

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NITRACOR 2 mg/ml roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 2 mg glicerolu triazotanu (*Glyceroli trinitras*; nitrogliceryna) w postaci 1 % roztworu etanolowego

1 ampulka z 5 ml roztworu do infuzji zawiera 10 mg glicerolu triazotanu w postaci 1 % roztworu etanolowego

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

- dławica piersiowa niestabilna;
- zawał mięśnia sercowego;
- obrzęk płuc w przebiegu ostrej niewydolności lewej komory serca;
- przełom nadciśnieniowy przebiegający z niewydolnością krążenia (ostra lewokomorowa niewydolność krążenia w przebiegu nadciśnienia złośliwego);
- kontrolowane obniżanie ciśnienia.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Lek podaje się wyłącznie we wlewach dożylnych, rozcieńczony w 5% glukozie lub 0,9% roztworze chlorku sodu /**patrz: tabele rozcieńczeń**/. Podanie dożylnie glicerolu triazotanu wymaga ciągłego kontrolowania u pacjenta ciśnienia tętniczego krwi,

częstości akcji serca, elektrokardiogramu, a u niektórych pacjentów również ośrodkowego ciśnienia żylnego i ciśnienia w tętnicy płucnej. Nie należy powodować obniżenia ciśnienia tętniczego skurczowego poniżej 90 mmHg, ani przyspieszenia akcji serca powyżej 110 uderzeń na minutę.

Dawkowanie - ściśle według przyjętego schematu:

Dławica piersiowa niestabilna:

Zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 10 µg/min, zwiększając stopniowo o 5 µg/min do 10 µg/min w około 30 minutowych odstępach czasu.

Zawał mięśnia sercowego:

Dawka początkowa: 5 µg/min, zwiększana następnie co 5 do 10 minut o 5 µg/min do 10 µg/min, z jednoczesną kontrolą częstości rytmu serca i ciśnienia tętniczego, najczęściej do osiągnięcia dawki od 20 µg/min do 100 µg/min.

Większe dawki stosuje się u pacjentów z towarzyszącym obrzękiem płuc z prawidłowym lub podwyższonym ciśnieniem tętniczym, w warunkach ścisłej kontroli wskaźników hemodynamicznych.

Obrzęk płuc w przebiegu ostrej niewydolności lewej komory serca:

Dawka początkowa: od 5 µg/min do 10 µg/min, w razie konieczności zwiększana o 5 µg/min do 10 µg/min co 5 minut, zazwyczaj do osiągnięcia dawki od 40 µg/min do 100 µg/min.

Za kryterium zwiększenia dawki przyjęto brak zmniejszania się objawów klinicznych pod warunkiem, że skurczowe ciśnienie tętnicze nie obniży się poniżej 90 mmHg.

Kontrolowane obniżenie ciśnienia:

Wymaga indywidualnego dawkowania w zależności od rodzaju leku stosowanego do znieczulenia ogólnego jak i docelowej wartości ciśnienia tętniczego krwi.

Kontrolę obniżenia ciśnienia podczas zabiegu chirurgicznego zaleca się rozpoczynać od dawki 25 µg/min, zwiększając następnie o 25 µg/min w odstępach 5-cio minutowych, do osiągnięcia wymaganego spadku ciśnienia. Większość pacjentów reaguje właściwie na dawki od 10 µg/min do 200 µg/min, ale w niektórych przypadkach wymagane jest podanie większych dawek.

Wymagana jest stała kontrola EKG oraz monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi.

Okres stosowania wlewu:

W zależności od oceny klinicznej pacjenta leczenie trwa zwykle do 3 dni.

Konieczne jest jednocześnie kontrolowanie parametrów hemodynamicznych krążenia i stanu klinicznego pacjenta w celu ustalenia - skorygowania skutecznej dawki leku.

Uwaga:

Powyższe dawkowanie dotyczy sytuacji, kiedy glicerol triazotanu podawany jest przez zestaw do wlewu **nie wykonany z polichlorku winylu (PCW)**.

