

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nitroglycerin Macure 1 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml liuosta sisältää 1 mg glycerylitrinitraattia.

Yksi 50 ml:n injektiopullo sisältää 50 mg glycerylitrinitraattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 1 ml sisältää 51 mg glukoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Kirkas, väritön liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

pH-arvo on 3-4 ja osmolaliteetti on 270-310 mOsm/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Vaikea ja pitkittynyt iskeeminen rintakipu sydäninfarktin tai epästabiilin *angina pectoriksen* yhteydessä.
- Vasemman kammion vajaatoiminta ja keuhkokongestio sydäninfarktin yhteydessä.
- Avosydänkirurgiaan ja muihin kirurgisiin toimenpiteisiin liittyvät hypertensiiviset tilat.
- Hypertensiivinen kriisi, johon liittyy dekompensaatio-oireita.
- Kontrolloidun hypotension aikaansaaminen kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annostus on yksilöllinen ja määräytyy potilaan tarpeen mukaan. Kliinistä vastetta ja hemodynaamisia tekijöitä on seurattava.

Nitroglycerin Macure -infuusionsteen käyttö edellyttää sairaalamaisia olosuhteita sekä sydämen ja verenkierron jatkuvaan monitorointia. Potilaan tilan vakavuudesta ja kliinisestä kuvasta riippuen invasiiviset toimenpiteet voivat olla tarpeen potilaan hemodynaamisen tilanteen seurannassa tavallisesti käytettyjen seurantatutkimusten (oireet, verenpaine, pulssi, vuorokausivirtsa) lisäksi.

Normotensiivisten potilaiden systolinen verenpaine ei saisi laskea enempää kuin 10-15 mmHg, hypotensiolla ei enempää kuin 5 mmHg, eikä syketaajuus saisi kasvaa yli 5/min, ellei kliininen kuva korjaudu samalla selvästi.

Infusio laskimoon aloitetaan pienellä nopeudella 10-20 mikrog/min. Tipputusnopeutta voidaan suurentaa vasteen mukaan noin 10-20 mikrog/min 5-10 minuutin välein. Tehokas vaste saadaan yleensä, kun infusionopeus on 50-100 mikrog/min (3-6 mg/h).

Potilaat, joilla on vaikeita anginaoireita, tulee hoitaa glyseryylitrinitraattia annoksella 2-8 mg/h (33-133 mikrog/min). Maksimi-infusionopeus voi olla jopa 10 mg/h. Infusoitaessa jatkuvasti suurta annosta toleranssi kehittyy 8-24 tunnin kuluttua, ja annosta voidaan joutua suurentamaan.

Akuutissa vasemman kammion vajaatoiminnassa (keuhkoedeema) hoito voidaan verenpaineen saliessa aloittaa infusoimalla aluksi 1 mg kolmen minuutin kuluessa. Hoitoa jatketaan jatkuvana infuusiona 1-2 päivän ajan annoksella 2-8 mg/h.

Anestesian aikaisen kontrolloidun hypotension aikaansaamiseksi annostus on 2-10 mikrog/kg/min anestesian laadusta ja tavoitteena olevasta verenpaineearvosta riippuen. EKG:n ja invasiivisten verenpaineearvojen monitorointi on välttämätöntä.

Laskimoon annettavan glyseryylitrinitraatin annostusta on sovitettava halutun kliinisen vasteen saavuttamiseksi. Vaikeaa maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille annettavaan glyseryylitrinitraatin laskimonsisäiseen annostukseen voidaan joutua tekemään lisämuutoksia, ja nämä potilaat voivat tarvita tavanomaista tiiviimpää tarkkailua.

Iäkkääät potilaat

Ei ole tarpeen muuttaa annoksia iäkkäille potilaille.

Pediatriset potilaat

Valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Antotapa

Laskimoon.

Nitroglycerin Macure -infusioneste voidaan antaa joko laimennettuna tai laimentamattomana, ks. kohta 6.6.

Nitroglycerin Macure soveltuu annettavaksi polyteenistä (PE), polytetrafluoroeteenistä (PTFE) tai lasista valmistettuja infusiotarvikkeita käyttäen. Polyvinylkloridista (PVC) valmistettuja infusiomateriaaleja on kuitenkin välttävä, koska glyseryylitrinitraatti sitoutuu PVC:hen.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille nitroyhdisteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Akuutti verenkiertohäiriö (sokki, kollapsi)
- Kardiogeeni sokki (jos riittävä loppudistoliista painetta ei voida pitää yllä sopivin menetelmin)
- Vaikua hypotensio (systolinen verenpaine alle 90 mmHg)
- Vaikua hypovolemia
- Vaikua anemia
- Sydämen vajaatoiminta ahtauman, aorttalämpän tai hiippalämpän ahtauman, hypertrofis-obstruktivisen kardiomyopatian tai konstriktiivisen perikardiititin vuoksi
- Sydämen tamponaatio
- Kohonneeseen intrakranaaliseen paineeseen liittyvät tilat
- Nitraattioidon aikana ei saa käyttää fosfodiesterasini *tyypin 5 estäjiä (PDE5)* (esim. sildenaifiili, vardenafiili, tadalafilili), koska PDE5-estäjät saattavat lisätä glyseryylitrinitraatin vasodilatoivia vaikutuksia saaden aikaan vaikean hypotension (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoituset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Nitroglycerin Macure -valmistetta on käytettävä erityisen varoen lääkärin tarkassa valvonnassa, jos

potilaalla on:

- matala sydämen täytpaine (esim. akuutin sydäninfarktin yhteydessä syntyneessä vasemman kammon vajaatoiminnassa). Systolisen verenpaineen alentamista alle 90 mmHg on vältettävä.
- ortostaattinen häiriö

Toleranssin ja ristitoleranssin kehittymistä muille nitroyhdisteille on kuvattu.

Nitroglycerin Macure -valmistetta ei saa käyttää, jos potilas käyttää fosfodiesterasiin estäjiä (esim. sildenaafiili, vardenafiili, tadalafiili) sisältäviä valmisteita. Glyseryylitrinitraattivalmisteita käyttäville potilaille on kerrottava, että he eivät saa käyttää fosfodiesterasiin estäjiä (esim. sildenafilia, vardenafilia, tadalafilia) sisältäviä valmisteita (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Hypoksemia

Varovaisuus on tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla esiintyy valtimoveren vähähappisuutta vaikkean anemian (myös G6PD:n puutoksen aiheuttamat muodot) vuoksi, sillä näillä potilailla glyseryylitrinitraatin biotransformaatio on heikentynyt.

Varovaisuus on myös tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla esiintyy keuhkosairauden tai iskeemisen sydämen vajaatoiminnan vuoksi veren vähähappisuutta ja ventilaation/perfuusion epätasapaino.

