

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nitroglycerin Karo Pharma, 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 5 mg glyceryltrinitrat.

Hjälpämnen med känd effekt:

1 ml innehåller 490 mg etanol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till 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

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

Nitroglycerin Karo Pharma ges som intravenös infusion.

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 biverkning 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. Följande samband för infusionsdosen gäller om 25 mg nitroglycerin, motsvarande 5 ml Nitroglycerin Karo Pharma infusionskoncentrat, spädes i 125 ml infusionsvätska till en totalvolym på 130 ml:

Dos mikrogram/kg/minut	Infusionshastighet ml/kg/timme
0,2	0,06
0,5	0,16
2,5	0,78

Utsättning av preparatet bör ske successivt.

Hantering

Administreras med hjälp av volympump. Nitroglycerin adsorberas till plastmaterial av t.ex. PVC, men ej till polyeten (PE) varför glasflaska eller PE-påse samt slangar av PE bör användas. Slangar av andra plastmaterial ska invändigt vara belagda med PE för att förhindra risk för materialbrott.

4.3 Kontraindikationer

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

Etanol

Detta läkemedel innehåller 490 mg alkohol (etanol) per ml (62 vol% etanol). Mängden i 1 ml av detta läkemedel motsvarar 13 ml öl eller 6 ml vin.

Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

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 glycerylnitrat kan förkorta heparininducerad förlängning av APT-tiden. Korrigering av heparindosen kan behövas. Vid vanligen användas doser av glycerylnitrat 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. Nitroglycerin Karo Pharma innehåller etanol, se avsnitt 4.4.

Amning

Det är okänt om nitroglycerin utsöndras i bröstmjölk.
Nitroglycerin Karo Pharma innehåller etanol, se avsnitt 4.4.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Då yrsel kan förekomma vid behandling med Nitroglycerin Karo Pharma 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.

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i> Huvudvärk, yrsel <i>Hjärtat:</i> Takykardi <i>Blodkärl:</i> Hypotoni, flush
--	--

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	<i>Magtarmkanalen:</i> Illamående.
--	------------------------------------

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i> Svimning. <i>Blodet och lymfsystemet:</i> Methemoglobinemi.
---	---

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 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
Webbplats: 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 tillfört nitroglycerin inträder snabbt, med maximal hemodynamisk effekt inom 1,5-2 minuter och är lättstyrbar p.g.a. substansens korta halveringstid. Nitroglycerin Karo Pharma 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 kärlbädden. Behandlingseffekten är beroende av dosen och den individuella känsligheten. Verkan antas ske via en ökning av den intracellulära produktionen av cykliskt guanylmonofosfat (cGMP) i den glatta muskelcellen. Kapacitanskärlens dilatering ger ett sänkt fyllnadstryck i vänster kammare (reduktion av preload) p.g.a. minskat venöst återflöde till hjärtat, samtidigt som en sänkt käriltonus på den arteriella sidan av kärlbädden minskar flödesmotståndet (reduktion av afterload) och reducerar därmed hjärtmuskelnns 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

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.

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.

Metaboliterna utsöndras i urinen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

-

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Etanol

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Nitroglycerin Karo Pharma infusionskoncentrat spädes i 5 % glukos eller fysiologisk koksaltlösning omedelbart före användandet. Andra läkemedel ska ej tillsättas lösningen.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Färdigberedd infusionslösning bör av mikrobiologiska skäl användas omedelbart, dock senast inom 12 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda anvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 ml i klara injektionsflaskor (glas, typ I): förpackning om 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Karo Pharma AB
Box 16184
103 24 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10977

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 9 juni 1989

Datum för den senaste förnyelsen: 5 april 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-11-16