

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Perlinganit 1 mg/ml infuusioneste, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Infuusioneste sisältää glyseryyliitrinitraattia 1 mg/ml.

1 pullo sisältää 50 mg glyseryyliitrinitraattia 50 ml:ssa isotonista liuosta.

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Kirkas, väritön liuos.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

- Vaikea ja pitkittynyt iskeeminen rintakipu sydäninfarktin tai epästabiliin *angina pectoriksen* yhteydessä.
- Vasemman kammion vajaatoiminta ja keuhkokongestio sydäninfarktin yhteydessä.
- Avosydänkirurgiaan ja muihin kirurgisiin toimenpiteisiin liittyvät hypertensiiviset tilat.
- Hypertensiivinen kriisi, johon liittyy dekompenso-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.

Perlinganit-infusionesteen käyttö edellyttää sairaalamaisia olosuhteita sekä sydämen ja verenkierron jatkuvaa 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, hypotensiossa ei enempää kuin 5 mmHg, eikä syketaajuus saisi kasvaa yli 5/min, ellei kliininen kuva korjaudu samalla selvästi.

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

Potilaat, joilla on vaikeita anginaoireita, tulee hoitaa glyseryyliitrinitraattiannoksella 2–8 mg/h (33–

133 mikrog/min). Maksimi-infuusionopeus voi olla jopa 10 mg/h. Infusoidessa jatkuvasti suurta annosta toleranssi kehittyä 8–24 tunnin kuluttua, ja annosta voidaan joutua suurentamaan.

Akuutissa vasemman kammion vajaatoiminnassa (keuhkoedeema) hoito voidaan verenpaineen salliessa aloittaa infusoimalla aluksi 1 mg kolmen minuutin kuluessa. Hoitoa jatketaan jatkuvana infusiona 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 verenpaineesta riippuen. EKG:n ja invasiivisten verenpaine- arvojen monitorointi on välttämätöntä.

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

#### *Iäkkäät potilaat*

Ei ole tarpeen muuttaa annoksia iäkkäille potilaille.

#### *Pediatriset potilaat*

Valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

#### Antotapa

Laskimoon.

Perlinganit-infuusioneste voidaan antaa joko laimennettuna tai laimentamattomana, ks. kohta 6.6.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille nitroyhdisteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Akuutti verenkiertohäiriö (sokki, kollapsi)
- Kardiogeeninen sokki (jos riittävää loppudistalista painetta ei voida pitää yllä sopivien menetelmin)
- Vaikea hypotensio (systolinen verenpaine alle 90 mmHg)
- Vaikea hypovolemia
- Vaikea anemia
- sydämen vajaatoiminta ahtauman, aorttaläpän tai hiippaläpän ahtauman, hypertrofis-obstruktiivisen kardiomyopatian tai konstriktiivisen perikardiitin vuoksi
- Sydämen tamponaatio
- Kohonneeseen intrakraniaaliseen paineeseen liittyvät tilat
- Nitraattihoidon aikana ei saa käyttää fosfodiesteriäsiin *tyyppi 5 estäjiä (PDE5)* (esim. sildenafili, vardenafiili, tadalafili), koska PDE5-estäjät saattavat lisätä glyseryyliitrinitraatin vasodilatoivia vaikutuksia saaden aikaan vaikean hypotension (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Perlinganit-valmistetta on käytettävä erityisen varoen lääkärin tarkassa valvonnassa, jos potilaalla on:

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

Toleranssin ja ristitoleranssin kehittymistä muille nitroyhdisteille on kuvattu.

Perlinganit-valmistetta ei saa käyttää, jos potilas käyttää fosfodiesteriäsiin estäjiä (esim. sildenafili,

vardenafiili, tadalafiili) sisältäviä valmisteita. Glyseryyliitrinitraattivalmisteita käyttäville potilaille on kerrottava, että he eivät saa käyttää fosfodiesteriäin estäjiä (esim. sildenafilia, vardenafilia, tadalafiilia) sisältäviä valmisteita (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

#### Hypoksemia

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

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

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

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

#### Methemoglobinemia

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

Perlinganit soveltuu annettavaksi polyeteenistä (PE), polytetrafluoroeteenistä (PTFE) tai lasista valmistettuja infuusiotarvikkeita käyttäen. Glyseryyliitrinitraatti sitoutuu polyvinyylikloridista (PVC) valmistettuihin infuusiotarvikkeisiin. Jos näitä materiaaleja käytetään, tämä on huomioitava annoksen lisäyksenä potilaan tarpeen mukaan.

