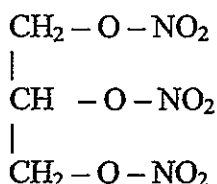


## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. **Име на лекарствения продукт**  
NITRONAL® aqueous - НИТРОНАЛ® аквас

### 2. Състав

Активното вещество на NITRONAL® aqueous е glyceryl trinitrate (nitroglycerin). Това е нитрат от органичен произход, естер на азотната киселина със следната формула:



Молекулно тегло: 227,1

1ml разтвор за инфузия съдържа 1,0 mg glyceryl trinitrate.

### 3. Лекарствена форма

Разтвор за инфузия.

### 4. Клинични данни

#### 4.1 Показания

- тежка ангина пекторис: нестабилна и вазоспастична
- Остър инфаркт на миокарда
- Остра левокамерна сърдечна недостатъчност
- Хипертонична криза с кардиална декомпенсация
- Контролирана хипотензия
- Провокирани от катетър коронароспазми
- Увеличаване толерантността към исхемия при РТСА

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

В зависимост от първоначалните клинични и хемодинамични стойности, дозировката се определя според индивидуалните потребности на пациента и според промените в контролираните параметри.

При клинична употреба се започва с доза от 0,5–1,0 mg glyceryl trinitrate на час, като дозата се определя според индивидуалните нужди на пациента; по правило максималната доза glyceryl trinitrate е 8 mg на час, рядко по 10 mg на час.

При остър миокарден инфаркт би трябвало да се предприеме, колкото се може по-рано, продължителна интравенозна инфузия. Ако систоличното налягане надвишава 100 mm Hg, може да се вливат по 2-8 mg на час (33-133 µg за минута) по изключение до 10 mg на час (166 µg на минута), докато отзвучат симптомите на angina pectoris.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВООПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 8626/23.02.04	
650/10.02.04	<i>[Signature]</i>



При остра левокамерна сърдечна недостатъчност (белодробен оток): 2-8 mg на час (33-133 µg на минута) в продължение на 1-2 дни.

При тежка angina pectoris пациентът трябва да бъде приет в интензивно отделение и лекуван с доза от 2 до 8 mg на час (33-133 µg на минута). Хемодинамичният статус трябва да се проверява непрекъснато по време на инфузията. Необходим е постоянен мониторинг на систолното и диастолно артериално налягане, сърдечната честота и хемодинамичните параметри (десен сърдечен катетър), както и на пулмонално артериално систолично налягане (PASP), пулмонално капилярно налягане (PCP), пулмонално диастолно налягане (PADP), кардиален капацитет (CO) и ECG (измерване на ST сегмент).

При хипертонични кризи със сърдечна недостатъчност, инфузия с доза от 2-8 mg на час (средно 5 mg на час), при продължителен мониторинг на артериалното налягане и сърдечната честота.

При контролирана хипотензия, в зависимост от анестезията и желаното намаляване на артериалното налягане, дозата е 2 - 10 µg/kg/min под ECG контрол и инвазивен контрол на артериалното налягане.

При пациенти с нарушена чернодробна и бъбречна функция, дозата трябва да се редуцира според тежестта на дисфункцията.

За да се избегне намаляване или загуба на активност, се избира възможно най-ниската клинично ефективна доза; ако е подходящо се обсъждат интермитентно приложение или алтернативно лечение с други вазодилататори.

#### *Начин и продължителност на употреба*

Интравенозната инфузия на glyceryl trinitrate се провежда в болнична обстановка и при постоянен кардиологичен контрол.

NITRONAL<sup>®</sup> aqueous може да се прилага неразреден, използвайки подходящи средства за вливане или разреден (т. напр. с физиологичен разтвор, глюкоза 5 %). При използване на лекарството в комбинация с други инфузионни разтвори, трябва да се съблюдава информацията на производителя за разтвора, който се използва, включително съвместимост, противопоказания, нежелани лекарствени реакции и лекарствени взаимодействия.

