

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Perlinganit roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Glyceroli trinitras (GTN) 10,0 mg v 10 ml roztoku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok.

Čirý bezbarvý roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1. Terapeutické indikace

- těžký anginózní syndrom, Prinzmetalova angina
  - selhání levé komory se subakutním a akutním plicním edémem, též v případech infarktu myokardu
  - řízená hypotenze
- Přípravek je určen pro dospělé pacienty.

#### 4.2. Dávkování a způsob podání

Dávka musí být přizpůsobena klinickým a hemodynamickým parametrům, jež byly pacientovi naměřeny.

Doporučená dávka se pohybuje 0,75-8 mg/hod, v ojedinělých případech až 10 mg/hod.

Pacienti s těžkým anginózním syndromem mají být hospitalizováni na jednotce intenzivní péče a léčeni dávkou 2-8 mg/hod (33–133 µg/min). Hemodynamické parametry pacienta musí být v průběhu infuze nepřetržitě sledovány. Kromě stálého monitorování systolického a diastolického krevního tlaku a srdeční frekvence, se doporučuje monitorování (katetrem v pravém srdci) hemodynamických parametrů - systolický a diastolický tlak v plicnici (PASP, PADP), tlak v levé komoře na konci diastoly (LVEDP), minutový srdeční výdej (CO) a také KG (měření intervalu ST).

V případech akutního levostranného srdečního selhání s plicním edémem se léčba zahajuje pomalou injekcí 1 mg (1 ml) glyceroltrinitrátu v průběhu tří minut a pokračuje se infuzí 2–8 mg/hod po dobu 1–2 dnů.

Při řízené hypotenzii se podává infuze 2–10 µg/kg/min, v závislosti na metodě anestezie a na cílovém tlaku krve, s monitorováním EKG a invazivním měřením krevního tlaku.

Perlinganit roztok se používá v nemocnicích za stálé kontroly oběhových funkcí a to jak ředěný, tak neředěný ve formě dlouhodobé i.v. infuze přes automatické infuzní zařízení.

Dávkování u intravenózního podávání glyceroltrinitrátu pacientům s nedostatečností jater nebo závažným selháním ledvin, zvláště při použití vyšších dávek, je třeba nastavit dle potřeb pacienta.

#### Použití zředěného roztoku

Koncentrace 100 µg/ml (0,01%): 50 ml Perlinganit roztoku (5 ampulí po 10 ml nebo 1 lahvička o 50 ml ) se doplní na 500 ml roztoku.

Koncentrace 200 µg/ml (0,02%): 100 ml Perlinganit roztoku (10 ampulí po 10 ml nebo dvě lahvičky po 50 ml) se doplní na 500 ml roztoku.

Tabulka dávkování zředěných roztoků

100 µg/ml 5 ampulí nebo 1 lahvička 50 ml roztoku zředěné na 500 ml		Perlinganit roztok	200 µg/ml 10 ampulí nebo 2 lahvičky 50 ml roztoku zředěné na 500 ml	
rychlost infuze		plánovaná dávka	rychlost infuze	
mikrokapek/min ml/hod	kapek/min		mikrokapek/min ml/hod	kapek/min
10	3–4	1 mg/hod	5	1–2
20	7	2 mg/hod	10	3
30	10	3 mg/hod	15	5
40	13	4 mg/hod	20	7
50	17	5 mg/hod	25	8
60	20	6 mg/hod	30	10
70	23	7 mg/hod	35	12
80	27	8 mg/hod	40	13
90	30	9 mg/hod	45	15
100	33	10 mg/hod	50	17

1 ml = 60 mikrokapek = 20 standardních kapek

Použití neředěného roztoku: Perlinganit roztok je možné podávat také pomocí perfusoru neředěný. 1 ml tohoto roztoku obsahuje 1 mg glyceroltrinitrátu.

V závislosti na klinickém obrazu, hemodynamických parametrech a EKG je možno podávat přípravek 3 i více dní.