W przypadku zastosowania zestawu z polichlorku winylu należy wziąć pod uwagę, że powyżej 40% glicerol triazotanu zostaje zaabsorbowane na tworzywie.

4.3. Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na glicerol triazotanu, inne azotany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- skurczowe ciśnienie tętnicze krwi < 90 mmHg, ciśnienie rozkurczowe < 60 mmHg;
- wstrząs kardiogeny;
- ostra niewydolność krążenia;
- ostry zawał mięśnia sercowego i ostra lewokomorowa niewydolność krążenia z niskim ciśnieniem napełniania lewej komory;
- niewyrównana hipowolemia;
- ciężka niedokrwistość;
- krwawienie wewnątrzczaszkowe;
- świeże urazy czaszkowo-mózgowe;
- w trakcie leczenia produktem Nitracor nie wolno podawać inhibitorów 5-fosfodiesterazy, np. sylденаfilu.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrożnie stosować u pacjentów z:

- jaskrą z wąskim kątem (może być konieczna korekta dawek leków stosowanych z powodu jaskry);
- niedociśnieniem (nawet po małej dawce glicerolu triazotanu może wystąpić znaczny spadek ciśnienia tętniczego krwi!);
- hipoksemią;
- zwiększonym ciśnieniem tętniczym wewnątrzczaszkowym;
- niskim ciśnieniem napełniania komór serca, np. w świeżym zawale serca, zaburzonej wydolności lewej komory serca (niewydolność lewokomorowa);
- ciężkimi zaburzeniami czynności nerek;
- ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby;
- nasiloną hipotermią;
- niedoczynnością tarczycy;
- stanami niedożywienia.

U pacjentów z kardiomiopatią przerostową produkt Nitracor może nasilać objawy dławicy piersiowej. W tamponadzie serca i w zaciskającym zapaleniu osierdzia lub przy dużym zwężeniu lewego ujścia żylnego, zmniejszenie powrotu żylnego pogłębia już zaburzone napełnianie komór w fazie rozkurczu.

Produkt Nitracor zawiera glikol propylenowy, który może powodować kwasicę mleczanową, dlatego nie należy stosować go dłużej niż przez 3 kolejne dni.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Glicerol triazotanu nasila działanie innych leków stosowanych w chorobie wieńcowej takich, jak: leki blokujące receptory beta, blokery kanału wapniowego, syndoimina.

Alkohol etylowy, inne leki zmniejszające ciśnienie tętnicze krwi, trójpierścieniowe leki antydepresyjne oraz neuroleptyki również nasilają hipotensyjne działanie glicerolu triazotanu.

Syldenafil może zwiększać hipotensyjne działanie azotanów.

Glicerolu triazotan podawany jednocześnie z dihydroergotaminą może zwiększać jej stężenie we krwi oraz zwiększać skurczowe ciśnienie tętnicze w ortostazie, w porównaniu do podania samej dihydroergotaminy.

Glicerolu triazotan (w dużej dawce - powyżej 350 µg/min) podany we wlewie dożylnym z heparyną może zmniejszać jej działanie przeciwzakrzepowe.

Glicerolu triazotan podany jednocześnie z dopaminą i(lub) dobutaminą działa korzystnie w leczeniu wstrząsu i niektórych postaci niewydolności krążenia.

4.6. Ciąża i laktacja

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania glicerolu triazotanu u kobiet w okresie ciąży.

Dlatego produkt Nitracor może być stosowany u kobiet w ciąży jedynie w przypadkach zdecydowanej konieczności.

Laktacja

Stosowanie produktu Nitracor nie jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią, jednak decyzję o podaniu glicerolu triazotanu należy dokładnie rozważyć.

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

Brak danych dotyczących wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8. Działania niepożądane

Działania niepożądane, które mogą wystąpić podczas stosowania produktu podano poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania: 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 ($\leq 1/10\ 000$, w tym pojedyncze przypadki).