#### **Таблица за разреждания**

Количество на активното вещество (glyceryl trinitrate)		5 mg	10 mg	20 mg	30 mg	40 mg	50 mg
Nitronal <sup>®</sup> aqueous, разтвор		5 ml	10 ml	20 ml	30 ml	40 ml	50 ml
Разреждания за инфузионен р-р	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
Готов разтвор	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	1640 ml	2050 ml



Таблица за инфузия

Разреждане	1+10		1+20		1+40	
Необходимо к-во	И Н Ф У З И Я					
Glyceryl trinitrate /час	ml/h	капки/min	ml/h	капки/min	ml/h	капки/min
0.50 mg	5.5	2	10.5	3-4	20.5	6-7
0.75 mg	8.25	3	15.75	5	30.75	10
1.0 mg	11.0	3-4	21.0	7	41.0	13-14
1.25 mg	13.75	4-5	26.25	8-9	51.25	17
1.50 mg	16.5	5-6	31.5	10-11	61.5	20-21
2.0 mg	22.0	6-7	42.0	14	82.0	26-27
2.50 mg	27.5	9	52.5	17	102.5	34
3.0 mg	33.0	11	63.0	21	123.0	41
3.50 mg	38.5	12-13	73.5	24-25	143.5	47-48
4.0 mg	44.0	13	84.0	28	164.0	53
4.5 mg	49.5	14-15	94.5	31-32	184.5	59-60
5.0 mg	55.0	18	105.0	35	205.0	68
5.5 mg	60.5	20	115.5	38-39	225.5	74-75
6.0 mg	66.0	22	126.0	42	246.0	82
7.0 mg	77.0	25-26	147.0	49	287.0	95-96
8.0 mg	88.0	28-29	168.0	56	328.0	108-109
9.0 mg	99.0	31-32	189.0	63	369.0	121-122
10.0 mg	110.0	36	210.0	70		

В зависимост от клиничния статус, хемодинамиката и ECG, лечението може да продължи до 3 дни или по-дълго.

Лекуващият лекар определя продължителността на лечението.

*Забележка:*

За вливане на NITRONAL® aqueous са подходящи полиетиленовите и политетрафлуоретиленовите системи.

Системите от поливинилхлорид водят до значителна загуба на активно вещество, дължаща се на абсорбция.

*4.3 Противопоказания*

*Glyceryl trinitrate не трябва да се използва при пациенти с:*

- свръхчувствителност към нитро съединения
- остра циркулаторна недостатъчност (шок, циркулаторен колапс)
- кардиогенен шок, освен ако интрааортна противопулсация или положително инотропни лекарства осигуряват адекватно високо левокамерно крайно диастолично налягане
- токсичен белодробен оток
- тежка хипотензия (систолично артериално налягане под 90 mm Hg)
- заболявания, свързани с повишено вътречерепно налягане (повишаване на артериалното налягането до сега е наблюдавано само при високи дози интравенозно приложение на glyceryl trinitrate)



Поради значително нарастване на хипотензивния ефект и произтичащите тежки странични реакции (т.е. синкоп, инфаркт на миокарда), към вече назначена терапия с нитро-оксиди (напр. NITRONAL® aqueous) не трябва да се дават допълнително лекарствени продукти – фосфодиестеразни инхибитори за лечение на еректилна дисфункция.

*Glyceryl trinitrate* може да се прилага внимателно при:

- хипертрофична обструктивна кардиомиопатия, констриктивен перикардит и перикардна тампонада
- ниско налягане на пълнене, т. е. при осъбр инфаркт на миокарда, нарушена функция на лявата камера (левокамерна недостатъчност). Трябва да се избягва понижаване на систоличното артериално налягане под 90 мм
- аортна и/или митрална стеноза
- тенденция към ортостатични нарушения на циркулаторната регулация
- пациенти с тежка чернодробна и бъбречна недостатъчност

При пациенти с обемен дефицит е необходима адекватна обемозаместваща терапия преди започване на лечението.

*4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба.* Използваните при инфузия системи от полиетилен или политетрафлуоретилен са доказали своите предимства. Системите от поливинилхлорид водят до значителна загуба на активно вещество, дължаща се на абсорбция.

#### *4.5 Лекарствени и други взаимодействия*

Съпътстващо приемане на други вазодилатори, антихипертензивни продукти, β-блокери, калциеви антагонисти, невролептици или трициклически антидепресанти и алкохол може да потенцира антихипертензивното действие на NITRONAL® aqueous.

