

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

NITRO POHL 1 mg/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml infuzního roztoku obsahuje glyceroli trinitras 1,0 mg

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát glukosy (obsah glukosy v 1 ml roztoku je 45 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok

Popis přípravku: čirý, bezbarvý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Těžká angina pectoris: např. nestabilní a vazospastická forma
- Akutní infarkt myokardu
- Akutní levostranná srdeční nedostatečnost
- Hypertenzní krize se srdeční dekompenzací
- Kontrolovaná hypotenze

Přípravek je určen k léčbě dospělých pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování se řídí individuální potřebou pacienta a reakcí kontrolovaných parametrů v závislosti na aktuálních klinických a hemodynamických výchozích hodnotách.

V klinické praxi se začíná dávkou 0,5 - 1,0 mg glycerol-trinitrátu za hodinu a následně je dávkování přizpůsobeno individuální potřebě; maximální dávky zpravidla činí 8 mg glycerol-trinitrátu za hodinu, zřídka pak 10 mg za hodinu.

Při akutním infarktu myokardu se začíná s kontinuální nitrožilní infuzí co nejdříve. Při systolickém tlaku nad 100 mm Hg lze podávat 2 - 8 mg za hodinu (33 - 133 µg za minutu), ve výjimečných případech až 10 mg za hodinu (166 µg za minutu) až do zmírnění příznaků.

Při akutní levostranné srdeční nedostatečnosti (plicní edém): 2 - 8 mg za hodinu (33 - 133 µg za minutu) po dobu 1 - 2 dnů.

Při těžké angině pectoris je třeba podat dávku 2 až 8 mg za hodinu (33 - 133 µg za minutu) za podmínek intenzivní péče. V průběhu podávání infuze je nutno neustále sledovat hemodynamiku. Nezbytná je rovněž trvalá kontrola systolického a diastolického krevního tlaku, srdeční frekvence a hemodynamických parametrů (pomocí pravostranného srdečního katétru) jako je systolický tlak

plicní arterie (PASP), kapilární plicní tlak (PCP), diastolický tlak plicní arterie (PADP), minutový srdeční výdej (CO) a EKG (měření intervalu ST).

Při hypertenzní krizi se srdeční dekompenzací se aplikuje infuzně 2 - 8 mg za hodinu (průměrně 5 mg za hodinu).

Pro kontrolovanou hypotenzi se použije 2 - 10 µg na kg tělesné hmotnosti, podle typu celkové anestézie a požadovaného poklesu krevního tlaku za stálého sledování EKG a invazivní kontroly krevního tlaku.

U pacientů s omezenou funkcí jater nebo ledvin by dávka měla být přizpůsobena závažnosti poruchy těchto orgánů.

Aby nedošlo k oslabování nebo ztrátě účinku, mělo by být zvoleno nejnižší možné klinicky účinné dávkování a příp. přerušovaná léčba, resp. alternativní podávání jiných vasodilatačních látek.

Způsob podání

Nitrožilní infuzní aplikace glycerol-trinitrátu by měla probíhat za podmínek intenzivní péče a nepřetržité kontroly krevního oběhu.

Přípravek NITRO POHL je možno podávat buď v neředěném stavu s použitím příslušných zařízení nebo ředěný (např. fyziologickým roztokem nebo 5% roztokem glukózy). Obsah ampulí musí být zředěn s nejméně 10násobným množstvím infuzního roztoku. Při kombinování s infuzními roztoky se řiďte informacemi jejich výrobců o přípravech samotných, jejich kompatibilitě, kontraindikacích, nežádoucích účincích a interakcích.

