

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nitroglycerin Abcur 1 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml infusjonsvæske inneholder 1 mg glyseroltrinitrat.

Osmolalitet: 270 – 310 mosmol/kg.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

1 ml inneholder 51 mg glukosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Tilstand med hjerteiskemi. Hjertesvikt, særlig svikt i venstre kammer med forhøyet fyllingstrykk. Blodtrykksregulering ved akutt hypertensjon, og for kontrollert hypotensjon under kirurgiske inngrep.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosering og behandlingstid er individuelt og justeres i henhold til klinisk respons, arterielt blodtrykk og ved behov invasivt målt fyllingstrykk.

Voksne

Initial infusjonshastighet er 0,2-0,5 mikrogram/kg/minutt, for kontrollert hypotensjon eventuelt høyere, deretter er doseringen individuell og baseres på kontinuerlig kontroll av blodtrykk og puls. Puls- og blodtrykksrespons skal avventes i ca. 5 minutter før neste doseøkning. Dersom blodtrykk og hjerterytme er stabilt etter 5 minutter, økes infusjonshastigheten hvert 5. minutt inntil klinisk effekt oppnås eller bivirkninger oppstår, eller inntil blodtrykksfall på ca. 10-15 %. Infusjonsdoser som overstiger 2,5 mikrogram/kg/minutt kreves sjelden ved angina pectoris eller hjertesvikt, og for kontrollert hypotensjon kreves sjelden mer enn 10 mikrogram/kg/minutt. Etter tilførsel av høye doser og lang infusjonstid er det risiko for reboundfenomener (dvs. raskt tilbakefall av opprinnelige symptomer, f.eks. smerter), særlig i koronarsirkulasjonen.

Doseringstabell:

1 mg/ml

	Infusjonshastighet ml/time								
Kroppsvekt	40 kg	50 kg	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg	100 kg	110 kg	120 kg
Dose mikrogram/kg/minutt									
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 (etter fortynning med glukoseoppløsning eller natriumkloridoppløsning)

	Infusjonshastighet ml/time								
Kroppsvekt	40 kg	50 kg	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg	100 kg	110 kg	120 kg
Dose mikrogram/kg/minutt									
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

Legemidlet bør seponeres gradvis.

Håndtering

Oppløsningen kan gis ufortynnet med *sprøytepumpe* eller fortynnes i 50 mg/ml glukoseoppløsning, 100 mg/ml glukoseoppløsning eller 9 mg/ml natriumkloridoppløsning.

Nitroglyserin adsorberes til plastmaterialer som PVC, men ikke til polyetylen (PE), derfor bør sprøyter og slanger av PE benyttes. Slinger av annet plastmateriale skal være belagt innvendig med PE for å forhindre risiko for materialbrudd.

Fortynningstabell for administrering med sprøytepumpe:

	Konsentrasjoner 1 mg/ml	0,2 mg/ml (etter fortynning med glukoseoppløsning eller natriumkloridoppløsning)
Nitroglycerin Abcur 1 mg/ml	50 ml	10 ml
Glukoseoppløsning eller natriumkloridoppløsning	-	40 ml
Totalt	50 ml	50 ml

Nitroglycerin Abcur inneholder ikke etanol.

Administrasjonsmåte

Nitroglycerin Abcur gis som en intravenøs infusjon.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig behandling med legemidler som inneholder sildenafil. Konstriktiv perikarditt og perikardial tamponade.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hypotensjon med eller uten andre tegn på sjokk. Cerebrovaskulær sykdom. Forhøyet intrakranielt trykk. Aortastenose, mitralstenose og hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati. Anemi. Hypoksemi. Hypotyreose.

Pasienter med sjelden glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Inntak av sildenafil er kontraindisert under behandling med nitroglyserinlegemidler, da det kan føre til kraftig blodtrykksfall, iskemi og sirkulasjonsforstyrrelser med permanente skader på hjerte og hjerne.

Svært høye infusjonsdoser av glyseroltrinitrat kan forkorte heparinindusert forlengelse av APT-tiden. Korrigering av heparindosen kan være nødvendig. Ved vanlige glyseroltrinitratdoser, ser det ikke ut til at interaksjonen har noen betydning.

Den hypotensive effekten av nitroglyserin kan forsterkes av vasodilaterende midler og andre hypotensive legemidler.

Nitroglyserin øker blodgjennomstrømningen i lever, dette kan gi økt clearance av legemidler med høy hepatisk clearance, slik som alteplase, og dermed redusere plasmakonsentrasjonen for dette legemidlet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Klinisk erfaring hos gravide er begrenset. Data fra studier på dyr er ufullstendige.

Amming

Det er ukjent om nitroglyserin går over i morsmelk hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Siden svimmelhet kan oppstå under behandling med Nitroglycerin Abcur, bør dette tas i betraktning når økt oppmerksomhet er nødvendig, f.eks. ved bilkjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

De fleste bivirkningene er farmakologisk betinget og doseavhengige. Hodepine er vanligst, kan forekomme hos opptil 50 % av pasientene, og kan tilskrives den vasodilaterende effekten av legemidlet.

Innenfor hvert frekvensområde presenteres bivirkningene etter synkende alvorlighetsgrad ved bruk av følgende kategorier: 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 ($< 1/10\ 000$).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Sjeldne: Methemoglobinemi

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: Hodepine, svimmelhet

Sjeldne: Besvimelse

Hjertesykdommer

Vanlige: Takykardi

Karsykdommer

Vanlige: Hypotensjon, flushing

Gastrointestinale sykdommer

Mindre vanlige: Kvalme

Blodtrykksfall kan føre til reflekstakykardi, svimmelhet og besvimelse. Ved langvarig infusjon med høy dose, kan methemoglobinemi forekomme.

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

Toksisitet

Store individuelle variasjoner. Toksiske effekter forsterkes av alkohol. Tilvenning og økt toleranse forekommer.

1-1,5 mg gitt til en 2½-åring ga ingen symptomer. 1,25 mg gitt til en 4½-åring ga mild forgiftning. Henholdsvis 25 og 60 mg gitt til voksne ga mild til moderat forgiftning, mens 24 mg (sannsynligvis sublingualt) gitt til voksne ga alvorlig forgiftning.

Symptomer

Pulserende hodepine. Opphisselse, rødhet i huden, kaldsvette, oppkast, svimmelhet, synkope, takykardi, palpitasjoner og blodtrykksfall. Svært høye doser kan gi methemoglobinemi (svært uvanlig).

Behandling

Ved behov gis kull. Ved blodtrykksfall bør første tiltak være intravenøs væsketilførsel. (Ved cyanose forårsaket av methemoglobinemi gis metyltionin 1-2 mg/kg sakte intravenøst.) Symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkestoffet nitroglyserin (glyseroltrinitrat) er svært lipofilt og dermed vanskelig å løse opp i vann. Nitroglyserin er mer potent enn andre nitroforbindelser.

Følsomheten overfor nitroglyserin er svært individuell, og effekten avhenger av dosen. Effekten av intravenøst tilført nitroglyserin inntreffer raskt, med maksimal hemodynamisk effekt i løpet av 1,5-2 minutter og er lett kontrollerbar på grunn av substansens korte halveringstid. Nitroglyserin Abcur brukes derfor i akuttbehandling.

Nitroglyserin gir en doseavhengig relaksasjon av glatt muskulatur, noe mer uttalt på venøs side enn på den arterielle siden av blodkarsystemet. Behandlingseffekt avhenger av dosen og individuell følsomhet. Virkningen antas å skje via økt intracellulær produksjon av syklisk guanylmofosfat (cGMP) i glatte muskelceller. Dilatasjon av kapasitanskar fører til redusert fyllingstrykk i venstre kammer (reduksjon av preload) på grunn av redusert venøs retur til hjertet, mens redusert vaskulær tone på arteriesiden av blodkarsystemet reduserer strømningsmotstanden (reduksjon av afterload) og dermed reduseres hjertemuskelens behov for oksygen. Nitroglyserin kan også ha en direkte dilaterende effekt på koronarkar. Effekten avtar raskt mot slutten av infusjonen. Det er risiko for å utvikle toleranse ved kontinuerlig tilførsel av nitroglyserin og slik toleranse kan utvikles i løpet av timer. Utvikling av toleranse er individuell, og det kan derfor være nødvendig å justere dosen for å oppnå ønsket hemodynamisk og klinisk effekt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon og distribusjon

Plasmakonsentrasjon viser store intra- og interindividuelle variasjoner. Nitroglyserin har høy vevsdistribusjon og tilsynelatende distribusjonsvolum (Vd) er ca. 200 liter hos voksne menn.

Nitroglyserin absorberes av både røde blodceller og karvegger. Kun ca. 1 % av nitroglyserin er til stede i plasma.

Biotransformasjon

Substansen har en høy og varierende plasmaclearance, 10-50 liter/minutter, noe som indikerer at det foreligger betydelig grad av ekstrahepatisk metabolisme. Nitroglyserin metaboliseres til glyseroldi- og mononitrater med lavere aktivitet. Halveringstiden til nitroglyserin er 1-4 minutter. Metabolittene har imidlertid ca. 20 ganger lengre halveringstid enn nitroglyserin, og deres betydning for effekten er uklar.

Eliminasjon

Metabolittene utskilles i urin.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen opplysninger.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Glukosemonohydrat
Saltsyre til pH-justering (3,0 – 4,0)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6

6.3 Holdbarhet

3 år.

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet for oppløsningen etter fortynning er 24 timer ved 5 °C og ved 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og -betingelser før administrering brukerens ansvar og skal normalt ikke være mer enn 24 timer ved 25 °C, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

50 ml i injeksjonsflasker av klart glass (type II): pakninger med 1, 5, 10, 20, 25 eller 50 injeksjonsflasker.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Oppløsningen kan gis ufortynnet med sprøytepumpe eller fortynnes i 50 mg/ml glukoseoppløsning, 100 mg/ml glukoseoppløsning eller 9 mg/ml natriumkloridoppløsning. Andre legemidler skal ikke tilsettes i oppløsningen.

Nitroglyserin adsorberes til plastmaterialer som PVC, men ikke til polyetylen (PE), derfor bør sprøyter og slanger av PE benyttes. Slinger av annet plastmateriale skal innvendig være belagt med PE for å forhindre risiko for materialbrudd.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Abcur AB
Postboks 1452
251 14 Helsingborg
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATESNUMMER (NUMRE)

20-13590

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. november 2020
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

24.11.2020