

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nitromint 2,6 mg tablety s řízeným uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje 2,6 mg glycerol-trinitrátu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje 23,4 mg monohydrátu laktosy (nebo laktosy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s řízeným uvolňováním

Vzhled: bílé nebo mírně nažloutlé tablety, bez zápachu, mírně nasládlé, kulaté, ploché, se zkosenými hranami a vyraženým "2.6" na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Léčba anginy pectoris, pokud nejsou dostatečně účinné beta-blokátory nebo blokátory kalciových kanálů, nebo nejsou indikovány nebo pacient tyto léky nesnáší. Podle určitých komorbidit mohou být dlouhodobě působící nitráty také použity jako první linie terapie.
- Adjuvantní léčba městnavého srdečního selhání (společně s digitalis, diuretiky, ACE-inhibitory nebo arteriálními vazodilatátory).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování by mělo být určeno individuálně podle závažnosti onemocnění a klinického stavu pacienta.

Doporučená zahajovací dávka je 1 tableta s řízeným uvolňováním 2krát denně.

Tato dávka se může postupně zvyšovat až na 2 tablety 2krát denně nebo 3 tablety 2krát denně.

Tablety by se měly podávat dvakrát denně, ráno a brzy odpoledne. Pokud se objevují záchvaty především v noci, potom by denní dávka měla být podána odpoledne a před spaním. Protože existuje riziko vzniku tolerance na nitráty, způsob užívání ráno-poledne-večer se nedoporučuje (snižuje účinek).

Nepravidelné dávkování zajišťuje 8 až 12hodinovou nízkou hladinu nitrátů v krvi, což je důležité pro odsunutí nebo zabránění vzniku tolerance na nitráty.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Riziko posturální hypotenze a synkopy je vyšší u starších pacientů, proto by se v jejich případě mělo

začínat s nižšími výchozími dávkami, které se budou následně pomalu zvyšovat (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Na použití glycerol-trinitrátu u dětí nejsou k dispozici žádné údaje. Bezpečnost a účinnost tohoto léčivého přípravku nebyla u dětí prokázána (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater nebo ledvin

Podle dostupných informací není nutná úprava dávky u pacientů, trpících hepatickou nebo renální nedostatečností.

Způsob podání

Perorální podání

Tablety se polykají nerozkousané, užívají se před jídlem a zapíjí malým množstvím vody.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku(y) nebo na jiné nitráty, nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Těžká hypotenze (systolický tlak pod 90 mmHg)
- Akutní oběhové selhání (šok, kolaps)
- Kardiogenní šok (pokud není odpovídající tlak levé komory na konci diastoly zajištěn intraaortální balónkovou pumpou nebo inotropními látkami)
- Akutní infarkt myokardu s nízkým plnicím tlakem
- Angina pectoris způsobená hypertrofickou, obstrukční kardiomyopatií, protože může zhoršit obstrukci výtokové části
- Hypovolémie
- Aortální a/nebo mitrální stenóza
- Konstriktivní perikarditida
- Perikardiální tamponáda
- Predispozice k ortostatickým onemocněným oběhového systému
- Glycerol-trinitrát nesmí být použit u pacientů s možným zvýšeným nitrolebním tlakem (např. krvácení do mozku nebo poranění hlavy)
- Klinicky významná anémie
- Glaukom s úzkým úhlem (nitráty mohou zvýšit nitrooční tlak)
- Glycerol-trinitrát je kontraindikován u pacientů, kteří užívají inhibitory fosfodiesterázy typu 5 (např. sildenafil, vardenafil, tadalafil), (viz bod 4.5).
- Během léčby nitráty se nesmí používat stimulator rozpustné guanylatcyklázy riocigvát (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Tento léčivý přípravek není vhodný pro léčbu akutních záchvatů anginy pectoris! Ty by se měly léčit léčivými přípravky s okamžitým účinkem.

Stejně jako i u jiných sloučenin nitrátu, by měla být i léčba glycerol-trinitrátem ukončována postupně při uplatnění překrývajících se léčby, a to pokaždé, když má pacient dlouhodobě léčený glycerol-trinitrátem přecházet na jiný léčivý přípravek.

Glycerol-trinitrát má být používán s opatrností u pacientů, u nichž je odpovídající preload důležitý pro udržení srdečního výdeje (např. akutní oběhový šok, včetně hypovolemického šoku nebo kardiogenního šoku s nedostatečným diastolickým plnicím tlakem, kolaps, závažné mitrální stenózy, perikardiální

tamponáda, konstriktivní perikarditidy, ortostatická dysfunkce), protože podáváním vazodilatancií u těchto pacientů se může zhoršit jejich klinický stav.

Glycerol-trinitrát by měl být používán s opatrností u pacientů s těžkou hypotenzí (systolický pokles krevního tlaku nižší než 90 mmHg) a u pacientů s kardiogenním šokem, pokud není dostatečně zajištěn vysoký enddiastolický tlak levé komory intra-aortální kontrapulzací nebo pozitivními inotropními léky.

Glycerol-trinitrát by měl být používán s opatrností u pacientů s cerebrovaskulárním onemocněním, protože symptomy mohou být urychleny hypotenzí.

Při podávání tohoto přípravku pacientům, trpícím cor pulmonale nebo arteriální hypoxémií je třeba zvýšené pozornosti. Glycerol-trinitrát může zhoršit hypoxémii u pacientů s onemocněním plic nebo cor pulmonale.

U pacientů s infarktem myokardu se předpokládá, že může dojít k reflexní zprostředkované arteriální hypotenzí s bradykardií.

Použití glycerol-trinitrátu by teoreticky mohlo ohrozit prokrvení myokardu u pacientů s hypertrofií levé komory spojené s aortální stenózou kvůli změnám způsobeným tachykardií a snížením aortálního diastolického tlaku.

Detailní hemodynamické studie u malého počtu pacientů se stenózou aortální chlopně a bez současného významného onemocnění koronárních tepen studované v poloze na zádech neprokázaly nežádoucí účinky při sublingválním podání glycerol-trinitrátu. Nicméně je třeba opatrnosti při léčbě ambulantních pacientů s kombinací anginy a středně závažné až závažné stenózy aortální chlopně.

Riziko posturální hypotenze je vyšší u starších pacientů, proto by měla být u těchto pacientů výchozí dávka nižší a její postupné zvyšování pomalejší.

Velkou pozornost je nutné věnovat při podávání glycerol-trinitrátu pacientům s těžkým onemocněním jater nebo ledvin, hypothyreoidismem, prolapsem mitrální chlopně, hypotermií a podvýživou a u pacientů, kteří nedávno prodělali infarkt myokardu.

Během léčby v období nízké hladiny nitrátu je možný vyšší výskyt záchvatů anginy. Aby se předešlo vzniku záchvatů, může být v takových případech nezbytná adjuvantní léčba pomocí jiného antianginálního léčivého přípravku s odlišným typem léčivé látky.

Po dobu léčby je zakázáno požívání alkoholických nápojů, protože může vést k silným bolestem hlavy, hypotenzí nebo kolapsu.

Bezpečnost a účinnost tohoto léčivého přípravku u dětí nebyla prokázána.

Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje 23,4 mg laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nikdy nesmí dojít k současnému podávání s:
inhibitory fosfodiesterázy (např. sildenafil, vardenafil, tadalafil), které mohou zesilovat antihypertenzní účinky nitrátových přípravků. Tyto kombinace mohou vést k případným fatálním kardiovaskulárním komplikacím, a proto jsou kontraindikovány (viz bod. 4.3).

Podávání glycerol-trinitrátu s riocigvátém, což je stimulator rozpustné guanylátcyklázy, je

kontraindikováno (viz bod 4.3), protože současné podávání může vyvolat hypotenzi.

V průběhu užívání přípravku je přísně zakázána konzumace alkoholických nápojů.

Opatrnost je nutná v případě kombinace:

Léčba jinými léčivými s hypotenzními účinky (např. vazodilatancia, antihypertenziva, beta-blokátory, blokátory kalciových kanálů a neuroleptika, tricyklická antidepresiva a sapropterin) mohou potencovat hypotenzní účinek glycerol-trinitrátu. Kromě těchto látek může být riziko hypotenze a synkopy zvýšeno při použití glycerol-trinitrátu s alkoholem.

N-acetylcystein může zesílit vazodilatační účinky glycerol-trinitrátu.

Pacienti, kteří byli dříve léčeni organickými sloučeninami nitrátu (např. isosorbid mono- nebo dinitrát), mohou vyžadovat vyšší dávky glycerol-trinitrátu pro dosažení téhož hemodynamického účinku.

V kombinaci s dihydroergotaminem může glycerol-trinitrát zvýšit plazmatickou hladinu dihydroergotaminu, a tím jeho vazokonstrikční (tj. hypertenzní a ischemický) účinek.

Existují důkazy o tom, že systémové nitráty mohou narušovat antikoagulační účinky heparinu. Při používání kombinace systémových nitrátů a heparinu se doporučuje včasné a pravidelné monitorování antikoagulace. Účinek heparinu se může snížit.

Laxativa mohou urychlit gastrointestinální přenos tablet s řízeným uvolňováním Nitromint, čímž mohou snížit absorbované množství a plazmatické hladiny glycerol-trinitrátu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech neprokázaly škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální vývoj, porod nebo postnatální vývoj. Nicméně, není znám význam těchto nálezů u zvířat pro člověka. Podávání glycerol-trinitrátu během těhotenství by mělo být zváženo pouze v případě, že očekávaný přínos pro matku je větší než možné riziko pro plod.

Kojení

Není známo, zda glycerol-trinitrát nebo jeho metabolity jsou vylučovány do mateřského mléka. Riziko pro kojene dítě však nelze vyloučit. Je nutné rozhodnout, zda přerušit/ukončit kojení nebo přerušit/ukončit léčbu glycerol-trinitrátem s ohledem na přínos kojení pro dítě a prospěšnost léčby pro matku.

Fertilita

Studie na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky na fertilitu. Nicméně, závažnost těchto zjištění u zvířat není u lidí známa. (Viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vzhledem k tomu, že po podání glycerol-trinitrátu byly hlášeny závratě a synkopy, je pacientům při provádění náročnějších aktivit doporučována opatrnost.

Přípravek může, zejména na počátku léčby, nepříznivě ovlivnit schopnost pacienta řídit a obsluhovat stroje. Proto na počátku léčby – po individuálně stanovenou dobu – musí být řízení vozidel a obsluhování strojů zakázáno. Později by měl být rozsah omezení stanovován případ od případu.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a četnosti. Četnost je definována takto:

Velmi časté $\geq 1/10$
Časté $\geq 1/100$ a $< 1/10$
Méně časté $\geq 1/1000$ a $< 1/100$
Vzácné $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$
Velmi vzácné $< 1/10000$
Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Poruchy krve a lymfatického systému	
<i>Velmi vzácné</i>	Methemoglobinemie
Psychiatrické poruchy	
<i>Velmi vzácné</i>	Neklid
Poruchy nervového systému	
<i>Velmi časté</i>	Bolest hlavy ²
<i>Časté</i>	Závratě ² Ospalost
<i>Méně časté</i>	Synkopa
<i>Velmi vzácné</i>	Cerebrální ischemie
Poruchy oka	
<i>Vzácně</i>	Rozostřené vidění
Srdeční poruchy	
<i>Časté</i>	Tachykardie
<i>Méně časté</i>	Zesílené příznaky anginy pectoris (paradoxní reakce na nitrát) Bradykardie Cyanóza
<i>Není známo</i>	Palpitace Hypertenzní reakce
Cévní poruchy	
<i>Časté</i>	Ortostatická hypotenze ¹
<i>Méně časté</i>	Zčervenání obličeje Oběhový kolaps
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
<i>Velmi vzácné</i>	Respirační poruchy
Gastrointestinální poruchy	
<i>Méně časté</i>	Nauzea Zvracení
<i>Velmi vzácné</i>	Pálení žáhy Zápach z úst
<i>Není známo</i>	Ztráta chuti Sucho v ústech
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
<i>Velmi vzácné</i>	Exfoliativní dermatitis Léková vyrážka
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
<i>Časté</i>	Astenie
<i>Velmi vzácné</i>	Otoky končetin
Vyšetření	
<i>Časté</i>	Pokles tlaku krve ¹

¹ Zejména na začátku léčby a po zvýšení dávky.

² Glycerol-trinitrátem vyvolaná hypotenze může způsobit cerebrální ischemii.

Velká dávka glycerol-trinitrátu může způsobit zvracení, cyanózu, neklid, methemoglobinemii a zhoršení dýchání.

Během léčby glycerol-trinitrátem, může dojít k dočasné hypoxemii v důsledku relativního přerozdělení krevního toku v hypoventilovaných oblastech alveol.

Bolest hlavy („nitratová bolest hlavy“) jsou časté po zahájení léčby. Závisí na dávce a vymizí během několika dní bez přerušení léčby (Pokud není možné snížení dávky, lze v případě potřeby podat analgetika. O pomalé postupné snížení dávky je možné se pokusit později).

Velmi vzácně může také dojít ke kolapsu.

Mohou se vyskytnout příznaky alergie nebo přecitlivělost.

Průběžné podávání třikrát za den (ráno, v poledne a večer) může vést k toleranci nitrátů; rovněž byla popisována křížová tolerance (snížený terapeutický účinek) jiných derivátů nitrátů.

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: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Symptomy a příznaky

Známky a příznaky objevující se při předávkování jsou obecně podobné nežádoucím účinkům hlášeným během léčby, i když intenzita a/nebo závažnost reakcí může být výraznější (viz bod 4.8). Při velmi vysokých dávkách se může vyskytnout zvýšený intrakraniální tlak s cerebrálními symptomy. Byly také hlášeny gastrointestinální účinky, jako jsou křečovitě bolesti a průjem. Extrémní dávky způsobují methemoglobinemii, cyanózu, dyspnoe a tachypnoe.

Léčba

V případě předávkování by měl být posouzen klinický stav pacienta, včetně vitálních funkcí a duševního stavu a měla by být zahájena podpůrná léčba kardiovaskulárního a respiračního systému, jak je klinicky indikováno, nebo podle doporučení národního centra pro jedy, pokud jsou k dispozici. V případě mírné hypotenze, může být účinné pasivní zvednutí nohou pacienta a/nebo snížení hlavy.

Měla by být provedena kontrola arteriálních krevních plynů a v případě, že má pacient acidózu nebo je klinicky cyanotický, pak je třeba předpokládat těžkou methemoglobinemii. Měla by být podávána kyslíková terapie s methylenovou modří, i. v. 1 až 2 mg/kg tělesné hmotnosti ne déle než pět minut, pokud není známo, že pacient má nedostatek G-6-PD.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kardiovaskulární systém, kardiaka, vazodilatancia používaná u onemocnění

srdce, organické nitráty
ATC kód: C01DA02

Mechanismus účinku:

Působením na hladkou svalovinu cévní stěny rozšiřuje glycerol-trinitrát, léčivá látka tablet Nitromint, periferní žíly a v menším rozsahu i artérie a koronární cévy. Díky tomuto účinku rozšiřování cév se zvýší cévní kapacita, kdežto zpětný tok žilní, objem levé komory, tlak na konci diastoly a preload se snižuje. Rozšíření artérií vede ke snížení periferního odporu a ke sníženému afterloadu. Všechny tyto účinky potom vedou ke snížení práce srdečního svalu a k nižší spotřebě kyslíku.

Glycerol-trinitrát rozšiřuje subepikardiální koronární artérie a uvolňuje koronární spasmusy. Sekundárním účinkem ke sníženému preloadu je homogennější srdeční krevní tok a zlepšení kolaterální cirkulace společně s perfuzí ischemických zón a subendokardiální vrstvy. Díky účinku glycerol-trinitrátu se zlepšuje srdeční výkon a tolerance fyzické zátěže.

Vaskulární účinek glycerol-trinitrátu vychází z produkce oxidu dusíku. Glycerol-trinitrát a jeho aktivní metabolity jsou biotransformovány v cévní stěně a vzniká oxid dusíku (NO), což je sloučenina, identická s endogenním endoteliálním relaxačním faktorem. Aktivací guanylát cyklázy a zvýšením produkce cyklického GMP. Tím, že se zabrání iontům vápníku v proniknutí do buňky a že se zvýší eliminace iontů vápníku z buněk, snižuje nahromadění cGMP hladinu iontů vápníků v hladkém svalstvu cévní stěny, což má za následek relaxaci hladkého svalstva, tj. dochází k rozšiřování cév. Vazodilatační účinek glycerol-trinitrátu převažuje v případě neporušeného i porušeného endotelu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Glycerol-trinitrát absorbovaný z gastrointestinálního traktu, prochází rozsáhlým first-pass metabolismem v játrech, vazba na plazmatické bílkoviny je 60 %. Glycerol-trinitrát je rychle metabolizován v játrech, ale i v mnoha dalších buňkách, eliminační poločas je 2 až 4 minuty. Biotransformace přináší řadu metabolitů, včetně farmakologicky aktivních sloučenin jedné nebo více nitrátových skupin, které mají poločas asi 40 až 90 minut. Závěrem eliminační cesty je renální exkrece a následné vylučování močí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Dlouhodobé podávání vysokých perorálních dávek glycerol-trinitrátu neprokázaly u myší žádný karcinogenní účinek, nicméně, jiný způsob léčby potkanů zvýšil výskyt fibrotických nebo nádorových jaterních změn.

Testy reprodukční toxicity s vysokou dávkou prokázaly nižší plodnost u potomků myší, nicméně i tato studie neprokázala žádný teratogenní účinek.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy nebo laktosa 23,4 mg
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát
Mastek
Kyselina stearová
Karbomer 941
Kopovidon
Polyetylen glykol

6.2 Inkompatibility

Nejsou známy.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

60 tablet s řízeným uvolňováním v OPA/Al/PVC//Al blistru, uloženém v papírové krabici s příbalovou informací pro pacienta.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

83/419/99-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16.6.1999

Datum posledního prodloužení registrace: 25.6.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 3. 2024