Tabulka ředění

Léčivá látka (glycerol-trinitrát)	5 mg	10 mg	20 mg	30 mg	40 mg	50 mg
NITRO POHL roztok	5 ml	10 ml	20 ml	30 ml	40 ml	50 ml
Infuzní roztok pro naředění						
1 + 10	50 ml	100 ml	200 ml	300 ml	400 ml	500 ml
1 + 20	100 ml	200 ml	400 ml	600 ml	800 ml	1000 ml
1 + 40	200 ml	400 ml	800 ml	1200 ml	1600 ml	2000 ml
Hotový infuzní roztok						
1 + 10	55 ml	110 ml	220 ml	330 ml	440 ml	550 ml
1 + 20	105 ml	210 ml	420 ml	630 ml	840 ml	1050 ml
1 + 40	205 ml	410 ml	820 ml	1230 ml	1640ml	2050 ml

Infuzní tabulka

Zředění	1 + 10	1 + 20	1 + 40

Požadovaná dávka glycerol-trinitrátu / hod.	Infuze ml / hod.	Infuze ml / hod.	Infuze ml / hod.
0,50 mg	5,5	10,5	20,5
0,75 mg	8,25	15,75	30,75
1,0 mg	11,0	21,0	41,0
1,25 mg	13,75	26,25	51,25
1,5 mg	16,5	31,5	61,5
2,0 mg	22,0	42,0	82,0
2,5 mg	27,5	52,5	102,5
3,0 mg	33,0	63,0	123,0
3,5 mg	38,5	73,5	143,5
4,0 mg	44,0	84,0	164,0
4,5 mg	49,5	94,5	184,5
5,0 mg	55,0	105,0	205,0
5,5 mg	60,5	115,5	225,5
6,0 mg	66,0	126,0	246,0
7,0 mg	77,0	147,0	287,0
8,0 mg	88,0	168,0	328,0
9,0 mg	99,0	189,0	369,0
10,0 mg	110,0	210,0	

V léčbě je možno pokračovat až 3 dny nebo i déle, podle klinického obrazu, hemodynamiky a EKG.

Upozornění:

Pro infuzi přípravku NITRO POHL se osvědčily infuzní hadice z polyetylenu nebo polytetrafluoretylenu.

Použití infuzních hadic z PVC (polyvinylchlorid) a PU (polyurethan) vede k významným ztrátám účinné látky adsorpcí. Tyto hadice se proto nedoporučuje používat.

4.3 Kontraindikace

Glycerol-trinitrát se nesmí používat při:

- hypersenzitivita na léčivou látku, jiné nitrosloucheniny nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1
- akutním selháním krevního oběhu (šok, oběhový kolaps)
- kardiogenním šoku, není-li intraaortální kontrapulzační nebo pozitivně inotropními léky zajištěn dostatečně vysoký levokomorový enddiastolický tlak
- hypertrofické obstrukční kardiomyopatii, konstriktivní perikarditidě a tamponádě perikardu
- toxickém plicním edému
- výrazné hypotenzi (systolický krevní tlak nižší než 90 mm Hg)
- onemocněních souvisejících se zvýšeným intrakraniálním tlakem (další zvýšení tlaku bylo zatím pozorováno pouze při nitrožilním podávání vysokých dávek glycerol-trinitrátu)

- při těžké anémii

Vzhledem k podstatnému zesílení účinku na pokles tlaku, jež vede k závažným nežádoucím účinkům (např. synkopy, infarkt myokardu) se při léčbě organickými nitráty (např. NITRO POHL) nesmí zároveň užívat inhibitory fosfodiesterázy (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Glycerol-trinitrát se smí používat jen opatrně a pouze po pečlivém zvážení poměru rizika ku prospěchu léčby při:

- nízkém plnicím tlaku např. při akutním srdečním infarktu a omezené funkci levé srdeční komory (levostranná srdeční nedostatečnost). Mělo by se zamezit poklesu systolického krevního tlaku pod 90 mm Hg.
- stenóze aorty- a/nebo dvojčípé chlopně
- sklonu k ortostatickým poruchám regulace krevního oběhu
- léčbě pacientů se závažnou insuficiencí jater a ledvin

V případě nedostatečného objemu je při zahájení terapie nutná objemová substituce.

NITRO POHL obsahuje monohydrát glukosy. Přípravek obsahuje 45 mg glukosy v 1 ml. Toto je nutno vzít v úvahu u pacientů s cukrovkou

Stejně jako u všech parenterálních léčivých přípravků by se intravenózní přísady měly před podáním vizuálně zkontrolovat z důvodu jasnosti, částic, sraženiny a změkčení barvy, stejně jako poškození nádoby (např. praskliny).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné užívání jiných vasodilatancií, antihypertensiv, blokátorů beta-receptorů, blokátorů kalciových kanálů, neuroleptik, tricyklických antidepresiv, alkoholu nebo užití sapropterinu může zesílit účinek přípravku NITRO POHL na snížení tlaku.

Při současném podávání organických nitrátů (např. NITRO POHL) a některých léků (inhibitory fosfodiesterázy) dochází k posílení účinku na snížení tlaku. Proto je kontraindikováno současné užívání donátorů oxidu dusnatého, jako je např. léčivá látka v přípravku NITRO POHL a inhibitorů fosfodiesterázy (viz. Kontraindikace). Vznikne-li u pacienta s erektilní dysfunkcí, který je léčen těmito léky, akutní potřeba podání nitrátů (např. v případech akutního záchvatu angíny pectoris), musí být tento pacient okamžitě hospitalizován.

NITRO POHL může při současném užívání dihydroergotaminu vyvolat vzestup hladiny DHE a tím posílení jeho účinku na zvyšování krevního tlaku.

Při současném podávání heparinu a glycerol-trinitrátu dochází k oslabení účinku heparinu. Je třeba provést odpovídající přizpůsobení dávky za přísné kontroly parametrů srážlivosti krve. Po vysazení glycerol-trinitrátu může nastat výrazné snížení srážlivosti krve (prudký nárůst PTT), takže může být nutné dávku heparinu snížit.

U pacientů, kteří již užívali organické nitráty, např. isosorbiddinitrát nebo isosorbid-5-mononitrát může být k dosažení požadovaného hemodynamického účinku nezbytná vyšší dávka glycerol-trinitrátu.

4.6 Fertility, těhotenství a kojení

Pokusy na zvířatech nevedly k žádným zjištěním, která by svědčila o poškozování plodu. Protože s použitím u těhotných a kojících žen není k dispozici dostatek zkušeností, může se glycerol-trinitrát podávat jen po pečlivém zvážení poměru rizika pro plod nebo kojence k prospěchu z léčby pro matku.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Obecně může glycerol-trinitrát i při řádném užívání ovlivnit pozornost při řízení motorových vozidel a obsluze strojů. Vzhledem ke způsobu podání a k indikacím je však tato informace bezpředmětná.

4.8 Nežádoucí účinky

Během podávání glycerol-trinitrátu lze pozorovat níže uvedené nežádoucí účinky.

Frekvence nežádoucích účinků podle četnosti jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy nervového systému:

Časté: bolest hlavy

Není známo: závratě, somnolence

Srdeční poruchy:

Není známo: tachykardie

Méně časté: zhoršení příznaků anginy pectoris (paradoxní nitrátová reakce)

Cévní poruchy:

Méně časté: orthostatická hypotenze

Vzácné: bradykardiální arytmie, synkopa

Gastrointestinální poruchy:

Méně časté: nauzea, zvracení

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Méně časté: alergické kožní reakce, dočasné zarudnutí pokožky (flush)

Velmi vzácné: exfoliativní dermatitida

Bolesti hlavy, vyskytující se zpravidla na počátku léčby, podle získaných zkušeností při dalším užívání přípravku zpravidla vymizí.

Byl popsán rozvoj tolerance včetně zkřížené tolerance na jiné nitrosloučeniny. Aby nedošlo k oslabení nebo ztrátě účinku, neměly by se trvale podávat vysoké dávky.

Při podání přípravku NITRO POHL může dojít k přechodnému snížení obsahu kyslíku v arteriální krvi (hypoxemie) podmíněnému relativním přerozdělením krevního řečiště do méně provzdušněných plicních úseků (hypoventilované alveolární úseky) a u pacientů s ischemickou chorobou srdeční tak může dojít ke snížení prokrvení srdečního svalu (ischemii).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Příznaky předávkování

Může nastat pokles krevního tlaku s poruchami ortostatické regulace, reflektorická tachykardie a bolesti hlavy, pocit slabosti, závrať, malátnost, zrudnutí, nevolnost, zvracení a průjem.

Při vysokých dávkách (vyšší než 20 mg/kg tělesné hmotnosti) je v důsledku vzniku nitritových iontů při odbourávání glycerol-trinitrátu nutno počítat s tvorbou methemoglobinu, cyanózou, dušností a tachypnoí.

Při velmi vysokých dávkách může dojít ke zvýšení intrakraniálního tlaku s cerebrálními symptomy.

Při chronickém předávkování byly naměřeny zvýšené hladiny methemoglobinu. Názory na klinický význam těchto hodnot se různí.

Léčba předávkování

Kromě všeobecných opatření, k nimž patří vodorovná poloha pacienta se zvednutím dolních končetin, je v podmínkách intenzivní péče nutno sledovat a příp. korigovat vitální parametry.

Při výrazné hypotenzi a/nebo šoku by měla být provedena objemová substituce; pro léčbu poruch krevního oběhu se výjimečně infuzně podává norepinefrin a/nebo dopamin. Užití epinefrinu a příbuzných látek je kontraindikováno.

Při methemoglobinémii je podle stupně závažnosti možno použít:

1. Vitamín C: 1 g p.o. nebo jako sodná sůl i.v.
2. Methylenová modř: max. 50 ml 1 % roztoku i.v.
3. Toluidinová modř: zpočátku 2 - 4 mg/kg tělesné hmotnosti nitrožilně; v případě potřeby vícenásobné opakování v hodinových intervalech v dávce 2 mg/kg tělesné hmotnosti
4. Kyslíková terapie, hemodialýza, výměnná krevní transfúze

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina, vasodilatans, ATC kód: C01DA02

Glycerol-trinitrát má přímý relaxační účinek na hladké cévní svalstvo a vyvolává vasodilataci.

Postkapilární kapacitní cévy a velké arterie - obzvláště ještě reagující části koronárních arterií - jsou přitom zasaženy silněji než odporové cévy. Vasodilatace v systémovém řečišti vede k zvýšení žilní kapacity ("pooling"), zpětný tok k srdci je zredukován, objemy komor a plnicí tlaky se sníží (pokles "preload"). Zmenšení náplně levé komory a systolického napětí stěn snižuje potřebu myokardu na energii, zvláště spotřebu kyslíku.

Snížení srdečních plnicích tlaků zlepšuje perfúzi ischemií ohrožených subendokardiálních vrstev myokardu, může se zlepšit kontraktilita stěn a tepový objem.

Dilatace velkých arterií v blízkosti srdce vede ke snížení jak systémového (pokles "afterload") tak i pulmonálního odporu.

Glycerol-trinitrát způsobuje relaxaci bronchiálního svalstva, svalstva močových cest, žlučníku, žlučovodu a jícnu, tenkého i tlustého střeva včetně svěračů.

Na molekulární úrovni jsou nitráty zdrojem oxidu dusíku (NO), který stimuluje tvorbu cyklického guanosin-monofosfátu (cGMP) - mediátoru relaxace.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po i.v. podání glycerol-trinitrátu je nástup účinku velmi rychlý (desítky sekund až několik minut). Po ukončení aplikace účinek odeznívá během 10 - 20 minut. Glycerol-trinitrát podléhá spontánní hydrolyze v krvi. Mimoto dochází k intenzivní vazbě na erytrocyty a koncentruje se ve stěně cévy. Přes udržování stejného dávkování a při konstatních hladinách nitrátu byl pozorován postupný pokles účinnosti. Vytvořená tolerance zmizí do 24 hodin po vysazení. Při podávání v přiměřených intervalech již rozvoj tolerance nebyl zjištěn. Vazba na plazmatické proteiny činí cca 60%. Eliminační poločas glycerol-trinitrátu je krátký - po nitrožilní aplikaci 2 - 2,5 min. Při odbourávání glycerol-trinitrátu, které probíhá v játrech, ale i v mnoha dalších buňkách, dochází k odštěpení jedné nebo více nitrátových skupin. Současně s metabolizací glycerol-trinitrátu dochází k renální eliminaci jeho metabolitů.

Terapeutický rozsah výše hladiny v krvi.

0,1 ng/ml – 3 (-5) ng/ml.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

a) Akutní toxicita

LD 50:

Potkan:	(i.v.)	40,83 mg/kg tělesné hmotnosti
	(perorálně)	525,00 mg/kg tělesné hmotnosti
Pes:	(i.v.)	19,00 mg/kg tělesné hmotnosti

Pitvou zvířat nebyly zjištěny žádné patologické nálezy.

b) Subchronická toxicita

V průběhu studie trvající 13 týdnů byl orálně podáván glycerol-trinitrát

psům:	max.	5 mg/kg/den
potkanům:	max.	234 mg/kg/den
myším:	max.	608 mg/kg/den

Podávání bylo snášeno bez příznaků toxického poškození. Pouze u potkanů se při vysoké dávce snížilo přibývání na váze.

c) Chronická toxicita

Po dobu 12 měsíců byly psům orálně podávány dávky do max 25 mg/kg/den. Byla pozorována pouze mírná tvorba methemoglobinu závislá na výši dávky. Jinak nedošlo k žádnému toxickému poškození.

U potkanů se po dvouletém podávání max. 38,1 mg/kg/den nevyskytla žádná statisticky významná toxická poškození ve srovnání s kontrolní skupinou. Při vyšších dávkách se velmi výrazně snížily přírůstky na váze, dochází k tvorbě methemoglobinu a hepatocelulárním změnám.

Myším byly po dobu dvou let podávány dávky do max. 114 mg/kg/den. Tato množství byla snášena bez příznaků toxického poškození. U vyšších dávek se může vyskytnout pokles přírůstků na váze a tvorba methemoglobinu. Kromě těchto projevů se nevyskytla žádná toxická poškození.

d) Mutagenní a kancerogenní potenciál

Glycerol-trinitrát nebyl zevrubně testován na případné mutagenní účinky. Test genových mutací na bakteriích (test Ames) proběhl negativně.

Dlouhodobé studie na zvířatech na současné úrovni vědeckých poznatků pro zjištění rakovinotvorného potenciálu nebyly provedeny.

e) Reprodukční toxicita

Není k dispozici dostatek informací, zvláště pro první trimestr těhotenství u člověka.

Reprodukční studie na zvířatech byly realizovány v dostatečném rozsahu s nitrožilní, intraperitoneální a dermální aplikací. Ve studiích embryotoxicity a ovlivnění fertility nebyla dosažena úroveň dávkování toxické pro rodičovská zvířata učiněna žádná zjištění svědčící o teratogenních vlastnostech. Dávky nad 1 mg/kg/den (i.p.) a 28 mg/kg/den (dermálně) vykazovaly toxické účinky na zárodek (nižší porodní hmotnost u krys ovlivněných látkou v průběhu zárodečného vývoje).

Výsledky vyšetření zjišťujících koncentraci léčivé látky v mateřském mléce nejsou známy.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát glukosy, zředěná kyselina chlorovodíková, voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Pro infuzi přípravku NITRO POHL se osvědčily infuzní hadice z polyethylenu nebo polytetrafluoretylenu. Použití infuzních hadic z PVC (polyvinylchlorid) a PU (polyuretanu) vede k významným ztrátám léčivé látky adsorpcí. Tyto hadice se proto nedoporučuje používat.

6.3 Doba použitelnosti

Ampule: 3 roky (v nepoškozeném obalu).

Lahvičky: 2 roky (v nepoškozeném obalu).

Po naředění má být přípravek použit okamžitě.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

a/ skleněné hnědé ampule, přířez, krabička pro velikost
5 ml, 10 ml a 25 ml

b/ skleněná lahvička s brombutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem, krabička pro
velikost 50 ml

Velikost balení: 10 ampulí po 5 ml

10 ampulí po 10 ml

10 ampulí po 25 ml

10 lahviček po 50 ml

1 lahvička po 50ml

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními
požadavky.

Stejně jako u všech parenterálních léčivých přípravků by se intravenózní přísady měly před
podáním vizuálně zkontrolovat z důvodu jasnosti, částic, sraženiny a změkčení barvy, stejně jako
poškození nádoby (např. Praskliny).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

G. POHL-BOSKAMP GmbH & CO.KG

Kieler Strasse 11

D-25551 Hohenlockstedt

Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

83/1071/94 - C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26.10.1994

Datum posledního prodloužení registrace: 19.12.2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 12. 2018