#### 4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku, na jiné nitrosloučeniny nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku
- akutní oběhové selhání (šok, oběhový kolaps)
- kardiogenní šok, pokud není zajištěn v levé komoře dostatečně vysoký tlak na konci diastoly pomocí intraaortální kontrapulsace nebo pomocí pozitivně inotropních léčiv
- závažná hypotenze (při systolickém tlaku nižším než 90 mm Hg)
- závažná hypovolemie
- závažná anemie
- hypertrofická obstrukční kardiomyopatie
- konstriktivní perikarditida
- tamponáda srdce
- v průběhu léčby nitráty se nesmí používat inhibitory fosfodiesterázy 5, např. sildenafil, tadalafil, vardenafil (viz body 4.4 a 4.5).

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek může být podáván jen po pečlivém zvážení poměru rizika ku prospěchu léčby a za zvlášť pečlivé lékařské kontroly při:

- nízkém plicním tlaku, např. akutním infarktu myokardu, poruše funkce levé srdeční komory (selhání levé srdeční komory). Je nutno zabránit poklesu krevního tlaku pod 90 mm Hg.
- aortální nebo mitrální stenóze
- ortostatické dysfunkci
- onemocněních, která jsou provázena zvýšeným nitrolebním tlakem (dosud byl další vzestup tlaku pozorován jen při vysoké i.v. dávce glyceroltrinitrátu)
- těžké poruše funkce jater
- glaukomu

Byl popsán rozvoj tolerance a zkřížené tolerance k jiným nitrátovým lékům. Tolerance odezní po ukončení terapie v průběhu 24 hodin.

Roztok glyceroltrinitrátu nesmí být podáván pacientům, kteří užívají přípravky obsahující inhibitory fosfodiesterázy (např. sildenafil, tadalafil, vardenafil). Pacienti léčení roztokem GTN musí být

varování před užitím přípravků obsahujících inhibitory fosfodiesterázy, např. sildenafil, tadalafil, vardenafil (viz body 4.3 a 4.5).

Roztok obsahuje glukózu. Pacienti se vzácnou malabsorpcí glukózy a galaktózy by neměli tento přípravek užívat.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Současné podávání látek snižujících krevní tlak (např. beta-blokátorů, blokátorů vápníkového kanálu, vazodilatancií apod.) a/nebo alkoholu může zesílit hypotenzní účinek glyceroltrinitrátu. To může nastat také v případě neuroleptik a tricyklických antidepresiv.

Účinek glyceroltrinitrátu na snížení krevního tlaku je zvýšen také při společném podání s inhibitory fosfodiesterázy, např. sildenafil, vardenafil, tadalafil (viz body 4.3 a 4.4). To by mohlo vést ke vzniku život ohrožujících kardiovaskulárních komplikací. Pacienti léčení glyceroltrinitrátem proto nesmí užívat inhibitory fosfodiesterázy (např. sildenafil, tadalafil, vardenafil). Pacienti, kteří nedávno užívali inhibitory fosfodiesterázy (např. sildenafil, vardenafil, tadalafil), proto nesmí být akutně léčeni glyceroltrinitrátem.

Současná intravenózní infuze aktivátoru tkáňového plazminogenu (tPA) a glyceroltrinitrátu může urychlit plazmatickou clearance tPA zvýšením průtoku krve játry.

Hlášení naznačují, že při současném podávání dihydroergotaminu (DHE) může glyceroltrinitrát zvyšovat jeho hladinu v krvi a tím jeho účinek.

Použití heparinu a roztoku glyceroltrinitrátu může vést k částečné ztrátě účinku heparinu, pokud jsou oba léky podávány současně intravenózně.

#### **4.6 Těhotenství a kojení**

Studie reprodukční a vývojové toxicity provedené u potkanů a králíků při různých cestách podání neodhalily žádný účinek na embrya, plody nebo mladá zvířata, dokonce ani při dávkách toxických pro samice.

Reprodukční studie provedené u potkanů a králíků s lokálně aplikovanou masť glyceroltrinitrátu v dávce až 80 mg/kg/den, respektive 240 mg/kg/den, neodhalily žádný důkaz o poškození plodů glyceroltrinitrátem.

Žádné odpovídající dobře kontrolované studie u těhotných žen však nejsou k dispozici.

Vzhledem k tomu, že studie u zvířat ne vždy předpovídají odpověď u lidí, je nutno glyceroltrinitrát podávat během těhotenství jen, pokud je to nezbytně nutné a výhradně podle pokynů a za trvalého sledování lékařem.