Zaburzenia naczyniowe: niedociśnienie krwi (ciśnienie tętnicze mniejsze niż 90 mmHg jest wskazaniem do przerwania podawania produktu), uczucie tętnienia w głowie; zawroty głowy; senność; bóle głowy jako następstwo rozszerzenia naczyń mózgowych;

zaczzerwienienie skóry, głównie twarzy; zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego i śródgałkowego.

Zaburzenia serca: tachykardia (w bardzo rzadkich przypadkach - bradykardia, zwłaszcza podczas wdrażania leczenia); kołatanie serca; dyskomfort zamostkowy, uczucie niepokoju.

Zaburzenia układu nerwowego: senność, zawroty głowy, bóle głowy, uczucie niepokoju, nasilone pocenie się.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: drgania mięśniowe.

Zaburzenia żołądka i jelit:

często: nudności

rzadko: wymioty, ból brzucha.

Zaburzenia układu immunologicznego:

niezbyt często: skórne odczyny alergiczne, np. wysypka, czasem o znacznym nasileniu, rzadko: złuszczone zapalenie skóry.

Objawy niepożądane mają charakter przemijający.

4.9. Przedawkowanie

Objawami przedawkowania są: spadek ciśnienia tętniczego krwi, a nawet zapaść (szczególnie po szybkim wlewie dużych dawek), tachykardia, obfite pocenie się, niepokój, zaburzenia oddychania. Należy zastosować leczenie objawowe, pacjenta ułożyć w pozycji leżącej z uniesionymi nogami i podać dożylnie wlew soli fizjologicznej. W ciężkich przypadkach można zastosować dożylnie metoksaminy lub fenylefrynę.

W ciężkim zatruciu może dojść do sinicy; methemoglobinemia wymaga dożylnego podania 1% błękitu metylenowego w dawce od 1 mg/kg mc. do 2 mg/kg mc.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: azotany organiczne; *Kod ATC:* C01D A02.

Trójazotan glicerolu silnie i krótkotrwale rozkurcza mięśnie gładkie ścian naczyń krwionośnych. Mechanizm działania związany jest z uwalnianiem tlenu azotu. Skutek farmakologiczny działania glicerolu triazotanu jest wynikiem zmniejszonego zużycia tlenu przez mięsień sercowy ze względu na:

- rozszerzenie naczyń krwionośnych układu żylnego, zmniejszenie ciśnienia napełniania serca, zmniejszenie obciążenia wstępnego i ciśnienia późnoskurczowego w lewej komorze,
- rozszerzenie małych naczyń tętniczych na obwodzie, co prowadzi do spadku oporu obwodowego i zmniejszenia obciążenia następczego,
- znoszenie skurczu i zapobieganie skurczom tętnic wieńcowych i korzystną redystrybucją krwi w niedokrwionym mięśniu sercowym.

W wyniku działania glicerolu triazotanu zmniejsza się lub ustępuje niedokrwienie mięśnia sercowego w niewydolności wieńcowej, co powoduje ustąpienie bólów dławicowych i zmian niedokrwiennych w EKG; poprawia się również objętość minutowa serca.

Następuje zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Glicerolu triazotan ulega szerokiej dystrybucji w organizmie. Pozorna objętość dystrybucji u dorosłych mężczyzn wynosi około 200 l. Produkt jest natychmiast metabolizowany do di- i monoazotanu, które charakteryzuje krótki okres półtrwania, wynoszący przeciętnie od 1 do 4 minut. Skutkiem tego jest małe stężenie w osoczu po wlewie dożylnym. Przy stężeniu triazotanu glicerolu w osoczu w granicach od 50 ng/ml do 500 ng/ml, wiązanie z białkami wynosi odpowiednio 60% i 30%. Lek jest metabolizowany w wątrobie (glukuroniany) i w erytrocytach (dwuazotan, monoazotan glicerolu, glicerol). Głównym metabolitem triazotanu glicerolu jest nieaktywny monoazotan glicerolu. Metabolity są wydalone w moczu.

