

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

NITRO-DUR, 40 mg (0,2 mg/h), system transdermalny
NITRO-DUR, 80 mg (0,4 mg/h), system transdermalny
NITRO-DUR, 120 mg (0,6 mg/h), system transdermalny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 system transdermalny o powierzchni 10 cm² zawiera 40 mg (0,2 mg/h) glicerolu triazotanu (*Gliceroli trinitras*).

1 system transdermalny o powierzchni 20 cm² zawiera 80 mg (0,4 mg/h) glicerolu triazotanu (*Gliceroli trinitras*).

1 system transdermalny o powierzchni 30 cm² zawiera 120 mg (0,6 mg/h) glicerolu triazotanu (*Gliceroli trinitras*).

Substancja pomocnicza: formaldehyd 0,3 mg/10 cm².

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

System transdermalny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie objawom dławicy piersiowej u pacjentów z chorobą wieńcową. Produkt może być stosowany samodzielnie lub w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi w chorobie wieńcowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli, w tym pacjenci w podeszłym wieku:

Zalecana początkowa dawka wynosi 0,2 mg/h (lub 5 mg/24 h) tj. system transdermalny o powierzchni 10 cm², stosowany przez 12 do 14 godzin. Następnie system transdermalny należy usunąć, aby uzyskać 10 – 12 godzinną przerwę w podawaniu azotanów. Po około 12 godzinach można zastosować następny plaster. Nie określono minimalnej przerwy w podawaniu azotanów, niezbędnej dla uniknięcia zjawiska tolerancji, dane wskazują jednak, że wystarczająca jest przerwa w każdym cyklu dobowym od 10 do 12 godzin. U niektórych pacjentów, aby osiągnąć optymalne działanie lecznicze może być konieczne zwiększenie dawki przy zachowaniu sekwencyjnego schematu podawania z przerwą.

U pacjentów z objawami dławicy występującymi w nocy może być korzystne zastosowanie produktu w nocy z przerwą w ciągu dnia. U takich pacjentów może być konieczne podawanie innych produktów stosowanych w chorobie wieńcowej w ciągu dnia.

Pacjenci z ciężką chorobą wieńcową mogą wymagać podawania innych produktów leczniczych stosowanych w chorobie wieńcowej w okresach przerw w stosowaniu azotanów.

Systemy transdermalne NITRO-DUR można przyklejać na jakikolwiek odpowiedni, nieuszkodzony obszar skóry. Produkt NITRO-DUR zaleca się naklejać na skórę ramienia lub klatki piersiowej.

Należy codziennie zmieniać miejsca naklejenia plastra. W razie potrzeby, miejsce nałożenia plastra należy ogolić. Nie należy naklejać plastra na przedramiona.

Produkt leczniczy NITRO-DUR należy stosować tylko na nieuszkodzoną skórę. Po wyjęciu plastra z saszetki, należy rozerwać plastikową osłonę wzdłuż brązowej linii i oderwać połowę osłony. Następnie przytrzymać plaster za drugą połowę plastikowej osłony i przykleić mocno jego przylepną stronę do ramienia lub klatki piersiowej odrywając pozostałą część plastikowej osłony. Po naklejeniu plastra należy starannie umyć ręce. Należy poinstruować pacjenta, aby usuwał plastry z zachowaniem ostrożności w celu uniknięcia przypadkowego zastosowania.

Nie ma danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną (glicerolu triazotan) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- ciężka niedokrwistość;
- ciężkie niedociśnienie;
- zwiększone ciśnienie śródczaszkowe;
- niewydolność serca spowodowana zwężeniem zastawkowym lub zwężeniem aorty;

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z ostrym zawałem mięśnia sercowego lub zastoinową niewydolnością serca mogą stosować plastry NITRO-DUR wyłącznie pod ścisłą kontrolą lekarską i (lub) hemodynamiczną. Systemów transdermalnych NITRO-DUR nie należy stosować w leczeniu ostrych napadów dławicy piersiowej.

Leczenie azotanami może nasilać dławicę piersiową spowodowaną kardiomiopatią przerostową.

Należy rozważyć: możliwość częstszego występowania napadów dławicy piersiowej w okresach, kiedy nie stosuje się plastrów. W takich przypadkach pożądane jest równoczesne zastosowanie innych leków stosowanych w leczeniu dławicy.

U niektórych pacjentów nawet niewielkie dawki glicerolu triazotanu mogą wywoływać ciężką hipotonię, zwłaszcza ortostatyczną. Z tego powodu plastry NITRO-DUR należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej w wyniku stosowania leków moczopędnych oraz u pacjentów z niskim skurczowym ciśnieniem krwi (np. poniżej 90 mm Hg). Paradoksalna bradycardia oraz nasilenie dławicy piersiowej może towarzyszyć hipotonii wywołanej przez glicerolu triazotan.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z niedotlenieniem spowodowanym ciężką niedokrwistością oraz u pacjentów z niedotlenieniem i zaburzeniami oddychania spowodowanymi chorobą płuc lub niedokrwinną niewydolnością serca, ponieważ stany te mogą spowodować spowolnienie metabolizmu triazotanu glicerolu.

Może występować tolerancja krzyżowa z innymi azotanami.

Systemy transdermalne z triazotanem glicerolu należy usunąć przed podjęciem próby defibrylacji lub kardiowersji, ponieważ ich obecność zwiększa możliwość wystąpienia elektrycznego wyładowania łukowego oraz przed zastosowaniem diatermii.

Lek zawiera formaldehyd. Lek może powodować miejscowe reakcje skórne (np. kontaktowe zapalenie skóry).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie azotanów i innych leków rozszerzających naczynia, alkoholu, leków moczopędnych, leków przeciw nadciśnieniowych, beta-adrenolityków, inhibitorów ACE, leków

blokujących kanały wapniowe lub pochodnych fenotiazyny może nasilać działanie hipotensyjne azotanów.

Nasilenie działania triazotanu glicerolu polegającego na rozszerzaniu naczyń przez inhibitory fosfodiesterazy np. sydenafil może prowadzić do ciężkiego niedociśnienia. Nie badano zakresu wzajemnego oddziaływania i zależności tej interakcji od dawki. Nie określono sposobów leczenia po wystąpieniu takiej interakcji, ale wydaje się, że należy ją traktować jako przedawkowanie azotanów.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania azotanów u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na ciążę, rozwój zarodkowy i płodowy, poród oraz rozwój potomstwa są niewystarczające. Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane. Dlatego produkt leczniczy może być stosowany w czasie ciąży jedynie w przypadkach, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Brak danych dotyczących wydzielania triazotanu glicerolu do mleka matki. Dlatego należy zachować ostrożność przy stosowaniu produktu leczniczego NITRO-DUR u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Produkt leczniczy NITRO-DUR ma niewielki do łagodnego wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. W przypadku obniżenia ciśnienia powodującego zawroty głowy lub słabość należy zalecić pacjentowi wstrzymywanie się od prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane związane z leczeniem Bardzo często ($\geq 1/10$); Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) (CIOMS III)	
Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane
Zaburzenia sercowo-naczyniowe Niezbyt często:	Niedociśnienie, omdlenie i odruchowa tachykardia, nasilenie objawów choroby wieńcowej, nadciśnienie z odbicia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Często:	Podrażnienie w miejscu podania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Często: Niezbyt często:	Ból głowy, zaczerwienienie twarzy Zawroty głowy/ uczucie wirowania, nadwrażliwość

4.9 Przedawkowanie

Postać farmaceutyczna produktu leczniczego NITRO-DUR (system transdermalny) powoduje, że prawdopodobieństwo przedawkowania jest bardzo małe. Ponadto w przypadku przedawkowania usunięcie plastra powoduje ustąpienie jego objawów.

Przedawkowanie azotanów może spowodować hipotonię, omdlenie, zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego z objawami mózgowymi i methemoglobinemią.

