

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NITROGLICERINĂ 0,5 mg comprimate sublinguale

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat conține trinitrat de gliceril 0,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză anhidră 228,75 mg.
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat sublingual
Comprimate rotunde, de culoare albă, cu margini teșite.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Trinitratul de gliceril este utilizat pentru întreruperea sau prevenirea pe termen scurt a crizelor de angină pectorală și în condiții cu risc de angină pectorală (stres sau efort fizic). În caz de infarct miocardic acut, trinitratul de gliceril poate fi utilizat ca terapie vasodilatatoare în unitățile de terapie intensivă cu posibilități de monitorizare hemodinamică.

De asemenea, este utilizat în insuficiența cardiacă stângă acută. Este utilizat și în spasmul arterelor coronare determinat de cateterism în timpul angiografiei coronariene.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Medicamentul este recomandat pentru adulți. La începutul crizei de angină pectorală sau cu câteva minute înainte de a planifica o anumită activitate solicitantă (igiena de dimineață, luarea mesei, mersul la servici, căratul greutăților, efortul fizic intens, trecerea într-un mediu mai rece, etc.), ½-1 comprimat se dizolvă sublingual. În caz de insuficiență cardiacă stângă acută sau infarct miocardic acut, 1-2 comprimate se dizolvă sublingual cu controlul tensiunii arteriale (tensiunea arterială sistolică peste 100 mmHg). În cazul în care criza de angină pectorală nu cedează, doza poate fi repetată.

Înainte de angiografia coronariană, trebuie dizolvate sublingual 1-2 comprimate.

Copii și adolescenți

Medicamentul este destinat doar utilizării la adulți.

Mod de administrare

Comprimatul sublingual va fi utilizat prin dizolvare sub limbă. Se recomandă ca resturile de comprimat să fie eliminate din gură cu salivă după ce efectul a apărut.

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate cunoscută la substanța activă, la alți nitrați sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- insuficiență circulatorie acută (în condiții de șoc cardiogen, hipovolemie severă sau hipotensiune arterială severă);
- insuficiență cardiacă de cauză obstructivă (stenoză aortică sau mitrală, pericardită constrictivă, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă);
- hipotensiune arterială (tensiunea arterială sistolică mai mică de 90 mmHg);
- tulburări circulatorii ortostatice;
- afecțiuni asociate cu hipertensiune intracraniană (leziuni cerebrale, hemoragie cerebrală), deoarece trinitratul de gliceril crește presiunea lichidului cefalorahidian;
- anemie severă;
- administrarea concomitentă a substanțelor care sunt surse de oxid nitric,
- administrare concomitentă de inhibitori ai fosfodiesterazei de tip 5 (cum sunt sildenafil, vardenafil, tadalafil), deoarece aceștia pot crește considerabil efectele hipotensoare ale tuturor nitraților (vezi pct. 4.5);
- utilizarea concomitentă a nitraților în orice formă cu medicamente care stimulează guanilat ciclaza solubilă, cum este riociguatul, din cauza creșterii riscului de hipotensiune arterială (vezi pct. 4.5).
- infarct miocardic inferior cu implicarea ventriculului drept (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Medicamentul poate fi administrat doar după o evaluare completă a raportului risc/beneficiu la pacienții cu:

- insuficiență ventriculară stângă, cu presiune de umplere scăzută;
- hipertiroidie;
- hipotiroidie;
- malnutriție;
- hipotermie;
- insuficiență hepatică severă (crește riscul de methemoglobinemie);
- insuficiență renală;
- glaucom (risc de creștere a tensiunii intraoculare)
- infarct miocardic recent.

Agravarea anginei pectorale

La întreruperea tratamentului cu nitrați cu acțiune prelungită (de exemplu sisteme transdermice de administrare a trinitratului de gliceril) poate apărea o agravare a anginei pectorale. În aceste situații este recomandată folosirea unei terapii antianginoase.

Similar altor preparate pe bază de nitrați (de exemplu sisteme transdermice de administrare a trinitratului de gliceril), transferul pacienților pe o altă formă de medicație, în administrare de lungă durată, se va face lent, progresiv, prin retragerea treptată a trinitratului de gliceril și instituirea concomitentă a viitoarei medicații.

Hipoxemia/hipoxie

În cazul pacienților cu hipoxemie arterială severă (inclusiv formele induse de deficit de glucozo-6 fosfat dehidrogenază (G-6-PD)), provocată de anemie severă, utilizarea trinitratului de gliceril trebuie făcută cu precauție, deoarece metabolizarea acestuia este redusă.

Hipoxemia poate diminua efectul antianginos al nitroglicerinei.

Aceleași precauții trebuie avute în vedere și în cazul pacienților cu dezechilibre ventilație/perfuzie de cauză pulmonară sau cu insuficiență cardiacă de cauză ischemică.

La pacienții cu hipoventilație alveolară, poate apărea vasoconstricție la nivelul zonelor hipoventilate (cu hipoxie alveolară), pentru a redirecționa fluxul sanguin către zonele normoventilate (mecanism Euler–

Liljestrand). Disfuncții ale căilor respiratorii mici (predominant hipoxie alveolară) apar și la pacienții cu angină pectorală, infarct miocardic și ischemie cerebrală. Și la aceștia este prezent mecanismul Euler-Liljestrand. Ca urmare a efectului vasodilatator puternic, trinitratul de gliceril poate contracara vasoconstricția de protecție, poate crește perfuzia în zonele slab ventilate, accentuând dezechilibrul ventilație-perfuzie și, consecutiv, poate să scadă suplimentar presiunea parțială arterială a oxigenului.

Cardiomiopatia hipertrofică

Nitrații pot agrava angina pectorală secundară cardiomiopatiei hipertrofice.

Toleranță

Administrarea cronică a trinitratului de gliceril poate produce toleranță (de exemplu sisteme transdermice de administrare a trinitratului de gliceril). Nu există date care să susțină că administrarea sublinguală, ocazională, a trinitratului de gliceril produce toleranță.

Efecte cardiovasculare

Pot apărea hipotensiune arterială și tahicardie reflexă (vezi pct. 4.8), care determină creșterea nevoii de oxigen a miocardului. Aceste circumstanțe pot duce la aritmii, cum este fibrilația ventriculară (uneori letală), în special la pacienți cu infarct miocardic inferior cu implicare a ventriculului drept (vezi pct. 4.3).

În cazul infarctului miocardic recent sau a insuficienței cardiace acute recente, administrarea trinitratului de gliceril se va face cu precauție, sub strictă supraveghere medicală și monitorizare hemodinamică.

Șoc

În caz de șoc, trebuie întreruptă administrarea și luate măsurile necesare.

Methemoglobinemie

În cazurile în care apare cianoza în timpul tratamentului cu doze mari, investigațiile diagnostice trebuie să includă analize pentru depistarea methemoglobinemiei (care necesită tratament specific).

Cefalee și hipotensiune arterială ortostatică

Cefaleea sau simptomele de hipotensiune arterială, în mod special posturală, pot fi cauzate de supradozaj (care să necesite ajustarea dozei).

Excipienți

Nitroglicerina conține lactoză anhidră. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Asocieri contraindicate: Următoarele clase de medicamente nu trebuie utilizate la pacienții tratați cu nitroglicerina, din cauza posibilei potențări a efectului de scădere a tensiunii arteriale (vasodilatației) (vezi pct. 4.3):

- Administrarea concomitentă a substanțelor care sunt surse de oxid nitric,
- Inhibitorii de fosfodiesterază de tip 5, cum sunt sildenafil, vardenafil, tadalafil;
Administrarea acestor medicamente este contraindicată în timpul tratamentului cu nitrați (vezi pct. 4.3), având în vedere riscul de eveniment letal prin accentuarea efectului hipotensor.
- Medicamente care stimulează guanilat ciclaza solubilă (GCs), care este receptorul pentru oxidul nitric (NO) (de exemplu riociguatul).

Trinitratul de gliceril trebuie utilizat cu precauție în asociere cu alte medicamente cu efect de scădere a tensiunii arteriale (medicamente antihipertensive, blocante ale canalelor de calciu, blocante beta-adrenergice, diuretice, medicamente cu efect hipotensor: de exemplu neuroleptice sau antidepresive tricyclice, alte vasodilatatoare), cât și împreună cu alcool etilic, deoarece acestea îi pot crește efectul hipotensor.

Alcaloizi din ergot: Este posibilă o interacțiune farmacodinamică între nitrați și alcaloizii din ergot, care poate duce la antagonizarea efectelor nitroglicerinei. Trebuie evitată utilizarea concomitentă de nitrați și alcaloizi din ergot.

Administrarea concomitentă a trinitratului de gliceril cu dihidroergotamină crește concentrația plasmatică și efectul dihidroergotaminei (de creștere a tensiunii arteriale și vasoconstricție coronariană).

Administrarea concomitentă a trinitratului de gliceril cu heparină poate reduce efectul anticoagulant al heparinei și poate necesita o ajustare a dozelor de heparină și o monitorizare a efectului său anticoagulant (prin intermediul aPTT). După întreruperea administrării de trinitrat de gliceril, este necesară ajustarea dozelor de heparină.

În caz de administrare concomitentă cu nitrați, există riscul reducerii efectului acetilcolinei, histaminei sau noradrenalinei.

Asocierea de trinitrat de gliceril cu alți nitrați nu este adecvată, ducând la posibile reacții adverse.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

Nu a fost stabilită siguranța la femeile aflate la vârsta fertilă, care pot rămâne gravide.

Sarcina

Trinitratul de gliceril traversează probabil placenta. În studiile experimentale la animal nu au putut fi demonstrate efecte toxice asupra fătului.

Nitroglicerina 0,5 mg nu trebuie administrată la femeile gravide, decât atunci când beneficiul clinic potențial depășește posibilele riscuri pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă trinitratul de gliceril trece în laptele uman. Nu a fost stabilită siguranța administrării la femeile care alăptează. Ca urmare, alăptarea nu este recomandată pe durata tratamentului, decât atunci când beneficiul clinic potențial depășește riscul posibil pentru copil.

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

Trinitratul de gliceril poate provoca simptome legate de hipotensiunea arterială ortostatică, cum sunt amețelile, în special la începutul tratamentului, care pot avea efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.7 Reacții adverse

Reacțiile adverse apar cel mai frecvent la începutul terapiei (mai mult de 8%) și ele sunt corelate cu creșterea dozelor. De obicei, cele mai multe dintre ele se rezolvă în câteva zile de la inițierea tratamentului.

Tabelul următor însumează reacțiile adverse clasificate conform terminologiei MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență: foarte frecvente ($>1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $<1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $<1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $<1/1000$), foarte rare ($<1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	cefalee, care apare la începutul tratamentului și se remite, în general, după câteva zile
Mai puțin frecvente	amețeli
Rare	ataxie, sincopă
Tulburări ale sistemului imunitar	
Cu frecvență necunoscută	reacții anafilactice, angioedem, edem al buzelor și limbii, urticarie

Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte rare	methemoglobinemie*
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Foarte rare	tulburări respiratorii*
Tulburări cardiace	
Frecvente	tahicardie reflexă
Mai puțin frecvente	bradicardie reflexă paradoxală, palpitații
Foarte rare	cianoză*
Tulburări vasculare	
Frecvente	hipotensiune arterială, uneori severă
Mai puțin frecvente	colaps cardio-vascular
Rare	hipotensiune arterială ortostatică**, hiperemie facială
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	greață, vărsături
Mai puțin frecvente	xerostomie
Tulburări psihice	
Rare	insomnie
Tulburări oculare	
Rare	tulburări vizuale
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente	roșeața feței, bufeuri, eritem cutanat
Foarte rare	dermatită exfoliativă, reacții cutanate alergice
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Mai puțin frecvente	astenie

* se întâmplă la creșterea dozelor și predominant la supradozaj

** paradoxal poate conduce la o exagerare a simptomelor anginoase

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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Semne și simptome

Simptomele supradozajului sunt legate în principal de vasodilatație care poate duce la hipotensiune arterială severă și posibil tahicardie reflexă. Mai pot apărea senzație de slăbiciune, cefalee, greață, amețeli, vertij, anxietate, hiperemie facială, febră, vărsături și diaree. A fost raportată apariția methemoglobinemiei în asocieră cu tratamentul cu doze mari de trinitrat de gliceril (vezi pct. 4.4 și 4.8). Aceasta poate fi

semnificativă din punct de vedere clinic, în special în contextul deficitului methemoglobin reductazei sau în cazul variantelor congenitale de methemoglobină. Methemoglobinemia se manifestă prin cianozarea buzelor, patului unghial și palmelor.

Tratament

Dacă prezentarea se face în prima oră de la supradozaj se poate avea în vedere administrarea de cărbune activat. Pacientul trebuie menținut sub strictă monitorizare minim 12 ore.

În afară de măsuri obișnuite (lavaj gastric, poziția orizontală a pacientului cu extremitățile inferioare ridicate), monitorizarea atentă și corecția funcțiilor vitale este esențială.

Hipotensiunea arterială profundă și/sau șocul ar trebui să fie tratate cu înlocuirea de volum și perfuzie de noradrenalină și/sau dopamină pentru corectarea circulației. Administrarea de epinefrină și agenți similari este contraindicată.

Următoarele medicamente pot fi utilizate pentru gestionarea diferitelor grade de methemoglobinemie:

- vitamina C 1,0 g oral sau săruri de sodiu intravenoase;
- albastru de metilen: până la 50 ml soluție 1% albastru de metilen intravenos;
- albastru de toluidină: inițial 2-4 mg/kg greutate corporală strict intravenos, în cazul în care administrarea de doze multiple este necesară, albastru de toluidină ar trebui să fie administrat în doză de 2 mg/kg corp la intervale orare;
- terapia cu oxigen, hemodializa, transfuzii.

În cazul apariției convulsiilor se poate avea în vedere administrarea de diazepam sau clonazepam i.v. iar dacă pacientul nu răspunde la acest tip de tratament se poate institui tratament cu fenobarbital, fenitoină sau propofol.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: coronarodilatatoare, nitrați organici, codul ATC: C01DA02

Mecanism de acțiune

Trinitratul de gliceril este denitrat în celulele musculare netede cu eliberare de oxid nitric, care probabil se leagă de receptorii ce conțin gruparea sulfhidril de pe molecula enzimei guanilat-ciclază, și activează acești receptori. Ca urmare, concentrația GMPc crește și determină relaxarea musculaturii netede a vaselor de sânge. Prima consecință este venodilatația, cu creșterea capacității patului vascular venos, scăderea întoarcerii venoase (presarcina), a presiunii de umplere a ventriculului stâng, precum și a volumului pulmonar. Debitul cardiac și consumul miocardic de oxigen scad, iar perfuzia straturilor subendocardice este îmbunătățită, ca urmare a scăderii tensiunii peretelui inimii apare și relaxarea musculaturii netede din porțiunile stenotice. Un efect indirect al nitraților este activarea baroreceptorilor ca răspuns la scăderea presiunii arteriale. A fost demonstrată experimental relaxarea musculaturii netede de la nivelul bronhiilor, tractului gastrointestinal și urogenital.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și distribuție

După administrare sublinguală, trinitratul de gliceril este foarte rapid absorbit prin mucoasa cavității bucale. De obicei, efectul apare în 1-3 minute, cu maxim în 15 minute și cel mai târziu după 1 oră. În plasmă poate fi detectat în 30 de secunde, concentrația plasmatică maximă fiind atinsă în 2-5 minute.

Metabolizare

Trinitratul de gliceril este metabolizat în ficat și în endoteliul arterelor și venelor până la dinitrați, metaboliți activi care exercită efecte vasodilatatoare importante și mononitrați, metaboliți inactivi.

Eliminare

Eliminarea se realizează la nivel renal sub formă de metaboliți denitrați și conjugați cu acidul glucuronic (22% sunt excretați pe parcursul a 24 ore). Prin hemodializă se îndepărtează 16-29% din metaboliți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea acută a trinitratului de gliceril este relativ scăzută, valoarea DL₅₀ la animalele de experiență, după administrarea orală, este între 105 și 120 mg/kg corp. Administrarea cronică a unor doze mari la animalele de laborator, determină methemoglobinemie, scăderea apetitului și reducerea greutateii lor corporale. Trinitratul de gliceril nu are efecte mutagene și carcinogene. Administrarea trinitratului de gliceril la femele gestante nu a determinat embriotoxicitate sau malformații fetale în studiile la animale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză anhidră
Crospovidonă
Talc
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu se cunosc.

6.3 Perioada de valabilitate

1 an.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 10 comprimate sublinguale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva S.A.
B-dul Theodor Pallady nr. 50
Sector 3, 032266 București, România
Tel.: + 40 21 317 31 36
Fax: + 40 21 317 31 34

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9419/2016/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Octombrie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2016

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