

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nitromint aerozol podjęzykowy 0,4 mg/dawkę

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 dawka zawiera 0,4 mg glicerolu triazotanu (*Glyceroli trinitras*) w postaci 1 % etanolowego roztworu glicerolu triazotanu

Substancje pomocnicze: etanol, glikol propylenowy

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol podjęzykowy

Prawie bezbarwny, przezroczysty, pozbawiony osadu roztwór o słabym charakterystycznym zapachu znajdujący się w metalowym pojemniku aerozolowym z zaworem dozującym.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie ostrych napadów dławicy piersiowej

Zapobieganie napadom dławicy piersiowej przez podawanie leku przed wysiłkiem fizycznym

Leczenie wspomagające w nagłych przypadkach niewydolności lewokomorowej (astma sercowa)

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Przyciśnięcie zaworu napełniającego powoduje uwolnienie jednej odmierzonej dawki aerozolu (0,4 mg nitrogliceryny) z pojemnika wyposażonego w mechaniczną pompę.

W razie napadów dławicowych należy rozpylać jedną lub dwie dawki podjęzykowo u pacjenta znajdującego się w pozycji siedzącej. W razie potrzeby można podać więcej, lecz maksymalnie trzy (odmierzone) dawki w ciągu 15 minut.

Brak działania leku może wskazywać na wczesny zawał mięśnia sercowego. W takim przypadku należy wezwać pogotowie ratunkowe

Zapobieganie: podawać 1 odmierzoną dawkę 5 do 10 minut przed wysiłkiem fizycznym.

Ostra niewydolność lewokomorowa z, lub bez obrzęku płuc: zalecana dawka wynosi 2 odmierzone dawki (0,8 mg) przy monitorowaniu krążenia (skurczowe ciśnienie krwi powinno wynosić ponad 100 mm Hg). W przypadku niezadowalającego efektu można podać taką samą dawkę po 5-10 minutach.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci

Jak dotąd brak dostępnych danych dotyczących stosowania leku w pediatrii..

## **PRAWIDŁOWE UŻYCIE POMPY DOZOWNIKA**

Pompa dozownika powinna zostać napełniona przed pierwszym podaniem leku przez zdjęcie nasadki ochronnej i wykonanie kilku naciśnień w powietrze aż do pojawienia się aerozolu. Może zaistnieć konieczność ponownego napełnienia, jeśli pompa nie była używana przez długi czas.

Przy podawaniu nitrogliceryny, zawór dozownika powinien być trzymany pionowo ku górze, możliwie jak najbliżej ust i skierowany do jamy ustnej.

Aerozol należy rozpylać do ust, najlepiej pod język.

Nie należy wdychać aerozolu, z tego powodu w czasie podawania należy wstrzymać oddech.

Przy podawaniu kilku dawek należy zachować krótki, około 30-sekundowy odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami.

Nie ma potrzeby wstrząsania pojemnika przed użyciem.

Wylot zaworu dozownika jest łatwy do zlokalizowania przez dotyk, co pomaga w użyciu preparatu w nocy.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na azotany lub którykolwiek składnik preparatu
- Wstrząs, zapaść, znaczne niedociśnienie (ciśnienie skurczowe krwi poniżej 90 mm Hg),
- Dławica piersiowa spowodowana przez przerostową kardiomiopatię z zawężeniem drogin odpływu
- Zaciskające zapalenie osierdzia
- Tamponada serca
- Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej
- Ciężka niedokrwistość
- Wskutek swojego wpływu na proces metaboliczny tlenek azotu/cykliczny monofosforan guanozyny (cGMP), inhibitory fosfodiesterazy stosowane w leczeniu zaburzeń wzrodu (syldenafil, wardenafil i tadalafil) mogą nasilać zmniejszające ciśnienie krwi działanie preparatów zawierających azotany, z tego powodu jednoczesne podawanie tych leków i azotanów jest przeciwwskazane.
- Odstęp, który należy zachować u pacjentów leczonych uprzednio inhibitorami fosfodiesterazy przed podaniem azotanów nie jest dokładnie ustalony, lecz można go w przybliżeniu określić na co najmniej 24 godziny.
- Wszelkie stany przebiegające ze zwiększonym ciśnieniem śródczaszkowym

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Szczególna ostrożność i ścisła kontrola medyczna jest wymagana u pacjentów ze skłonnością do ortostatycznego spadku ciśnienia krwi, oraz u pacjentów zagrożonych wystąpieniem zwiększonego ciśnienia śródczaszkowego.

Preparat należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania lub migreną.

Istnieje duża zmienność międzypersonalna dotycząca wrażliwości na azotany. Należy zawsze mieć to na uwadze przy ustalaniu dawkowania.

Może występować tolerancja tego leku oraz tolerancja krzyżowa innych preparatów azotanów i azotynów. Tolerancja naczyniowego i przeciwdławicowego działania azotanów została wykazana w badaniach klinicznych, przez obserwację narażenia zawodowego oraz w doświadczeniach laboratoryjnych na izolowanych tkankach.

Wyraźna tolerancja występuje u pracowników przemysłowych stale narażonych na nitroglicerynę. Ponadto występuje uzależnienie fizyczne, ponieważ przy czasowym odstawieniu nitrogliceryny u tych pracowników występował ból w klatce piersiowej, ostry zawał mięśnia sercowego, a nawet nagły zgon. W różnych badaniach klinicznych pacjentów z dławicą piersiową, wkrótce po odstawieniu nitratów opisywano występowanie łatwiej prowokowanych napadów dławicy piersiowej oraz nawrotu „z odbicia” objawów hemodynamicznych. Względne znaczenie tych obserwacji w rutynowym klinicznym stosowaniu nitrogliceryny nie jest znane.

Spożywanie napojów alkoholowych w trakcie stosowania preparatu jest surowo wzbronione.

Nitrogliceryna zwiększa wydalanie katecholamin i kwasu wanilomigdałowego (VMA) w moczu.

Produkt leczniczy zawiera małe ilości etanolu (alkoholu), mniej niż 100 mg na dawkę (0,0396 g w dawce).

Produkt leczniczy zawiera glikol propylenowy. Może powodować podrażnienie skóry.

W trakcie podawania leku pacjent powinien pozostawać w spoczynku, najlepiej w pozycji siedzącej.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Nie należy stosować jednocześnie z:

- Inhibitorami fosfodiesterazy stosowanymi w leczeniu zaburzeń wzrodu (sildenafil, wardenafil and tadalafil): mogą one nasilać działanie przeciwnadciśnieniowe nitrogliceryny, z tego powodu ich jednoczesne podawanie jest przeciwwskazane.

Ostrożnie stosować łącznie z:

- Innymi lekami rozszerzającymi naczynia i przeciwnadciśnieniowymi (betaadrenolityki, antagoniści kanałów wapniowych), neuroleptykami, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi (mogą one nasilać działanie przeciwnadciśnieniowe nitrogliceryny).
- Dihydroergotaminą (stężenie w surowicy krwi oraz działanie dihydroergotaminy może się zwiększyć).
- Heparyną (skuteczność działania heparyny może się zmniejszyć).
- Pacjenci uprzednio leczeni preparatami azotanów organicznych (np. diazotanem izosorbidu, monoazotanem izosorbidu) mogą wymagać większych dawek nitrogliceryny.
- Kwasem acetylosalicylowym – opisano, że jednoczesne podawanie aspiryny i nitrogliceryny powodowało zwiększenie stężenia nitrogliceryny w osoczu, przypuszczalnie z powodu zmniejszonego klirensu. Wykazano również dodatkowe hamowanie czynności płytek krwi.
- Disulfiramem – nie ma danych dotyczących możliwej interakcji pomiędzy disulfiramem i preparatem aerozolowym Nitromint zawierającym niewielką ilość etanolu. Ponieważ nie można wykluczyć takiej interakcji, z tego powodu należy uwzględnić taki fakt w razie jednoczesnego stosowania obu leków.

#### **4.6 Ciąża i laktacja**

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania glicerolu triazotanu w czasie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka / płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz 5.3).

Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywaniu leku kobietom w ciąży. Nie wiadomo, czy nitrogliceryna jest wydzielana do mleka kobiecego. Ponieważ wiele leków jest wydzielanych do mleka kobiecego, należy zachować ostrożność przy stosowaniu preparatu Nitromint aerozol u kobiet karmiących piersią.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn

Na początku leczenia – przez indywidualnie ustalony okres – prowadzenie pojazdów, obsługa maszyn podejmowanie czynności o zwiększonym ryzyku wypadków jest zabronione. Następnie, zakres ograniczeń zależy od indywidualnej wrażliwości pacjenta na objawy możliwego spadku ciśnienia.

#### 4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane sklasyfikowane według układów i narządów MedDRA.

##### Zaburzenia serca

Sporadycznie, wskutek skrajnego spadku ciśnienia krwi, leczenie może nasilić objawy dławicy piersiowej (paradoksalna reakcja na azotany).

##### Zaburzenia układu nerwowego

Na początku leczenia może wystąpić ból głowy spowodowany rozszerzeniem naczyń krwionośnych, który jest najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym nitrogliceryny. Tak zwany “azotanowy ból głowy” zwykle ustępuje po kilku dniach.

##### Zaburzenia przewodu pokarmowego

Rzadko mogą wystąpić nudności i wymioty.

##### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko może wystąpić nagłe zaczerwienienie twarzy z uczuciem gorąca, skórne reakcje alergiczne oraz w pewnych przypadkach reakcje nadwrażliwości oraz złuszczone zapalenie skóry.

##### Zaburzenia naczyniowe

Sporadycznie pierwsza dawka lub pierwsza zwiększona dawka mogą wywoływać obniżenie ciśnienia krwi i(lub) ortostatyczny spadek ciśnienia z odruchowym częstoskurczem, zawrotami głowy i osłabieniem.

Niekiedy występuje zapaść z bradyarytmią i omdleniem.

##### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Podanie leku może spowodować łagodne, przejściowe uczucie pieczenia w ustach.

#### 4.9 Przedawkowanie

##### Objawy podmiotowe i przedmiotowe:

Przedawkowanie azotanów może spowodować: ciężkie niedociśnienie tętnicze, utrzymujący się pulsujący ból głowy, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, kołatanie serca, zaburzenia widzenia, nadmiernie zaczerwieniona i spocona skóra (później staje się chłodna i sina), nudności i wymioty (ewentualnie z kolką, a nawet krwawą biegunką), omdlenie (zwłaszcza w pozycji stojącej), methemoglobinemia z sinicą i jadłowstrętem, początkowa hiperwentylacja, duszność i spowolnienie oddechu, zwolnione tętno (dwubitne i przerywane), blok serca, zwiększone ciśnienie śródczaszkowe z objawami mózgowymi splątania i umiarkowaną gorączką, porażeniem i śpiączką z następczymi drgawkami klonicznymi oraz ewentualnie zgonem z powodu zapaści naczyniowej.

##### Methemoglobinemia:

Opisy przypadków methemoglobinemii o znaczeniu klinicznym przy stosowaniu konwencjonalnych dawek azotanów organicznych są rzadkie. Powstawanie methemoglobiny jest związane z dawką i w

przypadku nieprawidłowości genetycznych hemoglobiny sprzyjających powstawaniu methemoglobiny, nawet konwencjonalne dawki azotanów organicznych mogą powodować występowanie szkodliwego stężenia methemoglobiny.

Leczenie przedawkowania:

Należy ułożyć pacjenta w pozycji półleżącej lub leżącej z nogami uniesionymi do góry i zapewnić komfort termiczny. Ruchy bierne kończyn mogą wspomagać powrót żylny. W razie potrzeby podawać tlen i stosować sztuczną wentylację. W razie methemoglobinemii może być konieczne podanie błękitu metylenowego (1% roztwór) (jeśli jest dostępny), 1–2 mg/kg masy ciała dożylnie. Płukanie żołądka może okazać się przydatne w przypadku niedawnego połknięcia dużej ilości preparatu Nitromint aerosol. Adrenalina jest nieskuteczna w cofaniu nasilonego działania hipotensyjnego związanego z przedawkowaniem. Adrenalina i jej pochodne są przeciwwskazane do stosowania w takiej sytuacji.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki rozszerzające naczynia stosowane w chorobach serca  
Kod ATC: C01DA02

Mechanizm działania

Główne działanie farmakologiczne nitrogliceryny polega na rozkurczu mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych powodującym działanie rozszerzające zarówno na tętnice, jak i żyły obwodowe z silniejszym działaniem na układ żylny. Rozszerzenie naczyń zawłósczkowych, w tym dużych żył sprzyja pozostawaniu krwi na obwodzie i zmniejsza powrót krwi żyłnej do serca, przez co zmniejsza późnorozkurczowe ciśnienie lewokomorowe. Rozluźnienie tętniczek zmniejsza ogólny opór naczyniowy i ciśnienie tętnicze.

Mechanizm, w którym nitrogliceryna łagodzi objawy dławicy piersiowej nie jest całkowicie poznany. Zużycie oraz zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen są zmniejszane przez wpływ nitrogliceryny zarówno na tętnice, jak i żyły, co przypuszczalnie daje bardziej korzystny współczynnik zaopatrzenie-zapotrzebowanie.

Chociaż nitrogliceryna rozszerza również duże nasierdziowe tętnice wieńcowe, zakres, w jakim takie działanie przyczynia się do łagodzenia objawów dławicy wysiłkowej jest nieokreślony.

Nitrogliceryna w dawkach terapeutycznych może obniżać skurczowe, rozkurczowe i średnie tętnicze ciśnienie krwi. Efektywne ciśnienie perfuzji wieńcowej jest zwykle utrzymane, jednak może być zmniejszone w razie nadmiernego obniżenia ciśnienia krwi lub przyspieszonej czynności serca zmniejszającej czas rozkurczowego napełniania komór serca.

