

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Nitronal 1 mg/ml soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Trinitrat de gliceril 1mg/ml soluție perfuzabilă.

Excipient cu efect cunoscut: glucoză monohidrat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă

Soluție apoasă sterilă, limpede, incoloră, practic fără particule vizibile.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

- Angină pectorală severă: de exemplu angină instabilă și vasospastică
- Infarct miocardic acut
- Insuficiență ventriculară stângă acută
- Criză hipertensivă cu decompensare cardiacă
- Pentru a realiza hipotensiune arterială controlată
- Spasme coronariene induse de cateter în timpul angiografiei coronariene

4.2 Doze și mod de administrareDoze

În funcție de valorile clinice și hemodinamice inițiale, doza se stabilește ținând cont de necesarul fiecărui pacient și de evoluția parametrilor care trebuie controlați.

Adulți:

Pentru uz clinic, se începe cu o doză de 0,5-1,0 mg trinitrat de gliceril pe oră și se ajustează doza în funcție de necesarul individual. Doza maximă este, în mod normal, de 8 mg trinitrat de gliceril pe oră, rareori ajungându-se la 10 mg pe oră.

În infarctul miocardic acut perfuzia intravenoasă continuă trebuie începută cât mai devreme. În cazul în care tensiunea arterială sistolică depășește 100 mmHg

- 2-8 mg trinitrat de gliceril pot fi perfuzate pe oră (33-133 µg trinitrat de gliceril pe minut)
- în cazuri excepționale până la 10 mg trinitrat de gliceril pe oră (166 µg trinitrat de gliceril pe minut), până când dispar simptomele de angină pectorală.

În insuficiență ventriculară stângă acută (edem pulmonar): În cazul în care tensiunea arterială sistolică depășește 100 mmHg, 2-8 mg pe oră (33-133 µg pe minut) trebuie să fie perfuzate timp de 1-2 zile.

În angină pectorală severă, pacientul trebuie internat într-o unitate de terapie intensivă (UTI) și tratat cu o doză de 2-8 mg pe oră (33-133 µg pe minut). În timpul perfuzării trebuie să fie verificată în mod continuu starea hemodinamică. De asemenea este necesară monitorizarea constantă a tensiunii arteriale sistolice și diastolice, a frecvenței cardiace și a parametrilor hemodinamici (cateterism cardiac drept), cum ar fi presiunea arterială sistolică pulmonară (PASP), rezistența vasculară pulmonară (PVR), presiunea arterială diastolică pulmonară (PADP), debitul cardiac (CO) și electrocardiograma (ECG: măsurarea segmentului ST).

În criza hipertensivă cu decompensare cardiacă, se administrează în perfuzie 2-8 mg trinitrat de gliceril pe oră (în medie 5 mg pe oră), cu monitorizarea continuă a tensiunii arteriale și a frecvenței cardiace.

Pentru hipotensiune controlată, trebuie perfuzate 2-10 µg trinitrat de gliceril pe kg corp pe minut, sub control ECG și control invaziv al tensiunii arteriale, în funcție de procedura de anestezie și de reducerea dorită pentru valoarea tensiunii arteriale.

La pacienții cu insuficiență hepatică sau renală, doza trebuie redusă ținând cont de severitatea disfuncției.

Pentru a evita reducerea sau pierderea activității, se alege cea mai mică doză eficientă clinic; dacă este cazul, trebuie luată în considerare administrarea intermitentă sau schimbarea tratamentului cu alte vasodilatatoare.

Vârstnici

Hipotensiunea și sincopa pot fi problemele care apar la utilizarea nitraților la vârstnici. Se recomandă doze inițiale mai mici.

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date cu privire la utilizarea trinitratului de gliceril la copii.

Mod de administrare și durată de utilizare

Administrarea intravenoasă sub formă de perfuzie a trinitratului de gliceril se va face în condiții de spitalizare și sub monitorizarea continuă a sistemului cardiovascular.

