

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Nitrolingual 0,4 mg/dozi sublingvalni sprej, otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna odmjerena doza (jedan potisak) sadrži 0,4 mg gliceriltrinitrata.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 9,6 mg bezvodnog etanola po potisku.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sublingvalni sprej, otopina.
Bistra, bezbojna do blago žuta otopina aromatičnog mirisa.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- liječenje napadaja angine pektoris;
- kao profilaktična mjera neposredno prije fizičkih naprezanja ili ostalih situacija poznatih iz iskustva da bi mogle dovesti do izazivanja epizodnih srčanih bolova (profilaksa angine pektoris);
- liječenje akutnog infarkta miokarda;
- liječenje akutnog zatajenja lijeve klijetke srca (akutna insuficijencija miokarda s akutnim oštećenjem funkcije lijeve klijetke);
- prevencija koronarnog spazma uzrokovano uvođenjem katetera tijekom koronarne angiografije.

4.2. Doziranje i način primjene

Ako se simptomi ne povuku nakon maksimalne preporučene doze, bolesnik mora zatražiti hitnu medicinsku pomoć.

Doziranje

Odrasli

Ako nije drugačije propisano, pri početnim simptomima napadaja angine pektoris ili neposredno prije situacija koje bi iz iskustva mogle izazvati napadaj angine pektoris, ovisno o težini napadaja primjenjuje se 0,4 - 0,8 mg gliceriltrinitrata (1 - 2 potiska).

Kod akutnog zatajenja lijeve klijetke i akutnog infarkta miokarda, ovisno o težini primjenjuje se 0,4 - 1,2 mg gliceriltrinitrata (1 - 3 potiska), uz stalno praćenje cirkulacijskog stanja (sistolički krvni tlak veći od 100 mm Hg). Ako nema odgovora, ista doza može se primijeniti opet nakon 10 minuta.

Kao profilaksa prije koronarne angiografije primjenjuje se 0,4 - 0,8 mg gliceriltrinitrata (1 - 2 potiska).

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka o primjeni gliceriltrinitrata u djece.

Posebne populacije

U bolesnika s disfunkcijom jetre ili oštećenom funkcijom bubrega, kao ni u starijih bolesnika, nema potrebe za prilagodbom doze.

Način primjene

Prije svake primjene lijeka treba ukloniti zaštitni poklopac povlačeći ga okomito prema gore.

Prije prve primjene lijeka potrebno je potisnuti pumpicu raspršivača i otopinu ispustiti slobodno u zrak (pritisnuti mlaznicu raspršivača čvrsto do kraja dok otopina ne počne izlaziti van i onda pustiti) kako bi se osigurala pravilna primjena lijeka. Navedeni postupak je također potrebno ponoviti ukoliko sprej nije bio primjenjivan dulje vrijeme.

Sprej je sada spreman za primjenu. Nije potrebno protresti spremnik s lijekom prije primjene.

Pri raspršivanju bočica se mora držati okomito s mlaznicom raspršivača prema gore. Otvor mlaznice raspršivača treba biti smješten što je moguće bliže ustima. Otvor se lako napipa i zato se može koristiti i kao pouzdani pokazivač položaja bočice kada se sprej koristi noću. Sprej se raspršuje u usta, pod jezik, u intervalima od oko 30 sekundi uz zadržavanje daha. Sprej se ne smije udisati. Bolesnike se mora savjetovati da, kada god je to moguće, budu u sjedećem položaju kod primjene sublingvalnog gliceriltrinitrata.

Stariji bolesnici

Hipotenzija i sinkopa mogu biti problem kod uporabe nitrata u starijih bolesnika. Prilagodba doze nije potrebna.

Posebna upozorenja

Bolesnik može pratiti količinu sadržaja u bočici. Sprej je koristan dok god je donji dio tube za dopremu prekriven otopinom. Kao i kod svih ostalih sprejeva, ostatni volumen otopine na dnu bočice se ne da iskoristiti.

