

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nitroglycerin Slovakofarma 0,5 mg sublinguální tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna sublinguální tableta obsahuje glyceroli trinitras 0,5 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna sublinguální tableta obsahuje 228,75 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Sublinguální tableta.

Popis přípravku: bílé, okrouhlé tablety se zkosenou hranou.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Nitroglycerin se používá k přerušení, případně ke krátkodobé profylaxi jednotlivých záchvatů anginy pectoris a u stavů s rizikem záchvatů anginy pectoris (stres nebo fyzická zátěž). U čerstvého infarktu myokardu se může nitroglycerin použít k vazodilatační terapii na jednotkách intenzivní péče za předpokladu hemodynamického monitorování.

Akutní levostranné srdeční selhání.

Spasmus koronárních cév vyvolaný katetrizací při koronarografii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek je určen pro dospělé.

Na začátku záchvatu anginy pectoris anebo krátce před plánovanou namáhavou činností (ranní toaleta, jídlo, chůze do práce, nošení břemen, těžší tělesná práce, přechod do chladu apod.) se nechá 1 sublinguální tableta rozpustit v ústech. U akutního selhání levé komory a u akutního infarktu při kontrole krevního tlaku (systolický tlak nad 100 mmHg) se 1-2 sublinguální tablety nechají rozpustit v ústech.

Pokud nedojde k přerušení anginózního záchvatu, může se dávka za 10 minut zopakovat.

Před koronarografií se 1-2 sublinguální tablety nechají rozpustit v ústech.

Způsob podání

Sublinguální tableta se nechá rozpustit v ústech pod jazykem. Může se též rozkousat, ale nepolyká se.

Po nástupu účinku je vhodné zbytek sublinguální tablety vyplivnout.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku (nitráty) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Akutní selhání cirkulace (kardiogenní šok; závažná hypovolemie; hypotenze se systolickým tlakem nižším než 90 mmHg).
- Akutní infarkt myokardu spodní stěny s postižením pravé komory.
- Zranění hlavy, stavy se zvýšeným intrakraniálním tlakem (např. mozkové krvácení; bylo pozorováno zvýšení intrakraniálního tlaku při užívání vysokých dávek nitroglycerinu).
- Hypertrofická obstrukční kardiomyopatie, konstriktivní perikarditida, tamponáda perikardu, aortální nebo mitrální stenóza.
- Současné podávání podání látek, které jsou zdrojem oxidu dusnatého, jako jsou inhibitory fosfodiesterázy typu 5 (sildenafil, vardenafil, tadalafil), protože mohou výrazně zesílit hypotenzní účinek všech nitrátů.
- Těžká anemie.
- Současné užívání se stimulatory rozpustné guanylátcyklázy z důvodu zvýšeného rizika hypotenze (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek lze podávat jen po důkladném zvážení poměru rizika ku prospěchu léčby u pacientů:

- při omezené funkci levé srdeční komory, při snížených plicích tlacích,
- s hypertyroidózou,
- se závažnou poruchou funkce jater (zvýšené riziko methemoglobinemie) nebo ledvin,
- s glaukomem (nebezpečí zvýšení nitroočního tlaku).

Může se vyskytnout tolerance včetně zkřížené tolerance na jiné nitrosloučeniny.

Při léčbě vysokými dávkami musí laboratorní vyšetření zahrnovat testy na methemoglobinemii v případech, ve kterých by se mohla rozvinout cyanóza.

Při užívání přípravku může dojít k hypotenzi a reflexní tachykardii a tím ke zvýšené spotřebě kyslíku myokardem. Tyto okolnosti mohou vést k srdečním arytmiím jako je komorová fibrilace (někdy fatální) zejména u pacientů s akutním infarktem myokardu spodní stěny s postižením pravé komory.

Tento přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné podávání agonistů rozpustné guanylátcyklázy (receptoru pro oxid dusnatý) a také současné užívání inhibitorů fosfodiesterázy typu 5 (např. sildenafil, vardenafil, tadalafil) je u pacientů léčených nitroglycerinem kontraindikováno v důsledku možné potenciace hypotenzního účinku (vazodilatace) (viz bod 4.3).

Současné podání jiných vazodilatancií, antihypertenziv, diuretik, beta-blokátorů, blokátorů kalciových kanálů, neuroleptik nebo tricyklických antidepresiv, jakož i alkoholu zvyšuje hypotenzní účinek nitroglycerinu.

Antikoagulační účinek heparinu může současné podání nitroglycerinu snižovat, což může vyžadovat úpravu dávkování heparinu a častější kontrolu dosahované antikoagulace (aPTT). Po vysazení nitroglycerinu je třeba dávkování heparinu příslušně snížit.

Při současném podání s nitráty je riziko sníženého účinku acetylcholinu, histaminu nebo noradrenalinu.

Není vhodná kombinace glycerol-trinitrátu s jinými nitráty pro možnost vzniku nežádoucích účinků.

V důsledku možné interakce mezi nitráty a námelovými alkaloidy, která může vést k antagonistickému působení mezi léčivy, je třeba se vyvarovat jejich současnému užívání.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

U lidí nejsou k dispozici dostatečné zkušenosti s užíváním přípravku během těhotenství a kojení.

Těhotenství

Nitroglycerin pravděpodobně prochází placentou. V experimentálních studiích na zvířatech nebyl u nitroglycerinu dokázán žádný účinek poškozující plod. Nitroglycerin se nemá podávat těhotným ženám vyjma případu, kdy možný klinický prospěch převáží dle posouzení lékaře nad možným rizikem.

Kojení

Není známo, zda nitroglycerin přechází do lidského mateřského mléka. Bezpečnost nebyla u kojících žen zjišťována. Po dobu trvání léčby se proto kojení nedoporučuje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nitroglycerin neovlivňuje nepříznivě pozornost pacienta a jeho schopnost soustředění. Pacientova schopnost obsluhovat stroje, pracovat ve výškách nebo řídit motorová vozidla není podáváním nitroglycerinu ovlivněna.

Přípravek však často může způsobit ortostatické poruchy, zejména na začátku terapie. Pokud se závratě u pacienta vyskytnou, je důležité, aby se vyvaroval řízení dopravních prostředků, práci se zvýšeným nebezpečím úrazu a obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout nejčastěji na začátku terapie (až v 8 %), v závislosti na velikosti dávky.

V následující tabulce jsou shrnuty nežádoucí účinky glycerol-trinitrátu rozdělené do skupin podle terminologie MedDRA s uvedením frekvence výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit):

MedDRA třída orgánových systémů	Četnost	Typ nežádoucího účinku
Vyšetření	Vzácné	Silný pokles tlaku krve se zesílením příznaků anginy pectoris (paradoxní působení nitrátů)
Srdeční poruchy	Časté	Palpitace, tachykardie
	Není známo	Cyanóza*, bradykardie*
Poruchy krve a lymfatického systému	Není známo	Methemoglobinemie*
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy („nitrátové bolesti hlavy“), ataxie
	Méně časté	Závrať
Poruchy oka	Vzácné	Poruchy vidění

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Není známo	Respirační poruchy*
Gastrointestinální poruchy	Vzácné	Sucho v ústech
	Vzácné	Nevolnost*, zvracení*
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vzácné	Kožní vyrážka
	Velmi vzácné	Exfoliativní dermatitida
Cévní poruchy	Časté	Hypotenze, někdy závažná, zahrnující ortostatickou hypotenzi, návaly horka nebo zčervenání ve tváři
	Vzácné	Oběhový kolaps (někdy doprovázený bradykardickými poruchami srdečního rytmu a synkopami.)
Psychiatrické poruchy	Není známo	Neklid*
Poruchy imunitního systému	Není známo	Anafylaktická reakce, angioedém, otok jazyku a rtů, kopřivka
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Méně časté	Astenie

*Může se objevit při vyšších dávkách.

Většina potíží vymizí po několika dnech užívání. Vhodné je přechodné snížení dávek.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Symptomy předávkování se primárně odvíjejí od vazodilatace, která může vést k závažnému poklesu krevního tlaku s ortostatickými poruchami a reflexní tachykardií. Mohou se vyskytnout bolesti hlavy, pocity slabosti, závratě, úzkosti, flush, horečka, nevolnost, zvracení a průjemy.

Při užití vysokých dávek nitroglycerinu byla hlášena methemoglobinémie. Methemoglobinémie se projevuje modravým zabarvením rtů, nehtových lůžek a dlaní rukou. Cyanóza se projevuje při koncentracích nad 1,5 g/100 ml, při koncentraci mezi 20-50 g/100 ml jde o závažnou formu s tlakovými bolestmi v hlavě v důsledku zvýšení intrakraniálního tlaku s cerebrálními symptomy, provázenou dušností a zrychleným dýcháním (tachypnoe).

Terapie intoxikace

Kromě obecných opatření, jako je výplach žaludku a vodorovná poloha pacienta s vysoko podloženými nohama, musí být za podmínek intenzivní péče kontrolovány vitální parametry a v případě potřeby musí být korigovány.

Při výrazné hypotenzi a/nebo šoku je třeba doplnit cévní řečiště (podáním plazmaexpandérů), ve výjimečných případech je nutno podat noradrenalin a/nebo dopamin. Podávání adrenalinu a příbuzných látek je kontraindikováno.

Podle stupně závažnosti se při methemoglobinemii podávají následující antidota:

- vitamin C, 1 g perorálně nebo jako sodná sůl intravenózně,
- methylenová modř, až 50 ml 1 % roztoku intravenózně,

- toluidinová modř, zpočátku 2-4 mg/kg tělesné hmotnosti, přísně intravenózně, v případě potřeby je možné několikanásobně opakované podávání v hodinových intervalech v dávce 2 mg/kg tělesné hmotnosti,
- kyslíková terapie, hemodialýza, transfuze krve.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: vazodilatancia používaná u onemocnění srdce, ATC kód: C01DA02

Mechanismus účinku

Nitroglycerin je v buňkách hladkého svalstva denitrován za vzniku oxidu dusnatého, který pravděpodobně reaguje s receptorem obsahujícím sulfhydrylovou skupinu na molekule enzymu guanylcyklázy s jeho následnou aktivací. Výsledným efektem je vzestup cGMP s následnou relaxací hladkého svalstva cévní stěny na všech úrovních krevního řečiště. Primárním následkem je dilatace venózního řečiště s následným zvýšením žilní kapacity, snížením venózního návratu (preload), plnicího tlaku levé komory i plicního objemu.

Snižuje se práce levé komory a spotřeba kyslíku myokardem, poklesem napětí stěny srdeční se zlepšuje i perfuze subendokardiálních vrstev myokardu, dochází k relaxaci hladkého svalstva v oblasti stenóz.

Nepřímým účinkem nitrátů je aktivace baroreceptorových reflexů jako odpověď na pokles krevního tlaku.

Experimentálně byla prokázána i relaxace hladkého svalstva bronchů, gastrointestinálního a urogenitálního systému, která je vzhledem ke krátkodobému trvání klinicky bezvýznamná.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po sublinguálním podání se nitroglycerin velmi rychle vstřebává sliznicí dutiny ústní. Účinek nastupuje za 1-3 minuty, s maximem do 15 minut a trvá asi 1 hodinu. Hladiny v plazmě jsou detekovatelné už za 30 sekund, maximální hladiny je dosaženo za 2-5 minut. Nitroglycerin je biotransformován v játrech (a dále v endotelu artérií a vén) na dinitrátové (aktivní metabolity - působí výrazně vazodilatačně) a mononitrátové (neaktivní) metabolity. Vylučování se uskutečňuje ledvinami ve formě konjugátů denitrovaných metabolitů s kyselinou glukuronovou (během 24 hodin se vyloučí 22 %). Hemodialýzou se odstraní 16-29 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita nitroglycerinu je relativně nízká, LD₅₀ se u experimentálních zvířat pohybuje se mezi 105-120 mg/kg po perorálním podání. Chronické podávání vysokých dávek vedlo u experimentálních zvířat k methemoglobinemii, poklesu příjmu potravy a snižování tělesné hmotnosti. Nitroglycerin nemá mutagenní nebo kancerogenní účinky. Podávání nitroglycerinu březím samicím nevedlo k projevům embryotoxicity nebo ke vzniku malformací plodů.

Bezpečnost nitroglycerinu byla navíc prověřena jeho dlouhodobým používáním v klinické praxi.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

laktóza
mastek

magnesium-stearát
krospovidon

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

1 rok.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním vnitřním obalu a krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr PVC/PVDC/Al, krabice.
Velikost balení: 20 sublinguálních tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

83/653/69-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1969
Datum posledního prodloužení registrace: 7. 3. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

27. 10. 2020