

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SUSTONIT, 6,5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 6,5 mg glicerolu triazotanu (*Glyceroli trinitras*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna, lak czerwieni koszenilowej (E 124).
Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 193,75 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Różowe, marmurkowane, okrągłe, płaskie tabletki, ze ściętym obrzeżem

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie bólom wieńcowym w stabilnej dławicy piersiowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Indywidualnie, zależnie od stanu i reakcji pacjenta, zwykle 1 do 2 tabletek (co odpowiada 6,5 mg do 13 mg glicerolu triazotanu) 2 razy na dobę.

Zaleca się stosowanie tzw. dawkowania niesymetrycznego, tzn. 2 razy na dobę z odstępem 8-godzinnym (np. o godzinie 8.00 i o 16.00). Dłuższa przerwa powinna przypadać na okres małej aktywności fizycznej oraz na porę, w której dolegliwości są zwykle niewielkie.

Tabletek nie należy rozgryzać i rozkruszać. Połykać w całości.

Uwaga: produktu nie należy stosować w celu przerywania napadu bólu wieńcowego.

4.3 Przeciwwskazania

Glicerolu triazotan jest przeciwwskazany u pacjentów przyjmujących inhibitory fosfodiesterazy typu 5 swoistej dla cGMP (np. syldenafil, wardenafil, tadalafil) – patrz punkt 4.5.

Jednoczesne stosowanie z riocyguatem (patrz punkt 4.5).

Dławica piersiowa wywołana kardiomiopatią przerostową ze względu na możliwość nasilenia się zwężenia drogi odpływu.

Nadwrażliwość na glicerolu triazotan, inne azotany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężka niedokrwistość.

Produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów, u których możliwe jest zwiększenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego, np. po urazie głowy, z udarem krwotocznym mózgu.

Jaskra.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie glicerolu triazotanu (nitrogliceryny) należy rozważyć u pacjentów:

- we wczesnym okresie pozawałowym, ponieważ istnieje ryzyko wystąpienia niedociśnienia, tachykardii oraz pogłębienia się stanu niedokrwienia mięśnia sercowego;
- z nadczynnością tarczycy;
- z ciężką niewydolnością wątroby, ponieważ wzrasta ryzyko wystąpienia methemoglobinemii;
- z nadmierną czynnością skurczową żołądka lub z zespołem złego wchłaniania.

Produkt należy odstawiać ostrożnie i stopniowo, aby uniknąć nasilenia objawów choroby niedokrwiennej serca.

U pacjentów w wieku podeszłym azotany mogą powodować niedociśnienie ortostatyczne.

Wystąpienie niedociśnienia może być też objawem przedawkowania azotanów. W takim przypadku należy jak najszybciej zmodyfikować dawkowanie.

Glicerolu triazotan należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których odpowiednie obciążenie wstępne serca jest ważne dla podtrzymania pojemności minutowej serca (np. ostry wstrząs krążeniowy łącznie ze wstrząsem hipowolemicznym lub wstrząs kardiogeny z niedostatecznym ciśnieniem rozkurczowym, dużym zwężeniem zastawki dwudzielnej, tamponadą osierdziową, zaciskającym zapaleniem osierdza, zaburzeniem ortostatycznym), ponieważ podanie leku rozszerzającego naczynia krwionośne u tych pacjentów może pogorszyć ich stan kliniczny.

Glicerolu triazotan należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkim niedociśnieniem (ciśnienie skurczowe poniżej 90 mm Hg) oraz u pacjentów ze wstrząsem kardiogenym, chyba że dostatecznie wysokie ciśnienie lewokomorowe późnorozkurczowe jest zapewnione przez kontrapulsację wewnątrzaoortalną lub leki inotropowo dodatnie.

Glicerolu triazotan należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami mózgowo-naczyniowymi, ponieważ niedociśnienie może zaostrzać objawy.

Glicerolu triazotan może zwiększać hipoksemię u pacjentów z chorobami płuc lub z sercem płucnym.

Niedociśnienie tętnicze z bradykardią może wystąpić u pacjentów z zawałem serca.

Stosowanie glicerolu triazotanu u pacjentów z przerostem lewej komory serca związanej ze zwężeniem aorty może teoretycznie upośledzać zaopatrywanie mięśnia sercowego w krew ze względu na szkodliwy wpływ tachykardii i obniżenie ciśnienia rozkurczowego aorty.

W szczegółowych badaniach hemodynamicznych przeprowadzonych w małej grupie pacjentów, ze zwężeniem zastawki aorty z towarzyszącą chorobą niedokrwinną serca lub bez niej, nie wykazano działań niepożądanych po podaniu glicerolu triazotanu w postaci tabletek podjęzykowych pacjentom leżącym na plecach. Należy jednak zachować ostrożność podczas podawania glicerolu triazotanu pacjentom z dławicą piersiową i umiarkowanym lub dużym zwężeniem zastawki aorty.