4.3. Kontraindikacije

Nitrolingual se ne smije koristiti u bolesnika s:

- preosjetljivošću na djelatnu tvar, druge nitrata ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1;
- akutnim cirkulacijskim zatajenjem (šok, cirkulacijski kolaps, hipovolemijski šok);
- teškom hipotenzijom (sistolički krvni tlak ispod 90 mm Hg);
- kardiogenim šokom, osim ako nije osiguran dovoljno visoki endodijastolički tlak u lijevoj klijetki s intraaortalnim balonskim kateterom za uspostavljanje ritma ili s lijekovima s pozitivnim inotropnim učinkom;
- anginom uzrokovanom hipertrofičnom opstruktivnom kardiomiopatijom koja može pogoršati opstrukciju odljeva;
- mogućim povišenim intrakranijalnim tlakom (npr. cerebralno krvarenje ili trauma glave);
- teškom anemijom

Zbog značajnog povećanja hipotenzivnog učinka i posljedičnih ozbiljnih nuspojava (npr. sinkopa, paradoksalna ishemija miokada), određeni lijekovi (inhibitori fosfodiesteraze) koji se koriste za liječenje erektilne disfunkcije ili plućne arterijske hipertenzije ne smiju se primjenjivati istodobno s donorima dušikovog oksida (npr. Nitrolingual).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Potreban je liječnički nadzor bolesnika s konstriktivnim perikarditisom, tamponadom perikarda, aortalnom i/ili teškom mitralnom stenozom i ortostatskim poremećajima cirkulacije.

Potrebno je nadzirati bolesnike s akutnim infarktom miokarda s niskim tlakom punjenja (u kojih se mora izbjeći redukcija sistoličkog krvnog tlaka ispod 90 mm Hg).

Uporaba gliceriltrinitrata mogla bi teoretski ugroziti opskrbu miokarda krvlju u bolesnika s hipertrofijom lijeve klijetke povezane s aortalnom stenozom zbog štetnih učinaka tahikardije i sniženog aortalnog dijastoličkog tlaka. Detaljna ispitivanja hemodinamike u malom broju bolesnika sa stenozom aortalnih zalistaka sa i bez istodobne značajne bolesti koronarne arterije, ispitivanih u ležećem položaju, nisu pokazala nuspojave sa sublingvalnim gliceriltrinitratom. Međutim, preporuča se oprez pri liječenju ambulantnih bolesnika s kombinacijom angine i umjerene do teške stenozе aortalnih zalistaka.

U bolesnika s cerebrovaskularnom bolešću gliceriltrinitrat mora se koristiti s oprezom s obzirom da simptomi mogu biti izazvani hipotenzijom.

Kao i sa svim pripravcima gliceriltrinitrata, uporabu Nitrolinguala u bolesnika s početnim stadijem glaukoma potrebno je izbjeći.

Ovaj lijek sadrži malu količinu etanola (alkohola), manje od 10 mg po potisku.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobno uzimanje donora dušikovog oksida (npr. Nitrolingual) i određenih lijekova (inhibitora fosfodiesteraze) koji se koriste za liječenje erektilne disfunkcije ili plućne arterijske hipertenzije pojačava hipotenzivni učinak i može dovesti do ozbiljnih nuspojava (npr. sinkopa, paradoksalna ishemija miokarda). Zato je istodobna primjena donora dušikovog oksida, npr. djelatne tvari Nitrolinguala, i tih lijekova kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.). Ako bolesnik liječen ovim lijekovima za erektilnu disfunkciju ili plućnu arterijsku hipertenziju treba brzodjelujuće nitrate (npr. u slučaju akutnog napada angine pectoris), on/ona mora biti pažljivo nadziran/a.

Istodobno uzimanje drugih vazodilatatora, antihipertenziva (uključujući beta-blokatore, antagoniste kalcija, diuretike, ACE inhibitore), neuroleptika ili tricikličkih antidepressiva, alkohola i sapropterina može potencirati antihipertenzivni učinak Nitrolinguala.

N-acetilcistein može potencirati vazodilatatorski učinak gliceriltrinitrata.

U bolesnika prethodno liječenih organskim nitratima (npr. izosorbiddinitratom, izosorbidmononitratom) mogu biti potrebne povećane doze gliceriltrinitrata da bi se postigao željeni učinak.

Tijekom istodobnog uzimanja dihidroergotamina, Nitrolingual može uzrokovati povećanje razine DHE i na taj način potaknuti njegovo hipertenzivno djelovanje.

