

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Angised 0,5 mg podjezične tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena podjezična tableta vsebuje 0,5 mg (500 mikrogramov) gliceriltrinitrata.

Pomožne snovi:

Ena podjezična tableta zdravila Angised vsebuje 2,76 mg saharoze in 40,62 mg laktoze v obliki 42,76 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Podjezična tableta.

Podjezične tablete so bele barve, z razdelilno zarezo na eni strani in oznako "WELLCOME P2A" na drugi strani.

Razdelilna zareza ni namenjena delitvi tablete na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Angised je indicirano za zdravljenje akutnih napadov angine pektoris, vključno z nestabilno angino pektoris ter za preprečevanje tovrstnih napadov.

Zdravilo Angised lahko uporabljamo za urgentno zdravljenje akutnega kardiogenega pljučnega edema.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Angised je treba položiti pod jezik (sublingvalno) in obdržati v ustih, dokler se ne raztopi ali zavrže. Lokalno se lahko pojavi pekoč občutek ali mravljinčenje.

Odrasli

Zdravljenje akutnih napadov angine pektoris

Ob pojavu angine pektoris je treba vzeti po 0,5 mg gliceriltrinitrata (1 tableto). Če simptomi ne minejo, je odmerek mogoče ponavljati v petminutnih presledkih, do največ treh odmerkov. Če simptomi tudi po uporabi največ treh odmerkov ne minejo, mora bolnik nemudoma poiskati zdravniško pomoč. Bolnik naj po možnosti počiva v sedečem položaju zaradi tveganja simptomatske položajne hipotenzije.

Profilaksa angine pektoris

Pred pričetkom dejavnosti, ki bi lahko izzvala napad angine pektoris, lahko bolnik vzame 0,5 mg gliceriltrinitrata (1 tableto).

Zdravljenje akutnega kardiogenega pljučnega edema

Za zdravljenje nehipotenzivnih bolnikov (tj. bolnikov s sistoličnim krvnim tlakom > 100 mmHg) z akutnim kardiogenim pljučnim edemom je mogoče uporabiti 0,5 mg gliceriltrinitrata sublingvalno; odmerki je mogoče ponavljati v presledkih od 5 do 10 minut med natančnim nadziranjem bolnikovega kliničnega stanja, vključno s krvnim tlakom. Nato je mogoče bolnike prevesti na intravensko obliko ali na nek drug vazodilatator, kot je ustrezno glede na klinični odziv.

Otroci

O uporabi zdravila Angised pri otrocih ni podatkov.

Starostniki

Uporabo nitratov pri starostnikih lahko otežujeta hipotenzija in sinkopa. Bolnikom je treba svetovati, naj podjezične tablete zdravila Angised jemljejo, če je le možno, sede.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Angised je kontraindicirano za bolnike, ki jemljejo zaviralce fosfodiesteraze tipa 5 (npr. sildenafil, vardenafil in tadalafil) (glejte poglavje 4.5).

Zdravilo Angised je kontraindicirano pri angini pectoris, ki je posledica hipertrofične obstruktivne kardiomiopatije, ker lahko še poveča odtočno obstrukcijo.

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino, za druge nitro-spojine ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravila Angised ne smejo uporabljati bolniki, pri katerih se lahko poveča intrakranialni tlak (npr. pri možganski krvavitvi ali poškodbi glave).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Angised je treba uporabljati previdno pri bolnikih, pri katerih je ustrezna predobremenitev ("preload") pomembna za vzdrževanje minutnega volumna srca (npr. akutni cirkulacijski šok vključno s hipovolemičnim šokom ali kardiogenim šokom z nezadostnim diastoličnim polnilnim tlakom, huda mitralna stenoza, perikardialna tamponada, konstriktorski perikarditis, ortostatska disfunkcija), kajti uporaba vazodilatatorja lahko poslabša klinično stanje teh bolnikov.

Zdravilo Angised je treba uporabljati previdno pri bolnikih s hudo hipotenzijo (sistolični krvni tlak manj kot 90 mmHg) in pri bolnikih s kardiogenim šokom, razen če je z intraaortno balonsko črpalko ali pozitivnimi inotropnimi zdravili zagotovljen dovolj visok končni diastolični tlak v levem prekatu.

Pri bolnikih s cerebrovaskularnim obolenjem je potrebna previdnost pri uporabi zdravila Angised, saj lahko hipotenzija povzroči pojav simptomov.

Zdravilo Angised lahko poslabša stanje hipoksemije pri bolnikih s pljučnim obolenjem ali pljučnim srcem.

Pri bolnikih z miokardnim infarktom lahko nastopi arterijska hipotenzija z bradikardijo; menijo, da je ta pojav refleksno pogojen.

Teoretično bi lahko uporaba zdravila Angised poslabšala oskrbo miokarda s krvjo pri bolnikih s hipertrofijo levega prekata, povezano s stenozo aorte, zaradi škodljivega vpliva tahikardije in znižane aortnega diastoličnega pritiska.

Podrobne hemodinamične preiskave pri majhnem številu bolnikov s stenozo aortnih zaklopk s sočasnim pomembnim obolenjem koronarne arterije ali brez nje po sublingvalnem dajanju gliceriltrinitrata v ležečem položaju niso pokazale nobenih neželenih učinkov. Ne glede na to pa je pri zdravljenju ambulantnih bolnikov z angino pectoris ter zmerno do močno stenozo aortnih zaklopk potrebna določena previdnost.

Bolniku je treba naročiti, da mora nemudoma poiskati zdravniško pomoč, če simptomi angine pectoris po uporabi največ treh odmerkov ne minejo (glejte poglavje 4.2).

Zdravilo Angised vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze, ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Angised vsebuje saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Skladno s poznanimi učinki zaviralcev fosfodiesteraze tipa 5 (npr. sildenafil, vardenafil in tadalafil) na presnovno pot dušikovega monoksida/cikličnega gvanozin monofosfata (cGMP), je bilo dokazano, da potencirajo hipotenzivni učinek nitratov, zato je sočasna uporaba zaviralcev fosfodiesteraze tipa 5 z zdravilom Angised kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zdravljenje z drugimi učinkovinami, ki delujejo hipotenzivno (npr. z vazodilatatorji, antihipertenzivi, blokatorji beta, zaviralci kalcijevih kanalčkov, nevroleptiki, tricikličnimi antidepresivi in sapropterinom), lahko poveča hipotenzivni učinek gliceriltrinitrata. Poleg teh učinkovin lahko alkohol poveča tveganje za hipotenzijo in sinkopo med zdravljenjem z zdravilom Angised.

N-acetilcistein lahko potencira vazodilatatorni učinek gliceriltrinitrata.

Kadar se zdravilo Angised uporablja v kombinaciji z dolgo delujočimi nitratnimi zdravili, je treba upoštevati možnost pojava tolerance na učinek gliceriltrinitrata.

Dokazano je, da lahko sistemski nitrati vplivajo na antikoagulacijske učinke heparina. Ni znano, ali se vpliv sistemskih nitratov pojavi že ob enkratnem zaužitju zdravila Angised. Med uporabo sistemskih nitratov in heparina v kombinaciji je priporočljivo zgodaj in pogosto kontrolirati antikoagulacijsko stanje.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Študije na živalih niso pokazale škodljivih vplivov na plodnost. Vendar pomen teh izsledkov na živalih za človeka ni znan (glejte poglavje 5.3).

Nosečnost

Študije na živalih niso pokazale škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj. Vendar pomen teh izsledkov na živalih za človeka ni znan. Vseeno uporabljamo gliceriltrinitrat med nosečnostjo samo tedaj, kadar je pričakovana korist za mater večja od morebitnega tveganja za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se gliceriltrinitrat in njegovi presnovki pri človeku izločajo v materinem mleku. Tveganja za dojenčka ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba bodisi za prenehanje/prekinitev dojenja bodisi za prenehanje/prekinitev zdravljenja z zdravilom Angised, upoštevaje koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za mater.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Poročila navajajo vrtoglavico in sinkopo po zdravljenju z zdravilom Angised, zato priporočamo previdnost pri bolnikih, ki opravljajo delo, ki zahteva spretnost, kot je vožnja in upravljanje s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnost je navedena kot: zelo pogosti $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$); pogosti $\geq 1/100$ do $< 1/10$ ($\geq 1\%$ do $< 10\%$); občasni $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ do $< 1\%$); redki $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$ ($\geq 0,01\%$ do $< 0,1\%$); zelo redki $< 1/10.000$ ($< 0,01\%$).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Redki	methemoglobinemija
Psihiatrične motnje	
Redki	nemir
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti	glavobol** vključno z vaskularnim glavobolom
Pogosti	omotica**, zaspanost, vrtoglavica*
Občasni	sinkopa
Redki	cerebralna ishemija
Srčne bolezni	
Pogosti	tahikardija
Občasni	izrazitejši simptomi angine pectoris, bradikardija, cianoza
Žilne bolezni	
Pogosti	ortostatska hipotenzija*, padec krvnega tlaka*
Občasni	rdečica obraza, cirkulacijski kolaps
Bolezni prebavil	
Občasni	navzea, bruhanje
Redki	zgaga, ustni zadah
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Redki	motnje dihanja
Bolezni kože in podkožja	
Redki	eksfoliativni dermatitis, medikamentozni izpuščaj
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Pogosti	astenija***
Preiskave	
Pogosti	padec krvnega tlaka*

*Zlasti na začetku uvedbe terapije in pri zviševanju odmerka. V pokončnem ali stoječem položaju se hipotenzija in vrtoglavica lahko poslabšata.

**Glavobol in omotico, ki se nadaljujeta po prenehanju angine pectoris, lahko zmanjšamo tako, da tableto gliceriltrinitrata odstranimo izpod jezika, preden se popolnoma raztopi. Hipotenzija, ki jo povzroči gliceriltrinitrat, lahko povzroči cerebralno ishemijo.

***Prvotni podatki o varnosti (*Company Core Safety Information*) so vključevali izraz (*Lowest Level Term*) občutek oslabelosti. GSK predlaga uporabo preferenčnega izraza astenija.

Med zdravljenjem z gliceriltrinitratom se lahko pojavi prehodna hipoksemija zaradi relativne prerazdelitve pretoka krvi v hipoventilirane alveolarne predele.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi in znaki

Znaki in simptomi v primeru prevelikega odmerjanja so praviloma podobni učinkom, opisanim med zdravljenjem, a obseg in/ali izrazitost teh reakcij sta lahko večja (glejte poglavje 4.8). Pri zelo velikih odmerkih se lahko poveča intrakranialni tlak s cerebralnimi simptomi. Opisani so bili še drugi učinki na prebavilih, npr. kolikam podobne bolečine in driska.

Zdravljenje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba oceniti bolnikovo klinično stanje, vključno z vitalnimi znaki, in duševno stanje ter zagotoviti kardiovaskularno in respiratorno podporno zdravljenje, kot je klinično indicirano ali kot priporoča nacionalni Center za zastrupitve, kjer je na voljo.

V primeru blage hipotenzije je lahko učinkovit pasiven dvig bolnikovih nog in/ali znižanje glave.

Opraviti je potrebno plinsko analizo arterijske krvi; ob ugotovljeni acidozi ali če je bolnik klinično cianotičen, obstaja sum, da je prišlo do močne methemoglobinemije. Uvesti je treba terapijo s kisikom in intravenozno aplicirati metilensko modrilo 1 do 2 mg/kg telesne mase v trajanju 5 minut, razen v primeru, če je znano, da ima bolnik pomanjkanje glukoza-6-fosfatdehidrogenaze, zaradi možnosti hemolize.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: vazodilatatorji za zdravljenje koronarne ishemije. Organski nitrati. Oznaka ATC: C01DA02.

Gliceriltrinitrat povzroča sproščanje gladkih mišic z zmanjšanim "afterloadom", ki mu sledi močna vazodilatacija omrežja arterijskih in venskih žil. Pri majhnih odmerkih zdravila Angised se delovanje odraža predvsem v periferni dilataciji ven, medtem ko zaužitje večjih odmerkov povzroča vse večjo dilatacijo arterijskih žil; zelo visoki odmerki imajo za posledico relaksacijo arteriol.

Če je koronarni obtok delno okludiran zaradi arteriosklerotičnih sprememb, gliceriltrinitrat poleg tega povzroči prerazdelitev pretoka krvi v subendokardialne predele srca. Ta zadnji učinek je verjetno posledica selektivne dilatacije velikih koronarnih žil. Z nitrati povzročena dilatacija kolateralnih arterij lahko izboljša perfuzijo postenotičnega miokarda. Nitrati razširijo tudi ekscentrične stenoze, ker lahko nasprotujejo možnim konstriktorskim dejavnikom, ki delujejo na preostali lok kompliantnih gladkih mišic na mestu koronarne zožitve. Poleg tega lahko nitrati sprostijo koronarne spazme.

Med učinki na druge organske sisteme so sprostitev bronhialnih mišic, mišic v prebavilih, biliarnem sistemu in sečilih. Opisana je bila sprostitev gladkih mišic maternice.

Tako kot vsi organski nitrati tudi gliceriltrinitrat deluje kot donor dušikovega oksida (NO). NO povzroči sprostitev žilnih gladkih mišic s stimulacijo gvanilat-ciklaze in posledičnim povečanjem znotrajcelične koncentracije cikličnega gvanozinmonofosfata (cGMP). To stimulira od cGMP odvisno beljakovinsko kinazo, posledica pa je spremenjena fosforilacija različnih beljakovin v gladkih mišičnih celicah. To povzroči defosforilacijo lahke verige miozina in zmanjša krčljivost.