Po podaniu dożylnym lek działa natychmiast. Działanie leku utrzymuje się do 30 minut po zaprzestaniu wlewu.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie rakotwórcze

U szczurów, którym podawano w pokarmie glicerol triazotanu do 434 mg/kg mc./dobę przez 2 lata obserwowano zależne od dawki, zmiany zwłóknieniowe i nowotworowe w wątrobie, z rakiem komórek śródmiąższowych włącznie.

Działanie mutagenne

Glicerolu triazotan wykazał słabe działanie mutagenne w teście Ames. Jednak brak dowodów działania mutagennego w teście dominujących mutacji letalnych *in vivo* u szczurów samców, którym podawano dawki do około 363 mg/kg mc./dobę p.o. oraz w testach cytogenetycznych przeprowadzonych *ex vivo* na tkankach szczurów i psów.

Działanie teratogenne

Badanie działania teratogennego prowadzono u szczurów i królików, którym podawano miejscowo glicerol triazotanu w dawce do 80 mg/kg mc./dobę albo 240 mg/kg mc./dobę. Po żadnej z tych dawek nie obserwowano niepożądanego działania na płód i na matkę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Glikol propylenowy

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Roztwór glicerolu triazotanu do podania dożylnego wykazuje niezgodność z polichlorkiem winylu (PCW), który może stanowić część zestawu do wlewu; może on absorbować powyżej 40% całkowitej ilości substancji czynnej. Zastosowanie poliuretanu również powoduje utratę części substancji czynnej.

6.3. Okres ważności

24 miesiące

6.4. Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Chronić przed światłem.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułka z bezbarwnego szkła zawierająca 5 ml roztworu do infuzji.

10 lub 50 ampułek w tekturowym pudełku.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do usuwania

Produkt Nitracor podaje się wyłącznie we wlewie dożylnym, po rozcieńczeniu w 5 % roztworze glukozy lub 0,9% roztworze chlorku sodu. Otwarte ampułki produktu Nitracor powinny być użyte natychmiast. Nie zużyty roztwór należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

ul. Emilii Plater 53

00-113 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

7661; 7662

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

1998 r./2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

27.02.2014 r.

Tabela rozcieńczeń NITRACOR ampułki 10 mg/5,0 ml

Liczba ampulek Nitracor (objętość roztworu do rozcieńczenia)	Ilość substancji czynnej	Rozcieńczenie i objętość rozcieńczalnika		Rozcieńczenie i objętość gotowego roztworu do do wlewów	
		1÷20*	1 ÷40**	1 ÷20*	1 ÷40**
1 (5,0 ml)	10 mg	100 ml	200 ml	105 ml	205 ml
2 (10 ml)	20 mg	200 ml	400 ml	210 ml	410 ml
3 (15 ml)	30 mg	300 ml	600 ml	315 ml	615 ml
4 (20 ml)	40 mg	400 ml	800 ml	420 ml	820 ml

Przykłady obliczania rozcieńczeń:

* 5 ml (1 ampłka Nitracor + 20 x 5 ml rozcieńczalnika = 105,0 ml

** 5 ml (1 ampłka Nitracor + 40 x 5 ml rozcieńczalnika = 205,0 ml

Tabela stosowania infuzji

Wymagana ilość glicerolu triazotanu mg/godz.	Szybkość podawania wlewu glicerolu triazotanu ml/godz.	
	rozcieńczenie 1÷20	rozcieńczenie 1÷40
0,5	5,25	10,25
0,75	7,875	15,375
1,0	10,5	20,5
1,25	13,125	25,625
1,5	15,75	30,75
2,0	21,0	41,0
2,5	26,25	51,25
3,0	31,5	61,5
3,5	36,75	71,75
4,0	42,0	82,0
4,5	47,25	92,25
5,0	52,5	102,5
5,5	57,75	112,75
6,0	63,0	123,0
7,0	73,5	143,5
8,0	84,0	164,0
9,0	94,5	184,5
10,0	105,0	205,0