Leczenie nitrogliceryną zmniejsza także podwyższone centralne ciśnienie żyłne i ciśnienie zaklinowania we włosniczkach płucnych, płucny opór naczyniowy oraz ogólny opór naczyniowy. Czynność serca jest zwykle nieco przyspieszona, przypuszczalnie jako reakcja odruchowa na obniżenie ciśnienia krwi. Wskaźnik sercowy może być zwiększony, zmniejszony lub niezmienny. Poprawa wskaźnika sercowego jest bardziej prawdopodobna u pacjentów ze zwiększonym ciśnieniem napełniania lewej komory oraz ogólnym oporem naczyniowym powiązany ze zmniejszonym wskaźnikiem sercowym. Z drugiej strony, przy prawidłowym ciśnieniu napełniania i wskaźniku sercowym wskaźnik sercowy może być nieco zmniejszony.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu podjęzykowym nitrogliceryna szybko się wchłania z jamy ustnej i dostaje się do krwiobiegu bez uprzedniego przejścia przez wątrobę. Dostępność biologiczna wykazuje dużą zmienność między- i wewnątrzosobniczą i wynosi średnio 39%.

Nitrogliceryna wykazuje szybki początek działania, działanie pojawia się w ciągu 1-1,5 minuty i trwa około 30 minut. Maksymalne stężenie w osoczu jest osiągnięte w ciągu około 4 minut.

W razie podania podjęzykowego okres półtrwania w osoczu wynosi około 2,5-4,4 minut.

Kraążąca nitrogliceryna silnie wiąże się z krwinkami czerwonymi i gromadzi w ścianie naczyń krwionośnych. Wiązanie z białkami osocza wynosi około 60 %.

Główną drogą usuwania jest wydalanie metabolitów w moczu, mniej niż 1% podanej dawki jest wydalany w postaci niezmienionego związku macierzystego.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości nitrogliceryny podawanej podjęzykowo u zwierząt.

U szczurów otrzymujących w diecie nitroglicerynę w dawkach do 434 mg/kg/dobę przez okres 2 lat doszło do rozwoju związanych z dawką zmian włóknistych i nowotworowych w wątrobie, w tym raka, oraz nowotworów z komórek śródmiąższowych w jądrach. Przy dużej dawce, częstość występowania raka wątrobowokomórkowego u obu płci wynosiła 52% wobec 0% u zwierząt kontrolnych, a częstość nowotworu jąder 52% wobec 8% w kontroli. Podawanie przez całe życie nitrogliceryny w diecie w dawce do 1058 mg/kg/dobę nie wywoływało nowotworów u myszy.

Nitrogliceryna wykazywała słabe właściwości mutagenne w teście Ames'a przeprowadzonym w dwóch różnych laboratoriach. Pomimo to nie było żadnych dowodów działania mutagennego in vivo u samców szczura otrzymujących dawki do około 363 mg/kg/dobę doustnie, oraz in vitro w badaniach cytogenności na tkankach szczura i psa.

W badaniu rozrodczości u trzech pokoleń, szczury otrzymywały w diecie nitroglicerynę w dawkach do 434 mg/kg/dobę przez okres 6 miesięcy przed kojarzeniem pokolenia F<sub>0</sub>, a podawanie kontynuowano w kolejnych pokoleniach F<sub>1</sub> i F<sub>2</sub>. Duża dawka wiązała się ze zmniejszonym spożyciem pokarmu i przyrostem masy ciała u obu płci we wszystkich pokoleniach. Nie obserwowano żadnego swoistego wpływu na płodność pokolenia F<sub>0</sub>. W następnych pokoleniach stwierdzano występowanie niepłodności, jednak przypisywano to zwiększonej liczbie komórek śródmiąższowych i braku spermatogenezy u samców otrzymujących dużą dawkę. W tym badaniu rozrodczości u trzech pokoleń nie uzyskano wyraźnych dowodów działania teratogenego.

## 6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glikol propylenowy  
Etanol

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

3 lata

### 6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Produkt łatwopalny, wybuchowy.

Przechowywanie i stosowanie w pobliżu otwartego ognia i w czasie palenia tytoniu jest zabronione.

Pustego pojemnika nie wolno wrzucać do ognia.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Metalowy pojemnik aerozolowy z mechanicznym zaworem dozującym w tekturowym pudełku.  
Opakowanie zawiera 11 g (200 dawek)

#### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

W czasie stosowania pojemnik powinien znajdować się w pozycji pionowej, skierowany głowicą rozpylającą ku górze.

Patrz także punkt 6.4.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EGIS Pharmaceuticals PLC  
1106 Budapeszt, Keresztúri út 30-38  
Węgry

#### **8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr R/1568

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

15.12.1992 r./23.05.2005 r.

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2008 -12- 16

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Nowotna 15