Istodobna primjena heparina i gliceriltrinitrata oslabljuje učinak heparina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostupnih kliničkih podataka vezanih uz primjenu gliceriltrinitrata u trudnoći. Ispitivanja na životinjama ne pokazuju izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj,

porod ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3.). Potreban je oprez pri propisivanju trudnicama. Primjena gliceriltrinitrata je opravdana samo kada je očekivana korist za majku veća od mogućih rizika za dijete.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se gliceriltrinitrat ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Rizik za dojenče ne može se isključiti. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje/suzdržati se od dojenja ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja gliceriltrinitratom, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala štetne učinke na plodnost (vidjeti dio 5.3.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Čak i ako se uzima kako je propisano, ovaj lijek može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Ovo se osobito može pojaviti na početku liječenja, kod povećanja doze, kod promjene lijeka ili kada se uzima u kombinaciji s alkoholom.

4.8. Nuspojave

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Nuspojave su navedene u padajućem nizu s obzirom na učestalost pojave:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: glavobolja

Često: omaglica, omamljenost

Manje često: sinkopa

Vrlo rijetko: cerebralna ishemija

Srčani poremećaji

Često: tahikardija

Manje često: simptomi uznapredovale angine pektoris, bradikardija

Pretrage

Često: pad krvnog tlaka

Krvožilni poremećaji

Često: ortostatska hipotenzija

Manje često: crvenilo uz osjećaj vrućine lica, kardiovaskularni kolaps

Poremećaji probavnog sustava

Manje često: mučnina, povraćanje

Nepoznato: oticanje jezika^{*)}

Poremećaji imunološkog sustava

Manje često: reakcije preosjetljivosti

Poremećaji kože i potkožnog tkiva
Manje često: alergijski dermatitis*)
Vrlo rijetko: ekfolijativni dermatitis

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja
Vrlo rijetko: pogoršanje disanja

Psihijatrijski poremećaji
Vrlo rijetko: nemir

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene
Često: astenija

* Simptomi koji su poznati uz reakcije preosjetljivosti

Na početku liječenja se vrlo često javljaju glavobolje uzrokovane nitratima, ali obično se smiruju dugotrajnijom uporabom.

Uočeno je da često može doći do pada krvnog tlaka i/ili ortostatske hipotenzije kada se gliceriltrinitrat koristi po prvi put ili kada dolazi do povećanja doze. To može biti popraćeno refleksnim ubrzanjem rada srca, astenijom, omamljenošću i vrtoglavicom.

Manje često, zbog velikog pada krvnog tlaka, simptomi angine pektoris se mogu pojačati (paradoksalna nitratna reakcija).
Manje često se uočavaju kolapsna stanja, ponekad sa srčanim disritmijama sa sporijom brzinom pulsa (bradikardijska aritmija) i sinkopom (kratkotrajni gubitak svijesti).

Manje često mogu se pojaviti reakcije preosjetljivosti u obliku npr. alergijskog dermatitisa ili u izoliranim slučajevima kao oticanje jezika.

Opisani su razvoj tolerancije i pojava križne tolerancije na ostale dušikove spojeve.

Kako bi se izbjeglo slabljenje ili gubitak učinka, visoke neprekidne doze potrebno je izbjegavati.

Tijekom uporabe gliceriltrinitrata u spreju može se pojaviti prolazna hipoksemija zbog relativne redistribucije protoka krvi u hipoventiliranim alveolarnim regijama.

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Simptomi predoziranja

Pad krvnog tlaka sa smetnjama ortostatske regulacije, refleksna tahikardija i glavobolja, slabost, omaglica, somnolencija, crvenilo uz osjećaj vrućine, mučnina, povraćanje i proljev se mogu pojaviti.

U visokim dozama se methemoglobinemija, cijanoza, dispneja i tahipneja moraju predvidjeti, zbog nastanka nitritnih iona tijekom metabolizma gliceriltrinitrata.

Kod vrlo visokih doza može se pojaviti povišenje intrakranijalnog tlaka sa cerebralnim simptomima.

Kod kroničnog predoziranja izmjerene su povećane vrijednosti methemoglobina, čija je klinička važnost sporna.

Liječenje

U slučaju predoziranja mora se ocijeniti bolesnikov klinički status uključujući vitalne znakove i mentalni status, i gdje je dostupno, pružiti potpuno liječenje kardiovaskularnog i respiratornog sustava, kao što je klinički indicirano ili preporučeno od strane nacionalnog centra za kontrolu otrovanja.

U slučaju blage hipotenzije može biti učinkovito pasivno podizanje bolesnikovih nogu i/ili spuštanje glave.

Potrebno je napraviti procjenu plinova u arterijskoj krvi i ako postoji acidoza ili je bolesnik klinički cijanozan, tada se mora posumnjati na tešku methemoglobinemiju.

Potrebno je primijeniti terapiju kisikom uz 1 do 2 mg/kg tjelesne težine i.v. metilen plavog tijekom pet minuta, osim ako je poznato da bolesnik ima deficijenciju G-6-PD.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: vazodilatatori za liječenje bolesti srca, organski nitrati
ATK oznaka: C01DA02

Gliceriltrinitrat ima neposredno relaksirajuće djelovanje na glatke mišiće krvnih žila i uzrokuje vazodilataciju.

Učinak na postkapilarne žile velikog kapaciteta i velike arterije, u prvom redu dijelove koronarnih arterija koji još mogu reagirati, jači je nego na žile koje stvaraju otpor. Vazodilatacija u sustavu sistemskih krvnih žila povećava venski kapacitet (nakupljanje krvi u venama) i smanjuje venski priljev krvi u srce. Smanjuju se volumeni klijetki i tlakovi punjenja (smanjenje volumnog opterećenja). Manji polumjer klijetki i smanjena sistolička napetost stijenke smanjuju potrebu miokarda za energijom i kisikom.

Smanjenje tlakova punjenja srca poboljšava prokrvljenost subendokardijalnih slojeva stijenke koji su ugroženi ishemijom. Mogu se poboljšati regionalna gibljivost stijenke i udarni volumen.

Dilatacija velikih arterija perikarda ne smanjuje samo sistemski otpor (smanjenje tlačnog opterećenja) nego također i plućni istisni otpor.

Gliceriltrinitrat opušta mišiće bronhija, odvodnih mokraćnih putova, žučnog mjehura i žučovoda, kao i jednjaka, debelog i tankog crijeva, uključujući sfinktere.

Na molekularnoj razini nitrati najvjerojatnije djeluju putem stvaranja dušikovog (II) oksida (NO) i cikličkog gvanozilmonofosfata (cGMP) za kojeg se smatra da posreduje opuštanje.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Unatoč nepromijenjenoj dozi i stalnoj razini dušika djelotvornost lijeka pada. Postojeća tolerancija na lijek opada unutar 24 sata nakon prekida liječenja. Nije primijećen razvoj tolerancije kod doziranja lijeka s prekidima.

Apsorpcija

Gliceriltrinitrat se potpuno apsorbira u crijevima. Poslije sublingvalne primjene gliceriltrinitrat se brzo apsorbira iz usne šupljine.

Distribucija

Za gliceriltrinitrat je prijavljeno da se jako veže za eritrocite i da se nakuplja u stijenci krvnih žila.

Otprilike 60% lijeka se veže za proteine plazme.

Raspon terapijske razine u krvi: 0,1 ng/ml do 3 (-5) ng/ml

Koncentracija u plazmi:

Nakon sublingvalne primjene opažene su velike intraindividualne i interindividualne razlike koncentracija u plazmi.

Za sublingvalnu dozu od 0,4 mg $C_{\max}$ iznosi $1,9 \pm 1,6$ ng/ml (koeficijent varijacije 87%), a $t_{\max}$ 5 ± 2 min (raspon: 2 do 10 min).

Biotransformacija

Gliceriltrinitrat se u velikoj mjeri metabolizira prvim prolaskom kroz jetru, kao i spontanom hidrolizom u krvi.

Sistemska bioraspoloživost nakon sublingvalne primjene se razlikuje među bolesnicima, a prosječna je oko 39%.

Gliceriltrinitrat se metabolizira u jetri kao i u mnogim drugim stanicama, npr. u eritrocitima uz odvajanje jedne ili više nitratnih skupina.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije gliceriltrinitrata je kratko. Prijavljeno je da nakon sublingvalne primjene ono iznosi 2,5 - 4,4 minute.