Potilaiden, joilla on harvinainen glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä. Liuos sisältää glukoosia. Tämä tulee ottaa huomioon potilailla, joilla on diabetes.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Muut verenpainetta alentavat lääkkeet, kuten beetasalpaajat, kalsiuminestäjät, vasodilataattorit (esim. PDE5 estäjät, kuten sildenafili), ACE:n estäjät, diureetit, jne. ja/tai alkoholi voivat samanaikaisesti käytettynä voimistaa glyseryyliitrinitraatin verenpainetta alentavaa vaikutusta. Neuroleptit ja trisykliset masennuslääkkeet voivat myös vaikuttaa samoin.

Perlinganit-valmisteen verenpainetta alentava vaikutus lisääntyy, jos samanaikaisesti käytetään fosfodiesteriäin estäjiä, kuten sildenafilia, vardenafilia tai tadalafiilia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Seurauksena voi olla hengenvaarallisia sydän- ja verisuonikomplikaatioita. Äskettäin fosfodiesteriäin estäjiä (esim. sildenafilia, vardenafilia tai tadalafiilia) käyttäneitä potilaita ei saa hoitaa Perlinganit-valmisteella.

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

Samanaikainen glyseryyliitrinitraatin anto asetyylisalisyylihapon kanssa saattaa lisätä glyseryyliitrinitraatin verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Tulehduskipulääkkeet (lukuun ottamatta pieniannoksista asetyylisalisyylihappoa antitromboottina)

voivat heikentää glyseryyliitrintraatin hoitovastetta.

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

Jos glyseryyliitrintraatti-infuusion kanssa annetaan samanaikaisesti laskimoon kudoksen plasminogeenistä aktivaattoria (tPA-infuusio), tPA:n puhdistuma plasmasta voi nopeutua maksan verenvirtauksen lisääntymisen vuoksi.

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

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Hedelmällisyys

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

Tietoja glyseryyliitrintraatin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

##### Raskaus

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

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

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

##### Imetys

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 erittyvän glyseryyliitrintraattimäärää ei ole selvitetty. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Perlinganit-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Glyseryyliitrintraatti voi vaikuttaa potilaan reaktiokykyyn siinä määrin, että ajokyky tai koneiden käyttökyky heikkenee. Alkoholin samanaikainen käyttö voimistaa tätä vaikutusta.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Glyseryyliitrintraatin käytön aikana havaitut haittavaikutukset:

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b> (≥ 1/10)	<b>Yleinen</b> (≥ 1/100, < 1/10)	<b>Melko harvinainen</b> (≥ 1/1 000, < 1/100)	<b>Harvinainen</b> (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	<b>Hyvin harvinainen</b> (< 1/10 000)	<b>Tunteamaton</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Psyykkiset häiriöt				levottomuus		
Hermosto	päänsärky	heitehuimaus (myös posturaalinen), uneliaisuus		pyörtyminen		
Silmät				näköhäiriöt		
Sydän		takykardia	<i>angina pectoris</i> -oireiden lisääntyminen			sydämen-tykytys
Verisuonisto		ortostaattinen hypotensio	verenkierto-kollapsi (tähän liittyy joskus bradyarytmiaa ja pyörtymistä)			hypotensio, punoitus
Ruoansulatus-elimistö			pahoinvointi, oksentelu		närästys	
Iho ja ihonalainen kudος			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 epänormaalin matalaan verenpaineeseen liittyviä vasteita, kuten pahoinvointia, oksentelua, kalpeutta ja liiallista hikoilua.

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

## 4.9 Yliannostus

### Eläimistä saatu kokemus

Rotilla havaittiin huomattavaa kuolleisuutta (LD<sub>50</sub>) laskimonsisäisellä kerta-annoksella 23,2 mg/kg ja hiirillä laskimonsisäisellä kerta-annoksella 10,6 mg/kg.

Rotilla havaittiin huomattavaa kuolleisuutta (LD<sub>50</sub>) ihon alle annetulla kerta-annoksella 94 mg/kg ja hiirillä ihon 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
- pahoinvointi
- oksentelu
- ripuli

Methemoglobinemiaa on raportoitu muita orgaanisia nitraatteja saavilla potilailla.

Glyseryyliitrinitraatin biotransformaation aikana vapautuu nitriitti-ioneja, jotka voivat aiheuttaa methemoglobinemiaa ja syanoosia. Näitä seuraa takypnea, ahdistuneisuus, tajunnan menetys ja sydänpysähdys. Ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että glyseryyliitrinitraatin 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 liittyvää hypotensiota
  - potilas on asetettava makuuasentoon pää alas ja jalat ylöskohotettuina. Tarvittaessa potilaalle laitetaan tukisiteet jalkoihin.
  - lisähapen anto
  - plasmatilavuuden lisääminen (nestehoito laskimoon)
  - spesifinen sokin hoito (potilas lähetettävä tehohoitoyksikköön).

#### *Erityiset hoitotoimenpiteet*

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

Methemoglobinemiaa ei saa hoitaa metyleenisinillä, jos potilaalla on glukoosi-6-fosfaatin puutos tai methemoglobiini-reduktaasin puutos (ks. myös kohta 4.4). Silloin kun tämä hoito on vasta-aiheinen tai tehoton, suositellaan verenvaihtoa ja/tai punasolutiivistesiirtoa.

- elvytystoimenpiteet.  
Jos potilaalle ilmaantuu hengitys- tai sydänpysähdykseen viittaavia merkkejä, aloita elvytystoimenpiteet välittömästi.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

Glyseryyliitrinitraatilla on suora verisuonten sileää lihasta relaksoiva vaikutus, mikä johtaa verisuonten dilataatioon. Hoitoannoksilla vaikutus on merkittävämpi postkapillaarisissa kapasitanssisuonissa kuin resistanssisuonissa. Sepelvaltimoissa glyseryyliitrinitraatin vasodilatoiva vaikutus kohdistuu ensisijaisesti suuriin epikardiaalisiin 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 kammio-tilavuudet pienenevät ja täyttöpaineet alenevat. Kammion pienentynyt läpimitta ja vähentynyt seinämän kuormitus vähentävät sydänlihaksen energiankulutusta ja hapentarvetta. Kammionsisäisen paineen lasku helpottaa sydämen seinämän subendokardiaalista verenkiertoa parantaen näin sydämen seinämän supistuskkyä ja isku-tilavuutta.

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

Glyseryyliitrinitraatti relaksoi myös bronkiolien, ruoansulatuskanavan, virtsanjohtimien, sappirakon, sappitiehdyiden, ruokatorven sekä ohut- ja paksusuolen sileää lihasta ja sulki-joita.

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

Perlinganitin käytön aikana voi kehittyä toleranssi rintakipua lievittäväälle ja anti-iskeemiselle vaikutukselle. Toleranssi kehittyy yleensä valmisteen jatkuvan käytön seurauksena, ja suuret nitraattiannokset aiheuttavat toleranssin nopeammin kuin pienet. Toleranssia ei kehity kaikille potilaille.

### 5.2 Farmakokineetiikka

#### Yleiskuvas

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

Glyseryyliitrinitraatti metaboloituu pääasiallisesti maksassa glutationista riippuvaisen orgaanisten nitraattien reduktiaasin 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. Denitratoreaktiossa muodostuu myös epäorgaanisia nitriittejä. Glukuronidaation jälkeen tuotteet erittyvät virtsaan ja sappeen. Enterohepaattista kiertoa ei esiinny. Koska maksan orgaanisten nitraattien metaboliintikapasiteetti on erittäin suuri, se ratkaisee nitraattien pitoisuuden plasmassa ja vaikutuksen keston.

Glyseryyliitrinitraatin farmakokineetiikka on monimuotoista ja potilaiden välillä esiintyy huomattavaa vaihtelua. Vaihtelua aiheuttavat mm. suuri jakaantumistilavuus, pitoisuus verisuonten seinämissä, suuret erot valtimo- ja laskimopitoisuuksien välillä, plasmassa tapahtuva hydrolyysi ja aaltomaiset vakaan tilan pitoisuudet plasmassa. 1–3 minuutin puoliintumisaika kuvaa lähinnä alfa-

jakaantumisvaihetta ja plasmassa tapahtuvan hydrolyysin osuutta, koska vakaan tilan pitoisuuksia tai eliminaatiovaihetta on vaikea seurata.

#### Ominaisuudet potilailla

Noin 1 % glyseryyliitrinitraatin kokonaismäärästä potilaassa on määritettävissä plasmasta. Tämä, samoin kuin ongelmat vakaan tilan pitoisuuksien mittaamisessa, vaikeuttaa pitoisuus-vaikutussuhteen määrittämistä.

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 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

#### Akuutti toksisuus

RTECSin\* mukaan glyseryyliitrinitraatin LD<sub>50</sub>-arvot kerta-annoksen jälkeen ovat seuraavat:

<b>Eläinlaji</b>	<b>Antoreitti</b>	<b>LD<sub>50</sub> (mg/kg)</b>
Hiiiri	i.v.	10,6
Rotta	i.v.	23,2
Kaniini	i.v.	45
Koira	i.v.	19
Hiiiri	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:

Hiiiri	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 10-prosenttista glyseryyliitrinitraattia, 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, intraperitoneaalinen, transdermaalinen). Näissä tutkimuksissa, jotka käsittivät 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 glyseryyliitrinitraatin teratogeenisistä ominaisuuksista ei ilmennyt merkkejä.

Teratologiatutkimuksissa, joissa glyseryyliitrinitraattivooidetta annosteltiin paikallisesti enintään annoksina 80 mg/kg/vrk rotille ja 240 mg/kg/vrk kaniineille, ei ilmennyt toksisia vaikutuksia emoilta



eikä sikiöille millään testatuista annoksista. Glyseryylitrinitraattia sisältävillä laastareilla ei ole tehty teratologisia eläintutkimuksia.

#### Mutageenisuus

Glyseryylitrinitraatin mutageenisia vaikutuksia ei ole laajasti tutkittu. *S. typhimurium*-geenimutaatiotestin (Amesin testin) tulos oli negatiivinen.

#### Karsinogeenisuus

Glyseryylitrinitraatilla 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**

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6. Perlinganit-infuusioliuos ei sisällä etanolia eikä kaliumioneja.

Glyseryylitrinitraatti sitoutuu polyvinyylikloridista (PVC) valmistettuihin infuusiomateriaaleihin (huomioitava annoksen lisäyksellä; ks. kohta 4.2).

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

Käyttövalmiiksi laimennettu infuusioneste tulee käyttää 24 tunnin kuluessa.

### **6.4 Säilytys**

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

Käytönaikaisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 5 °C:n ja 25 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä heti pullon avaamisen jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysolosuhteet ja -ajat ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 25 °C:ssa, ellei käyttövalmiiksi saattaminen/laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Väritön lasipullo, joka on suljettu kumitulpalla (silikonisoitu bromobutyyli).  
Pakkauskoko: 1 x 50 ml ja 10 x 50 ml.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Infuusioneste on steriiliä, mutta sen valmistuksessa ei ole käytetty säilytysaineita. Avatusta pullosta ei saa ottaa lääkettä useita kertoja. Perlinganit-infuusionestettä on käytettävä aseptisesti pullon avaamisen jälkeen.

Perlinganit-infuusioneste voidaan sekoittaa fysiologiseen keittosuolaliuokseen, 5–30-prosenttiseen glukosiliuokseen tai Ringerin liuokseen.

Yleensä suositellaan käytettäväksi infuusioliuosta, jossa glyseryyliitrinitraatin pitoisuus on 100 mikrog/ml. Tämä valmistetaan poistamalla 500 ml:n infuusiopullosta 50 ml nestettä ja lisäämällä yksi pullollinen (50 ml) Perlinganitia. Väkevempiäkin liuksia voidaan käyttää, mutta pitoisuutta 133 mikrog/ml ei suositella ylitettäväksi.

Perlinganit 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 PHARMA ApS  
Hejrevej 39  
2400 Kööpenhamina  
Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

10140

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.12.1989  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21.2.2006

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

01.08.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Perlinganit 1 mg/ml, infusionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Infusionsvätskan innehåller glyceryltrinitrat 1 mg/ml.  
1 flaska innehåller 50 mg glyceryltrinitrat i 50 ml isoton lösning.

Hjälpämnen med känd effekt: 1 ml innehåller 51 mg glukosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

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

Användning av Perlinganit infusionsvätska 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 terapivaret 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 anestesiens 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 produkten hos barn har ännu inte fastställts.

#### Administreringssätt

Intravenös infusion.

Perlinganit infusionsvätska kan administreras antingen utspädd eller utspädd, se avsnitt 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot aktiva substanser, andra nitroföreningar eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Akut blodcirkulationsstörning (chock, kollaps)
- Kardiogen chock (om tillräckligt högt slutdiastoliskt tryck inte kan upprätthållas med lämpliga metoder)
- Allvarlig hypotension (systoliskt blodtryck < 90 mmHg)
- Allvarlig hypovolemi
- Allvarlig anemi
- hjärtsvikt orsakad av förträngning, aorta- eller mitralstenos, 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**

Perlinganit 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.

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

#### Hypoxemi

Försiktighet ska iaktas 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 iaktas 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-/perfusion-obalansen och vidare minskar syrets partialtryck i artärerna.

#### 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).

Perlinganit infusionsvätska kan administreras med infusionsutrustning av materialen polyeten (PE), polytetrafluoroeten (PTFE) eller glas. Glyceryltrinitrat absorberas till infusionsutrustning tillverkade av polyvinylklorid (PVC). Vid användning av dessa material, ska detta beaktas med ökad dos enligt patientens behov.

Lösningen innehåller glukos. Patienter med följande sällsynta tillstånd bör inte ta detta läkemedel: glukosgalaktosmalabsorption. 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 Perlinganit (se avsnitt 4.3 och 4.4). Följden kan vara livshotande hjärt- och kärlkomplikationer. Patienter som nyligen har använt fosfodiesterashämmare (t.ex. sildenafil, vardenafil och tadalafil) får inte behandlas med Perlinganit.

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.

NSAID-läkemedel (förutom acetylsalicylsyra i låga doser som antitrombotiskt läkemedel) kan i vissa

fall försvaga det terapeutiska svaret av glyceryltrinitrat.

Sapropterin (tetrahydrobiopterin, BH<sub>4</sub>) 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 kväveoxid-donatorer (t.ex. glyceryltrinitrat, isosorbiddinitrat, isosorbid-5-mononitrat och andra motsvarande preparat.

Om vävnadsplasminogenaktivator (tPA-infusion) ges intravenöst samtidigt som glyceryltrinitratinfusion, kan clearance i plasma för tPA påskyndas på grund av ökat heptiskt blodflöde.

Användning av heparin och glyceryltrinitratvätska kan leda till att en del av heparineffekten går förlorad, om båda läkemedlen ges intravenöst samtidigt.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Fertilitet

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

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

##### Graviditet

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

I reproduktionsstudier där man använde 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 terapivar hos människan, 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 obestridda, 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 bröstmjolk och kan orsaka methemoglobinemi hos småbarn. Mängden glyceryltrinitrat som utsöndras i bröstmjolk hos människa har inte utretts. Eventuella skadliga effekter av nitrater på ammande barn kan inte uteslutas.

Man måste fatta ett beslut om att avsluta antingen amningen eller behandlingen med Perlinganit 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:

<b>Organsystem</b>	<b>Mycket</b>	<b>Vanliga</b>	<b>Mindre vanliga</b>	<b>Sällsynta</b>	<b>Mycket</b>	<b>Ingen känd</b>
--------------------	---------------	----------------	-----------------------	------------------	---------------	-------------------

	vanliga (≥ 1/10)	(≥ 1/100, < 1/10)	(≥ 1/1 000, < 1/100)	(≥ 1/10 000, < 1/1 000)	sällsynta (< 1/10 000)	frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Psykiska störningar				rastlöshet		
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk	svindel (även postural), sömnighet		svimning		
Ögon				synstörningar		
Hjärtat		takykardi	<i>angina pectoris</i> -ökade symtom			hjärtklappning
Blodkärl		ortostatisk hypotension	cirkulationskollaps (ibland förknippad med bradyarytmi och svimning)			hypotension, hudrodnad
Magtarmkanalen			illamående, kräkningar		halsbränna	
Hud och subkutan vävnad			allergiska hudreaktioner (t.ex. hudutslag)			exfoliativ dermatit, generaliserat hudutslag
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället		asteni				
Undersökningar						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 blodcirkulationen kan ske i de områden där ventilationen i lungalveolerna är nedsatt. Särskilt hos patienter med kranskärslsjukdom 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 nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Registret över läkemedelsbiverkningar

PB 55

FI-00034 Fimea

## 4.9 Överdoser

### Erfarenhet från djurförsök

Hos råtta observerades betydande dödlighet (LD<sub>50</sub>) 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<sub>50</sub>) vid subkutana engångsdoser på 94 mg/kg och hos mus vid subkutana engångsdoser på 110 mg/kg.

