

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nitromint, 0,4 mg/dawkę, aerozol podjęzykowy, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Substancją czynną jest 8 mg triazotanu glicerolu w 1 g aerozolu (w postaci 1% roztworów alkoholowych triazotanu glicerolu).

Każda odmierzona dawka zawiera 0,4 mg (400 mikrogramów) triazotanu glicerolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Etanol i glikol propylenowy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Aerozol podjęzykowy, roztwór

Prawie bezbarwny, przezroczysty, pozbawiony osadu roztwór o słabym charakterystycznym zapachu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie ostrych napadów dławicy piersiowej.

Zapobieganie napadom dławicy piersiowej u pacjentów przed spodziewanym wysiłkiem fizycznym.

Leczenie wspomagające w nagłych przypadkach niewydolności lewokomorowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Leczenie ostrych napadów dławicy piersiowej

Na początku napadu należy rozpylić pod język 1 dawkę (dawka = 400 mikrogramów). Jeśli objawy nie ustąpią, dawkę można powtarzać w odstępach czasu co 5 minut, do podania łącznie 3 dawek (rozpyleń aerozolu). Jeśli objawy nie ustąpią po 3 dawkach (rozpyleniach), pacjent powinien wezwać pogotowie ratunkowe. Najlepiej, aby pacjent pozostawał w pozycji siedzącej z uwagi na ryzyko objawowej hipotonii ortostatycznej.

Zapobieganie napadom dławicy piersiowej

Dawkę (rozpylenie aerozolu) można podać przed wysiłkiem, który może wywoływać u pacjenta napady dławicy piersiowej.

Leczenie ostrego kardiogenego obrzęku płuc

W leczeniu pacjentów z ostrym kardiogenym obrzękiem płuc bez hipotonii (tzn. ze skurczowym ciśnieniem tętniczym > 100 mmHg) można podać podjęzykowo 0,4 mg triazotanu glicerolu i powtarzać tę dawkę w odstępach czasu co 5-10 minut, kontrolując jednocześnie stan kliniczny pacjenta, w tym ciśnienie tętnicze. W razie konieczności pacjenta można następnie przestawić na preparat dożylny lub inny lek wazodylatacyjny, w zależności od odpowiedzi klinicznej.

Pacjenci w podeszłym wieku

Spadek ciśnienia tętniczego i omdlenie mogą stanowić szczególny problem przy stosowaniu azotanów u osób w podeszłym wieku. Pacjentom należy poradzić, aby każdorazowo przy przyjmowaniu nitrogliceryny postarali się znaleźć miejsce siedzące.

Dzieci i młodzież

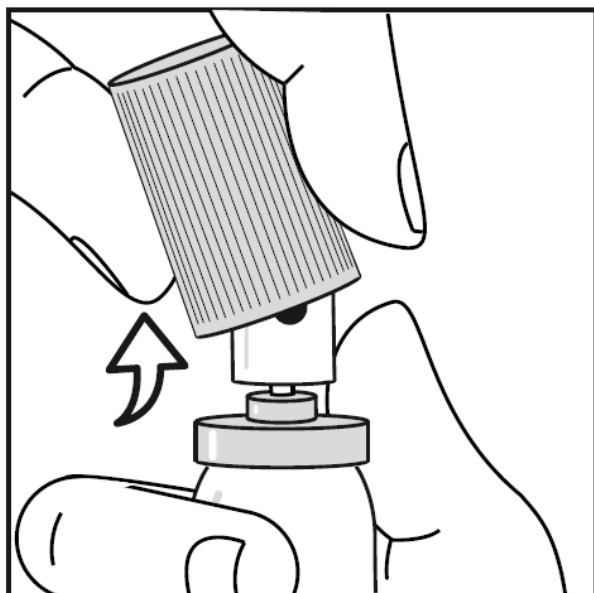
Jak dotąd brak dostępnych danych dotyczących stosowania leku w pediatrii.

Sposób podawania

Podanie podjęzykowe

Używając pojemnika, nasadkę można łatwo zdjąć (patrz rycina 1).

Rycina 1. Zdejmowanie nasadki z pojemnika



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.

Nie jest konieczne wstrząsanie pojemnika przed użyciem.

Pojemnik należy trzymać pionowo z zaworem dozownika ustawionym do góry. Wylot zaworu dozownika należy umieścić blisko ust i rozpylić dawkę aerozolu pod język. Natychmiast po podaniu każdej dawki należy zamknąć usta. Nie należy wdychać aerozolu.

Należy pouczyć pacjentów, aby nauczyli się lokalizować wylot zaworu dozownika tak, aby podanie leku w nocy nie sprawiało im trudności.

Najlepiej, aby w czasie aplikacji leku pacjent siedział wyprostowany.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, inne azotany lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Dławica piersiowa spowodowana kardiomiopatią przerostową z zawężeniem drogi odpływu, gdyż lek może nasilić zawężenie drogi odpływu.
- Stosowanie u pacjentów przyjmujących inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (np. sildenafil, wardenafil, tadalafil) (patrz punkt 4.5)
- Możliwość zwiększonego ciśnienia śródczaszkowego np. krwotok mózgowy lub uraz głowy.
- Jednoczesne stosowanie stymulatora rozpuszczalnej cyklicznej guanylanowej riocyguatu (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Triazotan glicerolu należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów, u których dla utrzymania rzutu serca ważne znaczenie ma odpowiednie obciążenie wstępne (np. ostry wstrząs sercowo-naczyniowy, taki jak wstrząs hipowolemiczny lub wstrząs kardiogeny z nieadekwatnymi rozkurczowymi ciśnieniami napełniania, zapaść, ciężka stenoza zastawki mitralnej, tamponada osierdza, zaciskające zapalenie osierdza, niedociśnienie ortostatyczne), ponieważ podanie leku rozszerzającego naczynia u tych chorych może pogorszyć stan kliniczny.

Triazotan glicerolu należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z ciężką hipotonią (skurczowe ciśnienie tętnicze poniżej 90 mm Hg) i u pacjentów we wstrząsie kardiogenym, chyba że odpowiednio wysokie ciśnienie końcowo-rozkurczowe lewej komory można zapewnić stosując kontrpulsację wewnątrzaoortalną lub leki o działaniu inotropowo dodatnim.

Triazotan glicerolu należy stosować szczególnie ostrożnie u pacjentów z chorobami naczyń mózgowych, gdyż objawy tych chorób mogą nasilać się przy spadkach ciśnienia.

Triazotan glicerolu może nasilać niedotlenienie u pacjentów z chorobami płuc lub sercem płucnym.

U pacjentów z zawałem mięśnia sercowego może dojść do niedociśnienia tętniczego z bradykardią; uważa się, że jest to reakcja odruchowa.

Teoretycznie stosowanie triazotanu glicerolu może pogarszać ukrwienie mięśnia sercowego u chorych z przerostem lewej komory związanym ze stenozą aortalną, z uwagi na niekorzystny efekt tachykardii i zmniejszonego ciśnienia rozkurczowego w aorcie.

Dokładne badania hemodynamiczne u niewielkiej liczby pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej z lub bez współistnienia istotnej choroby wieńcowej, prowadzone w pozycji leżącej na plecach, nie wykazały działań niepożądanych po podjęzykowym podaniu triazotanu glicerolu. Wydaje się jednak rozsądnym, aby zachować ostrożność w leczeniu chodzących pacjentów z dławicą piersiową i współistniejącą umiarkowaną lub ciężką stenozą zastawki aortalnej.

Szczególne ostrożności i kontrola medyczna są wymagane u pacjentów ze skłonnością do hipotonii ortostatycznej.

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

Istnieje duża zmienność międzyosobnicza 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 triazotan glicerolu. Ponadto występuje uzależnienie fizyczne, ponieważ przy czasowym odstawieniu azotanów 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 azotanów opisywano występowanie łatwiej prowokowanych napadów dławicy piersiowej oraz nawrotu „z odbicia” objawów hemodynamicznych. Względne znaczenie tych obserwacji w rutynowym klinicznym stosowaniu triazotanu glicerolu nie jest znane.

