

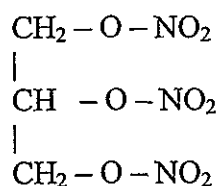
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Търговско име на лекарствения продукт
NITROLINGUAL® spray
НИТРОЛИНГВАЛ® спрей

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-15191/12-12-06	
703/19.09.06	<i>Май</i>

2. Количествен и качествен състав

Активното вещество на NITROLINGUAL® spray е glyceryl trinitrate (nitroglycerin). Това е нитрат от органичен произход, естер на азотната киселина със следната структурна формула:



Молекулно тегло: 227,1

Една доза на впръскване от 48 mg съдържа 0,40 mg glyceryl trinitrate.

3. Лекарствена форма

Дозиращ спрей за сублингвална употреба.

4. Клинични данни

4.1 Показания

- Лечение на всички форми на епизодични сърдечни болки (прекратяване атаките на angina pectoris)
- Като профилактична мярка непосредствено преди физическо натоварване или други случаи, за които е известно от опит, че предизвикват епизодични сърдечни болки (профилактика на angina pectoris)
- Остър инфаркт на миокарда
- Остра левокамерна сърдечна недостатъчност
- Провокирани от катетър коронар спазми по време на коронарна ангиография

4.2 Дозировка и начин на употреба

Дозировка

Ако не е предписано друго, в началото на пристъп на angina pectoris или непосредствено преди ситуации, известни от опит, че провокират пристъп на angina pectoris, в зависимост от тежестта на пристъпа, се прилагат 0,4 – 0,8 mg glyceryl trinitrate, съответстващо на 1-2 впръсквания.

При остра левокамерна недостатъчност и остър миокарден инфаркт, в зависимост от тежестта на състоянието и при непрекъснат контрол на кръвообръщението (систолично артериално налягане над 100 mm Hg), се прилага 0,4 – 1,2 mg glyceryl trinitrate, съответстващ на 1-3 впръсквания.

Ако не настъпи промяна, същата доза може да се приложи отново след 10 минути.



Като профилактика преди коронарна ангиография се прилага 0,4 – 0,8 mg glyceryl trinitrate, съответстващ на 1-2 впръсквания.

4.3 Противопоказания

NITROLINGUAL® spray не би трябвало да се използва при пациенти с:

- свръхчувствителност към някоя от съставките на лекарствения продукт
- остра циркулаторна недостатъчност (шок, циркулаторен колапс)
- тежка хипотензия (систолично артериално налягане под 90 mm Hg)
- кардиогенен шок, освен ако чрез интрааортна противо-пулсация или положително инотропни лекарства се осигури адекватно високо левокамерно крайно диастолично налягане
- хипертрофична обструктивна кардиомиопатия
- констриктивен перикардит
- перикардна тампонада
- първична белодробна хипертензия. Това се отнася особено за пациенти с исхемична болест на сърцето.

Поради значително нарастване на хипотензивния ефект и произтичащите тежки странични реакции (т.е. синкоп, парадоксална миокардна исхемия), към вече назначена терапия с нитро-оксиди (напр. NITROLINGUAL® spray) не трябва да се дават допълнително лекарствени продукти – фосфодиестеразни инхибитори за лечение на еректилна дисфункция или белодробна артериална хипертензия.

Особено важен е мониторинг от лекар при:

- остър инфаркт на миокарда с ниско налягане на пълнене. Трябва да се избягва понижаване на систоличното артериално налягане под 90 mm
- аортна и/или митрална стеноза
- тенденция към ортостатични нарушения на циркулаторната регулация
- заболявания, придружени с повишено интракраниално налягане (по-нататъшно повишаване на налягането е докладвано само при високи интравенозни дози glyceryl trinitrate)

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба.

Няма.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Съпътстващо приемане на други вазодилатори, антихипертензивни продукти, β-блокери, калциеви антагонисти, невролептици или трициклични антидепресанти и алкохол може да потенцира антихипертензивното действие на NITROLINGUAL® spray.