Nitronal 1 mg/ml soluție perfuzabilă poate fi administrat intravenos nediluat, utilizându-se dispozitive medicale adecvate, sau diluat (de exemplu, cu soluție de ser fiziologic 9 mg/ml sau glucoză 5%). Atunci când se utilizează medicamentul în combinație cu alte soluții perfuzabile, trebuie să fie respectate informațiile furnizate de producătorii respectivelor soluții, inclusiv compatibilitate, contraindicații, reacții adverse și interacțiuni medicamentoase.

Tratamentul poate fi continuat până la 3 zile sau mai mult, în funcție de starea clinică, hemodinamică și ECG. Durata de utilizare va fi stabilită de către medic.

4.3 Contraindicații

Nitronal 1 mg/ml soluție perfuzabilă nu poate fi utilizat la pacienții cu:

- hipersensibilitate la substanța activă, compuși cu nitrați sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- insuficiență circulatorie acută (șoc, colaps circulator);

- hipotensiune arterială severă (tensiune arterială sistolică sub 90 mmHg);
- șoc cardiogen, cu excepția cazului în care poate fi asigurată o presiune end-diastolică ventriculară stângă, suficient de mare, folosind un balon intraaortic sau agenți inotrop pozitivi;
- edem pulmonar toxic;
- anemie severă;
- bradicardie marcată;
- utilizare anterioară a inhibitorilor de 5-fosfodiesterază (de exemplu sildenafil, vardenafil, tadalafil) cu 24-48 ore înainte (vezi pct. 4.5. Interacțiuni);
- utilizarea concomitentă de stimulatori solubili de guanilat ciclază
- angină cauzată de cardiomiopatie hipertrofică obstructivă (CMHO) deoarece ar putea amplifica obstrucția;
- afecțiuni asociate cu presiune intracraniană crescută, de exemplu, hemoragie cerebrală sau leziuni cerebrale traumatice (creștere suplimentară a tensiunii a fost observată până acum numai în asociere cu administrarea intravenoasă de doze mari de trinitrat de gliceril).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Nitronal 1 mg/ml soluție perfuzabilă se poate administra numai cu precauție în următoarele cazuri:

- Infarct miocardic acut cu presiune de umplere scăzută; trebuie evitată o reducere a tensiunii arteriale sistolice sub 100 mmHg,
- Tendință la tulburări ale reglării tensiunii în ortostatism,
- Boală cerebrovasculară deoarece simptomele pot fi provocate de hipotensiune arterială,
- Stenoză de valvă aortică și stenoză de valvă mitrală,
- Tamponadă cardiacă,
- Pericardită constrictivă.

În caz de depleție volemică este necesară refacerea adecvată a volumului circulant, la începutul tratamentului.

Din cauza unei creșteri considerabile a efectului hipotensiv și a reacțiilor adverse severe care rezultă (de exemplu sincope, ischemie miocardică paradoxală), anumite medicamente (inhibitori ai 5-fosfodiesterazei, de exemplu sildenafil, vardenafil, tadalafil), utilizate pentru tratamentul disfuncțiilor erectile, nu pot fi administrate concomitent pacienților aflați deja sub tratament cu medicamente care conțin donori de oxid nitric (de exemplu Nitronal 1 mg/ml soluție perfuzabilă).

Utilizarea trinitratului de gliceril ar putea compromite, teoretic, aprovizionarea cu sânge a miocardului la pacienții cu hipertrofie ventriculară stângă asociată cu stenoză aortică din cauza efectelor negative ale tahicardiei și a scăderii presiunii diastolice aortice.

Ca și în cazul tuturor preparatelor cu trinitrat de gliceril, utilizarea la pacienții cu glaucom trebuie evitată.

Nitronal 1 mg/ml soluție perfuzabilă conține 49 mg glucoză monohidrat pe ml.

Pacienții cu malabsorbție rară a glucozei-galactozei nu trebuie să ia acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă a altor vasodilatatoare, medicamente antihipertensive (de exemplu betablocante, antagoniști de calciu, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, diuretice), neuroleptice, antidepressive triciclice, sapropterină sau alcool poate potența acțiunea antihipertensivă a soluției perfuzabile de Nitronal 1 mg/ml.