Kao dodatak metabolizmu gliceriltrinitrata, metaboliti se eliminiraju putem bubrega.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

a) Akutna toksičnost

LD₅₀:

štakori:	(IV)	40,83 mg/kg tjelesne težine
	(oralno)	525,00 mg/kg tjelesne težine
psi:	(IV)	19,00 mg/kg tjelesne težine

Obdukcija liječenih životinja nije pokazala patološke promjene.

b) Subkronična toksičnost

Tijekom ispitivanja u trajanju od 13 tjedana gliceriltrinitrat primjenjivan je na usta:

psima:	do	5 mg/kg/dan
štakorima:	do	234 mg/kg/dan
miševima:	do	608 mg/kg/dan

bez znakova toksičnih učinaka. Jedino su štakori pokazali zakašnjeno povećanje težine kod visokih doza.

c) *Kronična toksičnost*

Psima su tijekom 12 mjeseci davane oralne doze do 25 mg/kg/dan. Opaženo je samo blago stvaranje methemoglobina koje je ovisilo o dozi. Nije bilo drugih toksičnih učinaka.

U štakora nije bilo statistički značajnih toksičnih učinaka u usporedbi s kontrolnom skupinom poslije primjene do 38,1 mg/kg/dan tijekom dvije godine. Tijekom primjene viših doza povećanje težine je bilo vrlo zakašnjelo i stvarao se methemoglobin.

Miševi su dobivali do 114 mg/kg/dan tijekom dvije godine. Oni su te količine podnosili bez znakova toksičnosti. Tijekom primjene viših doza došlo je do smanjenog povećanja težine i stvaranja methemoglobina. Drugi toksični učinci nisu opaženi.

d) *Mutageni i kancerogeni potencijal*

Mutageni učinak gliceriltrinitrata nije bio opsežno ispitivan. Ispitivanje mutacije gena na bakterijama (test AMES) bilo je negativno.

Uz pretpostavku primjene najviše 25 doza od 0,4 mg gliceriltrinitrata na dan, najveći ukupni unos u ljudi bio bi 10 mg. To u osobe teške 70 kg odgovara približno 0,14 mg/kg tjelesne težine. Ova je doza značajno niža od doze koja se pokazala neškodljivom u dugoročnim ispitivanjima.

Za određivanje kancerogenog potencijala gliceriltrinitrata ne postoje dugoročna ispitivanja na životinjama koja bi odgovarala suvremenim znanstvenim zahtjevima.

e) *Reprodukcijaska toksičnost*

Nema odgovarajućih ispitivanja u ljudi, pogotovo ne za prva tri mjeseca trudnoće.

Nisu provedena reprodukcijaska ispitivanja na životinjama za oralnu primjenu. No, provedena su ispitivanja na štakorima i kunićima poslije intraperitonealne ili intravenske primjene. Ona uključuju ispitivanja plodnosti i reprodukcijaskog kapaciteta, embriotoksičnosti te perinatalnog i postnatalnog razvoja. Ispitivanja nisu pokazala nikakve učinke na embrij, fetus ni mladu životinju, čak ni nakon doza od 5 do 20 mg/kg tjelesne težine koje su bile toksične za roditeljske životinje. Nisu otkrivena teratogena svojstva gliceriltrinitrata.

Nema podataka o ispitivanjima učinkovite koncentracije u majčinu mlijeku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

trigliceridi, srednje duljine lanca
glicerolkaprilokaprat
etanol, bezvodni
eterično ulje paprene metvice
natrijev (S)-laktat, otopina
(S)-laktatna kiselina
voda, pročišćena

6.2. Inkompatibilnosti

Nema podataka.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Bezbojna staklena bočica (može biti izvana prevučena crvenim plastičnim slojem s tiskom ili oznakom) zatvorena plastičnim odmjernim sustavom za raspršivanje i zaštitnim poklopcem.

Kutija s jednom bočicom koja sadrži 13,2 g (14,4 ml) otopine, što je dovoljno za otprilike 200 doza.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Spremnik se ne bi trebao zagrijavati, zapaliti ili otvarati na silu nakon uporabe.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Medis Adria d.o.o., Buzinska cesta 58, 10 010 Zagreb – Buzin

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-453122375

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

2. ožujka 1998./14. studenoga 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Travanj 2023.