Едновременен прием на нитро-оксиди (напр. NITROLINGUAL® spray) и лекарствени продукти (фосфодиестеразни инхибитори) за лечение на еректилна дисфункция или белодробна артериална хипертензия повишава хипотензивния ефект. Следователно едновременно приложение на нитро-оксиди, т.е. активните компоненти на NITROLINGUAL® spray и тези продукти е противопоказано (виж Противопоказания).

Ако пациент, лекуван със лекарствени продукти – фосфодиестеразни инхибитори за лечение на еректилна дисфункция или белодробна артериална хипертензия, се



нуждае от бързо-действащ нитрат (напр. в случай на остра *angina pectoris*), той трябва незабавно да бъде хоспитализиран.

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 желания ефект.

При едновременна употреба с *dihydroergotamine*, NITROLINGUAL® spray може да увеличи нивото на ДНЕ и така да се потенцира хипертензивното му действие. Едновременното прилагане на хепарин и *glyceryl trinitrate* отслабва ефекта на хепарина.

4.6. Бременност и кърмене

Като специална предпазна мярка по време на бременност и кърмене *glyceryl trinitrate* трябва да се взема само по лекарско предписание. При експерименти, проведени с животни, не са установени данни за увреждания на плода.

4.7. Въздействие върху способността за шофиране и работа с машини

Дори когато се използва както е указано, NITROLINGUAL® spray може да окаже въздействие върху реакциите до такава степен, че способността за шофиране и работа с машини да се влоши. Това особено важи при употребата му в комбинация с алкохол.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

В началото на лечението често се появява главоболие (провокирано от нитрати главоболие), но те обикновено отзвучават при продължаване на употребата.

Понякога се наблюдава понижаване на артериалното налягане и/или ортостатична хипотензия при употреба на *glyceryl trinitrate* за първи път или при увеличаване на дозата. Това може да се съпътства с рефлексно повишаване на сърдечната честота, сомнолентност, замайване и слабост.

Рядко може да се появят гадене, повръщане, преходно зачервяване на кожата и алергични кожни реакции.

В редки случаи, при много голям спад на артериалното налягане, симптомите на *angina pectoris* може да се засилят (парадоксална нитратна реакция).

Рядко се наблюдават състояния на колапс, понякога с брадиаритмия и синкоп.

В редки случаи може да се наблюдава екфолиативен дерматит.

Описани са развитие на толерантност и кръстосана толерантност към други нитро съединения.

При продължителна употреба хемодинамичните свойства отслабват до 24 часа.

4.9. Предозиране

Клиничната картина зависи от степента на предозиране и се характеризира главно със следните симптоми:

Спад на артериалното налягане с ортостатични регулаторни нарушения, рефлексна тахикардия и главоболие, слабост, замайване, сомнолентност, зачервяване, гадене, повръщане и диария.

При високи дози трябва да се очакват метхемоглобинемия, цианоза, задух и учестено дишане, дължащи се на нитритни йони, образувани по време на метаболизма на *glyceryl trinitrate*.



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

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

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 норадреналин и/или допамин като кардио-васкуларна терапия. Прилагането на адреналин и подобни субстанции е противопоказано.

При поява на метхемоглобинемия могат да се използват следните антидоти:

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 данни

Фармакотерапевтична група

Антистенокардно средство-нитропрепарат.

АТС код-CO1 DA 02

5.1 Фармакодинамични свойства

Gluceryl trinitrate има пряк релаксиращ ефект върху васкуларните мускули и води до вазодилатация.

Посткапилярните кръвоносни съдове и големите артерии, особено запазените реактивни участъци на коронарните артерии, се повлияват по-силно отколкото съдовете на съпротивлението. Вазодилатацията в системното кръвообращение повишава венозния капацитет (pooling), намалявайки венозния приток към сърцето. Обемът на камерите и налягането на пълнене намаляват. По-малкият вентрикулен радиус и намаленото систолитично напрежение на стените намаляват нуждата на миокарда от енергия, респ. от кислород.

Редукцията на налягането на пълнене благоприятства перфузията на субендокардиалните слоеве, застрашени от исхемия. Регионалното 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.

Glyceryl trinitrate 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 (сGMP), за които се смята, че действат като медиатор на релаксирането.

5.2 Фармакокинетични свойства

Glyceryl trinitrate 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.