W przypadku przedawkowania należy natychmiast usunąć plaster i dokładnie oczyścić skórę, która miała kontakt z plastrem. Może być konieczne podanie dożylnego wlewu 0,9 % roztworu chlorku sodu lub podobnego płynu w celu zwiększenia objętości krwi krążącej. Epinefryna jest nieskuteczna w

leczeniu ostrej hipotonii związanej z przedawkowaniem.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki rozszerzające naczynia stosowane w chorobach serca.

Kod ATC: C 01 DA

Triazotan glicerolu (tak jak inne pochodne organiczne azotanów) działa silnie rozszerzająco na mięśnie gładkie naczyń krwionośnych. Wpływ na żyły przeważa nad wpływem na tętnice, co powoduje zmniejszenie obciążenia mięśnia sercowego. Opór naczyń obwodowych jest prawie niezmienny, częstość akcji serca jest niezmienną lub wzrasta nieznacznie, a opór naczyniowy w płucach jest zawsze zmniejszony.

U zdrowych ochotników lub osób z chorobą wieńcową (przy braku niewydolności) triazotan glicerolu zmniejsza nieznacznie pojemność minutową serca. Nie zmienia ciśnienia tętniczego, często powodując rozszerzenie tętniczek twarzy i szyi, co prowadzi do zaczerwienienia skóry twarzy i szyi. Często występujące bóle głowy można tłumaczyć rozszerzeniem tętniczek mózgowych. Szybkie podanie dużych dawek triazotanu glicerolu zmniejsza ciśnienie krwi i pojemność minutową serca powodując błądzenie, osłabienie, zawroty głowy i aktywacja odruchu wyrównawczego z układu współczulnego. Czasami może występować znaczące działanie hipotensyjne, szczególnie u pacjentów znajdujących się w pozycji wyprostowanej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Triazotan glicerolu jest szybko hydrolizowany przez enzymy wątrobowe, które mają największy wpływ na jego biodostępność. Stężenie maksymalne u ludzi po podaniu podjęzykowym występuje po 4 minutach po podaniu, a okres półtrwania wynosi od 1 do 3 minut. Podanie przezskórne, wcześniej w postaci maści, a ostatnio jako systemy o przedłużonym uwalnianiu, stanowi alternatywny sposób ominięcia krążenia wątrobowego, a jednocześnie umożliwia długotrwale dostarczanie właściwej dawki leku. Stan stacjonarny w osoczu wynoszący około 200 pg/ml osiągnięty jest w ciągu około dwóch godzin po naklejeniu plastra produktu leczniczego NITRO-DUR o powierzchni 20 cm² i jest utrzymywane przez 24 godziny, o ile plaster nie zostanie wcześniej usunięty. Szybkość absorpcji jest kontrolowana przez skórę.

Triazotan glicerolu jest szybko metabolizowany przede wszystkim przez reduktazę glukotioazotanową z utworzeniem metabolitów triazotanu glicerolu i nieorganicznych azotanów, dwa aktywne metabolity: 1,2- i 1,3-diazotan glicerolu, produkty hydrolizy wydają się mieć mniejszą aktywność rozszerzającą naczynia niż triazotan glicerolu, ale mają dłuższy okres półtrwania. Diazotany są następnie metabolizowane do monoazotanów (biologicznie nieaktywnych w stosunku do układu sercowo-naczyniowego) i dalej do glicerolu i dwutlenku węgla. Powstające metabolity są prawie w całości wydalone z moczem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W celu określenia kinetyki dyfuzji (przenikania przez skórę) produktu NITRO-DUR w warunkach *in vitro* zastosowano ludzką skórę pobraną ze zwłok. Badanie to sugerują, że system transdermalny z triazotaniem glicerolu działa jak zbiornik o kontrolowanej szybkości uwalniania do organu docelowego, którym jest skóra pacjenta.

