

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Nitroglycerin Abcur 1 mg/ml, infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml infusionsvätska innehåller 1 mg glyceryltrinitrat.

Osmolalitet: 270 – 310 mosmol/kg.

Hjälpämne med känd effekt

1 ml innehåller 51 mg glukosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tillstånd med myokardischemi. Hjärtsvikt, speciellt vänsterkammarsvikt med förhöjda fyllnadstryck. Blodtrycksreglering dels vid akut hypertension, dels för kontrollerad hypotension vid operationer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doseringen och behandlingstiden är individuell och ska styras av det kliniska svaret, artärblodtryck och vid behov invasivt uppmätta fyllnadstryck.

Vuxna: Initial infusionshastighet är 0,2-0,5 mikrogram/kg/minut, vid kontrollerad hypotension eventuellt högre, varefter doseringen är individuell och baseras på kontinuerlig kontroll av blodtryck och puls. Avvakta alltid puls- och blodtryckssvar i cirka 5 minuter före nästa dosökning. Om blodtryck och hjärtfrekvens är stabila efter 5 minuter ökas infusionshastigheten var 5:e minut tills klinisk effekt uppnås eller biverkan uppträder, eller tills blodtrycket sjunkit cirka 10-15%. Infusionsdoser överstigande 2,5 mikrogram/kg/minut krävs sällan vid angina pectoris eller hjärtsvikt och för kontrollerad hypotension krävs sällan mer än 10 mikrogram/kg/minut. Efter tillförsel av höga doser och lång infusionstid finns risk för reboundfenomen (d v s ett snabbt återkommande av de initiala symtomen, t ex smärta) framför allt i koronarcirkulationen.

Doseringstabell:

1 mg/ml

Kroppsvikt	Infusionshastighet ml/timme								
	40 kg	50 kg	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg	100 kg	110 kg	120 kg
Dos mikrogram/kg/minut									
0,2	0,5	0,6	0,7	0,8	1,0	1,1	1,2	1,3	1,4

0,5	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,7	3,0	3,3	3,6
2,5	6,0	7,5	9,0	10,5	12,0	13,5	15,0	16,5	18,0
10	24,0	30,0	36,0	42,0	48,0	54,0	60,0	66,0	72,0

0.2 mg/ml (efter spädning med glukos eller NaCl)

	Infusionshastighet ml/timme								
Kroppsvikt	40 kg	50 kg	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg	100 kg	110 kg	120 kg
Dos mikrogram/kg/minut									
0,2	2,4	3,0	3,6	4,2	4,8	5,4	6,0	6,6	7,2
0,5	6,0	7,5	9,0	10,5	12,0	13,5	15,0	16,5	18,0
2,5	30,0	37,5	45,0	52,5	60,0	67,5	75,0	82,5	90,0
10	120	150	180	210	240	270	300	330	360

Utsättande av läkemedlet bör ske successivt.

Hantering

Lösningen kan ges outspädd med *sprutpump* eller spädas i 5% glukos, 10% glukos eller 0,9% natriumkloridlösning.

Nitroglycerin adsorberas till plastmaterial av t ex PVC, men ej till polyeten (PE) varför sprutor och slangar av PE bör användas. Slangar av andra plastmaterial ska invändigt vara belagda med PE för att förhindra risk för materialbrott.

Spädningstabell för administrering med sprutpump:

	Koncentrationer 1 mg/ml	0,2 mg/ml (efter spädning med glukos eller NaCl)
Nitroglycerin Abcur 1 mg/ml	50 ml	10 ml
NaCl eller Glukos	-	40 ml
Totalt	50 ml	50 ml

Nitroglycerin Abcur innehåller inte etanol.

Administreringssätt

Nitroglycerin Abcur ges som intravenös infusion.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig behandling med preparat innehållande sildenafil. Konstriktiv perikardit och perikardiell tamponad.

4.4 Varningar och försiktighet

Hypotension med eller utan andra chocktecken. Cerebrovaskulär sjukdom. Förhöjt intrakraniellt tryck. Aortastenosis, mitralisstenos och hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati. Anemi. Hypoxemi. Hypotyroidism.

Patienter med följande sällsynta tillstånd bör inte ta detta läkemedel: glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Intag av sildenafil är kontraindicerat under behandling med nitroglycerinpreparat, eftersom det kan leda till kraftiga blodtrycksfall, ischemi och cirkulationsstörningar med bestående skador i hjärtat och hjärnan.

Mycket höga infusionsdoser med glyceryltrinitrat kan förkorta heparininducerad förlängning av APT-tiden. Korrigering av heparindosen kan behövas. Vid vanligen användas doser av glyceryltrinitrat förefaller interaktionen sakna betydelse.

Den hypotensiva effekten av nitroglycerin kan förstärkas av vasodilaterande medel och andra läkemedel med hypotensiv verkan.

Nitroglycerin ökar det hepatiska blodflödet, vilket kan öka clearance för läkemedel med hög hepatisk clearance såsom alteplas, och därmed minska plasmakoncentrationen för detta läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Klinisk erfarenhet från gravida kvinnor är begränsad. Djurexperimentella data är ofullständiga.

Amning

Uppgift saknas om nitroglycerin passerar över i modersmjölk.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Då yrsel kan förekomma vid behandling med Nitroglycerin Abcur bör detta beaktas när skärpt uppmärksamhet krävs, till exempel vid bilkörning eller vid användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Flertalet av biverkningarna är farmakologiskt medierade och dosberoende. Huvudvärk är vanligast, kan förekomma hos upp till 50 % av patienterna, och hänför sig till preparatets vasodilaterande effekt.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad med användning av följande kategorier: 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 ($< 1/10\ 000$).

Blodet och lymfsystemet

Sällsynta: Methemoglobinemi

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Huvudvärk, yrsel

Sällsynta: Svimning.

Hjärtat

Vanliga: Takykardi

Blodkärl

Vanliga: Hypotension, flush

Magtarmkanalen

Mindre vanliga: Illamående

Blodtryckssänkningen kan leda till reflektorisk takykardi, yrsel och svimning. Vid långvarig infusion med hög dos kan methemoglobinemi uppstå.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet: Stora individuella variationer. Toxiska effekten potentiellas av alkohol. Tillvänjning och toleransökning förekommer.

1-1,5 mg till 2½-åring gav inga symtom. 1,25 mg till 4½-åring gav lindrig intoxikation. 25 respektive 60 mg till vuxna gav lindrig till måttlig medan 24 mg (troligen sublingualt) till vuxen gav allvarlig intoxikation.

Symtom

Pulserande huvudvärk. Excitation, hudrodnad, kallsvett, kräkning, yrsel, synkope, takykardi, palpitationer och blodtrycksfall. Mycket stora doser kan ge methemoglobinemi (mycket ovanligt).

Behandling

Om befogat kol. Vid blodtrycksfall i.v. vätsketillförsel i första hand. (Vid cyanos till följd av methemoglobinemi metyltionin 1-2 mg/kg långsamt i.v.). Symtomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Kärilvidgande medel, ATC-kod: C01DA02

Den verksamma substansen nitroglycerin (glyceryltrinitrat) är mycket lipofil och därmed svårlös i vatten. Nitroglycerin är mer potent än andra nitroföreningar.

Känsligheten för nitroglycerin är mycket individuell och effekten är beroende av dosen. Effekten av intravenöst tillförd nitroglycerin inträder snabbt, med maximal hemodynamisk effekt inom 1,5-2 minuter och är lättstyrbar pga substansens korta halveringstid. Nitroglycerin Abcur används därför vid akut behandling.

Nitroglycerin ger en dosberoende relaxation av glatt muskulatur, något mera uttalad på den venösa än på den arteriella sidan av kärilbädden. Behandlingseffekten är beroende av dosen och den individuella känsligheten. Verkan antas ske via en ökning av den intracellulära produktionen av cykliskt guanylmofosfat (cGMP) i den glatta muskelcellen. Kapacitanskärlens dilatering ger ett sänkt fyllnadstryck i vänster kammare (reduktion av preload) pga minskat venöst återflöde till hjärtat, samtidigt som en sänkt käriltonus på den arteriella sidan av kärilbädden minskar flödesmotståndet (reduktion av afterload) och reducerar därmed hjärtmuskelnens syrebehov. Nitroglycerin kan också ha en direkt dilaterande effekt på koronarkärlen. Effekten avklingar snabbt vid infusionens avslutande. Risk för toleransutveckling föreligger vid kontinuerlig tillförsel av nitroglycerin och kan utvecklas inom loppet av timmar. Utvecklingen av tolerans är individuell och dosen kan sålunda behöva justeras för att avsedda hemodynamiska och kliniska effekter ska erhållas.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

Plasmakoncentrationen visar stora intra- och interindividuella variationer. Nitroglycerin har en hög vävnadsdistribution och den skenbara distributionsvolymen (Vd) är omkring 200 liter hos vuxna män. Nitroglycerin tas upp i såväl erythrocyter som kärlväggar. Endast cirka 1% av nitroglycerinet finns i plasma.

Metabolism

Substansen har ett högt och varierande plasmaclearance, 10-50 liter/min, vilket talar för att det föreligger en betydande grad av extrahepatisk metabolism. Nitroglycerin metaboliseras till glyceryldi- och mononitrater med lägre aktivitet. Halveringstiden för nitroglycerin är 1-4 minuter. Metaboliterna har emellertid cirka 20 gånger längre halveringstid än nitroglycerin och deras betydelse för effekten är oklar.

Eliminering

Metaboliterna utsöndras i urinen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

-

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glukosmonohydrat

Saltsyra till pH-justering (3,0 – 4,0)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

3 år.

Den kemiska och fysikaliska hållbarheten för lösningen efter utspädning är 24 timmar vid 5°C och 25°C.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsvillkor före administrering användarens ansvar och ska normalt inte vara mer än 24 timmar vid 25°C, om inte spädning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

50 ml i klara injektionsflaskor (glas, typ II): förpackningar om 1, 5, 10, 20, 25 eller 50 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Lösningen kan ges outspädd med *sprutpump* eller spädas i 5 % glukos, 10 % glukos eller 0,9 % natriumkloridlösning. Andra läkemedel ska ej tillsättas lösningen. Nitroglycerin adsorberas till plastmaterial av t ex PVC, men ej till polyeten (PE) varför sprutor och slangar av PE bör användas. Slangar av andra plastmaterial ska invändigt vara belagda med PE för att förhindra risk för materialbrott. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Abcur AB
Box 1452
251 14 Helsingborg

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

49668

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2014-04-28/2019-04-28

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-11-18