След сублингвално приложение glyceryl trinitrate се абсорбира бързо от устната кухина. Системната бионаличност варира индивидуално и е средно около 39 %.

Свързването с плазмените протеини е около 60 %.

Glyceryl trinitrate има кратко време на полуживот. След сублингвална употреба се докладват стойности от 2,5 – 4,4 min.

Glyceryl trinitrate 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 glyceryl trinitrate 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).

Бионаличност

При изследването за бионаличност, проведено през 1992 с 24 пациента, след прилагане на две дози (отговарящи на 0.8 mg), бяха получени следните резултати за 1,2-динитратните метаболити в сравнение с референтния препарат.

NITROLINGUAL® spray

Референтен препарат

Максимална плазмена
концентрация (C max)

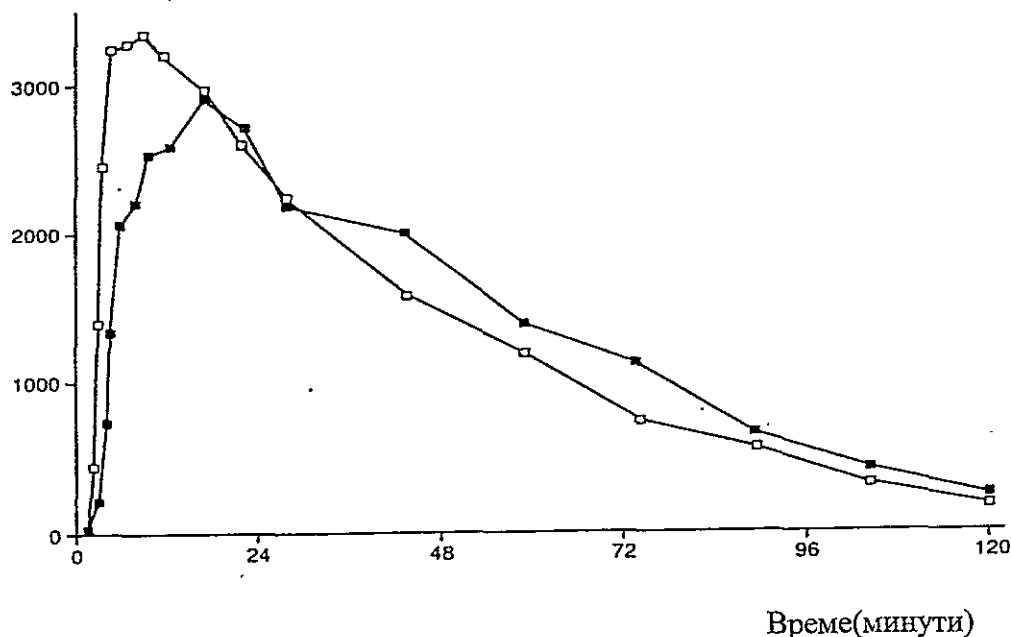
3,8 ng/ml
(± 1.9 ng/ml)



Време за достигане на максимална плазмена концентрация (t max)	20,5 min (± 12,4 min)	15,6 min (± 7,0 min)
Площ под кривата конц.-време (AUC)	158,7 ng/ml x min (± 77,0 ng/ml x min)	155,2 ng/ml x min (± 57,5 ng/ml x min)

Данните са докладвани като средни стойности и стандартни отклонения. Промените в следната плазмена концентрация, отнесени към тези на референтния препарат, са показани на диаграмата концентрация-време:

Конц. на 1,2-динитратните метаболити (pg/ml)



Не могат да се установят разлики във фармакодинамичните ефекти на NITROLINGUAL® spray и референтния препарат.

5.3 Предклинични данни за безопасност

а) остра токсичност

LD₅₀ :

Плъх: (IV) 40,83 mg/kg
(перорално) 525,00 mg/kg

Куче: (IV) 19,00 mg/kg

При аутопсия на третираните животни не се установяват патологични промени.

б) хронична токсичност

При 13-седмично изследване glyceryl trinitrate е бил прилаган перорално



кучета: до 5 mg/kg на ден
плъхове: до 234 mg/kg на ден
мишки: до 608 mg/kg на ден

без появата на токсични ефекти. Само при плъхове при високи дози се е стигнало до забавено наддаване на тегло.

