

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (информация для специалистов)

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

НИТАРГАЛ, таблетки 40 мг.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Каждая таблетка содержит: *действующее вещество*: нитаргал – 40 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза моногидрат – 150 мг; сахар белый – 6 мг.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки от белого с желтоватым оттенком до светло-желтого с коричневатым оттенком цвета, плоскоцилиндрические, с фаской и риской с одной стороны. На поверхности таблеток допускаются вкрапления и мраморность.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

В составе комплексной терапии у пациентов со стабильным течением стенокардии II-III функциональных классов.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования для взрослых:

Нитаргал принимают следующим образом: по 1 таблетке 2 раза в день. При необходимости дозу можно увеличить до 1 таблетки 3 раза в день. Для поддержания терапевтического эффекта вторую таблетку рекомендуется принимать не позднее, чем через 8 ч после первой.

Решение о продолжительности лечения принимает врач. Препарат предназначен для длительного применения, резко прекращать прием препарата нельзя, в данной связи необходимо проконсультировать пациента касательно надлежащего прекращения приема.

Особые группы пациентов

Дети и подростки:

Не следует применять данное лекарственное средство у детей и подростков младше 18 лет. Эффективность и безопасность применения не установлены.

Пожилые пациенты:

Эффективность и безопасность применения у пожилых пациентов не установлены.

Почечная недостаточность:

Применение у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью возможно в случае крайней необходимости и под тщательным врачебным контролем.

Печеночная недостаточность:

Применение у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью возможно в случае крайней необходимости и под тщательным врачебным контролем.

Способ применения

Внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая и запивая небольшим количеством жидкости.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к нитрату или к нитратам, или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- острый инфаркт миокарда с выраженной артериальной гипотензией;
- острая сосудистая недостаточность (шок, сосудистый коллапс);
- выраженная артериальная гипотензия (САД < 90 мм рт.ст.);
- закрытоугольная глаукома с высоким внутриглазным давлением;
- черепно-мозговая травма;
- тяжелый аортальный и/или митральный стеноз;
- гиповолемия;
- геморрагический инсульт;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены);
- одновременный прием ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (силденафил, варденафил, тадалафил), поскольку они потенцируют гипотензивное действие нитратов;
- беременность и период лактации (отсутствует опыт клинического применения).

ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ (если польза от применения превышает потенциальный риск):

- тампонада сердца;
- гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (возможно учащение приступов стенокардии);
- выраженная анемия;
- констриктивный перикардит;
- кровоизлияние в мозг;
- токсический отек легких.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ И ПРИ ТЩАТЕЛЬНОМ ВРАЧЕБНОМ НАБЛЮДЕНИИ:

- склонность к нарушениям регуляции кровообращения из-за низкого АД;
- заболевания, которые сопровождаются повышением внутричерепного давления;
- тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность;
- гипертиреоз.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Нитаргал не применяется для купирования приступов стенокардии.

В период лечения препаратом Нитаргал необходим контроль АД и ЧСС.

На фоне лечения препаратом Нитаргал в случае возникновения приступа стенокардии для его купирования следует дополнительно применять быстродействующие нитраты.

Для предотвращения учащения приступов стенокардии следует избегать резкой отмены препарата.

В период лечения препаратом Нитаргал следует исключить употребление алкоголя.

В связи с содержанием лактозы и сахара-песка пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, фруктозы, дефицитом сахаразы-изомальтазы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Адсорбенты, вяжущие и обволакивающие средства уменьшают всасывание из ЖКТ. Антигипертензивные средства (β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, др. вазодилататоры), алкоголь усиливают гипотензивное действие. Симпатомиметики снижают антиангинальный эффект, комбинация с атропином увеличивает вероятность повышения внутриглазного давления.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность и период лактации

Опыт клинического применения Нитаргал у беременных и кормящих грудью пациентов отсутствует. В связи с этим применение нитаргала у данной категории пациентов не рекомендуется.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

В связи с возможностью развития слабости и головокружения при приеме препарата Нитаргал, пациентам, обнаружившим у себя развитие данных симптомов, не рекомендуется управлять транспортными средствами или работать с потенциально опасными механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Частота определялась следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$); очень редко ($<1/10000$).

Головная боль

Очень частая нежелательная реакция. Может развиваться в начале лечения, которая, как правило, исчезает через несколько дней при дальнейшем применении препарата. Не требует отмены препарата.

Данные, полученные в клинических испытаниях.

Класс систем органов	Частота	Нежелательные явления
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
	Часто	Головокружение
Желудочно-кишечные нарушения	Редко	Тошнота, рвота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Редко	Покраснение лица, аллергические кожные реакции
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Слабость
		Возможно развитие толерантности (в т.ч. перекрестной к другим нитратам).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях

лекарственного препарата через национальную систему **сообщения о нежелательных** реакциях (УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», <http://www.rceth.by>).

4.9 Передозировка

Симптомы: выраженное снижение АД, сильное головокружение или обморок, коллапс, ощущение давления в голове, слабость, одышка, метглобинемия (цианоз губ и ногтей, аноксия), слабое и учащенное сердцебиение, брадикардия, повышенная температура тела, черепно-мозговая гипертензия, судороги, тошнота, рвота, диарея, зрительные расстройства.

Лечение: промывание желудка, придание горизонтального положения с приподнятыми ногами, в/в капельное введение инфузионных растворов, симптоматическое лечение, при метглобинемии – назначение метилтиониния хлорида (метиленовый синий) в дозе 1-2 мг/кг, в/в.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Прочие вазодилатирующие средства, применяемые при заболеваниях сердца.

Код АТС: C01DX.

Антиангинальный препарат, органический нитрат. Является венозным дилататором. Уменьшает пред- и постнагрузку на сердце, уменьшает напряжение стенок желудочков, оказывает коронарорасширяющее действие, способствует перераспределению коронарного кровотока в области ишемии, понижает давление в малом круге кровообращения. Вызывает снижение конечного диастолического давления в желудочках сердца, снижение сердечного индекса. Повышает толерантность к физической нагрузке. Улучшает качество жизни больных ИБС за счет уменьшения приступов стенокардии и количества потребляемого нитроглицерина.

В клиническом исследовании I фазы принимали участие 12 здоровых добровольцев, которые принимали нитаргал в курсовом назначении (28 дней) по схеме: в течение 2-х недель все добровольцы принимали по 1 таблетке 0,2 г 2 раза в сутки. Затем с помощью рандомизации добровольцев разделили на 2 подгруппы: 1-я подгруппа принимала по 1 таблетке 2 раза в день, 2-я подгруппа принимала по 1 таблетке 0,2 г 3 раза в сутки в течение 2-х недель. У отдельных добровольцев наблюдались головные боли, головокружение, неприятные ощущения в области сердца. Все нежелательные явления проходили самостоятельно и не требовали лечения. Было установлено, что нитаргал не вызывал клинических проявлений лекарственной гастропатии, аллергических и системных токсических эффектов, не влиял на клинико-лабораторные показатели общего и биохимического анализов крови, а также общего анализа мочи. Также нитаргал не оказывал заметного влияния на биоэлектрическую активность сердца, функцию основных жизненно важных систем, существенно не влиял на систолическое и диастолическое артериальное давление и частоту сердцебиений.

Было проведено мультицентровое, проспективное, продленное, параллельное исследование безопасности и эффективности применения таблеток нитаргала II фазы с участием 60 пациентов со стенокардией II-III функциональных классов. На втором этапе второй фазы, учитывая тяжесть заболевания и необходимость проведения комплексной терапии, нитаргал в эффективной дозе (0,08 г в день на протяжении 5 дней) включали в схему комбинированной терапии вместо изосорбида динитрата (препарат сравнения). Пациентов рандомизировали по группам, которым назначали

нитаргал и β -адреноблокаторы, либо нитаргал и антагонисты кальция. Контрольным группам назначали препарат сравнения изосорбид динитрат. По необходимости пациентам всех групп назначались антиагрегационные, гиполипидемические лекарственные средства, средства, улучшающие метаболизм миокарда, либо их комбинации. В ходе испытания было установлено, что нитаргал удовлетворительно переносился пациентами. Побочные эффекты, в основном, были представлены головокружением и головной болью, были оценены как слабые или умеренные. Прием нитаргала не сопровождался достоверным изменением показателей, таких как: содержание гемоглобина, гематокрита крови, СОЭ, количество тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов, активность печеночных ферментов, концентрации общего белка, мочевины, креатинина, билирубина, тромбинового времени, АЧТВ, уровня фибриногена. Не оказывал иммуносупрессивного действия на иммунокомпетентные клетки, не оказывал влияния на углеводный, белковый, жировой и пигментный обмен. Снижение артериального давления после приема нитаргала не превышало 20 % от исходного значения с учетом суточного циркадного ритма. Что свидетельствует о благоприятном антигипертензивном эффекте, достаточном у больных с мягкой артериальной гипертензией и хорошей переносимостью у больных с нормальными цифрами артериального давления. Эффективность нитаргала в дозе 0,08 г в течение 5-ти суток в составе комплексной терапии при лечении ИБС была подтверждена увеличением продолжительности нагрузки велоэргометрической пробой по сравнению с исходной, увеличением показателя двойного произведения, увеличением показателя экономичности работы сердца. Нитаргал не оказывал клинически значимого инотропного, тонотропного, хронотропного, дромотропного, батмотропного и лизитропного эффектов.

Был проведен третий этап 2-й фазы проспективных, продленных, параллельных испытаний нитаргала с участием 61 пациента с ишемической болезнью сердца (стабильная стенокардия, функциональный класс II-III). Все пациенты случайным образом были разделены на 2 группы – опытную ($n=33$) и контрольную ($n=28$). Пациенты опытной группы принимали нитаргал в дозе по одной таблетке 40 мг дважды в день, контрольной – изосорбида динитрат, оба препарата принимали в течение 28 дней. Пациенты обеих групп также получали лекарственные средства группы β -адреноблокаторов и антагонистов кальциевых каналов. В ходе исследования была установлена безопасность длительного применения нитаргала в суточной дозе 80 мг в составе комбинированной терапии у больных ИБС, что подтверждалось: отсутствием выраженных симптомов (аллергические реакции, побочные проявления в виде головной боли, головокружения, покраснения лица и др.), которые можно было бы оценить как проявление токсических эффектов препарата; отсутствием достоверных изменений показателей содержания гемоглобина, гематокрита крови, СОЭ, количества тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов, активности печеночных ферментов в сыворотке крови, концентраций общего белка, мочевины, креатинина, билирубина, тромбинового времени, АЧТВ, уровня фибриногена, что свидетельствует об отсутствии негативного воздействия нитаргала на функциональное состояние внутренних органов, иммуносупрессивного действия на иммунокомпетентные клетки, влияния на углеводный, белковый, жировой и пигментный обмен; снижением артериального давления не более чем на 20% от исходного значения. Было показано, что нитаргал в суточной дозе 80 мг в составе комбинированной терапии у больных ИБС (стабильная стенокардия, ФК II-III) оказывал выраженные антиангинальный и антиишемический эффекты, подтвержденные: достоверным уменьшением частоты стенокардических приступов в неделю с $16,4 \pm 1,8$ до $7,2 \pm 3,1$ в конце лечения при положительной динамике по данному показателю, начиная с первой недели приема препарата; достоверным снижением величины систолического артериального давления;

достоверным увеличением по данным ВЭП длительности ~~выполнения~~ нагрузки (с $5,97 \pm 2,12$ до $7,8 \pm 3,5$ мин), мощности достигаемой максимальной нагрузки (с $342,9 \pm 90,0$ до $420,4 \pm 175,0$ кгм/мин) и объема выполняемой работы (с $1366,1 \pm 782,2$ до $2305,6 \pm 1916,2$ кгм). Таким образом, была показана сопоставимая терапевтическая эффективность исследуемого препарата Нитаргал (таблетки 40 мг) и изосорбида натрия в составе комбинированной терапии у пациентов со стабильной стенокардией (ФК II-III).