Do simptomatične ublažitve angine pectoris, ki jo povzroči gliceriltrinitrat, pride zaradi vrste dogodkov. Na začetku preusmeri periferna venodilatacija kri, ki je v obtoku, stran od pljuč in srca, s tem pa zmanjša levi ventrikularni diastolični volumen in pritisk. Znižani pritisk polnjenja zmanjša

obremenitev miokardialne stene, s tem pa tudi porabo kisika; to pa povzroči padec končnega levega ventrikularnega diastoličnega pritiska (preload). Posledica tega pojava je dotok kapilarne krvi v ishemično področje. Poleg tega gliceriltrinitrat stopnjuje sub-endokardialno oksigenacijo, povečuje kolateralni pretok in prerazporeja dotok krvi v ishemična področja miokarda. Poleg vsega navedenega povzroča gliceriltrinitrat tudi dilatacijo velikih koronarnih arterij, kar je izjemno pomemben učinek pri nestabilni angini pectoris, pri kateri je poglavitni mehanizem koronarni krč.

Dokazano je, da nitrati bolnikom s kongestivnim srčnim popuščanjem izboljšajo hemodinamiko v mirovanju in med obremenitvijo, in sicer zaradi številnih zgoraj opisanih koristnih mehanizmov in zaradi izboljšanja glede regurgitacije na zaklopkah.

Farmakološko aktivna sta tudi dva glavna presnovka gliceriltrinitrata, 1,2-glicerildinitrat in 1,3-glicerildinitrat. Oba učinkujeta kot vazodilatatorja, in čeprav je njun učinek približno desetkrat manjši od učinka matične spojine, oba pripomoreta k delovanju zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Gliceriltrinitrat se hitro absorbira iz ustne sluznice in gastrointestinalnega trakta, vendar je njegova povprečna biorazpoložljivost le 36-odstotna (pri čemer prihaja med posamezniki do znatnih nihanj, v razponu od 3 do 113 %). Srednja maksimalna koncentracija v plazmi po zaužitju 0,5 miligramskega odmerka je bila 1,97 ng/ml (v razponu od 0,57 do 4,33), največja koncentracija pa je bila dosežena v povprečno 4,9 minutah (v razponu od 3 do 7 minut) po zaužitju.

Po zaužitju 0,5-miligramskega sublingvalnega odmerka znaša največja koncentracija aktivnih dinitratnih presnovkov v serumu 3,11 in 0,70 ng/ml, čas za doseg maksimalne koncentracije pa 13,7 oziroma 17,6 minut.

Porazdelitev

Zaporedne meritve vsebnosti gliceriltrinitrata v plazmi so pokazale, da znaša porazdelitveni volumen 179,6 litra.

Vezava na plazemske proteine je približno 60 %.

Presnova

Le majhna količina zdravila se izloči v nespremenjeni obliki, saj se oralno uporabljen gliceriltrinitrat pri prvem prehodu skozi jetra naglo presnavlja v 1,2-glicerildinitrat, 1,3-glicerildinitrat, do določene mere pa tudi v vmesni produkt glicerilmononitrat. Za ta proces je potreben encim glutation-S-transferaza. Dokazi pričajo, da pride v ožilju do izvenjetrne presnove in da je sistemsko izločanje pod vplivom srčnega minutnega volumna.

Gliceriltrinitrat in glicerilmononitrat se prav tako glukuronizirata in se izločita v urinu ter, v manjši meri, v žolču. Večina podatkov o presnovi gliceriltrinitrata izvira iz študij na živalih. Pri človeku so v urinu odkrili mononitrate gliceriltrinitrata.

Gliceriltrinitrat in njegovi presnovki (1,2-glicerildinitrat in 1,3-glicerildinitrat) se ne kopičijo.

Izločanje

Gliceriltrinitrat je podvržen obsežni presnovi pri prvem prehodu skozi jetra, pri čemer znaša njegova razpolovna doba približno 3 minute. Srednja hitrost izločanja znaša od 14 do 28 l/min, kar presega zmogljivosti jetrnega krvnega pretoka in izključuje jetra kot edino pot eliminacije.

Razpolovna doba obeh presnovkov se je gibala v razponu od 35 do 39 minut.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega

tveganja za človeka. Gliceriltrinitrat je bil rahlo pozitiven v sevih 1535 in 1537 genskega mutacijskega testa pri *S. typhimurium* (Amesov test). Ti učinki niso nepričakovani glede na način delovanja gliceriltrinitrata kot zdravila, tj. glede na sproščanje dušikovega oksida. Gliceriltrinitrat v testiranjih za kromosomske okvare niti *in vitro* (celice CHO) niti *in vivo* v kostnem mozgu podgan ni deloval mutageno. Negativen je bil tudi v testiranju za indukcijo nenačrtne sinteze DNA *in vitro* z uporabo podganjih hepatocitov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E421)
magnezijev stearat
arabski gumi
laktoza monohidrat
saharoza
koruzni škrob

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla s steklenico jantarne barve, zaprto s pokrovčkom iz polietilena nizke gostote (LDPE).
Steklenica vsebuje 100 podjezičnih tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

GSK d.o.o., Ljubljana, Ameriška ulica 8, 1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

H/93/00199/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 02.07.1993
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 11.01.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

30.10.2014