Potilailla, joilla on *angina pectoris*, sydäninfarkti tai aivoiskemia, on usein myös poikkeamia pienissä ilmateissä (erityisesti alveolaarinen hypokseja).

Näissä olosuhteissa verisuonet keuhkoissa supistuvat, jotta perfusio siirtyy alveolaariselle hypoksian alueelta keuhkojen paremmin ventiloideille alueille (Euler-Liljestrandin mekanismi, ks. myös kohta 4.8). Koska glyseryylitrinitraatti on voimakas vasodilataattori, se voi estää tämän suojaavan verisuonten supistumisen ja täten lisätä perfusiota huonosti ventiloideille alueille. Tällöin ventilaation/perfuusion epätasapaino huononee edelleen ja valtimoveren hapen osapaine pienenee edelleen.

Methemoglobinemia

Glyseryylitrinitraatioidon jälkeen on ilmoitettu methemoglobinemiaa. Methemoglobinemiaa ei saa hoitaa metyleenisinellä, jos potilaalla on glukoosi-6-fosfaatin puutos tai methemoglobiini-redukttaasin puutos (ks. myös kohta 4.9).

Tämä liuos sisältää 51 mg glukoosimonohydraattia per millilitra. Tämä on otettava huomioon potilailla, joilla on diabetes.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muut verenpainetta alentavat lääkeet, kuten beetasalpaajat, kalsiumnestäjät, vasodilataattorit (esim. PDE5 estäjät, kuten sildenaafiili), ACE:n estäjät, diureetit, jne. ja/tai alkoholi voivat samanaikaisesti käytetynä voimistaa glyseryylitrinitraatin verenpainetta alentavaa vaikutusta. Neuroleptit ja trisykliset masennuslääkkeet voivat myös vaikuttaa samoin.

Nitroglycerin Macure -valmisteen verenpainetta alentava vaiketus lisääntyy, jos samanaikaisesti käytetään fosfodiesterasiin estäjiä, kuten sildenafilia, vardenafilia tai tadalafilia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Seurausena voi olla hengenvaarallisia sydämeen ja verisuunistoon liittyviä komplikaatioita. Äskettäin fosfodiesterasiin estäjiä (esim. sildenafilia, vardenafilia tai tadalafilia) käytäneitä potilaita ei saa hoitaa Nitroglycerin Macure -valmisteella.

Raportoidut tapaukset viittaavat siihen, että glyseryylitrinitraatin samanaikainen käyttö dihydroergotamiinin kanssa voi suurentaa dihydroergotamiinin pitoisuutta veressä ja lisätä sen vaikutusta. Tämä on erityisen tärkeää huomioida sepelvaltimotautipotilailla, sillä dihydroergotamiini estää glyseryylitrinitraatin vaikutuksen ja voi johtaa sepelvaltimoiden supistumiseen.

Samanaikainen glyseryylitrinitraatin anto asetyylalisyylihapon kanssa saattaa lisätä

glyseryylitrinitraatin verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (lukuun ottamatta pieniä annoksia asetyylisalisylihappoa antitromboottisena lääkkeenä) voivat heikentää terapeutista vastetta glyseryylitrinitraatille.

Saproteriini (tetrahydrobiopteriini, BH₄) on typpioksidisyntetaasin kofaktori. Varovaisuutta suositellaan aina kun saproteriiniä sisältävä lääkevalmistetta käytetään samanaikaisesti kaikkien sellaisten aineiden kanssa, jotka laajentavat verisuonia vaikuttamalla typpioksidin (NO) metabolismaan tai vaikutukseen. Tällaisia aineita ovat mm. perinteiset typpioksidin luovuttajat (esim. glyseryylitrinitraatti, isosorbidiidinitraatti, isosorbidi-5-mononitraatti ja muut).

Jos glyseryylitrinitraatti-infusioon kanssa annetaan samanaikaisesti laskimoon kudoksen plasminogeenista aktivaattoria (tPA-infusio), tPA:n puhdistuma plasmasta voi nopeutua maksan verenvirtauksen lisääntymisen vuoksi.

Hepariinin ja glyseryylitrinitraattiliuoksen käyttö voi aiheuttaa hepariinin vaikutuksen osittaisen häviämisen, kun molempia lääkeaineita annetaan samanaikaisesti laskimoon.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetyks

Hedelmällisyys

Rotilla ja kaniineilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa, joissa käytettiin eri antotapoja, ei ilmennyt mitään parittelua, hedelmällisyteen tai yleisiin lisääntymisparametreihin liittyviä vaikutuksia.

Tietoja glyseryylitrinitraatin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

Raskaus

Rotilla ja kaniineilla tehdyissä kehitystoksisuustutkimuksissa, joissa käytettiin eri antotapoja, ei ilmennyt mitään alkioihin, sikiöihin tai nuoriiin eläimiin kohdistuvia vaikutuksia edes emolle toksisilla annoksilla.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa, joissa käytettiin paikallisesti annettavaa glyseryylitrinitraattivoideutta rotille enintään annoksina 80 mg/kg/vrk ja kaniineille enintään annoksina 240 mg/kg/vrk, ei ilmennyt glyseryylitrinitraatista aiheutuvia haitallisia vaikutuksia sikiöön. Raskaana olevilla naisilla ei ole kuitenkaan tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia.

Koska eläimillä tehdyt tutkimukset eivät aina ennusta vastetta ihmislle, glyseryylitrinitraattia saa käyttää raskauden aikana vain, jos se on selvästi vältämätöntä ja vain lääkärin ohjauksessa ja jatkuvassa valvonnassa.

Imetyks

Saatavilla olevat tiedot ovat puutteellisia eivätkä ole vakuuttavia, jotta voitaisiin arvioida lääkkeen imetyksen aikaisesta käytöstä lapselle aiheutuva vaara. Saatavilla olevien tietojen mukaan nitraatit erittyvät rintamaitoon ja voivat aiheuttaa methemoglobinemiaa pikkulapsille. Ihmisen rintamaitoon erittyvä glyseryylitrinitraattimäärä ei ole selvitetty. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois.

On päättävä, lopetetaanko imetys vai pidättääydtyäänkö Nitroglycerin Macure -hoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Glyceryylitrinitraatti voi vaikuttaa potilaan reaktiokykyyn siinä määrin, että ajokyky tai koneidenkäyttökyky heikkenee. Alkoholin samanaikainen käyttö voimistaa tätä vaikutusta.

4.8 Haittavaikutukset

Glycerylitrinitraatin käytön aikana havaitut haittavaikutukset:

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiiintyvyyden arviointiin)
Psyykkiset häiriöt				levottomuus		
Hermosto	päänsärky	heitehuimauks (myös posturaalinen), uneliaisuus		pyörtyminen		
Silmät				näköhäiriöti		
Sydän		sydämen tiheälöntisyys	rasitusrintakipuoiden lisääntyminen			sydämentykytys
Verisuonisto		ortostaattinen hypotensio	verenkierrotkollapsi (tähän liittyy joskus bradyarytmiaa ja pyörymistä)			hypotensio, punoitus
Ruoansulatuselimi	stö		pahoinvointi, oksentelu		närästys	
Iho ja ihonalainen kudos			allergiset ihoreaktiot (esim. ihottuma)			eksfoliatiivinen dermatiitti, yleistynyt ihottuma
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		astenia				
Tutkimukset						sydämen sykkeen nopeutuminen

Orgaanisten nitraattien käytön yhteydessä on raportoitu vakavia epänormaalim matalaan verenpaineeseen liittyviä vasteita, kuten pahoinvointia, oksentelua, kalpeutta ja liiallista hikoilua.

Glycerylitrinitraattioidon aikana voi esiintyä ohimenevää hypoksemiaa, koska verenvirtauksessa voi tapahtua suhteellista uudelleenjakautumista niillä alueilla, joissa keuhkorakkulatuuletus on heikentynt. Tämä voi etenkin sepelvaltimotautipotilailla johtaa sydänlihaksen hypoksemiaan.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisten hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Tervydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

4.9 Yliannostus

Eläimistä saatu kokemus

Rotilla havaittiin huomattavaa kuolleisuutta (LD_{50}) laskimonsisäisellä kerta-annoksella 23,2 mg/kg ja hiirillä laskimonsisäisellä kerta-annoksella 10,6 mg/kg.

Rotilla havaittiin huomattavaa kuolleisuutta (LD_{50}) ihan alle annetulla kerta-annoksella 94 mg/kg ja hiirillä ihan alle annetulla kerta-annoksella 110 mg/kg.

Kokemus ihmisellä

Oireet

- verenpaineen lasku alle 90 mmHg
- kalpeus
- hikoilu
- heikko pulssi
- refleksitakykardia
- kollapsi
- pyörtyminen
- posturaalinen huimaus
- päänsärky
- astenia
- heitehuimaus
- pahoinvoindi
- oksentelu
- ripuli

Methemoglobinemiaa on raportoitu muita orgaanisia nitraatteja saavilla potilailla.

Glycerylitrinitraatin biotransformaation aikana vapautuu nitriitti-ioneja, jotka voivat aiheuttaa methemoglobinemiaa ja syanoosia. Näitä seuraa takypnea, ahdistuneisuus, tajunnan menetys ja sydänpysähdyks. Ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että glycerylitrinitraatin yliannostus aiheuttaa tämän haittavaikutuksen.

Hyvin suuria annoksia käytettäessä kallonsisäinen paine voi kohota. Tämä voi aiheuttaa aivoihin liittyviä oireita.

Yleiset hoitotoimenpiteet

- Lopeta lääkkeen anto
- Yleiset toimenpiteet, jos potilaalle ilmaantuu nitraatin käyttöön liittyvä hypotensiota:
 - potilas on asetettava makuuasentoon pää alas ja jalat ylös kohotettuna. Tarvittaessa potilaalle laitetaan tukisiteet jalkoihin.
 - lisähapen anto
 - plasmatilavuuden lisääminen (nestehoito laskimoon)
 - spesifinen sokin hoito (potilas lähetettävä tehohoito yksikköön).

Erityiset hoitotoimenpiteet

- verenpaineen nostaminen, jos verenpaine on hyvin matala
- lisälääkitys vasokonstriktorilla, esim. noradrenaliinihydrokloridilla
- methemoglobinemian hoito
 - valitun methemoglobiinin pelkistävän aineen käyttö (C-vitamiini, metyleenisini tai toluidiinisini)
 - hapen anto (jos tarpeen)

- tekohengityksen aloittaminen
 - hemodialyysi (jos tarpeen)
- Methemoglobinemiaa ei saa hoitaa metyleenesisellä, jos potilaalla on glukoosi-6-fosfaatin puutos tai methemoglobiini-redukttaasin puutos (ks. myös kohta 4.4). Silloin kun tämä hoito on vasta-aiheinen tai tehoton, suositellaan verenvaihtoa ja/tai punasolutiivistesiirota.
- elvytystoimenpiteet.
Jos potilaalle ilmaantuu hengitys- tai sydänpysähdykkeen viittaavia merkkejä, aloita elvytystoimenpiteet välittömästi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttiin ryhmä: Orgaaniset nitraatit, ATC-koodi: C01DA02.

Glycerylitrinitraatilla on suora verisuonten sileää lihasta relaksoiva vaikutus, mikä johtaa verisuonten dilataatioon. Hoitoannoksilla vaikutus on merkittävämpi postkapillaarisissa kapasitanssisuonissa kuin resistanssisuonissa. Sepelvaltimoissa glycerylitrinitraatin vasodilatoiva vaikutus kohdistuu ensisijaisesti suuriin epikardiaalisin suoniin, kun taas vaikutus pieniin resistanssisuoniin on vähäinen. Tämä estää steal-oireyhtymän kehittymisen. Vasodilataatio aiheuttaa laskimokapasiteetin kasvun ("pooling"). Tämän seurauksena laskimopaluu sydämeen ("esikuormitus") vähenee ja kammiotilavuudet pienenevät ja täytöspaineet alenevat. Kammon pienentynyt läpimitta ja vähentynyt seinämän kuormitus vähentää sydänlihaksen energiankulutusta ja hapentarvetta. Kammonsäisen paineen lasku helpottaa sydämen seinämän subendokardiaalista verenkiertoa parantaen näin sydämen seinämän supistuskykyä ja iskutilavuutta.

Valtimoiden dilataatio alentaa sekä systeemistä ("jälkikuormitus") että keuhkoverenkiuron painetta.

Glycerylitrinitraatti relaksoi myös bronkiolien, ruoansulatuskanavan, virtsanjohtimien, sappirakon, sappitiehyiden, ruokatorven sekä ohut- ja paksusuolen sileää lihasta ja sulkijoita.

Molekyylitasolla nitraateista muodostuu vaikutuspaikkaan reaktiivista typpioksidia (NO). Tämä typpioksi on identtinen endogeenisen vasodilaattorin EDRF:n ("endothelium derived relaxing factor") kanssa. NO aktivoi guanylaattisyklaasientsyyymiä muodostamaan syklistä GMP:tä, joka välittää nitraattien aikaansaaman sileän lihaksen relaksation.