Ze względu na zawartość laktozy, produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ze względu na zawartość laku czerwieni koszenilowej, produkt może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leczenie z innymi lekami, które działają hipotensyjnie (np. leki rozszerzające naczynia krwionośne, przeciwnadciśnieniowe, leki blokujące receptory β -adrenergiczne, antagoniści kanału wapniowego, neuroleptyki, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne oraz sapropteryna) mogą nasilać działanie hipotensyjne glicerolu triazotanu. Oprócz tych czynników, ryzyko hipotensji oraz omdleń nasila jednoczesne przyjmowanie glicerolu triazotanu i alkoholu.

Podczas stosowania azotanów przeciwwskazane jest przyjmowanie syldenafile (i innych leków z grupy wybiórczych inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 swoistej dla cGMP), ponieważ może wystąpić groźne w skutkach, ciężkie, nieodwracalne niedociśnienie tętnicze (patrz punkt 4.3). Wynika to ze znanego wpływu na szlak przemian tlenek azotu/cGMP (guanozynomonofosforan) wybiórczych inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 swoistej dla cGMP (np. syldenafil, wardenafil, tadalafil) i nasilenia hipotensyjnego działania azotanów organicznych.

Stosowanie glicerolu triazotanu z riocyguate, stymulatorem rozpuszczalnej cykazy guanylanowej, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3), ponieważ jednoczesne stosowanie tych leków może powodować niedociśnienie.

N-acetylocysteina może nasilać działanie rozszerzające na naczynia wywołane przez glicerolu triazotan.

Należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia tolerancji na działanie glicerolu triazotanu w przypadku stosowania produktów zawierających azotany organiczne długodziałające.

Udowodniono, że azotany organiczne podawane ogólnoustrojowo mogą nasilać działanie przeciwzkrzepowe heparyny. Zaleca się odpowiednio wcześnie i częste monitorowanie leczenia przeciwzkrzepowego podczas jednoczesnego przyjmowania ogólnoustrojowego azotanów organicznych i heparyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodkowo-płodowy, poród oraz rozwój pourodzeniowy. Jednak nie wiadomo, czy wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach można odnieść do ludzi. Produkt może być stosowany w ciąży jedynie w przypadkach, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy glicerolu triazotan lub produkty jego przemian przenikają do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Należy podjąć decyzję czy zrezygnować z karmienia piersią podczas stosowania glicerolu triazotanu, biorąc pod uwagę korzyść z karmienia piersią dla dziecka i korzyść z leczenia dla matki.

Płodność

Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na płodność. Jednak nie wiadomo, czy wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach można odnieść do ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ podczas leczenia glicerolu triazotanem występowały takie objawy niepożądane, jak zawroty i bóle głowy oraz omdlenia.

4.8 Działania niepożądane

Poniżej wymienione działania niepożądane pogrupowano, biorąc pod uwagę podział na układy oraz częstość występowania.

Częstość występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane			
	Częstość występowania			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				Methemoglobinemia
Zaburzenia psychiczne				Niepokój
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy**	Zawroty głowy** Senność	Omdlenie	Niedokrwienie mózgowe
Zaburzenia serca		Tachykardia	Nasilenie objawów dławicy piersiowej Bradykardia Sinica	
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie ortostatyczne*	Zaczerwienienie twarzy Zapaść krążeniowa	
Zaburzenia układu oddechowego klatki piersiowej i śródpiersia				Zaburzenia oddychania
Zaburzenia żołądka i jelit			Nudności Wymioty	Zgaga Nieprzyjemny zapach z ust
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				Złuszczone zapalenie skóry Wysypka polekowa
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Astenia		

Badania diagnosty- czne		Obniżenie ciśnienia tętniczego*		
--	--	---------------------------------------	--	--

*Występuje zwłaszcza podczas rozpoczynania leczenia oraz po zwiększeniu dawki.

** Glicerolu triazotan może wywołać hipotensję i niedokrwienie mózgu.

Duże dawki glicerolu triazotanu mogą spowodować wystąpienie wymiotów, sinicy, niepokoju, methemoglobinemii i upośledzenie oddychania.

Podczas leczenia glicerolu triazotanem przemijająco może wystąpić niedotlenienie krwi z powodu względnej redystrybucji przepływu krwi w hipowentylowanych pęcherzykach płucnych.

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

Po przedawkowaniu azotanów organicznych może dojść do znacznego rozszerzenia naczyń i zastoju krwi w naczyniach obwodowych oraz do spadku ciśnienia tętniczego. Objawy nie odbiegają zwykle od działań niepożądanych związanych z rozszerzeniem łożyska naczyniowego. Po znacznym przedawkowaniu mogą wystąpić ciężkie zaburzenia przepływu krwi, utrata przytomności, sinica, methemoglobinemia, tachykardia. Po podaniu dużych dawek może wystąpić zwiększenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego z towarzyszącymi objawami mózgowymi. Odnotowano ból o charakterze kolki jelitowej i biegunkę.

Z uwagi na powolne wchłanianie substancji czynnej wystąpienie ciężkich objawów po niezamierzonym przedawkowaniu jest mało prawdopodobne. Jeśli pacjent zażył dużą ilość produktu, celowe jest jego usunięcie z przewodu pokarmowego poprzez spowodowanie wymiotów lub płukanie żołądka.

Leczenie

Leczenie jest objawowe. W lekkich przypadkach wystarczające może być ułożenie pacjenta z uniesionymi kończynami dolnymi. W przypadku nasilenia się objawów konieczne może być, np. dożylnie podanie płynów w celu wypełnienia łożyska naczyniowego. Przesłanki farmakologiczne wskazują na celowość podania leków zwężających naczynia, jednak ich skuteczności nie potwierdzono jednoznacznie. Postępowanie takie może być jednak niekorzystne w przypadku współistniejącej choroby nerek lub układu krążenia (niewydolność serca, choroba niedokrwienna, nadciśnienie).

W przypadku wystąpienia nasilonej methemoglobinemii stosuje się tlenoterapię i ewentualnie podaje dożylnie błękit metylenowy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki rozszerzające naczynia stosowane w chorobach serca. Azotany organiczne. Glicerolu triazotan,
kod ATC: C01DA02

Glicerolu triazotan (nitrogliceryna) jest związkiem o silnym i szybkim działaniu rozkurczowym na mięśnie gładkie naczyń krwionośnych i innych narządów. Mechanizm działania nitrogliceryny nie jest w pełni poznany, uważa się jednak, że wolne rodniki azotynowe ($\text{NO}^\bullet$) wywierają efekt podobny do tlenku azotu, wydzielanego przez śródbłonek naczyń. Końcowym efektem działania azotanów jest zmniejszenie puli wolnego jonu wapniowego w cytozolu.

Do działania azotanów konieczne są wolne grupy sulfhydryłowe (SH) w cytozolu. Wyczerpanie się ich w miarę działania azotanów jest powodem narastania tachyfilaksji, utrzymującej się aż do chwili ponownego pojawienia się grup sulfhydrylowych w wystarczającej ilości. Powoduje to konieczność przerywanego stosowania nitrogliceryny, tzw. dawkowania niesymetrycznego (patrz punkt 4.2).

Działanie glicerolu triazotanu związane jest z rozkurczem żył, głównie pozawłośniczkowych, prowadzącym do gromadzenia się krwi na obwodzie i zmniejszenia powrotu żylnego oraz ujawniającego się w większych stężeniach rozkurczu drobnych tętniczek przedwłośniczkowych i zmniejszenia oporu naczyniowego oraz ciśnienia tętniczego, co odciąża mięsień sercowy. Oba efekty w konsekwencji zmniejszają zapotrzebowanie na tlen. Wydaje się, że dla postaci o przedłużonym działaniu podstawowe znaczenie ma drugi efekt, stąd konieczność stosowania w leczeniu długotrwałym stosunkowo dużych dawek. W postaciach choroby niedokrwiennej serca z komponentą skurczową może mieć znaczenie bezpośrednie działanie rozkurczowe na tętnice wieńcowe.

Dzięki przedłużonemu uwalnianiu glicerolu triazotanu z produktu, mimo szybkiej jego eliminacji, stężenie utrzymuje się we krwi przez kilka godzin na poziomie wystarczającym do zmniejszenia częstości napadów wieńcowych i zwiększenia wydolności wysiłkowej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Glicerolu triazotan jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego i w znacznym stopniu rozkładany w wątrobie w metabolizmie pierwszego przejścia. Skutkiem szybkiego rozkładu w wątrobie jest niewielka dostępność biologiczna, będąca przyczyną konieczności stosowania względnie dużych dawek. Okres półtrwania glicerolu triazotanu w osoczu wynosi 1 do 4 minut. Działanie produktów o przedłużonym uwalnianiu utrzymuje się przez kilka godzin.

Z uwagi na łatwy rozwój tachyfilaksji, azotany należy podawać w taki sposób, aby zapewnić pacjentowi kilkugodzinną przerwę w działaniu produktu, najlepiej w okresie niewielkiej aktywności fizycznej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie ma danych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hypromeloza

Laktoza jednowodna

Krzemionka koloidalna uwodniona

Kwas stearynowy

Lak czerwieni koszenilowej (E 124)

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. Chronić od światła.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PVC w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera 30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelpińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/1830

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.01.1986 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11.04.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO