

1. LEGEMIDLETS NAVN

Glycerylnitrat 5 mg/ml, konsentrat til infusjonsvæske

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert 10 ml rør inneholder 50 mg (5 mg/ml) glyseroltrinitrat

Hjelpestoffer med kjent effekt: Etanol (445 mg/ml).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ustabil angina pectoris (truende infarkt). Hjertesvikt i forbindelse med akutt hjerteinfarkt. Blodtrykkskontroll før hjertekateterisering, samt før, under og etter «coronar bypass»-kirurgi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering og behandlingstid er individuell. Det hemodynamiske svaret på glyseroltrinitrat er individuelt og den kliniske effekten er bestemmende.

Initial infusjonshastighet er 0,2-0,5 µg/kg/minutt. Fortsatt dosering er individuell og baseres på kontinuerlig kontroll av blodtrykk og puls. Om blodtrykk og hjerterefrekvens er stabile etter 5 minutter, økes infusjonshastigheten hvert 5. minutt til klinisk effekt oppnås, bivirkninger inntreffer eller til blodtrykket har sunket med 10-15 %. Infusjonsdoser over 2,5 µg/kg/minutt behøves sjelden ved angina pectoris og hjertesvikt og ved kontrollert hypotensjon sjelden mer enn 10 µg/kg/minutt.

Følgende gjelder for infusjonsdosen om 50 mg glyseroltrinitrat, tilsvarende 10 ml infusjonskonsentrat, blandes i 250 ml infusjonsvæske til et totalvolum på 260 ml:

Doseringstabell:

Dose µg/kg/minutt	Infusjonshastighet ml/kg/time
0,2	0,06
0,5	0,16
2,5	0,78
10	3,12

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, nitrater og relaterte organiske nitratforbindelser, eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig hypotensjon og hypovolemi.
- Hjertetamponade.
- Konstriktiv perikarditt.
- Obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.
- Økt intrakranielt trykk.

- Samtidig behandling med fosfodiesterase 5-hemmere (f.eks. sildenafil, tadalafil eller vardenafil), se pkt. 4.5.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bør kun gis til sengeliggende pasienter i sykehus. Dosen justeres etter blodtrykket. Ved hypotensjon stanses infusjonen midlertidig, bena heves og eventuelt gis volumterapi. Hvis behandlingen skal fortsette på tross av lavt blodtrykk, bør en følge timediuressen og bruke sentral hemodynamisk overvåkning. Nitratutløst blodtrykksfall sees ofte ved ferskt hjerteinfarkt. Særlig forsiktighet bør utvises til pasienter med hodetraume eller cerebral blødning, og ved annen kardiomyopati (annen enn obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati, se pkt 4.3 Kontraindikasjoner). Eldre pasienter kan være mer følsomme for nitraters hypotensive effekt.

Hypoksemi, alvorlig anemi, nylig gjennomgått hjerteinfarkt

Forsiktighet bør utvises ved arteriell hypoksemi som skyldes alvorlig anemi da biotransformasjon av glyseroltrinitrat er redusert. Pasienter med hypoksemi og ubalansert ventilasjon/perfusjon pga. lungesykdommer eller iskemisk hjertefeil skal behandles med særskilt forsiktighet. Hos pasienter med angina pectoris, hjerteinfarkt eller cerebral iskemi kan nitrater forverre balansen mellom ventilasjon/perfusjon og føre til nedgang i arterielt partielt oksygentrykk.

Betydelig hypotensjon og bradykardi

Bør gis med særlig forsiktighet da betydelig hypotensjon, og bradykardi, kan induseres som følge av behandling med glyseroltrinitrat.

Aortastenose og mitralstenose

Nitrater kan gi blodtrykksfall og kraftig reduksjon av minuttvolumet hos pasienter med aortastenose og mitralstenose.

Alvorlig nyre- eller leversykdom

Brukes med forsiktighet til pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon pga. redusert eliminasjon av glyseroltrinitrat. Det bør utvises forsiktighet når glyserolnitrat brukes hos pasienter med stor diurese. I tillegg har mange eldre pasienter aldersavhengig nedsatt nyrefunksjon, som øker behovet for forsiktighet ved bruk hos eldre.

Toleranseutvikling

Pasienter som tidligere har vært behandlet med kontinuerlig eller hyppig dosering av langtidsvirkende nitrater kan ha utviklet toleranse hvilket kan påvirke effekten av glyseroltrinitrat.

Seponering/nedtrapping og reboundeffekt

Brå seponering/nedtrapping bør unngås pga. risiko for angina pectoris anfall og overlappende behandling bør igangsettes.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Fosfodiesterase 5-hemmere (sildenafil, tadalafil, vardenafil)

Ved samtidig bruk av alle former for nitrater og fosfodiesterase 5-hemmere kan det oppstå betydelig blodtrykksfall, noe som kan gi alvorlige bivirkninger som synkope eller hjerteinfarkt hos disponerte pasienter (se pkt. 4.3). Dette skyldes potensierte hypotensjonseffekten pga. økte nivåer av syklisk guanosin monofosfat (cGMP) fra fosfodiesterase-5 inhibitorer and nitrater. Ko-administrasjon av fosfodiesterase 5-hemmere og glyseroltrinitrat er derfor kontraindisert.

Vasodilaterende og blodtrykkssenkende midler

Samtidig behandling med vasodilaterende midler, kalsiumantagonister, ACE-hemmer, betablokkere, diuretika og andre antihypertensiva kan potensierte den blodtrykkssenkende effekten av glyseroltrinitrat.

Tricykliske antidepressiva, nevroleptika og alkohol

Samtidig bruk av tricykliske antidepressiva, nevroleptika og alkohol kan potensierte den blodtrykkssenkende effekten av glyseroltrinitrat.

Ergotamin

Glyseroltrinitrat kan øke biotilgjengeligheten av dihydroergotamin. Ko-administrasjon av dihydroergotamin og glyseroltrinitrat kan forårsake nedsatt dihydroergotamin-metabolisme og føre til dihydroergotamin-toksisitet. Hos pasienter med koronar arteriesykdom kan dihydroergotamin antagonisere effekten av glyseroltrinitrat og føre til koronar vasokonstriksjon.

Acetylsalisylsyre og NSAIDs

Muligheten for at inntak av acetylsalisylsyre og NSAID kan redusere effekten av glyseroltrinitrat kan ikke utelukkes.

Heparin

Høye doser glyseroltrinitrat kan nedsette effekten av heparin og dosejustering kan være nødvendig.

Acetylcystein

Samtidig inntak av glyseroltrinitrat og acetylcystein forårsaker signifikant hypotensjon og økt temporal arteriedilatasjon, men reduserer samtidig forekomsten av akutt myokardinfarkt (AMI) hos pasienter med ustabil angina pectoris.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerheten ved bruk under graviditet er ikke klarlagt da erfaring fra mennesker er utilstrekkelig. Dyrestudier er heller ikke tilstrekkelig til å utrede eventuelle reproduksjonstoksiske effekter. Preparatet skal bare brukes under graviditet hvis fordelene oppveier en mulig risiko.

Amming

Det er ikke klarlagt om glyseroltrinitrat blir utskilt i morsmelk. Risiko for det diende barnet kan ikke utelukkes. Amming bør avsluttes under behandling med glyseroltrinitrat.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant. Skal kun gis til sengeliggende pasienter på sykehus.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene er listet opp etter organklassesystem. Frekvensene er definert i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$); ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data).

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Methemoglobinemi**	
Undersøkelser					Forlenget blødningstid

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Nevrologiske sykdommer	Hodepine i starten av behandlingen som forsvinner innen få uker	Svimmelhet*		Besvimelse*	Økt intrakranielt trykk
Hjerte-sykdommer		Takykardi*	Paradoks nitratreaksjon		Bradykardi
Karsykdommer		Rødme Hypotensjon			
Gastro-intestinale sykdommer			Kvalme		Oppkast
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum					Hypoksemi

* Skyldes blodtrykkssenkning

** Ved langvarig infusjon

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Alvorlig hodepine, vertigo, kraftig rødme i ansikt, hypotensjon, takykardi, kvelningsfølelser, besvimelse og sjeldent cyanose og methemoglobinemi kan oppstå. Hos noen få pasienter kan det oppstå sjokklignende reaksjon med kvalme, oppkast, svakhet, transpirasjon og besvimelsesanfall. Ved høye doser og lang infusjonstid er det risiko for rebound effekt.

Behandling

Behandlingen er symptomatisk.

Ved hypotensjon bør første tiltak være intravenøs væsketilførsel. Methemoglobinemi bør behandles med intravenøst metylenblått og/eller toludinblått. I mer alvorlige tilfeller bør det gis symptomatisk behandling for respiratoriske og kretsløpsdefekter.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kardilaterende midler ved hjertesykdommer. ATC-kode: C01D A02

Virkningsmekanisme

Virker avslappende på glatt muskulatur via dannelselse av nitrogenoksid (NO) og cGMP.

Farmakodynamiske effekter

Venedilatasjon gir redusert tilbakestrøm av blod til hjertet. Spasmer i koronararterier avtar, og perifer karmotstand minker. Dette gir redusert volum- og trykkbelastning på hjertet, øker O₂-tilførselen og minsker O₂-behovet. Ved kontinuerlig behandling svekkes effektene, især på arteriesiden (toleranseutvikling).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Glyceryl trinitrat har stort distribusjonsvolum, tas opp i erytrocytter og karvegg. Plasmakonsentrasjoner viser store intra- og interindividuelle variasjoner.

Biotransformasjon

Metaboliseres i lever og blodlegemer til glyceryldi- og mononitrater, som har lavere aktivitet. Substansen har et høyt og varierende plasmaclearance, 10-50 liter/min, som kan tyde på at det foreligger en viss grad av ekstrahepatisk metabolisme.

Eliminasjon

Halveringstid: 1- 4 minutter. Metabolittene har ca. 20 ganger lengre halveringstid. Utskilles i urin.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutte toksisitetsstudier viste moderat toksisitet. Kroniske toksisitetsstudier viste methemoglobinndannelse hos flere dyrearter. Karsinogenstudier viste karsinomer og tumorer i svært høye doser hos rotter. De reproduksjonstoksikologiske studier som er utført viste ingen effekt på fertilitet, og ingen embryotoksisk, teratogen eller peri/postnatal effekt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Etanol (96 %) 445 mg og vann til injeksjonsvæsker til 1 ml.

6.2 Uforlikeligheter

Glyseroltrinitrat absorberes til PVC-plast, men ikke til polyetylen (PE) eller glass. Dette kan unngås ved å benytte spesialsett eller ved at settet mettes ved å la ca. 50 ml renne langsomt gjennom slangen før infusjonen startes.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Ferdig tilberedt infusjonsløsning bør på grunn av mikrobiologiske hensyn anvendes umiddelbart og senest innen 12 timer.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pakning på 10 x 10 ml hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Oppløsningen tilberedes umiddelbart før bruk. 10 ml (50 mg) fortynnes i 500 ml infusjonsvæske, evt. mindre når store væskevolum skal unngås. Inntil 200 mg er blandbar i 500 ml Glukose infusjonsvæske 50 mg/ml og 500 ml natriumklorid infusjonsvæske 9 mg/ml.

Glyseroltrinitrat infusjonsvæske destrueres ved fortynning med natriumhydroksidoppløsning.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

MTnr. 7255

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 03. mars 1988

Dato for siste fornyelse: 03. mars 2008

10. OPPDATERINGSDATO

31.07.2021