N-acetilcisteina poate potența efectele vasodilatatoare ale trinitratului de gliceril.

Administrarea concomitentă a donozilor de oxizi nitrici (de exemplu Nitronal 1mg/ml soluție perfuzabilă) și a anumitor medicamente utilizate pentru tratamentul disfuncției erectile sau a hipertensiunii arteriale pulmonare (inhibitori ai 5-fosfodiesterazei, stimulatori de guanilat ciclază) amplifică efectul hipotensiv. De aceea, administrarea concomitentă a donozilor de oxid nitric, ca de exemplu ingredientul activ din Nitronal 1 mg/ml soluție perfuzabilă, și a acestor medicamente este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.4).

La pacienții tratați anterior cu nitrați organici (de exemplu izosorbid dinitrat, izosorbid-5-mononitrat) poate fi necesară creșterea dozei de trinitrat de gliceril pentru a obține efectul dorit.

Dacă se utilizează concomitent cu dihidroergotamină (DHE), Nitronal 1 mg/ml soluție perfuzabilă poate duce la o creștere a nivelului plasmatic de DHE și astfel potențează acțiunea hipertensivă a acesteia.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

Studiile la animale nu au evidențiat efecte nocive asupra fertilității.

Sarcina

Nu sunt disponibile date clinice privind administrarea trinitratului de gliceril la femeile gravide.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale.

Este necesară prudență atunci când se prescrie la femei gravide.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă trinitratul de gliceril sau metaboliții săi se excretă în laptele uman. Un risc pentru sugar nu poate fi exclus. Trebuie să se ia o decizie fie de întrerupere/abținere de la alăptare, fie de întrerupere/abținere de la tratamentul cu trinitrat de gliceril, luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Trinitratul de gliceril poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, chiar dacă este administrat conform instrucțiunilor.

Acest lucru este valabil în special la începutul tratamentului, la creșterea dozei, la schimbarea medicamentului sau la consumul concomitent de alcool.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos pe aparate, sisteme, organe și frecvență. Frecvențele sunt definite după cum urmează:

Foarte frecvente:	$\geq 1/10$
Frecvente:	$\geq 1/100$ și $< 1/10$
Mai puțin frecvente:	$\geq 1/1.000$ și $< 1/100$
Rare:	$\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$
Foarte rare:	$< 1/10.000$
Cu frecvență necunoscută: care nu poate fi estimată din datele disponibile	

Tulburări hematologice și limfatice

Foarte rare: Methemoglobinemie

Tulburări psihice

Foarte rare: Neliniște

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: Dureri de cap *

Frecvente: Amețeli, somnolență

Mai puțin frecvente: Sincopă

Foarte rare: Ischemie cerebrală

Tulburări cardiace

Frecvente: Tahicardie

Mai puțin frecvente: Simptome intensificate ale anginei pectorale, bradicardie, cianoză

Tulburări vasculare

Frecvente: Hipotensiune arterială ortostatică*

Mai puțin frecvente: Înrôșirea feței, colaps circulator

Tulburări gastrointestinale

Mai puțin frecvente: Greață, vărsături

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Foarte rare: Dificultate în respirație***

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte rare: Dermatită exfoliativă, erupție cutanată medicamentoasă

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: Astenie

Cu frecvență necunoscută: Toleranță la medicament***

Investigații diagnostice

Frecvente: Tensiune arterială scăzută*

*În special la inițierea tratamentului și după o creștere a dozei, care dispare la utilizarea în continuare.

** În timpul administrării Nitronal 1 mg/ml soluție perfuzabilă, poate apărea o hipoxemie tranzitorie din cauza redistribuirii relative a fluxului sanguin în regiunile alveolare hipoventilate, ceea ce poate duce la ischemie la pacienții cu boală coronariană.

***Au fost descrise dezvoltarea toleranței și apariția toleranței încrucișate la alți compuși cu nitrati. Pentru a evita atenuarea sau pierderea efectului, trebuie evitate dozele mari administrate continuu.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptomele supradozajului

Semnele și simptomele supradozajului sunt, în general, similare cu reacțiile adverse: de exemplu, pot să apară scăderea tensiunii arteriale cu tulburări de reglare ortostatică, tahicardie reflexă și cefalee, senzație de slăbiciune, amețeli, somnolență, înroșirea feței, greață, vărsături și diaree.

La doze mari (mai mult de 20 mg/kg corp), datorită ionilor de nitrit formați în timpul metabolizării trinitratului de gliceril, trebuie anticipate methemoglobinemie, cianoză, dispnee și tahipnee.

La doze foarte mari poate să apară o creștere a presiunii intracraniene însoțită de simptome cerebrale.

Tratamentul în caz de supradozaj

În caz de supradozaj, trebuie evaluate starea clinică a pacientului, inclusiv semnele vitale și starea mentală și trebuie asigurat tratament de susținere a sistemelor cardiovascular și respirator așa cum este indicat din punct de vedere clinic sau cum se recomandă de către centrul național de otrăvuri, în cazul în care este disponibil.

În caz de hipotensiune arterială ușoară, ridicarea picioarelor pacientului în mod pasiv și/sau coborârea capului pot fi eficiente.

În caz de hipotensiune arterială marcată și/sau șoc trebuie să fie efectuată substituția volemică; în mod excepțional se pot administra în perfuzie norepinefrină (noradrenalină) și/sau dopamină ca terapie cardiovasculară.

Este contraindicată administrarea de epinefrină (adrenalină) și substanțe înrudite.

Trebuie să fie efectuată o estimare a cantității de gaze din sânge arterial și, în cazul în care există acidoză sau pacientul este clinic cianozat, atunci trebuie asumată methemoglobinemia severă.

Trebuie stabilită oxigenoterapie prin administrarea intravenoasă de albastru de metilen, cu excepția cazului în care pacientul este cunoscut ca având deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: vasodilatatoare utilizate în bolile cardiace, nitrat organic, trinitrat de gliceril
Cod ATC: C01 DA 02

Efecte farmacodinamice

Trinitratul de gliceril are acțiune relaxantă directă asupra musculaturii netede vasculare și determină vasodilatație.

Vasele postcapilare de capacitate și arterele mari, mai ales părțile încă reactive ale arterelor coronare, sunt mai puternic influențate decât vasele de rezistență. Vasodilatația în sistemul circulator duce la creșterea capacității venoase (crește cantitatea de sânge conținută de sistem - pooling), reducând întoarcerea venoasă la inimă. Volumele ventriculare și presiunile de umplere scad (scăderea presarcinii).

Diametrul ventricular mai mic și stresul parietal sistolic redus scad atât necesarul de energie cât și consumul de oxigen al miocardului.

Scăderea presiunilor de umplere cardiace favorizează perfuzarea zonei subendocardice expusă riscului ischemic. Cinetica pereților ventriculari și volumul bătaie pot fi ameliorate.

Dilatarea arterelor pericardice mari duce la o scădere nu numai a rezistenței sistemice la ejeție (reducerea postsarcinii) cât și a celei pulmonare.

Trinitratul de gliceril relaxează musculatura bronșică, a căilor urinare, musculatura vezicii biliare, a căilor biliare, precum și a esofagului, a intestinului subțire și colonului, inclusiv a sfîcterelor. La nivel molecular nitrații acționează foarte probabil asupra formării oxidului nitric (NO) și a guanozilmonofosfatului ciclic (cGMP) care se consideră că mediază relaxarea musculaturii netede.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și distribuție

După administrare intravenoasă debutul efectului este foarte rapid (de la secunde la câteva minute). După terminarea administrării efectul scade progresiv timp de 10-20 minute. Legarea de proteinele plasmatică este de aproximativ 60%. Timpul de înjumătățire prin eliminare al trinitratului de gliceril este scurt. După administrare intravenoasă sunt raportate valori de 2-2,5 minute.

Metabolizare

Trinitratul de gliceril (TNG) este metabolizat într-o primă etapă la 2 metaboliți dinitrat de glicerol (DNG-1,2 și DNG-1,3), reacția fiind catalizată de aldehyd dehidrogenază-2 (ALDH-2) și glutatión-S-transferază (GST), ceea ce duce la eliberarea de NO.

În studii recente se consideră că ALDH-2 joacă un rol major. Această bioconversie are loc în ficat, în mușchiul neted vascular, în prezența hemoglobinei sau mioglobinei și în plasma umană. Există diferite localizări subcelulare pentru ALDH-2 (izoforme citozolice și mitocondriale).

În ceea ce privește efectul hemodinamic al TNG, bioconversia în musculatura netedă vasculară este, în principiu, catalizată de ALDH-2 citozolică.

În investigațiile recente există dovezi care să sugereze că o fracțiune de 5-10% din TNG este redusă direct la NO.

Eliminare

Ambii metaboliți prezintă un timp de înjumătățire plasmatică de 20-30 minute și sunt excretați, în principal, pe cale renală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Testele cu trinitrat de gliceril pe culturi de celule și în experimentele pe animale nu au evidențiat efecte mutagene sau cancerigene în intervalul dozelor terapeutice. Au fost efectuate studii asupra funcției de reproducere la animale după administrare intravenoasă, intraperitoneală și cutanată. În urma studiilor de embriotoxicitate și fertilitate nu a fost observată nicio influență asupra embrionului, nicio dovadă de tulburări ale fertilității subiectului adult, pentru doze de până la o doză toxică. În special, nu a existat niciun semn care să indice posibile proprietăți teratogene. Dozele mai mari de 1 mg/kg/zi (i.p.) și 28 mg/kg/zi (cutanat) au evidențiat efecte fetotoxice (reducerea greutatei la naștere) după administrare în timpul dezvoltării fetale la femelele de șobolan gestante.

Nu sunt disponibile date obținute din investigații privind determinarea concentrației de substanță activă în laptele matern.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Glucoză monohidrat

Acid clorhidric diluat (pentru ajustarea pH-ului)

Apă pentru preparate injectabile

Azot.

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6. Atunci când se utilizează medicamentul în combinații cu alte soluții perfuzabile, este necesar să se urmărească informațiile producătorului, în special în ceea ce privește in(compatibilități), contraindicații, efecte adverse și interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiuni. Pentru administrarea soluției perfuzabile de Nitronal 1 mg/ml s-au dovedit utile tuburile din polietilenă sau politetrafluoroetilenă.

Utilizarea tuburilor de PVC (policlorură de vinil) sau PU (poliuretan) poate duce la o pierdere considerabilă de substanță activă din cauza adsorbției.

Nu se recomandă utilizarea acestor tuburi.

6.3 Perioada de valabilitate

Medicamentul ambalat pentru comercializare: 3 ani

Nu păstrați soluția neutilizată după prima deschidere a fiolei.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

A nu se congela!

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 10 fiole din sticlă brună, care conțin 5 ml soluție perfuzabilă.

Cutie cu 10 fiole din sticlă brună, care conțin 10 ml soluție perfuzabilă.

Cutie cu 10 fiole din sticlă brună, care conțin 25 ml soluție perfuzabilă.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Medicamentul poate fi diluat, de exemplu, cu soluție de ser fiziologic 9 mg/ml sau soluție de glucoză 5%.

Ca în cazul tuturor medicamentelor administrate parenteral, amestecurile intravenoase trebuie inspectate vizual pentru claritate, particule, precipitat și decolorare, precum și deteriorarea fiolei (de exemplu, fisuri) înainte de administrare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Chimimportexport Plurimex S.R.L.,

Str. Tunari nr. 26, sector 2,

București, cod poștal 020527

România

Tel: +4021.210.76.87, +4021.210.44.69

Fax: +4021.210.74.21

e-mail: office@chimimport.ro

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14584/2022/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: August 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2022

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.