в) мутагенен и туморогенен потенциал

В продължение на 12 месеца кучета са получавали перорално до 25 mg/kg дневно. Наблюдавано е само слабо, зависимо от дозата образуване на метхемоглобин. Други токсични увреждания не са възникнали.

При плъхове не са установени статистически значими токсични увреждания след двугодишно получаване на доза до 38,1 mg/kg на ден в сравнение с контролната група. При по-високи дози се стига до силно забавяне наддаването на тегло, образуване на метхемоглобин и хепатоцелуларни промени.

Мишки са получавали в продължение на 2 години до 114 mg/kg дневно. Тези дози са понасяни без признаци на токсичност. При по-високи дози е имало забавено наддаване на тегло и образуване на метхемоглобин. Не са настъпили други токсични ефекти.

Ако се приеме, че максимално възможната дневна доза е 25 впръсквания, всяко съдържащо 0,4 mg glyceryl trinitrate, то максималният прием при хора ще бъде 10 mg. Това отговаря на приблизително 0,14 mg/kg при 70 килограмов човек. Тази доза е значително по-ниска от безопасно толерираната при дългосрочни проучвания.

Няма дългосрочни проучвания върху животни, които съответстват на днешното развитие на науката, за определяне на предизвикващ тумори потенциал на glyceryl trinitrate.

Glyceryl trinitrate не е напълно изследван за мутагенно въздействие. Тест за генни мутации върху бактерии (AMES test) бе отрицателен.

г) Репродуктивна токсичност

Клиничните данни при хора са недостатъчни, особено през първите три месеца на бременността.

Изследвания за репродуктивността при животни след перорален прием, не са били провеждани. Такива изследвания са били проведени при плъхове и зайци след интравенозно или интраперитонеално приложение. Те включват проучвания върху фертилитета и репродуктивната способност, токсичен ефект върху ембриона, перинаталното и постнаталното развитие. Не са открити никакви въздействия върху ембриона, фетуса или малки животни дори и при дози до 5-20 mg/kg, които са били токсични за възрастни животни. Тератогенни свойства на glyceryl trinitrate не бяха открити.

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

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества

Medium-chain triglycerides, Ethanol, Medium-chain partial glycerides, Peppermint oil.



6.2 Физико-химични несъвместимости

Няма данни

6.3 Срок на годност

Срокът на годност е 3 години.

Да не се използва след изтичане срока на годност.

Да се съхранява на места, недостъпни за деца!

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява при температура под 25 ° С.

6.5 Данни за опаковката

Една бутилка съдържа 11,2 g (12,2 ml) от разтвора.

6.6 Препоръки при употреба

Преди всяка употреба отстранете защитната капачка чрез дърпане във вертикална посока. За да се запознаете с начина на работа на NITROLINGUAL® spray и за да се напълни изцяло дозиращата камера при първоначална употреба, най-напред се задейства вентила и съдържанието се изпръсква във въздуха, докато течността не излезе навън (пулверизаторът се натиска силно надолу докато течността не излезе навън). Това се прилага и в случай, когато спреят не е бил използван дълго време. Спреят е готов за употреба, без да е необходимо първо да се разклаща.

По време на впръскване спреят се държи вертикално с накрайника нагоре. Дюзата (мястото, откъдето излиза течността) на пулверизатора се позиционира възможно най-близо до устата. Дюзата се напипва лесно и може да служи като индикатор за положението на спрея, особено ако се използва през нощта. Спреят се впръсква в устата, за предпочитане под езика на интервали от около 30 секунди, като се задържа дишането. Да не се вдишва.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

G. Pohl-Boskamp GmbH & Co.

Kieler Strasse 11

D-25551 Hohenlockstedt

Germany

Tel. 0486 / 59-0

Fax. 0486 / 59-109

Медицинско представителство в България:

Либра АД

8. Регистрационен № в Регистъра по чл. 28 от ЗЛАХМ

№ 20010632

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт

18.06.2001

10. Дата на (частична) актуализация на текста

Март 2006