Dostupné údaje nejsou průkazné a dostatečné pro určení rizika pro kojence při podávání během kojení. Jsou k dispozici údaje, že se nitráty vylučují do mateřského mléka a mohou u dětí způsobit methemoglobinemii. Rozsah vylučování nitroglycerinu do mateřského mléka u lidí nebyl stanoven. Z tohoto důvodu je při podávání tohoto přípravku kojícím ženám vhodná opatrnost.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Glyceroltrinitrát může ovlivnit reaktivitu pacienta/pacientky v takovém rozsahu, že jeho/její schopnost řízení nebo obsluhy strojů je zhoršená. Tento účinek se zvyšuje v kombinaci s alkoholem.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Frekvence nežádoucích účinků podle četnosti jsou definovány takto: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Během podávání glyceroltrinitrátu lze pozorovat následující nežádoucí účinky:

Poruchy nervového systému:

*velmi časté*: bolest hlavy  
*časté*: závratě (včetně posturální závratě), somnolence.

Srdeční poruchy:

*časté*: tachykardie  
*méně časté*: zhoršení příznaků anginy pectoris.

Cévní poruchy:

*časté*: orthostatická hypotenze  
*méně časté*: oběhové selhání (někdy provázené bradyarytmií a synkopou).

Gastrointestinální poruchy:

*méně časté*: nauzea, zvracení  
*velmi vzácné*: pálení žáhy.

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

*méně časté*: alergické kožní reakce (např. vyrážka, pálení a erytém), alergická kontaktní dermatitida  
*neznámé*: zčervenání (flush), exfoliativní dermatitida.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

*časté*: astenie.

Závažné hypotenzní reakce (včetně nauzey, zvracení, neklidu, bledosti a zvýšeného pocení) byly hlášeny při používání organických nitrátů.

Během léčby glyceroltrinitrátem může dojít k přechodné hypoxemii způsobené redistribucí krve do hypoventilovaných plicních oddílů a u pacientů s onemocněním koronárních tepen to může vést k hypoxii myokardu.

#### **4.9 Předávkování**

Zkušenosti u zvířat:

U potkanů a myší byla pozorována významná letalita (LD<sub>50</sub>) při jednotlivých nitrožilních dávkách 23,2 mg/kg respektive 10,6 mg/kg.

U potkanů a myší byla pozorována významná letalita (LD<sub>50</sub>) při jednotlivých subkutánních dávkách 94 mg/kg respektive 110 mg/kg.

Zkušenosti u lidí:

Symptomy: Hlavními symptomy předávkování jsou snížení krevního tlaku ( $\leq 90$  mm Hg), bledost, pocení, slabý puls, tachykardie, posturální závratě, bolest hlavy, astenie, závratě, nauzea, zvracení a průjem. Methemoglobinemie byla hlášena u pacientů léčených jinými organickými nitráty. Během biotransformace glyceroltrinitrátu jsou uvolněny ionty dusitanů, které mohou navodit methemoglobinemii a cyanózu s následnou tachypnoe, anxiétou, ztrátou vědomí a srdeční zástavou. Nelze vyloučit, že předávkování glyceroltrinitrátem může způsobit tento nežádoucí účinek. Ve velmi vysokých dávkách může být zvýšen intrakraniální tlak. To by mohlo vést k cerebrálním příznakům.

Všeobecná terapie:

- přerušit užívání léku
- všeobecná opatření pro případ hypotenze v souvislosti s nitráty:
  - uložení pacienta do horizontální polohy s hlavou níže a s podložením dolních končetin
  - podávání kyslíku
  - zvýšení objemu cirkulujících tekutin (i.v. podání tekutin)
  - specifická léčba šoku (umístění pacienta na jednotku intenzivní péče)

Zvláštní terapie:

- zvýšení krevního tlaku, je-li velmi nízký
- přídatné podávání vazokonstrikčních látek, např. hydrochloridu noradrenalinu
- Léčba methemoglobinemie: redukujícími látkami (např. vitamínem C, methylenovou modří nebo toluidinovou modří), podáváním kyslíku (pokud je nutné), zahájením umělé plicní ventilace, hemodialýzou (je-li nutná)

- resuscitační opatření

V případě známek zástavy dechu a oběhu je nutno ihned zahájit resuscitační opatření.

## 5.FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Vazodilatancia

ATC kód : C01D A02

Glyceroltrinitrát vyvolává relaxaci hladkých svalů cév, čímž navozuje vazodilataci.

Glyceroltrinitrát vede k relaxaci periferních tepen i žil. Dochází ke snížení žilního návratu.

Ventrikulární objem, plnicí tlak a diastolický tlak se tím snižují (preload).

Účinek na arterie, a ve vyšších dávkách na arterioly, vede ke snížení systémové rezistence (afterload).

To vede ke snížení srdeční činnosti.

Účinek na preload i afterload následně vede k poklesu spotřeby kyslíku v srdci.

Vedle toho glyceroltrinitrát způsobuje redistribuci průtoku krve směrem do subendokardiálních oblastí srdce, je-li koronární oběh částečně omezen arteriosklerotickými lézemi. Tento poslední účinek je pravděpodobně dán selektivní dilatací velkých koronárních cév. Nitráty navozená dilatace kolaterálních tepen může zlepšit prokrvení myokardu v poststenotických oblastech. Nitráty také rozšiřují excentrické stenózy, protože jsou schopny působit proti vlivu možných konstričních faktorů, které ovlivňují reziduální oblouk poddajného hladkého svalstva v místě stenózy koronární tepny. Navíc mohou nitráty uvolnit spasmy koronárních tepen.

Bylo prokázáno, že nitráty u pacientů trpících městnavým srdečním selháním zlepšují hemodynamiku v klidu i při zátěži. Do tohoto prospěšného účinku je zapojeno několik mechanismů, včetně zlepšení insuficience chlopní (díky zmenšení dilatace komor) a snížení potřeby kyslíku v myokardu.

Snížením potřeby kyslíku a zvýšením jeho dodávky se zmenšuje oblast poškození myokardu. Proto může být glyceroltrinitrát prospěšný u některých pacientů po infarktu myokardu.

Účinky na jiné orgánové systémy zahrnují relaxaci bronchiálních svalů, svalů gastrointestinálního, biliárního a močového traktu. Hlášena je také relaxace hladkých svalů dělohy.

#### Mechanismus účinku:

Podobně jako všechny organické nitráty je glyceroltrinitrát donorem oxidu dusnatého (NO). NO způsobuje relaxaci hladkého svalstva stimulací guanylylcyklázy a následně zvýšením intracelulární koncentrace guanosinmonofosfátu (cGMP). Tím je stimulována cGMP-dependentní proteinkináza a dochází ke změně fosforylace některých proteinů v buňce hladkého svalstva. To nakonec vede k defosforylaci lehkého řetězce myozinu a ke snížení kontraktility.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Glyceroltrinitrát má po i.v. aplikaci eliminační poločas 2–3 minuty.

#### *Metabolismus*

Glyceroltrinitrát je degradován v játrech, ale také v mnoha dalších tkáních a buňkách, např. v červených krvinkách. Zahrnuje odstranění jedné nebo více nitrátových skupin. Glyceroltrinitrát je v organismu velmi rychle a téměř úplně metabolizován. Degradací produkty mají nízkou nebo nulovou vazodilatační aktivitu.

Glyceroltrinitrát je enzymaticky stupňovitě denitrován na glyceroldinitráty, glycerolmononitráty a nakonec na glycerol. Enzym nutný pro tento proces je glutathion-S-transferáza. Tento enzym je přítomen v mnoha tkáních a buňkách. Glycerol je asimilován na meziproducty metabolismu (při syntéze proteinů, glykogenu, lipidů a RNA), je částečně oxidován až na CO<sub>2</sub> a vydýchán.

Glyceroldinitráty a glycerolmononitráty jsou také glukuronidizovány a vylučovány močí, v malé míře také do žlučovýchodů. Většina údajů o metabolismu glyceroltrinitrátu byla získána ze studií u zvířat. Byla také zjištěna přítomnost mononitrátů z glyceroltrinitrátu v lidské moči.

Nedochází k akumulaci glyceroltrinitrátu nebo jeho metabolitů (1,2-glyceroldinitrátu a 1,3-glyceroldinitrátu).

#### *Vylučování*

Eliminační poločas je 2-4 minuty. Vedle metabolismu glyceroltrinitrátu dochází k vylučování jeho metabolitů ledvinami.

#### *Charakteristiky pacientů*

Nejsou k dispozici žádné důkazy, že je nutná úprava dávkování u starších pacientů nebo při onemocněních, jako je selhání ledvin nebo jaterní nedostatečnost.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Akutní toxicita:

Podle RTECS\* jsou hodnoty LD<sub>50</sub> pro glyceroltrinitrát po jednotlivé dávce následující:

Druh zvířete	Způsob podání léku	LD <sub>50</sub> (mg/kg)
Myš	intravenózní	10,6
Potkan	intravenózní	23,2
Králík	intravenózní	45
Pes	intravenózní	19
Myš	subkutánní	110,0
Potkan	subkutánní	94,0

\*Registr toxických účinků chemických látek

#### Chronická toxicita:

Studie toxicity v délce 13 týdnů s perorálním podáváním a různým dávkováním neodhalila žádné toxické účinky u:

Myš až 608 mg/kg/den

Potkan až 234 mg/kg/den

Pes až 5 mg/kg/den

Při nejvyšším dávkování u potkanů došlo k poklesu nárůstu tělesné hmotnosti.

Studie toxicity v délce 26 týdnů s denní aplikací glyceroltrinitrátu do kůže samic králíků zjistila, že NOEL (dávka bez pozorovatelného účinku) je 15 mg/kg/den pro kůži a 60 mg/kg/den systémově.

#### Reprodukční a vývojová toxicita:

Byly provedeny studie reprodukční a vývojové toxicity u potkanů a králíků za použití různých cest podání (intravenózní, intraperitoneální, transdermální). Tyto studie zahrnující zkoumání fertility, reprodukční kapacity, embryotoxicity, perinatálního a postnatálního vývoje, neodhalily žádný účinek na embrya, plody nebo mladá zvířata, dokonce ani při dávkách toxických pro samice (5-20 mg/kg). Zejména nebyly zjištěny žádné známky teratogenních vlastností GTN.

#### Mutagenita:

Glyceroltrinitrát nebyl rozsáhle zkoumán, pokud jde o mutagenní účinky. Genový mutační test u *S.typhimurium* (Amesův test) měl negativní výsledek.

#### Kancerogenita:

Nebyla provedena žádná moderní studie kancerogenní toxicity k určení kancerogenního potenciálu glyceroltrinitrátu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Propylenglykol, glukosa, roztok kyseliny chlorovodíkové 1 mol/l (na úpravu pH), voda na injekci.

## **6.2 Inkompatibility**

Při podávání Perlinganit roztoku se doporučuje používat materiály z polyethylenu (PE), polypropylenu (PP) či polytetrafluoroethylenu (PTFE). Nedoporučuje se používání materiálů z polyvinylchloridu (PVC) a polyurethanu (PU), dochází k částečné adsorpci léčivé látky.

Roztok Perlinganitu je kompatibilní s infuzními roztoky běžně podávanými v nemocnici, jako je fyziologický roztok chloridu sodného, 5-30% roztok glukózy, Ringer-laktátový roztok. Roztok glyceryltrinitrátu neobsahuje ethanol a draselné ionty.

Inkompatibility nebyly hlášeny.

Nejsou známy žádné fyzikální ani chemické inkompatibility.

## **6.3 Doba použitelnosti**

Ampulky: 5 let

Lahvička: 3 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Roztok je sterilní, ale neobsahuje konzervační činidla.

Lahvička není určena k opakovanému použití. Po otevření musí být roztok uchováván za aseptických podmínek.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po naředění. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

## **6.5 Druh obalu a velikost balení**

a) OPC ampulky z bezbarvého skla s modrou tečkou v místě lomu a s dvěma červenými pruhy u vrcholu ampulky, krabička

Velikost balení: 10 x 10 ml

b) lahvička z bezbarvého skla, laminovaná pryžová zátka, pertl, ochranný uzávěr z umělé hmoty, krabička

Velikost balení: 1 x 50 ml

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Přípravek je možno podávat neředěný nebo ředěný vhodným infuzním způsobem (viz dávkování a způsob podání).

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

UCB Pharma GmbH  
Alfred-Nobel-Str. 10  
D-40789 Monheim  
Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

83/048/91-S/C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

2.9.1991/30.6.2010

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

21.11.2012