

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. Наименование на лекарствения продукт

Perlinganit® Loesung  
Перлинганит разтвор

### 2. Качествен и количествен състав

Един флакон съдържа 50 mg glyceryl trinitrate в 50 ml изотоничен разтвор

### 3. Лекарствена форма

Инфузионен разтвор за (интравенозно и интракоронарно) приложение

### 4. Клинични особености

#### 4.1. Терапевтични показания

- Тежка ангина пекторис (нестабилна или вазоспастична)
- Остър инфаркт на миокарда
- Остра левокамерна сърдечна недостатъчност
- Хипертонична криза със сърдечна декомпенсация
- Контролирана хипотензия в хирургичната практика

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировката е индивидуална за всеки пациент в зависимост от неговите нужди, съобразно клиничните показатели и хемодинамичните изменения.

Дозировката на Perlinganit® Loesung варира от 0.75 до 8 mg glyceryl trinitrate/час, в редки случаи до 10 mg glyceryl trinitrate /час.

При пациенти с тежка форма на ангина пекторис дозировката следва да бъде 2-8 mg/час (33-133 µg/мин).

Пациенти с остра левокамерна сърдечна недостатъчност (белодробен оток) и остър инфаркт на миокарда: първоначално 1 mg glyceryl trinitrate при бавно венозно инжектиране за период от 3 минути, последвано от инфузия на 2-8 mg glyceryl trinitrate /час за 1-2 дни.

Пациенти с хипертонична криза: инфузия 2-8 mg glyceryl trinitrate /час при постоянно мониториране и следене на кръвното налягане и сърдечната честота.

При контролирана хипотензия: в зависимост от анестезиологичната процедура и желаното понижено ниво на кръвното налягане, 2-10 µg/kg телесно тегло/минута при постоянен контрол на кръвното налягане и ЕКГ.

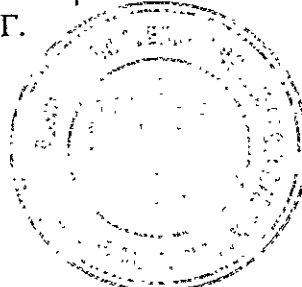
МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към

разрешение за употреба № 11-11842/14.11.05

684/25.10.05

*[Signature]*



Дозировката на glyceryl trinitrate интравенозно при пациенти с тежка чернодробна или бъбречна недостатъчност, особено когато се използват високи дози, следва да бъде съобразена със състоянието на пациента.

Perlinganit® Loesung може да се използва разреден или неразреден.

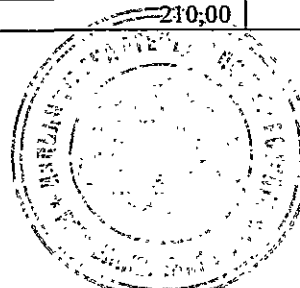
Perlinganit® Loesung може да бъде вкарван венозно неразреден посредством съответни устройства или разреден (напр. с физиологичен разтвор, глюкоза 5 %, глюкоза 10 %). При комбинацията с инфузионни разтвори трябва да се съблюдава информацията на производителя за разтворите, както и за тяхната съвместимост, противопоказания, нежелани реакции и взаимодействия.

**Таблица за разреждане**

Количество на активното в-во (глицерил тринитрат)		10 mg	20 mg	30 mg	40 mg	50 mg
Perlinganit® Loesung		10 ml	20 ml	30 ml	40 ml	50 ml
Инфузионен р-р при разреждане	1+10	100	200	300	400	500
	1+20	200	400	600	800	1000
	1+40	400	800	1200	1600	2000
Готов инфузионен р-р	1+10	110	220	330	440	550
	1+20	210	420	630	840	1050
	1+40	410	820	1230	1640	2050

**Таблица за инфузия**

Разреждане	1+10	1+20	1+40
Желана доза glyceryl trinitrate /час	Инфузия ml/час	ml/час	ml/час
0,50 mg		5,50	10,50
0,75 mg		8,25	15,75
1,00 mg		11,00	21,00
1,25 mg		13,75	26,25
1,50 mg		16,50	31,50
2,00 mg		22,00	42,00
2,50 mg		27,50	52,50
3,00 mg		33,00	63,00
3,50 mg		38,50	73,50
4,00 mg		44,00	84,00
4,50 mg		49,50	94,50
5,00 mg		55,00	105,00
5,50 mg		60,50	115,50
6,00 mg		66,00	126,00
7,00 mg		77,00	147,00
8,00 mg		88,00	168,00
9,00 mg		99,00	189,00
10,00 mg		110,00	210,00



Според вида и тежестта на клиничната картина, допълнително към общоприетите обичайни способи за проследяване (клинична симптоматика, артериално налягане, сърдечен пулс, отделяне на урина) са показани инвазивни хемодинамични измервания.

В зависимост от клиничната картина, хемодинамиката и резултатите от ЕКГ – изследванията лечението може да бъде продължавано в рамките на 3 дни или по-дълго.

#### **4.3. Противопоказания**

Perlinganit® Loesung не трябва да се използва при:

- Свръхчувствителност към glyceryl trinitrate, други нитросъединения или към някое от помощните вещества
- Остра циркулаторна недостатъчност (шок, колапс)
- Кардиогенен шок (освен ако не се поддържа задоволително крайно диастолично налягане с помощта на подходящи средства)
- Токсичен белодробен оток
- Остра хипотензия (систолично кръвно налягане по-ниско от 90 mmHg)
- По време на нитратната терапия да не се използват фосфодиестеразни инхибитори, напр. sildenafil, vardenafil и tadalafil (виж секцията взаимодействия с други медикаменти и други форми на взаимодействие)

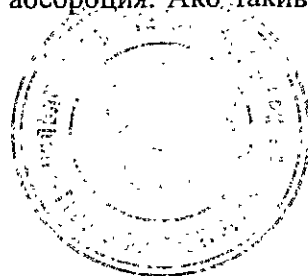
#### **4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Perlinganit® Loesung трябва да се използва много внимателно и само под лекарски контрол при:

- Хипертрофична обструктивна кардиомиопатия
- Констриктивен перикардит
- Перикардна тампонада
- Ниско диастолично налягане (на пълнене), например при остър инфаркт на миокарда, понижена левокамерна функция (левокамерна недостатъчност). Да се избягва понижаване на систоличното кръвно налягане под 90 mmHg.
- Стеноза на аортна и/или митрална клапа
- Тенденция към ортостатично нарушаване на циркулаторната регулация
- Заболявания свързани с повишено вътречерепно налягане

Развиването на толеранс и кръстосан толеранс към други нитро-съединения е описана.

Материали като полиетилен, полипропилен или политетрафлуоретилен са подходящи за изработване на инфузионни системи за Perlinganit®Loesung. Инфузионни материали като поливинилхлорид или полиуретан е доказано, че водят до загуба на активното вещество поради абсорбция. Ако такива материали



все пак се използват, необходимо е дозировката да бъде съответно съобразена, за да е подходяща за нуждите на пациента.

Perlinganit® Loesung не трябва да се използва при пациенти, приемащи фосфодиестеразни инхибитори, напр. sildenafil, vardenafil и tadalafil. Пациенти, получаващи Perlinganit® Loesung трябва да бъдат предупредени да не приемат фосфодиестеразни инхибитори, напр. sildenafil, vardenafil и tadalafil. (виж секцията взаимодействия с други медикаменти и други форми на взаимодействие)

При лечение на инсулинозависими пациенти с Perlinganit® Loesung трябва да се има предвид, че той съдържа около 5 % глюкоза.

#### **4.5. Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие**

Едновременното приемане с лекарствени продукти, понижаващи кръвното налягане, като бета-блокери, калциеви антагонисти, вазодилататори и др. и/или комбинацията с алкохол може да засили хипотензивното действие на Perlinganit® Loesung. Това може да се наблюдава и при невролептици и трициклични антидепресанти.

Ефектът на Perlinganit® Loesung да намалява кръвното налягане може да бъде потенциран, ако се използва едновременно с фосфодиестеразни инхибитори, напр. sildenafil, vardenafil и tadalafil, които се прилагат при еректилна дисфункция (виж предупреждения и противопоказания). Това би могло да доведе до животозастрашаващи сърдечно-съдови усложнения. Пациенти, приели наскоро фосфодиестеразни инхибитори, напр. sildenafil, vardenafil и tadalafil не трябва да бъдат лекувани с Perlinganit® Loesung.

Едновременната интравенозна инфузия на тъканен плазминоген активатор (tPA) и glyceryl trinitrate може да ускори плазмения клирънс на tPA, повишавайки чернодробния кръвен ток.

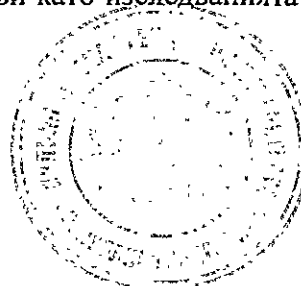
Налице са доклади, в които е записано, че при едновременно приложение на Perlinganit® Loesung може да повиши серумното ниво на дихидроерготамина и неговото хипертензивно действие.

Едновременното прилагане на хепарин и глицерил тринитрат може да понижи действието на хепарина.

При пациенти, лекувани предварително с нитросъединения, например изосорбид динитрат или изосорбид-5-мононитрат, може да се окаже необходима по-висока доза glyceryl trinitrate за постигане на желания хемодинамичен ефект.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

Проучвания върху репродуктивната функция, извършени при плъхове и зайци, на които локално бе приложен glyceryl trinitrate като лекарствена форма маз при дози съответно 80 mg/kg дневно и 240 mg/kg дневно не доказаха увреждания на плода в резултат на glyceryl trinitrate. Не са проведени съответните, контролирани проучвания при бременни жени. Тъй като изследванията с животни



не винаги могат да предскажат отговора при хора, Perlinganit® Loesung би трябвало да се използва по време на бременност само ако е много необходим, единствено по преценка на лекуващия лекар.

Не е известно дали glyceryl trinitrate се отделя с майчиното мляко. Тъй като много лекарствени продукти се отделят при кърмене, Perlinganit® Loesung трябва да се използва с повишено внимание при кърмещи жени.

#### **4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини**

Perlinganit® Loesung може да повлияе върху реакциите на пациента до такава степен, че нейната/неговата способност за шофиране или работа с машини да бъде нарушена. Този ефект се засилва в комбинация с алкохол.

#### **4.8. Нежелани реакции**

Както всички лекарствени продукти Perlinganit® Loesung би могъл да има нежелани реакции.

В листата на нежелани реакции се използва следната спецификация : много чести (повече от 1/10 лекувани пациенти), чести (по-малко от 1/10, но повече от 1/100 лекувани пациенти), нечести: (по-малко от 1/100, но повечето 1/1000 лекувани пациенти), редки (по-малко от 1/100, но повечето 1/1000 лекувани пациенти), много редки (по-малко от 1/100 000, включително и изолирани случаи)

Много често срещана нежелана реакция (при повече от 10 % от пациентите) на Perlinganit® Loesung е главоболието. При продължителна употреба, с течение на времето, главоболието отшумява.

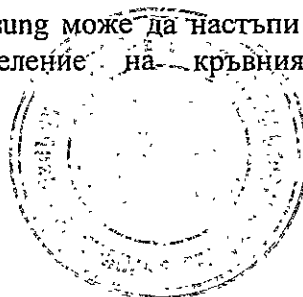
При започване на лечението или при увеличаване на дозата често се наблюдават (при 1-10 % от пациентите) хипотензия и/или главозамайване при стоене прав. Тези симптоми могат да съпътствани от виене на свят, сънливост, рефлексна тахикардия и чувство за отпадналост и обикновено са преходни. Ако не изчезнат спонтанно, необходимо е да се вземат специални мерки (например – повдигане на долните крайници, обемозаместителна терапия). Ако се появи тежка хипотензия, лечението следва да бъде прекратено незабавно.

Нечесто могат да се проявят (при по-малко от 1 % от пациентите) гадене, повръщане, зачервяване и алергична реакция на кожата (обрив), които понякога могат да бъдат доста тежки. При единични случаи, може да се появи олющване на кожата (ексфолиативен дерматит).

Съобщава се за тежки хипотензивни реакции, предизвикани от органични нитрати, изразяващи се в гадене, повръщане, безпокойство, бледност и обилно изпотяване. Колапсът може да настъпи нечесто (поякога съпроводен с брадиаритмия и синкоп). Нечесто острата хипотония може да доведе до усилен симптоми на ангина пекторис.

Регистрирани са няколко доклада за киселини в стомаха, най-вероятно поради отпускане на сфинктера, причинено от нитрата.

По време на лечението с Perlinganit® Loesung може да настъпи временна хипоксемия поради относително преразпределение на кръвния ток в



хиповентилираните алвеоларни области. В частност, при пациенти с коронарно артериално заболяване, това може да доведе до миокардна хипоксия.

#### 4.9. Свръхдозирание

Опити с животни:

При плъхове и мишки леталната доза LD<sub>50</sub> е еднократна инфузия с 23.2 mg/kg и 10.6 mg/kg респективно.

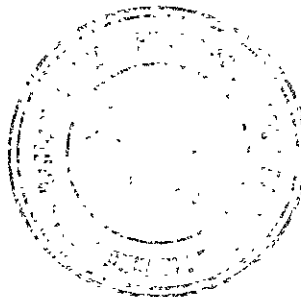
Изследвания проведени с хора:

Симптоми:

- Спадане на кръвното налягане  $\leq 90$  mmHg
- Бледност
- Изпотяване
- Слаб пулс
- Тахикардия
- Световъртеж при изправяне
- Главоболие
- Отпадналост
- Замаяност
- Гадене
- Повръщане
- Диария
- Съобщава се за метхемоглобинемия при пациенти, на които се дават други органични нитрати. По време на биотрансформацията на glyceryl trinitrate се отделят нитритни йони, които могат да причинят метхемоглобинемия и цианоза с последваща тахипнея, тревожност, загуба на съзнание и спиране на сърдечната дейност. Не може да се изключи възможността голяма доза от glyceryl trinitrate да предизвика такава нежелана реакция.
- При много високи дози може да се увеличи вътречерепното налягане. Това може да доведе до церебрални симптоми.

#### Общи процедури:

- Преустановяване вливането на лекарството
- Общи начини на процедуриране в случай на хипотензия, предизвикана от нитрати
  - Пациентът трябва да се държи в хоризонтално положение, като главата е поставена по-ниско, а краката са вдигнати.
  - Даване на кислород
  - заместване на вътресъдовия обем
  - Специфично лечение на шока (преместване на пациента в интензивно отделение!)



#### Специфични процедури:

- Повишаване на кръвното налягане, ако е прекалено ниско  
Допълнително приемане на симпатикомиметик, например погеріnerphrine.
- Лечение на метхемоглобинемия
  - Редуцираща терапия при възможност за избор между витамин С, метиленово-синьо или толуидиново-синьо
  - Подаване на кислород (ако е необходимо)
  - Започване на механична вентилация/ апаратно дишане
  - Хемодиализа (ако е необходимо)
- Ресусцитативни мерки  
При поява симптоми на респираторен и циркулаторен арест, незабавно предприемете ресусцитативни мерки.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамични свойства**

Gluceryl trinitrate води до отпускане на съдовата гладка мускулатура, като по този начин предизвиква вазодилатация.

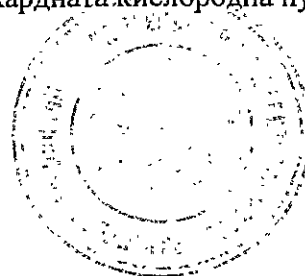
Както периферните артерии, така и периферните вени се разширяват от gluceryl trinitrate. Този последен ефект спомага за венозното напълване на кръв и понижава връщането на кръвта от вените към сърцето, като по този начин понижава вентрикуларното крайно-диастолично налягане и обема (преднатоварването).

Въздействието върху артериалните, а при по-високи дози артериоларните съдове, понижава системното васкуларно (съдово) съпротивление (следнатоварване). Това от своя страна понижава сърдечната работа.

Въздействията както върху стадия на преднатоварването, така и върху стадия на следнатоварване, водят впоследствие до по-ниска кислородна консумация на сърцето.

Освен това, gluceryl trinitrate причинява преразпределение на кръвния ток към субендокардиалните области на сърцето, когато коронарната циркулация е частично намалена от артеросклеротични увреждания. Този последен ефект най-вероятно се дължи на селективната дилатация на големите коронарни съдове. Предизвиканата от нитрати дилатация на колатералните артерии може да подобри перфузията на постстенотичния миокард. Нитратите също така разширяват ексцентрични стенози като те могат да противодействат на възможни констрикторни фактори, въздействащи върху остатъчния дъга реагиращ гладък мускул на мястото на коронарното стеснение. Нещо повече, коронарните спазми могат да бъдат отстранени с помощта на нитрати.

Оказва се, че нитратите подобряват състоянието на хемодинамиката при покой и натоварване при пациенти, страдащи от конгестивна сърдечна недостатъчност. Този благоприятен ефект обхваща няколко механизма в това число подобряване на валвуларната регургитация (дължаша се на намалена вентрикуларна дилатация) и понижаването на миокардната-кислородна нужда.



С намаляване на кислородните нужди и подобряване на кислородоснабдяването, се намалява областта на миокардно увреждане. Следователно, glyceryl trinitrate може да бъде полезен при определени пациенти с инфаркт на миокарда.

Влиянието върху други системи и органи включва бронходилатация, разпускане на мускулите на стомашно-чревния тракт, жлъчните и пикочни канали. Налице са също така и данни за отпускане на гладката мускулатура на матката.

Механизъм на действие:

Подобно на всички органични нитрати, glyceryl trinitrate действа като донор на азотен оксид (NO). Азотният оксид предизвиква отпускане на гладката мускулатура на съдовете чрез стимулацията на гуанилил циклаза и последващото повишаване на вътреклетъчната концентрация на цикличния гуанозин монофосфат (сGMP). По този начин се стимулира белтъчната киназа, която е зависима от цикличния гуанозин монофосфат (сGMP) с последващо променяне на фосфорилацията на различни протеини в клетките на гладкия мускул. Това в крайна сметка води до дефосфорилация на леката верига на миозина и понижаване на контрактилитета.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

Метаболизъм

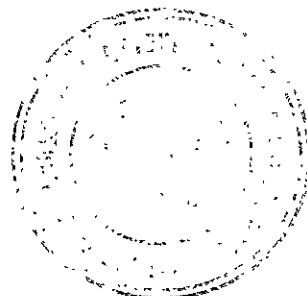
Метаболизмът на glyceryl trinitrate, който се извършва в черния дроб, но също така и в други тъкани и клетки, например в червените кръвни клетки, включва изчистването на една или повече нитратни групи. Glyceryl trinitrate много бързо и почти изцяло се метаболизира в организма. Разпадните продукти нямат почти никакъв съдоразширяващ ефект.

Glyceryl trinitrate по ензимен път се денитрира последователно до глицерил динитрати, глицерил мононитрати и накрая до глицерол. Необходимият за целта ензим е глутатион-S трансфераза. Този ензим се намира в много тъкани и клетки. Глицеролът се усвоява в междинния метаболизъм (синтез на протеини, глюкоген, липиди и рибонуклеинова киселина) и частично се окислява до въглероден двуокис и се издишва.

Глицерил динитратите и глицерил мононитратите също се глюкоронидизират и се отделят с урината, в много малко количество и чрез жлъчката. Болшинството от данните за метаболизма на глицерил тринитрата са получени вследствие изпитвания с животни. Възможно е откриването на мононитрати на glyceryl trinitrate и човешката урина.

Не се получава натрупване на glyceryl trinitrate или неговите метаболити (1,2-глицерил динитрат и 1,3-глицерил динитрат).

Елиминиране





Елиминационният полуживот е 2-4 минути. Освен метаболизма на glyceryl trinitrate, налице е и елиминиране на метаболитите чрез бъбреците.

#### *Бионаличност*

Бионаличността на Perlinganit® Loesung е, както и при останалите венозно прилагани лекарствени средства, по правило 100 %.

#### *Толеранс*

Въпреки непроменената дозировка и константното съдържание на нитрати в кръвта, е било наблюдавано отслабване на ефекта на лекарственото средство. Проявеният се веднъж толеранс отзвучава в продължение на 24 часа след прекъсване на терапията. При последвало даване на glyceryl trinitrate не е наблюдавано развитие на толеранс.

#### *Характеристика при пациенти:*

Няма данни да е необходимо съобразяване на дозата при по-възрастни пациенти или при такива с бъбречна или чернодробна недостатъчност.

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

Съгласно RTECS\*, стойностите на LD<sub>50</sub> на glyceryl trinitrate след еднократна доза са:

Видове	Начин на приложение	LD <sub>50</sub> (mg/kg)
Мишки	интравенозно	10.6
Плъхове	интравенозно	23.2
Мишки	подкожно	110.0
Плъхове	подкожно	94.0

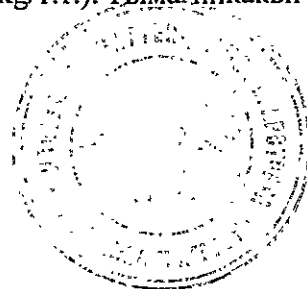
\* Регистър на токсичното действие на химичните вещества

#### Хронична токсичност:

Изследванията върху мъжки зайци в продължение на 26 седмици с подкожно приложение на glyceryl trinitrate се оказаха NOED (без ефект зависещ от дозата) за 15 mg/kg/ден за самата кожа и 60 mg/kg/ден за системно използване.

#### Репродуктивна токсичност:

Проведени бяха изследвания за репродуктивна токсичност при зайци и плъхове, използвайки различни начини на приложение (интравенозно, интраперитонално и трансдермално). Тези изследвания обхващат фертилитет, репродуктивен капацитет, ембриотоксичност, пери- и постнатално развитие. Не е констатиран никакъв ефект върху ембрионите, фетусите или върху младите животни дори при токсични за тях дози (5-20 mg/kg/т.т.). Няма никакви данни за



тератогенни свойства на glyceryl trinitrate. Не са известни изследвания за концентрацията на glyceryl trinitrate в майчиното мляко.

Мутагенност:

Glyceryl trinitrate не е цялостно изследван за наличие на мутагенен ефект. Резултатите от генния мутирац тест при *S.typhimurium* (Ames-test) са отрицателни.

Канцерогенност:

Изследването на glyceryl trinitrate в клетъчни култури и експериментални модели с лабораторни животни не показват канцерогенен потенциал в рамките на терапевтичните дози.

**6. Фармацевтични данни**

**6.1. Списък на помощните вещества**

- Propylene glycol
- Anhydrous glucose
- Water for injection

**6.2. Несъвместимости**

Perlinganit® Loesung е съвместим с инфузионните разтвори, използвани най-често в болнични условия като физиологичен разтвор, 5-30 % глюкозен разтвор, Рингер-разтвор. Perlinganit® Loesung не съдържа етанол и калиеви йони. Няма доказани несъвместимости.

**6.3. Срок на годност**

5 години.

Perlinganit® Loesung е стерилен, без консерванти. Капачката на флакона не е предназначена за многократна употреба.

Лекарственият продукт да не се използва след изтичане срока на годност. Готово приготвеният разтвор за инфузия да се използва в рамките на 24 часа.

**6.4. Специални указания за съхранение**

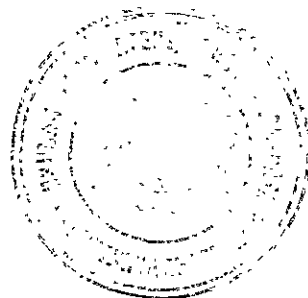
Няма.

**6.5. Вид и съдържание на първичната опаковката**

Безцветен флакон от 50 ml със сива гумена запушалка с гладка долна страна и жълт кант за отваряне.

.....

**6.6. Инструкции за употреба**



Perlinganit® Loesung може да се използва разреден за непрекъснатата интравенозна инфузия с помощта на автоматичен инфузионен апарат, или неразреден с помощта на инжектомат в болнична обстановка и под постоянен сърдечно-съдов контрол.

В зависимост от вида и тежестта на заболяването, чрез инвазивни хемодинамични способи трябва да бъдат постоянно следени обичайните параметри (симптоми, кръвно налягане, сърдечен ритъм, урина).

Perlinganit® Loesung трябва да бъде разреждан при асептични условия непосредствено след отварянето му.

#### **7. Притежател на разрешението за употреба**

Schwarz Pharma AG  
Alfred-Nobel-Strasse 10  
40789 Monheim  
Germany

#### **8. Номер на разрешението за употреба** **20000515**

#### **9. Дата на първото разрешение/ подновяване на разрешението за употреба** **07.09.2000**

#### **10. Дата на частична преработка на текста** **30.09.2004**