Едновременен прием на нитро-оксиди (т.е. NITRONAL® aqueous) и лекарствени продукти (фосфодиестеразни инхибитори) за лечение на еректилна дисфункция повишава хипотензивния ефект. Следователно едновременно приложение на нитро-оксиди, т.е. активните компоненти на NITRONAL® aqueous и тези продукти е противопоказно (виж Противопоказания).

Ако пациент, лекуван със тези продукти за лечение на еректилна дисфункция, се нуждае от бързо-действащ нитрат (напр. в случай на остра *angina pectoris*), трябва незабавно да бъде хоспитализиран.

При едновременна употреба с *dihydroergotamine*, NITRONAL® aqueous може да доведе до увеличаване на нивото на DHE и така да се потенцира хипертензивното му действие.

Когато хепарин и глицерил тринитрат се използват едновременно, действието на хепарина намалява.

Дозата на хепарина трябва да се коригира чрез мониториране параметрите на коагулацията.

След прекратяване приложението на глицерил тринитрат, коагулацията на кръвта може да бъде значително намалена (рязко увеличение в PTT), което може да наложи намаляване на дозата хепарин.



При пациенти, които преди това са лекувани с органични нитрати, т.е. изосорбид динитрат, изосорбид-5-мононитрат, може да е необходима по-висока доза глицерил тринитрат, за да се постигне желания хемодинамичен ефект.

#### *4.6. Бременност и кърмене*

Тъй като достатъчно данни с бременни и кърмещи майки няма, glyceryl trinitrate може да се взима само по лекарско предписание и при специални мерки за наблюдение.

При експерименти, проведени с животни, не са установени данни за увреждания на плода.

#### *4.7. Въздействие върху способността за шофиране и работа с машини*

Дори когато се използва както е указано, този продукт може да окаже въздействие върху способността за шофиране и работа с машини. Това може да възникне особено в началото на лечението, при повишаване на дозата, при промяна на лекарствения продукт или при употребата му в комбинация с алкохол.

#### *4.8. Нежелани лекарствени реакции*

В началото на лечението често може да се появи провокирано от нитрати главоболие, но то обикновено отзвучава при продължаване на употребата.

Може да настъпи зависимо от дозата спадане на артериалното налягане и увеличаване на сърдечната честота. В случай на по-изразено спадане на артериалното налягане, инфузията трябва да бъде преустановена. Ако не последва спонтанно възстановяване на артериалното налягане, трябва да бъдат предприети мерки, свързани със сърдечно-съдовата система, напр. повдигане на краката или възстановяване на обемния дефицит.

Рядко може да възникнат гадене, повръщане, преходно зачервяване на кожата и алергични кожни реакции.

В редки случаи, при много голям спад на артериалното налягане, симптомите на *angina pectoris* може да се засилят (парадоксална нитратна реакция).

Рядко се наблюдават състояния на колапс, понякога със сърдечна дисритмия със забавена пулсова честота (брадикардна аритмия) и синкоп (внезапна загуба на съзнание).

В отделни случаи може да се наблюдава ексфолиативен дерматит.

Описани са развитие на толерантност и поява на кръстосана толерантност към други нитро съединения.

За да се предотврати намаляване или загуба на ефект, продължително назначаване на високи дози трябва да се избягва.

#### *Забележка:*

По време на инфузията с NITRONAL® aqueous може да се появи преходна хипоксемия вследствие на относително преразпределение на кръвния поток.



хиповентирираните алвеоларни области, а при пациенти с коронарни сърдечни заболявания това може да доведе и до исхемия.

#### *4.9. Предозиране*

##### а) Симптоми на предозиране

Могат да се появят понижено артериално налягане с ортостатични реакции, рефлекторна тахикардия и главоболие, слабост, световъртеж, сомнолентност, зачервяване на кожата, гадене, повръщане и разстройство.

При високи дози (повече от 20 mg/kg тегло) трябва да се очакват метхемоглобинемия, цианоза, задух и учестено дишане, дължащи се на нитритни йони, образувани по време на метаболизма на *glyceryl trinitrate*.

При много високи дози може да се повиши интракраниалното налягане, съпроводено с церебрални симптоми.

При хронично предозиране са били измерени повишени нива на метхемоглобин, чиято клинична релевантност е спорна.

##### б) Лечение в случай на предозиране

В допълнение към общоприетите мерки като промивка на стомаха и поставяне на пациента в хоризонтално положение с повдигнати крака, виталните параметри трябва да бъдат мониторираны и ако е необходимо коригирани в условията на интензивни грижи.

При изразена хипотензия и/или шок трябва да се предприеме обемно заместване; в изключителни случаи могат да се включват инфузии с норадреналин и/или допамин като кардио-васкуларна терапия. Прилагането на адреналин и подобни субстанции е противопоказано.

При поява на метхемоглобинемия могат да се използват следните антидоти:

1. Витамин С: 1g p.o. или като натриева сол i.v.
2. Метиленово синьо до 50 ml от 1% p-p на метиленово синьо i.v.
3. Толуидиново синьо първоначална доза 2-4 mg/kg, само i.v.; ако е необходимо, се повтаря дозата от 2-4 mg/kg в интервали от 1 час.
4. Кислородна терапия, хемодиализа, обменно кръвопреливане.

#### **5. Фармакологични свойства**

##### *5.1 Фармако-динамични свойства*

*Фармакотерапевтична група*

Антистенокардно средство-нитропрепарат.

АТС код-CO1 DA 02



### *Фармакодинамика*

Glyceryl trinitrate има пряк релаксиращ ефект върху васкуларните мускули и води до вазодилатация.

Посткапиллярните кръвоносни съдове и големите артерии, особено запазените реактивни участъци на коронарните артерии, се повлияват по-силно отколкото съдовете на съпротивлението. Вазодилатацията в системното кръвообращение повишава венозния капацитет (pooling), намалявайки венозния приток към сърцето. Обемът на камерите и налягането на пълнене намаляват. По-малкият вентрикулен радиус и намаленото систолитично напрежение на стените намаляват нуждата на миокарда от енергия, респ. от кислород.

Редукцията на налягането на пълнене благоприятства перфузията на субендокардиалните слоеве, застрашени от исхемия. Регионалното движение на стените и ударният обем могат да се подобрят.

Дилатацията на големите перикардиални артерии води до намаляване не само на следнатоварването, но и на съпротивлението на пулмоналната артерия.

Glyceryl trinitrate отпуска бронхиалните мускули, еферентните пикочни пътища, мускулите на жлъчния мехур, жлъчните пътища, както и на хранопровода, тънките и дебели черва, включително и на сфинктерите.

На молекулярно ниво нитратите най-вероятно действат чрез образуване на азотен окис (NO) и цикличен гуанозил монофосфат (сGMP), за които се смята, че действат като медиатор на релаксирането.

### *5.2 Фармако-кинетични свойства*

Glyceryl trinitrate се абсорбира напълно в червата, но подлежи на екстензивен чернодробен first-pass метаболизъм, както и на спонтанна хидролиза в кръвта. В допълнение има изразено свързване с еритроцити и натрупване в съдовата стена.

Въпреки постоянната дозировка и константните нитратни нива се наблюдава намаляване на ефективността. Съществуващата толерантност отшумява в рамките на 24 часа след прекратяване на терапията. Не е наблюдавана толерантност при интермитентно приложение.

При сублингвална апликация glyceryl trinitrate се абсорбира бързо от устната кухина.

First-pass ефектът варира след сублингвална и локална апликация. Така абсолютната бионаличност след сублингвално приложение е около 39 %, а след локално приложение като пластир е около 55 %.

Свързването с плазмените протеини е около 60 %.



Glyceryl trinitrate има кратко време на полуживот. След сублингвална употреба се докладват стойности от 2,5 – 4,4 min., а след i.v. приложение - стойности от 2-2,5 min.

Glyceryl trinitrate се метаболизира в черния дроб, както и в много други клетки, т.е. в еритроцитите, с отделяне на една или повече нитратни групи.

Като допълнение към метаболизма на glyceryl trinitrate има елиминирание на метаболитите чрез бъбреците.

Терапевтична граница на плазмените нива:  
0,1 ng/ml до 3(-5) ng/ml

Плазмени концентрации:

След сублингвално приложение са наблюдавани големи интра- и интер-индивидуални вариации на плазмените концентрации.

За сублингвална доза от 0,4 mg, C max е  $1,9 \pm 1,6$  ng/ml (вариационен коефициент 87%) и t max  $5 \pm 2$  min (интервал : 2 до 0 min).

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

#### а) остра токсичност

LD<sub>50</sub>:

Плъхове:	(IV)	40,83 mg/kg
	(перорално)	525,00 mg/kg
Кучета	(IV)	19,00 mg/kg

При аутопсия на третираните животни не се установяват патологични промени.

#### б) субхронична токсичност

При 13-седмично изследване glyceryl trinitrate е бил прилаган перорално на:

кучета:	до 5 mg/kg на ден
плъхове:	до 234 mg/kg на ден
мишки:	до 608 mg/kg на ден

без появата на токсични ефекти. Само при плъхове при високи дози се е стигнало до забавено наддаване на тегло.

#### в) хронична токсичност

В продължение на 12 месеца кучета са получавали перорално до 25 mg/kg дневно. Наблюдавано е само слабо, зависимо от дозата образуване на метхемоглобин. Други токсични увреждания не са възникнали.

При плъхове не са установени статистически значими токсични увреждания след двугодишно получаване на доза до 38,1 mg/kg на ден в сравнение с контролната група. При по-високи дози се стига до силно забавяне наддаването на тегло, образуване на метхемоглобин и хепатоцелуларни промени.





Мишки са получавали в продължение на 2 години до 114 mg/kg дневно. Тези дози са понасяни без признаци на токсичност. При по-високи дози е имало забавено наддаване на тегло и образуване на метхемоглобин. Не са настъпили други токсични ефекти.

г) мутагенен и туморогенен потенциал

Gluceryl trinitrate не е напълно изследван за мутагенно въздействие. Тест за генни мутации върху бактерии (AMES test) бе отрицателен.

Няма дългосрочни проучвания върху животни, които да съответстват на дневното развитие на науката, за определяне на предизвикващ тумори потенциал на gluceryl trinitrate.

д) Репродуктивна токсичност

Няма достатъчно проучвания, особено за приложението на препарата при човека, в първите три месеца на бременността.

Има достатъчно проучвания върху репродуктивността при животни след интравенозно, интраперитониално и дермално приложение.

При проучвания върху ембриотоксичността и фертилността не е имало признаци на въздействие върху ембриона или увреждания на фертилитета, дори при дози, токсични за възрастни животни. По-точно, проучванията не откриват данни за тератогенни свойства. Дози по-високи от 1mg/kg дневно (интраперитонеално) и 28 mg/kg дневно (дерматологично) показаха фетотоксични въздействия (намалено тегло при раждане) след третиране по време на ембрионално развитие при бременни плъхове.

Изследвания за определяне на концентрацията в майчиното мляко не са известни.

**6. Фармацевтични данни**

*6.1 Списък на помощните вещества*

Glucose monohydrate, dilute hydrochloric acid (за корекция на pH), water for injections.

*6.2 Физико-химични несъвместимости*

Виж 4.4 – Специални противопоказания и специални предупреждения

*6.3 Срок на годност*

NITRONAL<sup>®</sup> aqueous има срок на годност 3 години (в затворено състояние)

Готовият за употреба разтвор има трайност 48 часа (ако е разреден с физиологичен разтвор и разтвор на глюкоза 5 %).

Да не се използва след изтичане срока на годност.

Да се съхранява на места, недостъпни за деца!

*6.4 Специални условия за съхранение*

Да се съхранява при температура под 20 ° C.



**6.5 Данни за опаковката**

10 ампули x 5 мл  
10 ампули x 10 мл  
10 ампули x 25 мл  
1 флакон от 50 мл

**6.6 Препоръки при употреба**

Няма

**7. Производител и притежател на разрешението за употреба**

G. Pohl-Boskamp GmbH & Co.  
Kieler Strasse 11  
D-25551 Hohenlockstedt  
Germany

Медицинско представителство в България:

Либра АД

**8. Страни, в които лекарствения продукт е регистриран**

Австралия, Австрия, Белгия, Канада, Китай, Хърватско, Чехия, Египет, Естония, Франция, Германия, Гърция, Хонг Конг, Унгария, Ирландия, Израел, Корея, Литва, Люксембург, Малайзия, Холандия.

**9. Дата на първо разрешение за употреба**

18.06.2001

**10. Последна редакция на текста**

Октомври 2003