Nitroglycerin Macure -valmisteen käytön aikana voi kehittyä toleranssi rintakipua lievittävälle ja anti-iskeemiselle vaikuttukselle. Toleranssi kehittyy yleensä valmisten jatkuvan käytön seurauksena, ja suuret nitraattiannokset aiheuttavat toleranssin nopeammin kuin pienet. Toleranssia ei kehity kaikille potilaille.

5.2 Farmakokinetiikka

Yleiskuvaus

Infuusion vaikutus alkaa 1-2 minuutin kuluttua. Glycerylitrinitraatin jakaantumistilavuus on noin 2,1-4,5 l/kg. 60 % lääkeaineesta on sitoutuneena plasman proteiineihin. Sen puoliintumisaika on 2-3 minuuttia.

Glycerylitrinitraatti metaboloituu pääasiallisesti maksassa glutationista riippuvaisen orgaanisten nitraattien redukttaasin kautta. Lisäksi osa lääkeaineesta metaboloituu plasmassa spontaanin hydrolyysin ja epäorgaanisen hajoamisen kautta. Metaboliatuotteena syntyy vesiliukoisempia, osaksi tai täysin denitratoituneita metaboliitteja, jotka voivat vielä metaboloitua glukuronideiksi. Denitraatioreaktiossa muodostuu myös epäorgaanisia nitriittiejä. Glukuronidaation jälkeen tuoteteet erittyvät virtsaan ja sappeen. Enterohepaattista kiertoa ei esiinny. Koska maksan orgaanisten nitraattien metaboloointikapasiteetti on erittäin suuri, se ratkaisee nitraattien pitoisuuden plasmassa ja vaikutuksen keston.

Glycerylitrinitraatin farmakokinetiikka on monimuotoista ja potilaiden välillä esiintyy huomattavaa vaihtelua. Vaihtelua aiheuttavat mm. suuri jakaantumistilavuus, pitoisuus verisuonten seinämässä, suuret erot valtimo- ja laskimopitoisuksien välillä, plasmassa tapahtuva hydrolyysi ja aaltomaiset vakaan tilan pitoisuudet plasmassa. 1-3 minuutin puoliintumisaika kuvaan lähinnä alfa-jakaantumisvaihetta ja plasmassa tapahtuvan hydrolyysin osuutta, koska vakaan tilan pitoisuksia tai eliminaatiovaihetta on vaikea seurata.

Ominaisuudet potilailla

Noin 1 % glycerylitrinitraatin kokonaismääärästä potilaassa on määritettäväissä plasmasta. Tämä, samoin kuin ongelmat vakaan tilan pitoisuksien mittaamisessa, vaikeuttaa pitoisuus-vaikeutussuhteenvaihtelua.

Vanhukset ovat tavallista herkempiä hypotensiiviselle vaikutukselle erityisesti, jos heillä esiintyy ortostaattista huimausta tai karotisvaltimoiden ahtaumia.

Pitkittynyt hypotensio infuusion aikana voi aiheuttaa iskemiaa elimissä, joissa on verisuoniahtaumia. Potilaat, joilla on matala kiilapaine, voivat olla erityisen herkkiä hypotensiiviselle vaikutukselle.

5.3 Prekliniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

RTECSin* mukaan glycerylitrinitraatin LD₅₀-arvot kerta-annoksen jälkeen ovat seuraavat:

Eläinlaji	Antoreitti	LD ₅₀ (mg/kg)
Hiiri	i.v.	10,6
Rotta	i.v.	23,2
Kaniini	i.v.	45
Koira	i.v.	19
Hiiri	s.c.	110,0
Rotta	s.c.	94,0

*Registry of Toxic Effects of Chemical Substances

Toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus

13 viikon toksisuustutkimuksissa seuraavilla eläinlajeilla ei ilmennyt toksisia vaikutuksia annettaessa erilaisia annoksia suun kautta:

Hiiri	enintään 561 mg/kg/vrk
Rotta	enintään 230 mg/kg/vrk
Koira	enintään 5 mg/kg/vrk

Koirilla, joille annettiin suun kautta 1, 5 ja 25 mg/kg 12 kuukauden ajan, esiintyi ajoittain methemoglobinemiaa, jota nähdään yleisesti orgaanisia nitraatteja käytettäessä. Mitään toksisia vaikutuksia ei ilmennyt kahden viikon laskimonsisäisessä annossa, jossa vuorokausiannos rotille oli 5 mg/kg ja koirille 3 mg/kg. Rottaryhmässä, jonka vuorokausiannos oli 10 mg/kg, ilmeni kaksi selittämätöntä kuolemaa.

26 viikon tutkimuksessa, jossa uroskaniinien iholle annosteltiin päivittäin 10prosenttista glycerylitrinitraattia, ei havaittu mitään toksisia vaikutuksia, kun annos iholle oli 15 mg/kg/vrk ja systeemisesti 60 mg/kg/vrk.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Rotilla ja kaniineilla tehtiin lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevia tutkimuksia käyttäen eri antoreittejä (laskimonsisäinen, intraperitonealinen, transdermaalinen). Näissä tutkimuksissa, jotka käsitteivät hedelmällisyyttä, lisääntymiskykyä, sikiötoksisuutta sekä peri- ja postnataalista kehitystä koskevia kokeita, ei ilmennyt mitään vaikutuksia alkioihin, sikiöihin eikä nuoriin eläimiin edes emolle

toksisilla annoksilla (5-20 mg/kg). Erityisesti glycerylitrinitraatin teratogenisistä ominaisuuksista ei ilmennyt merkkejä.

Teratologiatutkimuksissa, joissa glycerylitrinitraattivoidesta annosteltiin paikallisesti enintään annoksina 80 mg/kg/vrk rotille ja 240 mg/kg/vrk kaniineille, ei ilmennyt toksisia vaikutuksia emoille eikä sikiöille millään testatuista annoksista. Glycerylitrinitraattia sisältävillä laastareilla ei ole tehty teratologisia eläintutkimuksia.

Mutageenisuus

Glycerylitrinitraatin mutageenisää vaikutuksia ei ole laajasti tutkittu. *S. typhimurium* geenimutaatiotestin (Amesin testin) tulos oli negatiivinen.

Karsinogeenisuus

Glycerylitrinitraatilla ei ole tehty tämän hetkistä huipputasoa edustavia karsinogeenisuustutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Glukoosimonohydraatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Kloorivetyhappo (pH:n säätö)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Polyvinyylikloridista (PVC) valmistettuja infuusiomateriaaleja on vältettävä, koska glycerylitrinitraatti sitoutuu PVC:hen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Pakkauksen ensimmäisen avaamisen ja valmisten laimentamisen jälkeen valmisten käytönaikaisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 5 °C:n ja 25 °C:n lämpötilassa. Mikrobiologiseelta kannalta valmiste tulee käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytsaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisten säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakauskoot

Värittömästä lasista valmistettu injektiopullo, jossa on bromobutyylkumitulppa ja alumiinikorkki, jossa on polypropeenilevy.