Triazotan glicerolu zwiększa wydalanie amin katecholowych i kwasu wanilomigdałowego (VMA) w moczu.

W przypadkach świeżego zawału mięśnia sercowego lub ostrej niewydolności serca leczenie triazotanem glicerolu należy prowadzić ostrożnie, pod starannym nadzorem lekarskim i (lub) z monitorowaniem parametrów hemodynamicznych.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z hipoksemią na tle ciężkiej niedokrwistości (łącznie z niedokrwistościami z powodu niedoboru dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej), ponieważ u tych chorych biotransformacja triazotanu glicerolu jest zmniejszona.

Konieczne jest zachowanie ostrożności u pacjentów z hipoksemią i nieprawidłowym stosunkiem wentylacji do perfuzji z powodu choroby płuc lub niedokrwienia serca.

U pacjentów z dławicą piersiową, zawałem mięśnia sercowego lub niedokrwieniem mózgu często występują zaburzenia dotyczące drobnych dróg oddechowych (szczególnie hipoksja pęcherzykowa). W tej sytuacji dochodzi do skurczu naczyń w płucach, aby zwiększyć perfuzję w lepiej wentylowanych obszarach płuc kosztem obszarów hipoksji pęcherzykowej (objaw Eulera Liljestranda, patrz również punkt 4.8). Triazotan glicerolu, jako silny lek rozszerzający naczynia, może znosić tę ochronną wazokonstrykcję, prowadząc do zwiększonej perfuzji obszarów słabo wentylowanych, co pogarsza nieprawidłowy stosunek wentylacji do perfuzji i dodatkowo zmniejsza ciśnienie parcjalne tlenu w krwi tętniczej.

Jeśli objawy dławicy nie ustępują po podaniu trzech dawek, pacjent powinien jak najszybciej uzyskać fachową pomoc medyczną (patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy zawiera 42,65 mg etanolu (alkoholu) w każdej dawce (jedno rozpylenie). Ilość alkoholu w dawce tego leku jest równoważna mniej niż 2 mL piwa lub 1 mL wina. Mała ilość alkoholu w tym leku nie będzie powodowała zauważalnych skutków.

Ten produkt leczniczy zawiera 11,22 mg glikolu propylenowego w każdej dawce (jedno rozpylenie) i może powodować podrażnienie błony śluzowej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nigdy nie stosować jednocześnie z

Inhibitorami swoistej dla cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP) fosfodiesterazy typu 5 (np. sylденаfil, wardenafil i tadalafil), które nasilają działanie przeciwnadciśnieniowe azotanów i dlatego ich jednoczesne podawanie z triazotanem glicerolu jest przeciwwskazane.

Jednoczesne podawanie triazotanu glicerolu z riocyguatem, stymulatorem rozpuszczalnej cyklicznej guanylanowej jest przeciwwskazane, (patrz punkt 4.3) ponieważ może powodować niedociśnienie tętnicze.

Spożywanie napojów alkoholowych w trakcie stosowania preparatu jest surowo wzbronione.

Ostrożnie stosować łącznie z

- Leczenie innymi lekami o działaniu hipotensyjnym (jak np. leki rozszerzające naczynia, leki przeciwnadciśnieniowe, beta-adrenolityki, antagoniści kanałów wapniowych oraz neuroleptyki, trójpięścieniowe leki przeciwdepresyjne i saproteryne) może nasilać hipotensyjne działanie triazotanu glicerolu.
- N-acetylocysteina może nasilać naczyniorozkurczowe działanie nitrogliceryny.
- Dihydroergotamina (biodostępność dihydroergotaminy może się zwiększyć). Szczególna uwaga wymagana jest u pacjentów z chorobą wieńcową, ponieważ dihydroergotamina antagonizuje działanie triazotanu glicerolu i może powodować skurcz naczyń wieńcowych.
- Istnieją dowody, że azotany mogą zmniejszać przeciwkrzepliwe działanie heparyny. W przypadku jednoczesnego stosowania heparyny i azotanów układowo zalecane jest wczesne i częste kontrolowanie działania przeciwkrzepliwego (skuteczność heparyny może się zmniejszać).
- Pacjenci uprzednio leczeni preparatami azotanów organicznych (np. diazotanem izosorbidu, monoazotanem izosorbidu) mogą wymagać większych dawek triazotanu glicerolu. W przypadku stosowania w połączeniu z długo działającymi preparatami azotanów należy pamiętać o możliwości rozwoju tolerancji na działanie triazotanu glicerolu.
- Niesteroidowe leki przeciwzapalne z wyjątkiem kwasu acetylosalicylowego mogą osłabiać odpowiedź terapeutyczną na triazotan glicerolu.
- Podanie triazotanu glicerolu jednocześnie z amifostyną i kwasem acetylosalicylowym może nasilać hipotensyjne działanie triazotanu glicerolu.
- Kwas acetylosalicylowy – opisywano, że jednoczesne podanie kwasu acetylosalicylowego i triazotanu glicerolu prowadzi do zwiększonych stężeń triazotanu glicerolu w osoczu, przypuszczalnie z powodu zmniejszonego klirensu. Wykazywano również addycyjne hamowanie czynności płytek krwi.
- Disulfiram – nie ma danych dotyczących możliwej interakcji pomiędzy disulfiramiem 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 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka i płodu, poród i rozwój postnatalny (patrz punkt 5.3). Nie wiadomo jednak, czy wyniki badań na zwierzętach mogą odnosić się do ludzi. Podanie triazotanu glicerolu w czasie ciąży należy rozważać tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści dla matki są większe niż potencjalne zagrożenie dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy triazotan glicerolu lub jego metabolity są wydzielane do mleka matki. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka. Biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki należy podjąć decyzję, czy zakończyć/przerwać karmienie piersią, czy odstawić/przerwać leczenie triazotanem glicerolu.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na płodność. Nie wiadomo jednak, czy wyniki badań na zwierzętach mogą odnosić się do ludzi (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na to, że podczas podawania nitrogliceryny opisywano zawroty głowy i omdlenia na początku leczenia – przez indywidualnie ustalony okres – prowadzenie pojazdów, obsługa maszyn i podejmowanie czynności o zwiększonym ryzyku wypadków jest zabronione. Później zakres tych ograniczeń ustala się indywidualnie.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane sklasyfikowano poniżej według układów i narządów oraz częstości ich występowania.

Częstość występowania została zdefiniowana następująco:

Bardzo często: $\geq 1/10$

Często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Niezbyt często: $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$

Rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$

Bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$

Nieznana: nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo rzadko	Methemoglobinemia
Zaburzenia psychiczne	
Bardzo rzadko	Niepokój ruchowy
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Bóle głowy
Często	Zawroty głowy Senność
Niezbyt często	Omdlenie
Bardzo rzadko	Niedokrwienie mózgu
Zaburzenia serca	
Często	Tachykardia
Niezbyt często	Nasilenie objawów dławicy piersiowej (paradoksalna reakcja na azotany). Bradykardia Sinica
Nieznana	Kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Niedociśnienie ortostatyczne*
Niezbyt często	Nagle zaczerwienienie twarzy Zapaść krążeniowa
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo rzadko	Zaburzenia oddychania
Zaburzenia żołądka i jelit	
Niezbyt często	Nudności Wymioty
Bardzo rzadko	Pieczenie w przełyku Halitoza (nieprzyjemny zapach z ust)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo rzadko	Złuszczające zapalenie skóry Wysypka polekowa
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Oslabienie
Badania laboratoryjne	
Często	Obniżone ciśnienie krwi*

* Szczególnie przy rozpoczynaniu leczenia i po zwiększeniu dawki. Może występować wraz z odruchową tachykardią, zawrotami głowy i osłabieniem. Hipotonia indukowana triazotanem glicerolu może powodować niedokrwienie mózgu.

Duża dawka triazotanu glicerolu może spowodować wymioty, sinicę, niepokój ruchowy, methemoglobinemię i zaburzenia oddychania.

W trakcie leczenia nitrogliceryną może dojść do przejściowej hipoksemii wywołanej względną redystrybucją przepływu krwi w niedotlenionych pęcherzykach płucnych.

Mogą wystąpić objawy alergiczne.

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

Niekiedy występuje zapaść z bradyarytmią i omdleniem.

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przy bardzo dużych dawkach może dojść do zwiększenia ciśnienia wewnątrzczaszkowego z objawami mózgowymi. Opisywano również dodatkowe objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak bóle kolkowe i biegunka.

Leczenie

W razie przedawkowania należy prowadzić ocenę stanu klinicznego pacjenta, w tym objawów życiowych i stanu psychicznego i zapewnić leczenie podtrzymujące układu sercowo-naczyniowego i oddechowego zgodnie ze wskazaniami klinicznymi i zaleceniami krajowego ośrodka zatruc, jeśli takie są dostępne. W przypadku niewielkiej hipotonii należy ułożyć pacjenta w pozycji półleżącej z nogami uniesionymi do góry. Pacjentowi należy zapewnić komfort termiczny.

Należy wykonać gazometrię krwi tętniczej i w razie stwierdzenia kwasicy lub w razie klinicznego rozpoznania sinicy u pacjenta należy uznać, że pacjent ma ciężką methemoglobinemię. Należy stosować tlenoterapię oraz podać dożylnie błękit metylenowy w dawce 1 do 2 mg/kg masy ciała w ciągu 5 minut, o ile pacjent nie ma zdiagnozowanego niedoboru dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki rozszerzające naczynia stosowane w chorobach serca, azotany organiczne, kod ATC: C01DA02

Mechanizm działania

Główne działania farmakologiczne triazotanu glicerolu 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 triazotan glicerolu łagodzi objawy dławicy piersiowej nie jest całkowicie poznany. Zużycie oraz zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen są zmniejszane przez wpływ triazotanu glicerolu zarówno na tętnice, jak i żyły, co przypuszczalnie daje bardziej korzystny współczynnik zaopatrzenie-zapotrzebowanie.

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

Triazotan glicerolu 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 triazotaniem glicerolu 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 triazotan glicerolu szybko się wchłania z jamy ustnej i dostaje się do krwioobiegu bez uprzedniego przejścia przez wątrobę. Dostępność biologiczna wykazuje dużą zmienność między- i wewnątrzosobniczą i wynosi średnio 39 %.

Triazotan glicerolu 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.

Krążący triazotan glicerolu 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 niezmiennego związku macierzystego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości triazotanu glicerolu podawanej podjęzykowo u zwierząt. U szczurów otrzymujących w diecie triazotan glicerolu w dawkach do 434 mg/kg na 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 triazotanu glicerolu w diecie w dawce do 1058 mg/kg na dobę nie wywoływało nowotworów u myszy. Triazotan glicerolu wykazywał 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 na dobę doustnie, oraz *in vitro* w badaniach cytogenności na tkankach szczura i psa.

W badaniu rozrodczości u trzech pokoleń, szczury otrzymywały w diecie triazotan glicerolu w dawkach do 434 mg/kg/dobę przez okres 6 miesięcy przed kojarzeniem pokolenia F₀, a podawanie kontynuowano w kolejnych pokoleniach F₁ i F₂. 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 F₀. 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 podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C.
Przechowywać 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

Opakowanie zawiera 11 g (200 dawek) roztworu w metalowym pojemniku aerosolowym wyposażonym w pompkę mechaniczną i dozownik, zamkniętym nasadką zabezpieczającą, umieszczonym w złożonym tekturowym pudełku z dołączoną Ulotką dla Pacjenta.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

W czasie stosowania pojemnik powinien znajdować się w pozycji pionowej, skierowany głowicą rozpylającą ku górze.
Patrz także punkt 6.4.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PROTERAPIA Spółka z o.o.
ul. Komitetu Obrony Robotników 45 D
02-146 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/1568

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.12.1992 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14.07.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

22.05.2023