### Erfarenhet hos människa

### *Symtom*

- lågt blodtryck  $\leq 90$  mmHg
- blekhet
- svettning
- svag puls
- reflxtakykardi
- 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, medvetlöshet 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 symtom 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 utvalt 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 och/eller transfusion med erytrocytkoncentrat.

- återupplivningsåtgärder.  
Om symtom 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 kransartärerna 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 cykliskt GMP, som förmedlar den muskelrelaxation som nitraterna åstadkommer.

Vid användning av Perlinganit kan tolerans utvecklas mot den lindrande effekten av bröstsmärtor och 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 Farmakokinetiska 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 farmakokinetiska egenskaper är polymorfa och variationerna mellan olika patienter är betydande. Variationen orsakas bland annat av hög volymdistribution, koncentration i kärlväggarna, 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 elimineringsfasen.

### 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 karotisartärerna.

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

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

#### Akut toxicitet

LD<sub>50</sub>-värdena för glyceryltrinitrat är enligt enligt RTECS\*:

Djurart	Administreringsväg	LD <sub>50</sub> (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 råttor 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 10-procentigt 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 råttor och kanin med olika administreringsvägar (intravenös, intraperitoneal, transdermal). I dessa studier, som omfattade undersökningar av fertilitet, fortplantningsförmåga, fostertoxicitet samt peri- och postnatal utveckling, observerades inga effekter på embryon, foster eller unga djur ens vid toxiska doser till honan (5–20 mg/kg). Särskilt i undersökningar av glyceryltrinitrats teratogena egenskaper påvisades inga tecken.

I teratologistudier, där glyceryltrinitratsalva administrerades lokalt i doser om högst 80 mg/kg/dygn på råttor 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 hjälpämnen

Glukosmonohydrat  
Vatten för injektionsvätskor  
Saltsyra (pH-justering)

## 6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6. Perlinganit infusionsvätska innehåller inte etanol eller kaliumjoner.

Glyceryltrinitrat absorberas till infusionsutrustning tillverkade av polyvinylklorid (PVC) (ska beaktas med ökad dos, se avsnitt 4.2).

## 6.3 Hållbarhet

3 år

Efter beredning/utspädning ska infusionsvätskan användas inom 24 timmar.

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Kemisk och fysikalisk hållbarhet under användning har påvisats vara 24 timmar i temperaturer mellan 5 °C och 25 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart efter öppnandet av flaskan. Om produkten inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringsförhållandena och förvaringstiden och de får normalt inte överskrida 24 timmar i 25 °C, om inte beredning/spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Förvaring av läkemedelsprodukten efter utspädning se avsnitt 6.3.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Färglös glasflaska stängd med en gummipropp (silikoniserad bromobutyl).  
Förpackningsstorlekar: 1 x 50 ml och 10 x 50 ml.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Infusionsvätskan är steril, men den saknar konserveringsämnen. Från en öppnad flaska får läkemedel inte tas flera gånger. Perlinganit infusionsvätska ska användas aseptiskt efter öppnandet av flaskan.

Perlinganit infusionsvätska kan spädas i fysiologisk koksaltlösning, 5–30-procentig glukoslösning eller Ringerlösning.

I allmänhet rekommenderas användning av en infusionslösning, där koncentrationen av glyceryltrinitrat är 100 mikrog/ml. Denna framställs genom att ta bort 50 ml vätska från en 500 ml infusionsflaska och tillsätta en flaska (50 ml) Perlinganit. Även starkare lösningar kan användas, men det rekommenderas att koncentrationen 133 mikrog/ml inte överskrids.

Perlinganit infusionsvätska kan administreras med infusionsutrustning av materialen polyeten (PE), polytetrafluoroeten (PTFE) eller 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 Pharma ApS  
Hejrevej 39  
2400 Köpenhamn  
Danmark

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

10140

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 20.12.1989  
Datum för den senaste förnyelsen: 21.2.2006

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

01.08.2022