BADANIE PODRAŻNIENIA SKÓRY SPOWODOWANE PRZEZ PRODUKT LECZNICZY NITRO-DUR

BADANY MATERIAŁ	WSKAŹNIK PODRAŻNIENIA	DZIAŁANIE DRAŻNIĄCE
Produkt leczniczy NITRO-DUR	0,0	Brak
Polimer A (sodu poliakrylan)	0,0	Brak

Polimer B (kopolimer melaminy i formaldehydu) 100 %	2,5	Łagodne
Polimer C (kopolimer kwasu akrylowego, akrylanu butylu i octanu winylu)	0,5	Minimalne
Polimer D (kopolimer kwasu akrylowego, akrylanu butylu i octanu winylu)	0,3	Minimalne

Zakres wyników

0,0 - 0,09 - brak działania drażniącego

0,51 - 1,50 - delikatne działanie drażniące

5,01 - 6,50 - ciężkie działanie drażniące

0,1 - 0,50 - minimalne działanie drażniące

3,01 - 5,00* - łagodne działanie drażniące

6,51 - 8,00 - bardzo ciężkie działanie drażniące

*5,00 lub więcej = Czynniki istotnie drażniące skórę wg FHSA (Federal Hazardous Substances Act)

Żaden z zastosowanych materiałów nie ma istotnie drażniącego działania na skórę. Stwierdzono, że plaster produktu leczniczego NITRO-DUR nie ma działania drażniącego. Zastosowane polimery nie mają takiego działania lub wykazują minimalne działanie drażniące. Wyniki te wskazują, że produkt leczniczy NITRO-DUR ma niewielki potencjał drażniący.

Działanie uczulające systemu transdermalnego produktu NITRO-DUR i polimerów, z których się składa wykonano na świnkach morskich. Produkt leczniczy NITRO-DUR i polimery A i B badano stosując zmodyfikowany test Maguire, a polimery C i D stosując zmodyfikowany test Buehler'a. Osobna grupa zwierząt została narażona na znany alergen (tzw. pozytywna kontrola w celu zweryfikowania wrażliwości zastosowanego testu).

Wyniki tych badań wskazują, że ani system transdermalny produktu NITRO-DUR, ani żaden z zastosowanych polimerów nie ma późnego, kontaktowego działania uczulającego.

Działanie rakotwórcze i mutagenne

Nie wykonano długoterminowych badań działania rakotwórczego triazotanu glicerolu. Nie badano również jego działania mutagennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Polimer A (sodu poliakrylan),

Polimer B (kopolimer melaminy i formaldehydu),

Polimer C (kopolimer kwasu akrylowego, akrylanu butylu i octanu winylu),

Polimer D (kopolimer kwasu akrylowego, akrylanu butylu i octanu winylu),

woda oczyszczona.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie przechowywać w lodówce.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każdy system transdermalny opakowany jest w torebkę z papieru/PE/Al. Tekturowe pudełko zawiera 10 lub 28 systemów transdermalnych.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

System transdermalny NITRO-DUR można przyklejać na jakikolwiek odpowiedni, nieuszkodzony obszar skóry. Produkt NITRO-DUR zaleca się naklejać na skórę ramienia lub klatki piersiowej. Należy codziennie zmieniać miejsca naklejenia plastra. W razie potrzeby, miejsca nałożenia plastra należy ogolić. Nie należy naklejać plastra na przedramiona.

Produkt leczniczy NITRO-DUR należy stosować tylko na nieuszkodzoną skórę. Po wyjęciu plastra z saszetki, należy rozerwać plastikową osłonę wzdłuż brązowej linii i oderwać połowę osłony. Następnie przytrzymać plaster za drugą połowę plastikowej osłony i przykleić mocno jego przylepną stronę do ramienia lub klatki piersiowej odrywając pozostałą część plastikowej osłony. Po naklejeniu plastra należy starannie umyć ręce. Należy poinstruować pacjenta, aby usuwał plastry z zachowaniem ostrożności w celu uniknięcia przypadkowego zastosowania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Schering-Plough Europe
Clos du Lynx 5
B-1200 Bruksela
Belgia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

NITRO-DUR, 40 mg (0,2 mg/h), system transdermalny
8152
NITRO-DUR, 80 mg (0,4 mg/h), system transdermalny
8153
NITRO-DUR, 120 mg (0,6 mg/h), system transdermalny
8154

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

26 czerwca 2000; 19 lipca 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO