодинамичният статус трябва да се проверява непрекъснато по време на инфузията. Необходим е постоянен мониторинг на систолното и диастолно артериално налягане, сърдечната честота и хемодинамичните параметри (десен сърдечен катетър), както и на пулмонално артериално систолично налягане (PASP), пулмонално капилярно налягане (PCP), пулмонално диастолно налягане (PADP), кардиален капацитет (CO) и ECG (измерване на ST сегмент).

При хипертонични кризи със сърдечна недостатъчност, инфузия с доза от 2-8 mg на час (средно 5 mg на час), при продължителен мониторинг на артериалното налягане и сърдечната честота.

При контролирана хипотензия, в зависимост от анестезията и желаното намаляване на артериалното налягане, дозата е 2 - 10 µg/kg/min под ECG контрол и инвазивен контрол на артериалното налягане.

При пациенти с нарушена чернодробна и бъбречна функция, дозата трябва да се редуцира според тежестта на дисфункцията.

За да се избегне намаляване или загуба на активност, се избира възможно най-ниската клинично ефективна доза; ако е подходящо се обсъждат интермитентно приложение или алтерниращо лечение с други вазодилататори.

Начин и продължителност на употреба

Интравенозната инфузия на глицерил тринитрат се провежда в болнична обстановка и при постоянен кардиологичен контрол.

НИТРОНАЛ аквас може да се прилага неразреден, използвайки подходящи средства за вливане или разреден (т. напр. с физиологичен разтвор, глюкоза 5 %, глюкоза 10 %). При използване на лекарството в комбинация с други инфузионни разтвори, трябва да се съблюдава информацията на производителя за разтвора, който се използва, включително съвместимост, противопоказания, нежелани лекарствени реакции и лекарствени взаимодействия.

Таблица за разреждания

Количество на активното вещество (глицерил тринитрат)		10 mg	20 mg	30 mg	40 mg	50 mg
НИТРОНАЛ аквас, разтвор		10 ml	20 ml	30 ml	40 ml	50 ml
Разреждания за инфузионен р-р	1+10	100 ml	200 ml	300 ml	400 ml	500 ml
	1+20	200 ml	400 ml	600 ml	800 ml	1000 ml
	1+40	400 ml	800 ml	1200 ml	1600 ml	2000 ml
Готов разтвор	1+10	110 ml	220 ml	330 ml	440 ml	550 ml
	1+20	210 ml	420 ml	630 ml	840 ml	1050 ml
	1+40	410 ml	820 ml	1230 ml	1640 ml	2050 ml



Таблица за инфузия

Разреждане	1+10	1+20	1+40
Необходимо к-во глицерил тринитрат /час	ml/h	ml/h	ml/h
0.50 mg	5.5	10.5	20.5
0.75 mg	8.25	15.75	30.75
1.0 mg	11.0	21.0	41.0
1.25 mg	13.75	26.25	51.25
1.5 mg	16.5	31.5	61.5
2.0 mg	22.0	42.0	82.0
2.5 mg	27.5	52.5	102.5
3.0 mg	33.0	63.0	123.0
3.5 mg	38.5	73.5	143.5
4.0 mg	44.0	84.0	164.0
4.5 mg	49.5	94.5	184.5
5.0 mg	55.0	105.0	205.0
5.5 mg	60.5	115.5	225.5
6.0 mg	66.0	126.0	246.0
7.0 mg	77.0	147.0	287.0
8.0 mg	88.0	168.0	328.0
9.0 mg	99.0	189.0	369.0
10.0 mg	110.0	210.0	

В зависимост от клиничния статус, хемодинамиката и ECG, лечението може да продължи до 3 дни или по-дълго. Лекуващият лекар определя продължителността на лечението.

Забележка:

За вливане на НИТРОНАЛ аквас са подходящи полиетиленовите и политетрафлуоретиленовите системи. Системите от поливинилхлорид водят до значителна загуба на активно вещество, дължаща се на абсорбция.

4.3 Противопоказания

Глицерил тринитрат не трябва да се използва при пациенти с:

- свръхчувствителност към нитро съединения;
- остра циркулаторна недостатъчност (шок, циркулаторен колапс);
- кардиогенен шок, освен ако интрааортна противопулсация или положително инотропни лекарства осигуряват адекватно високо левокамерно крайно диастолично налягане;
- токсичен белодробен оток;
- тежка хипотензия (систолично артериално налягане под 90 mm Hg);
- заболявания, свързани с повишено вътречерепно налягане (повишаване на артериалното налягане до сега е наблюдавано само при високи дози интравенозно приложение на глицерил тринитрат);
- употреба на фосфодиестеразни инхибитори за лечение на еректилна дисфункция или белодробна артериална хипертензия, поради значително нарастване на хипотензивния ефект на НИТРОНАЛ аквас.

Противопоказанието за такива продукти трябва да се има предвид при пациенти с коронарно сърдечно заболяване. НИТРОНАЛ аквас не трябва да се прилага дори при пациенти с остра ангина пекторис, ако приемат фосфодиестеразни инхибитори за лечение на еректилна дисфункция или белодробна артериална хипертензия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба.



Използваните при инфузия системи от полиетилен или политетрафлуоретилен са доказали своите предимства. Системите от поливинилхлорид водят до значителна загуба на активно вещество, дължаща се на абсорбция.

НИТРОНАЛ аквас съдържа глюкоза монохидрат. Не трябва да се прилага при пациенти с глюкозо-галактозна малабсорбция.

Предупреждения за употреба:

Глицерил тринитрат може да се прилага внимателно при:

- хипертрофична обструктивна кардиомиопатия, констриктивен перикардит и перикардна тампонада;
- ниско налягане на пълнене, т. е. при остър инфаркт на миокарда, нарушена функция на лявата камера (левокамерна недостатъчност). Трябва да се избягва понижаване на систоличното артериално налягане под 90 мм;
- аортна и/или митрална стеноза;
- тенденция към ортостатични нарушения на циркулаторната регулация;
- пациенти с тежка чернодробна и бъбречна недостатъчност;

При пациенти с обемен дефицит е необходима адекватна обемозаместваща терапия преди започване на лечението.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съпътстващо приемане на други вазодилатори, антихипертензивни продукти, АСЕ-инхибитори, β-блокери, калциеви антагонисти, диуретици, невролептици или трициклически антидепресанти, алкохол и сапроптерин може да потенцира антихипертензивното действие на НИТРОНАЛ аквас (виж т. 4.3 Противопоказания).

Едновременен прием на нитро-оксиди (например НИТРОНАЛ аквас) и лекарствени продукти (фосфодиестеразни инхибитори) за лечение на еректилна дисфункция или белодробна артериална хипертензия повишава хипотензивния ефект. Затова пациенти с коронарно сърдечно заболяване не трябва да приемат фосфодиестеразни инхибитори за лечение на еректилна дисфункция или белодробна артериална хипертензия.

При едновременна употреба с дихидроерготамин, НИТРОНАЛ аквас може да доведе до увеличаване на нивото на DHE и така да се потенцира хипертензивното му действие.

Когато хепарин и НИТРОНАЛ аквас се използват едновременно, действието на хепарина намалява. Дозата на хепарина трябва да се коригира чрез мониториране параметрите на коагулацията. След прекратяване приложението на глицерил тринитрат, коагулацията на кръвта може да бъде значително намалена (рязко увеличение в РТТ), което може да наложи намаляване на дозата хепарин.

При пациенти, които преди това са лекувани с органични нитрати, т.е. изосорбид динитрат, изосорбид-5-мононитрат, може да е необходима по-висока доза глицерил тринитрат, за да се постигне желан хемодинамичен ефект.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

При бременност и кърмене глицерил тринитрат може да се прилага само след внимателна оценка на съотношението риск/полза. Няма достатъчно данни при кърмене, особено през първия триместър на бременността.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



Дори когато се използва както е указано, този продукт може да окаже въздействие върху способността за шофиране и работа с машини. Това може да възникне особено в началото на лечението, при повишаване на дозата, при промяна на лекарствения продукт или при употребата му в комбинация с алкохол.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

За оценка на честотата на нежеланите лекарствени реакции следните параметри са използвани:

Много чести:	($\geq 1/10$)
Чести :	($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
Нечести:	($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$)
Редки:	($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$)
Много редки:	($\leq 1/10,000$)

В началото на лечението много често може да се появи провокирано от нитрати главоболие, но то обикновено отзвучава при продължаване на употребата.

Може да настъпи зависимо от дозата спадане на артериалното налягане и увеличаване на сърдечната честота. В случай на по-изразено спадане на артериалното налягане, инфузията трябва да бъде преустановена. Ако не последва спонтанно възстановяване на артериалното налягане, трябва да бъдат предприети мерки, свързани със сърдечно-съдовата система, напр. повдигане на краката или възстановяване на обемния дефицит.

Не често може да възникнат

- гадене, повръщане, преходно зачервяване на лицето и алергични кожни реакции.
- много голям спад на артериалното налягане, със засилване на симптомите на *angina pectoris*
- състояния на колапс, понякога с брадикардия и синкоп (внезапна загуба на съзнание).

Много рядко може да се наблюдава ексфолиативен дерматит.

Описани са развитие на толерантност и поява на кръстосана толерантност към други нитро съединения. За да се предотврати намаляване или загуба на ефект, продължително назначаване на високи дози трябва да се избягва.

Забележка:

По време на инфузията с НИТРОНАЛ аквас може да се появи преходна хипоксемия вследствие на относително преразпределение на кръвния поток в хиповентилираните алвеоларни области, а при пациенти с коронарни сърдечни заболявания това може да доведе и до исхемия.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата:

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg



4.9. Предозиране

а) Симптоми на предозиране

Могат да се появят понижено артериално налягане с ортостатични реакции, рефлекторна тахикардия и главоболие, слабост, световъртеж, сомнолентност, зачервяване на кожата, гадене, повръщане и разстройство.

При високи дози (повече от 20 mg/kg тегло) трябва да се очакват метхемоглобинемия, цианоза, задух и учестено дишане, дължащи се на нитритни йони, образувани по време на метаболизма на глицерил тринитрат.

При много високи дози може да се повиши интракраниалното налягане, съпроводено с церебрални симптоми (конвулсии).

При хронично предозиране са били измерени повишени нива на метхемоглобин, чиято клинична релевантност е спорна.

б) Лечение в случай на предозиране

В допълнение към общоприетите мерки като промивка на стомаха и поставяне на пациента в хоризонтално положение с повдигнати крака, виталните параметри трябва да бъдат мониторираны и ако е необходимо коригирани в условията на интензивни грижи.

При изразена хипотензия и/или шок трябва да се предприеме обемно заместване; в изключителни случаи могат да се включват инфузии с норепинефрин и/или допамин като кардио-васкуларна терапия. Прилагането на епинефрин и подобни субстанции е противопоказано.

При поява на метхемоглобинемия могат да се използват следните антидоти, в зависимост от тежестта на предозиране:

1. Витамин С: 1g p.o. или като натриева сол i.v.
2. Метиленово синьо до 50 ml от 1% p-p на метиленово синьо i.v.
3. Толуидиново синьо първоначална доза 2-4 mg/kg, само i.v.;
ако е необходимо, се повтаря дозата от 2-4 mg/kg в интервали от 1 час.
4. Кислородна терапия, хемодиализа, обменно кръвопреливане.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група

ATC код-CO1 DA 02

Фармакодинамични ефекти

Глицерил тринитрат има директен релаксиращ ефект върху гладката мускулатура на съдовете и води до вазодилатация.

Посткапилярните капацитативни съдове и големите артерии, особено частите на коронарните артерии, които все още са способни на отговор, се повлияват по-силно отколкото резистентните съдове. Вазодилатацията в системното кръвообращение повишава венозния капацитет (pooling), намалявайки венозния приток към сърцето.

Вентрикуларния обем и пълнежното налягане намаляват (намаляване на преднатоварването). По-малкият вентрикулен радиус и намаленото систолно налягане намаляват натоварването на стените, понижават нуждата на миокарда от енергия и кислород.



Редукцията на пълнещото налягането благоприятства перфузията на субендокардиалния слой, застрашен от исхемия. Движение на стените и ударният обем могат да се подобрят.

Дилатацията на големите перикардиални артерии води до намаляване не само на следнатоварването, но и на съпротивлението на пулмоналната артерия.

Глицерил тринитрат отпуска бронхиалните мускули, еферентните пикочни пътища, мускулите на жлъчния мехур, жлъчните пътища, както и на хранопровода, тънките и дебели черва, включително и на сфинктерите.

На молекулярно ниво нитратите най-вероятно действат чрез образуване на азотен окис (NO) и цикличен гуанозил монофосфат (cGMP), за които се смята, че медираят релаксирането.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Глицерил тринитрат се абсорбира напълно в червата, но подлежи на екстензивен чернодробен first-pass метаболизъм, както и на спонтанна хидролиза в кръвта. В допълнение има изразено свързване с еритроцити и натрупване в съдовата стена.

При сублингвална апликация глицерил тринитрат се абсорбира бързо от устната кухина.

First-pass ефектът варира след сублингвална и локална апликация. Така абсолютната бионаличност след сублингвално приложение е около 39 %, а след локално приложение като пластир е около 55 %.

Свързването с плазмените протеини е около 60 %.

Глицерил тринитрат има кратко време на полуживот. След сублингвална употреба се докладват стойности от 2,5 – 4,4 min., а след i.v. приложение - стойности от 2-2,5 min.

Биотрансформация

Глицерил тринитрат се метаболизира в черния дроб, както и в много други клетки, т.е. в еритроцитите, с отделяне на една или повече нитратни групи.

Като допълнение към метаболизма на глицерил тринитрат има елиминиране на метаболитите чрез бъбреците.

Терапевтична граница на плазмените нива: 0,1 ng/ml до 3(-5) ng/ml

Плазмени концентрации:

След сублингвално приложение са наблюдавани големи интра- и интер- индивидуални вариации на плазмените концентрации.

За сублингвална доза от 0,4 mg, C max е $1,9 \pm 1,6$ ng/ml (вариационен коефициент 87%) и t max 5 ± 2 min (интервал : 2 до 10 min).

Поносимост:

Въпреки постоянната дозировка и константните нитратни нива се наблюдава намаляване на ефективността. Съществуващата толерантност отшумява в рамките на 24 часа след прекратяване на терапията. Не е наблюдавана толерантност при интермитентно приложение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Тестове върху мутагенността и канцерогенността на глицерил тринитрат при клетъчни култури и проучвания при животни не показват ефекти при прилагане в терапевтични дози.



Има проучвания върху репродуктивността при животни след интравенозно, интраперитонеално и дермално приложение.

При проучвания върху ембриотоксичността и фертилността не е имало признаци на въздействие върху ембриона или увреждания на фертилитета, дори при дози, токсични за възрастни животни. Като цяло проучванията показват липса на тератогенен ефект. Дози над 1 mg/kg/ден (i.p.) и 28 mg/kg/ден (дермално) показват фетотоксичен ефект (намалено тегло при раждане) след приложение по време на ембрионално развитие при бременни плъхове.

Изследвания за определяне на концентрацията в майчиното мляко не са известни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Глюкоза монохидрат

Хлороводородна киселина 10 % (за корекция на рН)

Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

НИТРОНАЛ аквас, опакован за продажба, има срок на годност 2 години за флакона и 3 години за ампулите. Остатъчното количество след употреба да се изхвърля.

Да не се използва след изтичане срока на годност.

Срок на годност след отваряне на опаковката:

Готовият за употреба разтвор, разреден с физиологичен разтвор или разтвор на глюкоза 5 % или Рингер Лактат разтвор има трайност 48 часа

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява при температура под 25 ° C.

Да не се замразява.

Да се съхранява на места, недостъпни за деца.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

10 ампули x 5 ml инфузионен разтвор

10 ампули x 10 ml инфузионен разтвор

10 ампули x 25 ml инфузионен разтвор

1 флакон от 50 ml инфузионен разтвор

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа



Както всички парентерални лекарствени продукти, интравенозните смеси трябва да бъдат преглеждани визуално преди употреба за бистрота, фини прахови частици, утайка, промяна на цвета, както и за увреждане на флакона (напр. пукнатини).

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

G. Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG
Kieler Strasse 11
25551 Hohenlockstedt
Германия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20010633

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА/ПОДНОВЯВАНЕ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

18.06.2001

17.05.2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Октомври 2015