Pakauskoot: 1 x 50 ml ja 10 x 50 ml.

Kaikkia pakauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsitteleyohjeet

Infusioneste on steriliä, mutta sen valmistuksessa ei ole käytetty säilytsaineita. Avatusta pullossa ei

saa ottaa lääkeainetta useita kertoja. Nitroglycerin Macure -infusionestettä on käsiteltävä aseptisesti pullon avaamisen jälkeen.

Lääkevalmiste on tarkistettava silmämäärisesti ennen käyttöä. Vain kirkas, hiukkasia sisältämätön liuos on käytökelpoinen.

Lääkevalmiste on käytettävä välittömästi avaamisen jälkeen. Jäljelle jänyt valmiste on hävitettävä.

Nitroglycerin Macure -infusioneste voidaan sekoittaa fysiologiseen keittosuolaliuokseen, 5-30-prosenttiseen glukoosiliuokseen tai Ringerin laktaattiin.

Yleensä suositellaan käytettäväksi infusioliuosta, jossa glycerylitrinitraatin pitoisuus on 100 mikrog/ml. Tämä valmistetaan poistamalla 500 ml:n infuusiopullosta 50 ml nestettä ja lisäämällä yksi pullollinen (50 ml) Nitroglycerin Macure -valmistetta. Väkevämpiäkin liuoksia voidaan käyttää, mutta pitoisuutta 133 mikrog/ml ei suositella ylitettäväksi.

Nitroglycerin Macure soveltuu annettavaksi polyeteenistä (PE), polytetrafluoroeteenistä (PTFE) tai lasista valmistettuja infuusiotarvikkeita käyttäen. Ks. myös kohdat 4.2 ja 6.2.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

MACURE HEALTHCARE LTD.

62 Arclight Building

Triq l-Gharbiel

Is-Swieqi, SWQ 3251

Malta

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

41170

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.12.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nitroglycerin Macure 1 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 1 mg glyceryltrinitrat.

En injektionsflaska med 50 ml lösning innehåller 50 mg glyceryltrinitrat.

Hjälämne(n) med känd effekt: 1 ml innehåller 51 mg glukosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning utan synliga partiklar.

Lösningens pH ligger mellan 3 och 4 och dess osmolalitet ligger mellan 270 och 310 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Svår och långvarig ischemisk bröstmärta i samband med hjärtinfarkt eller instabil *angina pectoris*.
- Vänsterkammarsvikt och lungstas i samband med hjärtinfarkt.
- Hypertensiva tillstånd i samband med öppen hjärtkirurgi och andra kirurgiska ingrepp.
- Hypertensiv kris, som är förknippad med dekompensationssymtom.
- Åstadkomma kontrollerad hypotension i samband med kirurgiska ingrepp.

4.2 Dosing och administreringssätt

Dosing

Doseringen är individuell och bestäms enligt patientens behov. Det kliniska svaret och hemodynamiska faktorer ska följas.

Användning av Nitroglycerin Macure förutsätter sjukhusliknande förhållanden samt kontinuerlig monitorering av hjärtat och blodcirkulationen. Beroende på hur allvarligt patientens tillstånd är och den kliniska bilden kan invasiva åtgärder vara nödvändiga för kontroll av patientens hemodynamiska tillstånd utöver de undersökningar som vanligtvis används vid monitorering (symtom, blodtryck, puls, dygnsurin).

Hos normotensiva patienter bör det systoliska blodtrycket inte sjunka mer än 10-15 mmHg, vid hypotension inte mer än 5 mmHg, och pulsfrekvensen får inte öka över 5/min, om den kliniska bilden inte klart förbättras samtidigt.

Intravenös infusion inleds med låg hastighet på 10-20 mikrog/min. Infusionshastigheten kan ökas enligt terapisvaret med cirka 10-20 mikrog/min med 5-10 minuters mellanrum. Effektivt svar fås vanligtvis, då infusionshastigheten är 50-100 mikrog/min (3-6 mg/h).

Patienter som har svåra angina pectoris-symtom ska behandlas med glyceryltrinitratdoser på 2-8 mg/h (33-133 mikrog/min). Den maximala infusionshastigheten kan vara upp till 10 mg/h. Vid kontinuerlig infusion med hög dos utvecklas tolerans efter 8-24 timmar, och därför kan dosen behöva ökas.

Vid akut vänsterkammarsvikt (lungödem) kan behandlingen om blodtrycket tillåter inledas med infusion av 1 mg inom tre minuter. Behandlingen fortsätter med kontinuerlig infusion i 1-2 dagar med dosen 2-8 mg/h.

För kontrollerad hypotension under anestesi är dosen 2-10 mikrog/kg/min beroende på anestesins karaktär och det målsatta blodtrycksvärdet. Monitorering av EKG och invasiva blodtrycksvärden är nödvändig.

Dosen för intravenöst tillfört glyceryltrinitrat ska anpassas enligt det önskade kliniska svaret. Hos patienter med svår lever- eller njursvikt kan det vid intravenös tillförsel av glyceryltrinitrat krävas ytterligare ändringar, och dessa patienter kan behöva tätare kontroller än normalt.

Äldre patienter

Det är inte nödvändigt att ändra på dosen för äldre patienter.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av läkemedlet hos barn har ännu inte fastställts.

Administreringssätt

Intravenös användning.

Nitroglycerin Macure kan administreras antingen outspädd eller utspädd, se avsnitt 6.6.

Nitroglycerin Macure är lämpligt att administreras via infusionsapparatur av polyeten (PE), polytetrafluoroeten (PTFE) eller av glas. Infusionsmaterial som tillverkats av polyvinylklorid (PVC) ska dock undvikas eftersom glyceryltrinitrat binder till PVC.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra nitroforeningar eller mot något hjälpmäne som anges i avsnitt 6.1
- Akut cirkulationssvikt (chock, kollaps)
- Kardiogen chock (om tillräckligt högt slutdiastoliskt tryck inte kan upprätthållas med lämpliga metoder)
- Svår hypotension (systoliskt blodtryck < 90 mmHg)
- Svår hypovolemi
- Svår anemi
- Hjärtsvikt orsakad av förträngning, aorta- eller mitralisstenos, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati eller konstriktiv perikardit
- Hjärttamponad
- Tillstånd med förhöjt intrakraniellt tryck.
- Under behandling med nitrater får inte fosfodiesteras typ 5-hämmare (PDE5), (t.ex. sildenafil, vardenafil, tadalafil) användas, eftersom PDE5-hämmare kan förstärka glyceryltrinitratets vasodilaterande effekt och orsaka allvarlig hypotension (se avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Nitroglycerin Macure ska användas med särskild försiktighet under noggrann övervakning av läkare om patienten har:

- lågt fyllnadstryck i hjärtat (t.ex. vid vänsterkammarsvikt som uppkommer i samband med akut

hjärtinfarkt). Sänkning av det systoliska blodtrycket under 90 mmHg ska undvikas.

- ortostatisk störning.

Utveckling av tolerans och korstolerans för andra nitroföreningar har beskrivits.

Nitroglycerin Macure får inte användas, om patienten använder produkter som innehåller fosfodiesterashämmare (t.ex. sildenafil, vardenafil och tadalafil). Patienter som använder läkemedel som innehåller glyceryltrinitrat ska informeras om att de inte får använda fosfodiesterashämmare (t.ex. sildenafil, vardenafil, tadalafil) (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Hypoxemi

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter som lider av hypoxemi orsakad av svår anemi (inklusive hypoxemi orsakad av G6PD-brist), eftersom deras biotransformation av glyceryltrinitrat är försvagad.

Försiktighet ska också iakttas vid behandling av patienter med hypoxemi och obalans i ventilation/perfusion orsakad av en lungsjukdom eller ischemisk funktionsnedsättning i hjärtat.

Patienter med *angina pectoris*, hjärtinfarkt eller hjärnischemi har ofta också förändringar i små luftvägar (särskilt alveolär hypoxi).

Under dessa omständigheter uppstår vasokonstriktion i lungan för att förskjuta perfusionen från områden med alveolär hypoxi till bättre ventilerade områden i lungorna (Euler-Liljestrand-mekanismen, se även avsnitt 4.8). Eftersom glyceryltrinitrat är en kraftig vasodilatator, kan det förhindra denna skyddande vasokonstriktion och därmed öka perfusionen i lungområden med dålig ventilation, vilket försämrar ventilation-/perfusionsobalansen och minskar syrets partialtryck i artärerna ytterligare.

Methemoglobinemi

Methemoglobinemi har rapporterats efter behandling med glyceryltrinitrat. Methemoglobinemi får inte behandlas med metylenblått, om patienten har glukos-6-fosfatbrist eller methemoglobinreduktasbrist (se även avsnitt 4.9).

Denna lösning innehåller 51 mg glukosmonohydrat per ml. Detta bör beaktas av patienter med diabetes mellitus.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra blodtryckssänkande läkemedel, såsom betablockerare, kalciumantagonister, vasodilatatorer (t.ex. PDE5-hämmare såsom sildenafil), ACE-hämmare, diuretika, osv. och/eller alkohol kan vid samtidig användning öka den hypotensiva effekten av glyceryltrinitrat. Antipsykotika och tricykliska antidepressiva läkemedel kan ha liknande effekt.

Samtidig användning av fosfodiesterashämmare, såsom sildenafil, vardenafil och tadalafil, ökar den hypotensiva effekten av Nitroglycerin Macure (se avsnitt 4.3 och 4.4). Detta kan leda till livsfarliga komplikationer i hjärta och blodkärl. Patienter som nyligen har använt fosfodiesterashämmare (t.ex. sildenafil, vardenafil och tadalafil) får inte behandlas med Nitroglycerin Macure.

Rapporterade fall tyder på att samtidig användning av glyceryltrinitrat och dihydroergotamin kan öka koncentrationen av dihydroergotamin i blodet och öka dess effekt. Detta kräver särskild uppmärksamhet hos patienter med kranskärlssjukdom, eftersom dihydroergotamin motverkar effekten av glyceryltrinitrat och kan leda till kranskärlssammandragning.

Samtidig användning av glyceryltrinitrat och acetylsalicylsyra kan förstärka den blodtryckssänkande effekten av glyceryltrinitrat.

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (förutom små doser acetylsalicylsyra som antitrombotisk

medicin) kan minska det terapeutiska svaret på glyceryltrinitrat.

Sapropterin (tetrahydrobiopterin, BH₄) är en kofaktor till kväveoxidsyntetas. Det rekommenderas att försiktighet alltid iakttas vid användning av läkemedel som innehåller sapropterin tillsammans med vasodilaterande preparat som påverkar metabolismen eller funktionen av kväveoxid (NO). Till dessa hör klassiska kväveoxiddonatorer (t.ex. glyceryltrinitrat, isosorbiddinitrat, isosorbit-5-mononitrat och andra motsvarande preparat).

Om man tillsammans med glyceryltrinitrat-infusionen ger vävnadsplasminogenaktivator (tPA-infusion) intravenöst, kan plasmaclearance för tPA öka p.g.a ökad blodcirkulation i levern.

Samtidig användning av heparin och glyceryltrinitrat-lösning intravenöst kan orsaka att heparineffekten delvis försvinner.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

I reproduktionsstudier på råtta och kanin, där olika administreringssätt användes, framkom inga effekter på parning, fertilitet eller allmänna reproduktionsparametrar.

Det finns inga uppgifter om effekten av glyceryltrinitrat på fertiliteten hos mänskliga.

Graviditet

I reproduktionsstudier på råtta och kanin, där olika administreringssätt användes, framkom inga effekter på embryo, foster eller unga djur ens vid toxiska doser till honan.

I reproduktionsstudier där man använder glyceryltrinitratsalva för lokal administrering på råtta i doser på högst 80 mg/kg/dygn och till kanin i doser på högst 240 mg/kg/dygn, framkom inga skadliga effekter av glyceryltrinitrat på foster. Det finns dock inte tillräckliga och välkontrollerade studier av glyceryltrinitrat hos gravida kvinnor.

Eftersom studier på djur inte alltid förutspår terapisvar hos mänskan, får glyceryltrinitrat användas under graviditet endast om det är absolut nödvändigt och endast under handledning av läkare och kontinuerlig övervakning.

Amning

De uppgifter som finns tillgängliga är bristfälliga och är inte obestridliga, och därmed är det inte möjligt att bedöma den risk som barnet utsätts för vid användning av läkemedlet under amning. Enligt tillgängliga uppgifter utsöndras nitrater i bröstmjölk och kan orsaka methemoglobinemi hos småbarn. Mängden glyceryltrinitrat som utsöndras i bröstmjölk hos mänskliga har inte utretts. En risk för det ammande spädbarnet kan inte uteslutas.

Man måste fatta ett beslut om att avsluta antingen amningen eller behandlingen med Nitroglycerin Macure med hänsyn till nyttan av amningen för barnet och nyttan av behandlingen för modern.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Glyceryltrinitrat kan påverka patientens reaktionsförmåga till den grad, att förmågan att framföra fordon och använda maskiner försämras. Samtidig alkoholanvändning förstärker denna effekt.

4.8 Biverkningar

Biverkningar som har observerats vid användning av glyceryltrinitrat:

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 00$)	Ingen känd frekvens (kan inte)
-------------	-----------------------------------	---	--	---	--------------------------------------	-----------------------------------

					0)	beräknas från tillgängliga data)
Psykiska störningar				rastlöshet		
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk	svindel (även postural), sömnighet		svimning		
Ögon				synstörningar		
Hjärtsjukdomar		takykardi	<i>angina pectoris</i> ökade symtom			hjärtklappning
Vaskulära sjukdomar		ortostatisk hypotension	cirkulationskollaps (ibland förknippad med bradyarytmia och svimning)			hypotension, hudrodnad
Magtarmkanalen			illamående, kräkningar		halsbränna	
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad			allergiska hudreaktioner (t.ex. hudutslag)			exfoliativ dermatit, generaliserat hudutslag
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe		asteni				
Utredningar						Ökad hjärtfrekvens

I samband med användning av organiska nitrater har allvarliga reaktioner relaterade till onormalt lågt blodtryck rapporterats, såsom illamående, kräkningar, blekhet och överdriven svettning.

Under behandling med glyceryltrinitrat kan övergående hypoxemi förekomma, på grund av att en relativ omfördelning av blodcirculationen kan ske i de områden där ventilationen i lungalveolerna är nedsatt. Särskilt hos patienter med kranskärlssjukdom kan detta leda till hypoxemi i hjärtmuskeln.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nyttariskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdosering

Erfarenhet från djurförsök

Hos råtta observerades betydande dödlighet (LD_{50}) vid intravenösa engångsdoser på 23,2 mg/kg och hos mus vid intravenösa engångsdoser på 10,6 mg/kg.

Hos råtta observerades betydande dödlighet (LD_{50}) vid subkutana engångsdoser på 94 mg/kg och hos

mus vid subkutana engångsdoser på 110 mg/kg.

Erfarenhet hos människa

Symtom

- lågt blodtryck ≤ 90 mmHg
- blekhet
- svettning
- svag puls
- reflextakykardi
- kollaps
- svimning
- postural svindel
- huvudvärk
- asteni
- svindel
- illamående
- kräkningar
- diarré

Methemoglobinemi har rapporterats hos patienter som fått andra organiska nitrater. Under biotransformationen av glyceryltrinitrat frigörs nitritjoner, som kan orsaka methemoglobinemi och cyanos. Följderna är takyapné, ångest, medvetslöshet och hjärtstillestånd. Man kan inte utesluta möjligheten, att överdosering av glyceryltrinitrat orsakar denna biverkning.

Vid användning av mycket höga doser kan det intrakraniella trycket öka. Det här kan orsaka symptom relaterade till hjärnan.

Allmänna vårdåtgärder

- Sluta ge läkemedlet
- Allmänna åtgärder, vid eventuell hypotension hos patienten är
 - placera patienten i liggande ställning med huvudet neråt och benen upphöjda. Linda vid behov patientens ben med stödbandage.
 - ge tilläggssyre
 - öka plasmavolymen (intravenös vätsketerapi)
 - specifik chockbehandling (patienten skickas till en intensivvårdsenhet).

Särskilda vårdåtgärder

- höja blodtrycket om det är mycket lågt
 - läkemedelsbehandling med vasokonstriktorer, till exempel noradrenalinhydroklorid
 - behandla methemoglobinemi
 - använda ett methemoglobinreducerande ämne (C-vitamin, metylenblått eller toluidin)
 - syretillförsel (vid behov)
 - inleda respiratorbehandling
 - hemodialys (vid behov)
- Methemoglobinemi får inte behandlas med metylenblått om patienten har glukos-6-fosfatbrist eller methemoglobinreduktasbrist (se även avsnitt 4.4). När denna behandling är kontraindicerad eller saknar effekt rekommenderas blodbyte (utbytestransfusion) och/eller transfusion med erytrocytkoncentrat.
- återupplivningsåtgärder.
Om symptom som tyder på andnings- eller hjärtstillestånd uppkommer hos patienten, ska återupplivningsåtgärder vidtas omedelbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Organiska nitrater, ATC-kod: C01DA02.

Glyceryltrinitrat har en direkt relaxerande effekt på glatt muskulatur i blodkärlen, vilket orsakar dilatation i blodkärlen. Vid terapeutiska doser är effekten större i postkapillära kapacitanskärl än i resistanskärl. I kransarterna riktar sig glyceryltrinitratets vasodilaterande effekt främst till de stora epikardiella blodkärlen, medan effekten i de små resistanskärlen är liten. Detta förhindrar utveckling av steal-syndrom. Vasodilatationen medför ökad venkapacitet ("pooling"). Det leder till minskat venöst återflöde till hjärtat ("preload") och minskad kammarvolym samt sänkt fyllnadstryck. Minskad kammardiameter och minskad belastning på väggen minskar energiförbrukningen och syrebehovet i hjärtmuskeln. Sänkt intraventrikulärt tryck underlättar den subendokardiella blodcirkulationen i hjärtväggen och förbättrar därmed hjärtväggens kontraktilitet och slagvolym.

Artärdilatationen sänker både det systemiska trycket ("afterload") och trycket i lungkretsloppet.

Glyceryltrinitrat relaxerar även glatt muskelvävnad och slutarmuskler i bronkioler, magtarmkanalen, urinledare, gallblåsa, gallvägar, matstrupe samt tunn- och tjocktarmen.

På molekylnivå bildar nitrater på sina verkningsställen reaktiv kväveoxid (NO), som är identiskt med den endogena vasodilatatorn EDRF ("endothelium derived relaxing factor"). NO aktiverar enzymet guanylatcyklas till att bilda cyklistisk GMP, som förmedlar den muskelrelaxation som nitraterna åstadkommer.

Vid användning av Nitroglycerin Macure kan tolerans utvecklas mot den lindrande effekten av bröstmärter och den anti-ischemiska effekten. Tolerans utvecklas vanligtvis till följd av kontinuerlig användning av preparatet, och höga nitratdoser orsakar tolerans snabbare än låga doser. Tolerans utvecklas inte hos alla patienter.

5.2 Farmakinetiska egenskaper

Allmän beskrivning

Effekten av infusionen inträder efter 1-2 minuter. Volymdistributionen för glyceryltrinitrat är cirka 2,1-4,5 l/kg. 60 procent av läkemedlet är bundet till plasmaproteiner. Dess halveringstid är 2-3 minuter.

Glyceryltrinitrat metaboliseras i huvudsak i levern via glutationberoende organisk nitratreduktas. Dessutom metaboliseras en del av läkemedlet i plasma genom spontan hydrolys och oorganiskt sönderfall. Som metabolit uppkommer mer vattenlösliga, delvis eller fullständigt denitratiserade metaboliter, som ännu kan metaboliseras till glukuronider. Vid denitratiseringen bildas också oorganiska nitriter. Efter glukuronideringen utsöndras produkterna i urinen och gallan. Enterohepatisk cirkulation uppkommer inte. Eftersom leverns kapacitet att metabolisera organiska nitrater är mycket stor, avgör detta nitratkoncentrationen i plasma och effektens varaktighet.

Glyceryltrinitratets farmakinetiska egenskaper är polymorfa och variationerna mellan olika patienter är betydande. Variationen orsakas bland annat av hög volymdistribution, koncentration i kärväggarna, stora variationer mellan koncentrationerna i artärer och vener, hydrolys som sker i plasma och vågformiga koncentrationer i plasma under stabilt tillstånd. Halveringstiden på 1-3 minuter beskriver främst alfa-halveringsfasen och den hydrolys som sker i plasma, eftersom det är svårt att följa koncentrationerna under stabilt tillstånd eller elimineringfasen.

Egenskaper hos patienten

Cirka 1 procent av den totala mängden glyceryltrinitrat i patienten kan bestämmas i plasma. Detta, liksom problem med att mäta koncentrationerna under stabilt tillstånd, försvårar bestämningen av

förhållandet mellan koncentration och effekt.

Äldre är vanligtvis känsligare för hypotensiva effekter särskilt om de har ortostatisk svindel eller förträngningar i karotisarterna.

Långvarig hypotension under infusionen kan orsaka ischemi i organ med kärlförträngningar. Patienter som har lågt kilttryck kan vara särskilt känsliga för hypotensiva effekter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet

LD₅₀-värdena för glyceryltrinitrat är enligt RTECS*:

Djurart	Administreringväg	LD ₅₀ (mg/kg)
Mus	i.v.	10,6
Råtta	i.v.	23,2
Kanin	i.v.	45
Hund	i.v.	19
Mus	s.c.	110,0
Råtta	s.c.	94,0

*Registry of Toxic Effects of Chemical Substances

Toxisk effekt vid upprepad exponering

I 13 veckor långa toxicitetsstudier på följande djurarter observerades inga toxiska effekter vid administrering av olika doser oralt:

Mus	högst 561 mg/kg/dygn
Råtta	högst 230 mg/kg/dygn
Hund	högst 5 mg/kg/dygn

Hos hundar som fick 1, 5 och 25 mg/kg i 12 månaders tid, förekom tidvis methemoglobinemi, som ses allmänt vid användning av organiska nitrater. Inga toxiska effekter observerades vid intravenös administrering i två veckor, varvid dygnsdosen till råtta var 5 mg/kg och till hund 3 mg/kg. I den grupp av råttor vars dygnsdos var 10 mg/kg, uppkom två oförklarliga dödsfall.

I 26 veckor långa studier, varvid 10procentigt glyceryltrinitrat applicerades på huden på hankaniner dagligen, observerades inga toxiska effekter, då dosen på huden var 15 mg/kg/dygn och systemiskt 60 mg/kg/dygn.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet utfördes på råtta och kanin med olika administreringvägar (intravenös, intraperitoneal, transdermal). I dessa studier, som omfattade undersökningar av fertilitet, fortplantningsförmåga, fostertoxicitet samt peri- och postnatal utveckling, observerades inga effekter på embryo, foster eller unga djur ens vid toxiska doser till honan (5-20 mg/kg). Särskilt i undersökningar av glyceryltrinitratets teratogena egenskaper påvisades inga tecken.

I teratologistudier, där glyceryltrinitratsalva administrerades lokalt i doser om högst 80 mg/kg/dygn på råtta och 240 mg/kg/dygn på kanin, observerades inga toxiska effekter på honan eller fostret vid någon av de testade doserna. Teratologiska studier på djur har inte utförts med plåster som innehåller glyceryltrinitrat.

Mutagenicitet

Inga omfattande studier om mutagena effekter av glyceryltrinitrat har utförts. Resultatet av *S. typhimurium*genmutationstest (Ames test) var negativt.

Karcinogenicitet

Inga karcinogenicitetsstudier som motsvarar den aktuella toppnivån har utförts på glyceryltrinitrat.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpmänne

Glukosmonohydrat
Vatten för injektionsvätskor
Saltsyra (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

Infusionsmaterial som tillverkats av polyvinylchlorid (PVC) ska undvikas eftersom glyceryltrinitrat binder till PVC.

6.3 Hållbarhet

3 år

Efter öppnande och spädning har kemisk och fysikalisk hållbarhet under användning påvisats vara 24 timmar i temperaturer 5 °C och 25 °C. Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstiden och förvaringsförhållandena.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Ingå särskilda temperaturanvisningar. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskäntligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpacknings typ och inne håll

Ofärgad injektionsflaska av glas, tillsluten med bromobutylgummipropp med lock av aluminium med polypropenskiva.

Förpackningsstorlekar: 1 x 50 ml och 10 x 50 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Infusionsvätskan är steril men den saknar konserveringsämnen. Från en öppnad injektionsflaska får läkemedel inte tas flera gånger. Nitroglycerin Macure bör hanteras aseptiskt efter att injektionsflaskan öppnats.

Detta läkemedel bör inspekteras visuellt innan användning. Endast klar lösning utan partiklar ska användas.

När den har öppnats bör läkemedlet användas omedelbart. Eventuella läkemedelsrester ska kasseras.

Nitroglycerin Macure kan spädas i fysiologisk koksaltlösning, 5-30-procentig glukoslösning eller Ringerlösning.

I allmänhet rekommenderas användning av en infusionslösning, där koncentrationen av glyceryltrinitrat är 100 mikrogram/ml. Denna framställs genom att ta bort 50 ml vätska från en 500 ml infusionsflaska och tillsätta en injektionsflaska (50 ml) Nitroglycerin Macure. Glyceryltrinitrat-

lösningar med högre koncentration kan även användas, men det rekommenderas att koncentrationen 133 mikrog/ml inte överskrids.

Nitroglycerin Macure är lämpligt att administreras via infusionsapparatur av polyeten (PE), polytetrafluoroeten (PTFE) eller av glas. Se även avsnitt 4.2 och 6.2.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MACURE HEALTHCARE LTD.

62 Arclight Building

Triq l-Gharbiel

Is-Swieqi, SWQ 3251

Malta

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

41170

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: {DD månad ÅÅÅÅ}

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.12.2023