5.2 Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика нитаргала подробно не изучена.

5.3 Данные доклинической безопасности

В исследованиях на животных была продемонстрирована способность нитаргала при приеме больших доз значительно снижать артериальное давление, с последующим его увеличением выше исходного уровня. Нитаргал в малых дозах вызывает уменьшение показателей центральной гемодинамики без компенсаторного увеличения ЧСС. Также было выявлено дозозависимое увеличение АЧТВ в присутствии нитаргала, что свидетельствует о торможении факторов внутреннего пути свертывания крови.

Острая токсичность

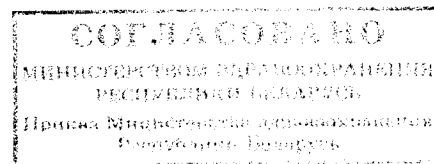
Среднелетальная доза (LD_{50}) нитаргала при однократном внутривенном введении мышам и крысам, а также среднелетальная доза при пероральном применении на порядок превышала величины аналогичной дозы для нитроглицерина и изосорбида динитрата. Что позволило отнести соединение к классу малотоксичных соединений.

Хроническая токсичность

В опытах по изучению хронической токсичности нитаргала в течение 90 дней, выполненные на собаках и белых лабораторных крысах, наблюдалось дозозависимое уменьшение концентрации креатинина, мочевины, общего белка, изменение в глобулиновых фракциях белка, увеличение концентрации МСМ, изменение коагуляционного статуса крови, что свидетельствует об интоксикации печени. При этом страдает, главным образом, синтетическая функция печени, что проявляется в снижении концентраций общего белка, β_1 -глобулинов, фибриногена, мочевины, креатинина, билирубина при одновременном увеличении содержания МСМ, обладающих токсическими свойствами, а также фракции α_1 -глобулинов. Эти изменения могут уменьшать онкотическое давление плазмы крови (косвенно на это указывали снижение гематокрита и увеличение СОЭ), что может быть причиной увеличения объемов тромбоцитов и эритроцитов. Данные проявления интоксикации были дозозависимы и преходящи при малых и средних дозах нитаргала. При дозе $8,29$ мг/кг и выше через 1 месяц после прекращения приема препарата не происходило полной нормализации показателей.

Иммуногенность

Результаты проведенных исследований по изучению иммуногенности свидетельствовали о том, что нитаргал не обладает иммунотоксическими свойствами. Нитаргал повышал содержание эозинофилов в крови у отдельных животных, незначительно усиливал метаболическую активность перитонеальных макрофагов при отсутствии стимулирующего эффекта в отношении поглотительной способности этих клеток, снижал показатели функциональной активности классического пути активации системы комплемента, не оказывал влияния на параметры антигенспецифического иммунного ответа. Нитаргал обладает относительно невысокой аллергенной и анафилактической способностью, однако в случае индивидуальной чувствительности может вызвать псевдоаллергические реакции.



Мутагенность

Нитаргал не обладает мутагенной активностью.

Репродуктивная токсичность

Изучение возможного эмбриотоксического действия нитаргала и влияния его на репродуктивную функцию не проводились.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Каждая таблетка содержит: *вспомогательные вещества*:

лактоза моногидрат – 150 мг;

повидон – 20 мг;

сахар белый – 6 мг;

кальция стеарат – 4 мг;

картофельный крахмал – до получения таблетки массой 400 мг.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года.

Препарат нельзя использовать по истечении срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном и невидимом для детей месте.

Хранить в оригинальной упаковке.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и гибкой упаковки в рулонах на основе алюминиевой фольги для лекарственных препаратов. Две контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Неиспользованный препарат или отходы следует уничтожать в соответствии с местными правилами по обращению с лекарственными средствами.

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com



8. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации: 26 июня 2014 г.

9. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА