

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Nitro-Dur 0,2 mg/h transdermalni obliž

Nitro-Dur 0,4 mg/h transdermalni obliž

Nitro-Dur 0,6 mg/h transdermalni obliž

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 obliž (10 cm²) vsebuje 40 mg gliceriltrinitrata, sprosti 0,2 mg gliceriltrinitrata na uro

1 obliž (20 cm²) vsebuje 80 mg gliceriltrinitrata, sprosti 0,4 mg gliceriltrinitrata na uro

1 obliž (30 cm²) vsebuje 120 mg gliceriltrinitrata, sprosti 0,6 mg gliceriltrinitrata na uro

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

transdermalni obliž, okrogle oblike, kožne barve z zaščitno folijo na eni strani in z vtisnjanim imenom

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Transdermalni obliž Nitro-Dur je namenjen preventivnemu zdravljenju angine pektoris, bodisi samostojno ali pa v kombinaciji z drugimi zdravili proti angini pektoris.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli, vključno s starostniki:

Priporočeni začetni dnevni odmerek je en obliž Nitro-Dur 0,2 mg/h. Pri nekaterih bolnikih je za doseganje optimalnega terapevtskega učinka potrebna titracija odmerka proti večjim ali manjšim odmerkom. Obliž Nitro-Dur je primeren za kontinuirano ali intermitentno uporabo. Bolniki, ki so že na kontinuirani 24-urni terapiji z nitrati in ne kažejo znakov tolerance za nitrate, lahko nadaljujejo s tem režimom odmerjanja, če ostane njihov klinični odziv na zdravljenje nespremenjen. Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali nitratne pripravke s podaljšanim sproščanjem, pa se je učinek zdravila čez čas zmanjšal. Za takšne bolnike je verjetno bolj primerna intermitentna terapija, pri kateri si bolnik nalepi obliž Nitro-Dur le za približno 12 ur na dan. Obliž potem sname in naslednjih 12 ur ne prejema nitrata. Dolžina obdobja brez nitrata je lahko od 8 do 12 ur in jo individualno prilagajamo, glede na to kaj najbolj ustreza bolniku.

Bolnikom z nočno angino pektoris lahko koristi uporaba obliža čez noč in premor brez nitrata čez dan, vendar pa bodo čez dan morda potrebovali dodatno terapijo proti angini pektoris.

Tudi bolniki s hudo angino pektoris bodo v času, ko ne prejema nitrata, morda potrebovali dodatno terapijo angine pektoris.

Transdermalnih obližev Nitro-Dur ne priporočamo za uporabo pri otrocih.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov. Uporaba tega zdravila je kontraindicirana tudi pri bolnikih s hudo hipotenzijo, izraženo anemijo, zvišanim intrakranialnim tlakom in insuficienco miokarda zaradi valvularne obstrukcije ali obstrukcije na iztočnem delu levega ventrikla.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Nitro-Dur smejo bolniki z akutnim miokardnim infarktom ali kongestivno srčno odpovedjo uporabljati le pod strogim kliničnim in/ali hemodinamskim nadzorom. Zdravilo Nitro-Dur tudi ni indicirano za takojšnje zdravljenje akutnih napadov angine pektoris.

Obliž Nitro-Dur morate odstraniti s kože pred vsakim poskusom defibrilacije ali kardioverzije zaradi povečane nevarnosti kroženja električnih impulzov, pa tudi pred diatermično terapijo.

Terapija z nitrati lahko poslabša angino pektoris, ki je posledica hipertrofične kardiomiopatije.

Upoštevati morate možnost povečane pogostnosti angine pektoris v času, ko bolnik nima nalepljenega obliža. V tem primeru je zaželena sočasna terapija angine pektoris.

Pri nekaterih bolnikih se lahko celo pri majhnih odmerkih gliceriltrinitrata pojavi huda hipotenzija, še posebej v pokončnem položaju. Zdravilo Nitro-Dur je torej treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki bi lahko bili dehidrirani zaradi diuretične terapije, in pri tistih z nizkim sistoličnim krvnim tlakom (npr. pod 90 mmHg). Hipotenzijo zaradi gliceriltrinitrata lahko spremljata paradokсна bradikardija in močnejša angina pektoris.

Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih z arterijsko hipoksemijo zaradi hude anemije in pri tistih s hipoksemijo in neravnovesjem med ventilacijo in perfuzijo zaradi pljučne bolezni ali ishemične srčne odpovedi, ker je lahko v teh primerih biotransformacija gliceriltrinitrata zmanjšana.

Pojavi se lahko tudi navzkrižna toleranca z drugimi nitrati.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba nitratov in drugih vazodilatatorjev, alkohola, diuretikov, antihipertenzivov, antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, zaviralcev ACE, zaviralcev kalcijevih kanalčkov ali fenotiazinov lahko povzroči njihovo aditivno hipotenzivno delovanje.

Okrepitev vazodilatatornih učinkov zdravila Nitro-Dur pri sočasni uporabi sildenafil, tadalafil ali vardenafila lahko povzroči hudo hipotenzijo. Potek te interakcije in njena odvisnost od odmerka nista raziskana. Tudi ustrezna podporna terapija ni raziskana, vendar se zdi smiselno, da jo zdravimo kot preveliko odmerjanje nitratov, in sicer z dvigom nog in povečanjem centralnega volumna.

4.6 Nosečnost in dojenje

Ni znano, ali lahko transdermalni obliž Nitro-Dur vpliva na reprodukcijsko sposobnost ali povzroči poškodbe ploda, zato ga smete nosečim ženskam predpisati le, če pričakovana korist zdravljenja za mater zagotovo presega morebitno nevarnost za plod.

Ni znano, ali se gliceriltrinitrat izloča v materino mleko, zato svetujemo previdnost pri uporabi obližev Nitro-Dur pri doječih materah.

4.7 Vpliv na sposobnost za vožnjo in upravljanja strojev

Če ima bolnik nizek krvni tlak, ki bi lahko povzročil omotico ali slabost, mu svetujemo, naj ne vozi in ne dela s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Preglednica 1. Z zdravljenjem povezani neželeni učinki	
Zelo pogosti (>1/10); Pogosti (>1/100, <1/10); Občasni (>1/1,000, <1/100); Redki(>1/10,000, <1/1,000); Zelo redki (<1/10,000) (CIOMS III)	
Organski sistem	Neželeni učinki
<i>Žilne bolezni</i> Občasni:	hipotenzija, sinkopa in refleksna tahikardija
<i>Bolezni kože in podkožja</i> Pogosti:	draženje na mestu aplikacije
<i>Splošne težave in sprememba na mestu aplikacije</i> Pogosti: Občasni:	glavobol, rdečica omotica/vrtoglavica, preobčutljivostne reakcije

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Formulacija transdermalnega obliža Nitro-Dur je takšna, da so simptomi prevelikega odmerjanja pri tem zdravilu malo verjetni, če pa se pojavijo, jih lahko hitro odpravimo z odstranitvijo obliža.

Veliki odmerki gliceriltrinitrata lahko povzročijo hudo hipotenzijo, sinkopo in methemoglobinemijo.

Methemoglobinemija se lahko zdravi z metilenskim modrilom. Lahko se pojavi tudi zvišan intrakranialni tlak s cerebralnimi simptomi.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba obliž takoj odstraniti in kožo temeljito zdrgniti. Potrebno je lahko tudi intravensko infundiranje fiziološke raztopine ali podobne tekočine za povečanje volumna tekočine v osrednjem živčevju. Epinefrin je neučinkovit pri odpravi hudih hipotenzivnih sopojevov, povezanih s prevelikim odmerjanjem zdravila.

Preveliko odmerjanje zdravimo z odstranitvijo obliža ali z zmanjšanjem odmerka, odvisno od stopnje prevelikega odmerjanja. S temeljitim umivanjem kože pod obližem s ščetko lahko poskusite hitreje zmanjšati absorpcijo zdravila po odstranitvi obliža.

Morebiten padec krvnega tlaka ali znake kolapsa, ki lahko nastopi, zdravite s splošnimi simptomatskimi ukrepi ali ukrepi za oživljanje. Adrenalin in sorodna zdravila so žal neučinkoviti pri odpravljanju hude hipotenzije pri prevelikem odmerjanju zdravila.

Niso poročali o primeru prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: vazodilatatorji za zdravljenje koronarne ishemije – organski nitrati; oznaka ATC C01DA02

Kot drugi organski nitrati je tudi gliceriltrinitrat močan dilatator gladkega mišičja žil. Njegovo delovanje na vene je močnejše od delovanja na arterije, zato zmanjša predobremenitev srca (preload). Na sistemsko žilno upornost praktično ne vpliva in tudi srčna frekvenca ostane nespremenjena ali le malo povečana, medtem ko pljučno žilno upornost dosledno zmanjša.

Pri zdravih posameznikih ali pri tistih s prizadetostjo koronarnih arterij (brez srčne odpovedi) gliceriltrinitrat blago zmanjša minutni srčni volumen. Odmerki, ki ne spremenijo sistemskega arterijskega tlaka, pogosto povzročijo dilatacijo arteriol na obrazu in vratu, kar se kaže z rdečico obraza. Dilatacija meningealnih arteriol lahko razloži glavobol, o katerem pogosto poročajo pri bolnikih, ki prejemajo gliceriltrinitrat. Hitro dajanje velikih odmerkov gliceriltrinitrata povzroči zmanjšanje krvnega tlaka in srčnega minutnega volumna ter vodi do bledice, slabosti, omotice in aktivacije kompenzatornih simpatičnih refleksov. Občasno se lahko pojavi izrazit hipotenziven učinek, še posebej, če je bolnik v pokončnem položaju.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Gliceriltrinitrat hitro hidrolizirajo jetrni encimi, ki so poglavitni dejavnik njegove biološke uporabnosti. Po sublingvalni uporabi pri človeku doseže gliceriltrinitrat največjo koncentracijo že v 4 minutah, njegova razpolovna doba pa je 1 do 3 minute. Transdermalna uporaba zdravila, ki je bilo najprej na voljo v obliki mazil, zadnje čase pa se izdeluje v obliki sistemov za podaljšano sproščanje, je alternativna možnost za dajanje tega zdravila, s katero se izognemo jetrnemu krvnemu obtoku in zagotovimo podaljšano postopno absorpcijo učinkovine, kar omogoča profilaktično odmerjanje zdravila.

Porazdelitev

Plazemsko koncentracijo v stacionarnem stanju približno 200 pg/ml doseže zdravilo v približno 2 urah po uporabi 20 cm² transdermalnega obliža Nitro-Dur in ostane na tej ravni 24 ur, če bolnik obliža ne odstrani s kože. Hitrost absorpcije uravnava koža.

Biotransformacija

Presnova nitroglicerina do glicerilnitratnih presnovkov in anorganskega nitrata je hitra in pri njej sodeluje predvsem encim glukotionitrat reduktaza. Kaže, da imata njegova aktivna presnovka, 1,2- in 1,3-dinitroglicerol, ki nastajata s hidrolizo, manj izraženo vazodilacijsko delovanje od gliceriltrinitrata, vendar pa imata daljšo razpolovno dobo. Dinitrati se naprej presnovijo do mononitratov, ki so biološko neaktivni za kardiovaskularni sistem, in dokončno do glicerola in ogljikovega dioksida.

Izločanje

Izločanje poteka skoraj v celoti z urinom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Za določanje in vitro difuzijske kinetike (pri prodiranju v kožo) zdravila Nitro-Dur so uporabili kožo človeških kadavrov. Rezultati te raziskave kažejo, da nitroglicerinski obliž deluje kot zaloga nitroglicerina, koža pa kot mehanizem za nadzor hitrosti prehajanja zdravila do ciljnega organa.

V raziskavi draženja kože so kuncem nanesli bodisi transdermalni obliž Nitro-Dur bodisi polimer A, polimer B, polimer C ali polimer D, in sicer na eno mesto na nepoškodovani koži in na eno odrgnjeno in obrito mesto na koži. Te štiri polimere namreč proizvajalec uporablja kot akrilne polimerne adhezivne snovi v obližih Nitro-Dur. Stopnjo eritema, nekrotičnega dela kože (eshara) in edema so ocenjevali 24 in 72 ur po uporabi obliža in potem z uporabo standardne Draizove metodologije izračunali koeficient primarnega draženja kože za posamezne testne materiale.

RAZISKAVE DRAŽENJA KOŽE ZA NITRO-DUR

TESTNI MATERIAL	REZULTAT ZA PRIMARNO DRAŽENJE KOŽE	DRAŽILNO DELOVANJE
Nitro-Dur	0,0	ne draži kožo
Polimer A (natrijev poliakrilat)	0,0	ne draži kožo
Polimer B (melaminsko-formaldehidna smola) 100%	2,5	blago draži kožo
Polimer C (butilakrilatni homopolimer z majhno viskoznostjo)	0,5	minimalno draži kožo
Polimer D (butilakrilatni homopolimer z majhno viskoznostjo)	0,3	minimalno draži kožo

Razponi rezultatov

- 0,0 - 0,09 – ne draži kožo
0,1 - 0,50 – minimalno draži kožo
0,51 - 1,50 – nekoliko draži kožo
3,01 - 5,00* – blago draži kožo
5,01 - 6,50 – močno draži kožo
6,51 - 8,00 – (največji razpon) izredno močno draži kožo
* 5,00 ali več = primarno dražeča snov za kožo po FHSA (CPSC)

Nobeden od testiranih materialov na kožo ni deloval kot primarno dražilna snov. Za obliže Nitro-Dur so ugotovili, da ne dražijo kože, medtem ko so bili polimeri nedražilni do blago dražilni za kožo. Dobljeni podatki kažejo, da je v klinični uporabi dražilno delovanje zdravila Nitro-Dur na kožo majhno.

Sposobnost zdravila Nitro-Dur in polimerov v njem (A, B, C in D), da povzročijo preobčutljivostne reakcije, so ugotavljali s standardnimi biološkimi testi na budrah. Nitro-Dur in polimera A in B so ocenjevali z modificiranim Maguirovim testom, polimera C in D pa z modificiranim Buehlerjevim testom. Pri dodatni, ločeni skupini živali so povzročili senzibilizacijo z znanim alergenom, da so dobili pozitivno kontrolno skupino, pri kateri so uporabili iste metode, da bi potrdili občutljivost testnega sistema.

Na podlagi izsledkov opisanih raziskav senzibilizacije vidimo, da v njih niso našli nobenih znakov pozne kontaktne preobčutljivosti na obliž Nitro-Dur ali na katero od polimernih adhezivnih snovi tega obliža.

Kancerogeneza in mutageneza: Dolgoročne raziskave na živalih za ovrednotenje kancerogenosti gliceriltrinitrata še niso bile opravljene. Tudi mutagenosti zdravila še niso raziskovali.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Adhezivne snovi:

- polibutilakrilat (polimer C),
- polibutilakrilat (polimer D),
- natrijev poliakrilat (polimer A),
- melaminsko-formaldehidna smola (polimer B),
- prečiščena voda.

Nosilec:

- petslojni vinilni film (LDPE/EVA/PVDC/EVA/LDPE)

Samolepilna ploskev obližev Nitro-Dur je prekrita s silikonizirano zaščito iz PVC, ki onemogoča sproščanje zdravila pred odpiranjem obliža. Obliži so pakirani v zavarjene večplastne vrečke iz papirja, polietilena in folije.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

24 mesecev

6.4 Posebni navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla z 28 transdermalnimi obliži Nitro-Dur, pakiranimi posamično v večplastne vrečke iz papirja, polietilena in folije.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Transdermalni obliž Nitro-Dur lahko bolnik nalepi na katerokoli mesto, ki mu ustreza in kjer je koža nepoškodovana. Priporočamo prsi ali zunanji del nadlahti. Mesta, kamor nalepi obliž, mora bolnik menjavati vsak dan. Po potrebi lahko primerna mesta na koži obrije. Obližev Nitro-Dur naj ne bi uporabljali na distalnih delih okončin.

Obliž Nitro-Dur sme bolnik nalepiti le na nepoškodovano kožo po odvitju zaščitne vrečke. Obliž naj drži tako, da so rjave črte na zadnji strani plastične zaščitne folije obrnjene proti njem, in ga prepogne v smeri od sebe ter tako folijo odpre po rjavi črti. Potem naj z obliža odlepi obe polovici zaščitne folije in obliž tesno prilepi na kožo. Po postavitvi obliža naj si temeljito umije roke. Bolnikom naročimo, naj obliže vedno zavržejo na varen način in tako preprečijo, da bi kdo nenamerno prišel v stik z zdravilom ali ga uporabil. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/96/0117/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20.12.1996

Datum zadnjega podaljšanja: 20.03.2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14.07.2016