

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Perlinganit, 1 mg/ml, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ampułka (10 ml) zawiera 10 mg *Glyceroli trinitras* (glicerolu triazotan) w 10 ml izotonicznego roztworu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: ampułka 10 ml zawiera 480 mg glukozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Roztwór jest przejrzysty, bez barwy i zapachu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Perlinganit jest wskazany w:

- ciężkiej, niestabilnej lub naczynioskurczowej dławicy piersiowej
- świeżym zawale mięśnia sercowego
- ostrej niewydolności lewej komory serca
- przełomie nadciśnieniowym z dekompensacją serca
- kontrolowanym obniżaniu ciśnienia

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie należy dostosować indywidualnie do potrzeb pacjenta, monitorując reakcję na leczenie, na podstawie parametrów klinicznych i hemodynamicznych.

Produkt należy podawać w warunkach szpitalnych, w postaci rozcieńczonej (w ciągłym wlewie dożylnym przy użyciu automatycznego urządzenia regulującego szybkość wlewu kroplowego) albo w postaci nierozcieńczonej (przy użyciu strzykawkowej pompy infuzyjnej) przy stałym monitorowaniu parametrów sercowo-naczyniowych. Zależnie od rodzaju i nasilenia choroby, może być wskazane prowadzenie w trakcie leczenia inwazyjnych pomiarów hemodynamicznych jako uzupełnienie rutynowych badań diagnostycznych (pomiarów ciśnienia tętniczego, częstości akcji serca, diurezy).

Leczenie triazotanem glicerolu rozpoczyna się od dawki 0,75 do 1,0 mg/godz., następnie dawkę dostosowuje się do potrzeb pacjenta, zwykle nie przekraczając dawki 8 mg/godz., w rzadkich przypadkach do 10 mg/godz.

Celowe jest, by rozpoczynać wlew od możliwie małej szybkości (nawet 5 µg/min), zwiększając szybkość co 3 do 5 min o 5 do 10 µg/min aż do uzyskania reakcji.

U pacjentów z nasilonymi objawami dławicy piersiowej należy stosować dawki od 2 do 8 mg/godz. (33 do 133 µg/min).

W ostrej niewydolności lewokomorowej (obrzęku płuc) produkt należy podawać w dawce 2 do 8 mg/godz. w ciągłym wlewie przez 1 do 2 dni.

W świeżym zawale mięśnia sercowego, w celu zwalczania bólu wieńcowego (gdy podanie opioidów okazało się niewystarczające): 2 do 8 mg/godz., aż do ustąpienia bólu.

U pacjentów z przełomem nadciśnieniowym i niewydolnością serca glicerolu triazotan stosuje się we wlewie dożylnym, w dawce: 2 do 8 mg/godz. (średnio 5 mg/godz.) pod stałą kontrolą ciśnienia tętniczego i częstości akcji serca.

W kontrolowanym obniżaniu ciśnienia: zależnie od stosowanej metody znieczulenia ogólnego oraz stopnia oczekiwanego obniżenia ciśnienia tętniczego, od 2 do 10 µg glicerolu triazotanu/kg mc./min, pod stałą kontrolą ciśnienia tętniczego (pomiar inwazyjny) i EKG.

Dawkowanie należy dostosować indywidualnie, do osiągnięcia zamierzonego efektu terapeutycznego.

Perlinganit może być stosowany w postaci rozcieńczonej i nierozcieńczonej (patrz punkt 6.6). W przypadku rozcieńczania roztworu Perlinganit płynem infuzyjnym należy przestrzegać zaleceń podanych przez producenta płynu, zwłaszcza dotyczących zgodności z innymi substancjami, przeciwwskazań, działań niepożądanych i interakcji.

Tabela rozcieńczeń

Ilość substancji czynnej (glicerolu triazotanu)		10 mg	20 mg	30 mg	40 mg	50 mg
Roztwór produktu Perlinganit		10 ml	20 ml	30 ml	40 ml	50 ml
Ilość płynu infuzyjnego do wlewu, aby uzyskać następujące rozcieńczenia (w mililitrach):	1+10	100	200	300	400	500
	1+20	200	400	600	800	1000
	1+40	400	800	1200	1600	2000
Ilość gotowego roztworu do wlewu (w mililitrach):	1+10	110	220	330	440	550
	1+20	210	420	630	840	1050
	1+40	410	820	1230	1640	2050

Dawkowanie produktu Perlinganit po rozcieńczeniu

Rozcieńczenie	1 + 10	1 + 20	1 + 40
Zalecana dawka glicerolu triazotanu/godz.	Szybkość wlewu ml/godzinę	Szybkość wlewu ml/godzinę	Szybkość wlewu ml/godzinę
0,50 mg	5,50	10,50	20,50
0,75 mg	8,25	15,75	30,75
1,00 mg	11,00	21,00	41,00
1,25 mg	13,75	26,25	51,25
1,50 mg	16,50	31,50	61,50
2,00 mg	22,00	42,00	82,00
2,50 mg	27,50	52,50	102,50
3,00 mg	33,00	63,00	123,00
3,50 mg	38,50	73,50	143,50
4,00 mg	44,00	84,00	164,00
4,50 mg	49,50	94,50	184,50
5,00 mg	55,00	105,00	205,00
5,50 mg	60,50	115,50	225,50

6,00 mg	66,00	126,00	246,00
7,00 mg	77,00	147,00	287,00
8,00 mg	88,00	168,00	328,00
9,00 mg	99,00	189,00	369,00
10,00 mg	110,00	210,00	410,00

Perlinganit można podawać z powszechnie stosowanymi w lecznictwie zamkniętym płynami infuzyjnymi do wlewów takimi, jak: sól fizjologiczna, 5% – 10% roztwór glukozy, roztwór Ringera. Produkt nie zawiera etanolu ani jonów potasu.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Brak danych wskazujących na konieczność dostosowania dawkowania u osób w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek i(lub) wątroby

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby lub z ciężką niewydolnością nerek konieczne może być odpowiednie dostosowanie dawki oraz monitorowanie stanu pacjenta.

Podawanie glicerolu triazotanu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, ciężką niewydolnością nerek lub u osób w podeszłym wieku należy rozpocząć od możliwie najniższej dawki, a następnie odpowiednio ją zwiększyć lub zmniejszyć o 5 µg/min, w zależności od odpowiedzi na leczenie.

Podawanie glicerolu triazotanu zaleca się rozpocząć od wlewu z szybkością 5 do 10 µg/min, zwiększaną co 5 min o 5 µg/min, aż do uzyskania reakcji. Dawkę można zwiększać maksymalnie do 167 µg/min. Należy monitorować ciśnienie tętnicze, utrzymując poziom ≥ 90 mmHg, poprzez odpowiednią modyfikację szybkości podawania glicerolu triazotanu.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Perlinganit u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu nie wolno stosować:

- w nadwrażliwości na glicerolu triazotan, inne azotany lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- w ostrej niewydolności krążenia (wstrząs lub zapaść naczyniowa),
- we wstrząsie kardiogennym (wyjątkiem są sytuacje, w których przy pomocy odpowiedniego postępowania uzyskuje się wystarczająco wysokie ciśnienie późnorozkurczowe w lewej komorze serca),
- przy znacznym niedociśnieniu tętniczym (ciśnienie skurczowe mniejsze niż 90 mmHg),
- w tamponadzie serca,
- w lewokomorowej niewydolności serca, w tym przy zwężeniu zastawki aortalnej lub mitralnej oraz z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory (w kardiomiopatii przerostowej lub w zaciskającym zapaleniu osierdzia),
- w ciężkiej hipowolemii,
- w ciężkiej niedokrwistości (anemii),
- w chorobach przebiegających ze wzrostem ciśnienia śródczaszkowego.

W trakcie leczenia produktem Perlinganit nie wolno przyjmować inhibitorów 5-fosfodiesterazy (np. syldenafilu, wardenafilu, tadalafilu) ponieważ inhibitory 5-fosfodiesterazy mogą wzmacniać działanie glicerolu triazotanu rozszerzające naczynia krwionośne, wywołując ciężką hipotensję (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Podczas leczenia azotanami, nie wolno stosować riocyguatu, stymulatora rozpuszczalnej cykazy guanylanowej (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Glicerolu triazotan należy stosować ze szczególną ostrożnością i pod nadzorem lekarza w przypadku:

- niskiego ciśnienia napełniania, np. w przebiegu zawału serca, zaburzenia czynności lewej komory serca (niewydolności lewej komory serca). Należy unikać zmniejszenia skurczowego ciśnienia tętniczego poniżej 90 mm Hg;
- niedociśnienia ortostatycznego.

Podanie nawet niewielkich dawek glicerolu triazotanu może spowodować znaczny spadek ciśnienia, paradoksalną bradykardię, niedotlenienie mózgu lub nasilenie objawów choroby niedokrwiennej serca (zwłaszcza u chorych z hipowolemią lub niskim ciśnieniem tętniczym przed wykonaniem wlewu).

Glicerolu triazotan może nasilić objawy choroby niedokrwiennej serca w przebiegu kardiomiopatii przerostowej ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory.

U części chorych, otrzymujących glicerolu triazotan we wlewie przez 12 godzin na dobę, podczas przerwy w stosowaniu leku niekiedy może dochodzić do wystąpienia bólu wieńcowego.

Wlew glicerolu triazotanu można prowadzić za pomocą kroplówki lub pompy infuzyjnej, zapewniającej stałą szybkość wlewu.

W trakcie stosowania produktu może wystąpić rozwój tolerancji i tolerancji krzyżowej na inne azotany. W celu uniknięcia tego zjawiska należy stosować najmniejsze skuteczne dawki produktu oraz rozważyć okresowe podawanie glicerolu triazotanu na zmianę z innymi lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne.

Zestawy do prowadzenia wlewu roztworu Perlinganit powinny być wykonane z polietylenu (PE), polipropylenu (PP) lub politetrafluoroetyleny (PTFE). Inne materiały, jak: polichlorek winylu (PVC) lub poliuretan (PU) powodują adsorpcję glicerolu triazotanu do ściany zestawu infuzyjnego i zmniejszenie stężenia produktu w roztworze. W przypadku używania zestawów wykonanych z PVC lub PU dawkowanie należy dostosować indywidualnie w zależności od potrzeb pacjenta.

Produkt Perlinganit nie powinien być stosowany u osób przyjmujących produkty zawierające inhibitor 5-fosfodiesterazy (np. sildenafil, wardenafil, tadalafil) w okresie ostatnich 24 godzin (w przypadku tadalafilu 48 godzin). Pacjentów leczonych produktem Perlinganit należy ostrzec, aby nie stosowali inhibitorów 5-fosfodiesterazy (patrz punkt 4.3 i 4.5).

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby lub ciężką niewydolnością nerek należy dostosować dawkę glicerolu triazotanu w zależności od stanu pacjenta (patrz punkt 4.2).

Podczas stosowania produktu Perlinganit należy unikać spożywania alkoholu, ponieważ może on nasilać działanie hipotensyjne i rozszerzające naczynia glicerolu triazotanu.

Hipoksemia:

Należy zachować ostrożność u pacjentów z hipoksemią tętniczą występującą w przebiegu ciężkiej niedokrwistości (w tym, związanej z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej - G6PD), ponieważ metabolizm nitrogliceryny u tych pacjentów może być zmniejszony.

Ostrożność należy również zachować u pacjentów z hipoksemią i zaburzeniem równowagi pomiędzy wentylacją i perfuzją spowodowaną chorobą płuc lub niedokrwinną niewydolnością serca.

Pacjenci z dławicą piersiową, po zawale mięśnia sercowego lub niedokrwieniem mózgu często cierpią na nieprawidłowości ze strony drobnych dróg oddechowych (zwłaszcza hipoksję pęcherzykową).

W takich okolicznościach, w płucach dochodzi do zwężenia naczyń w celu przemieszczenia perfuzji z obszarów hipoksji pęcherzykowej do lepiej wentylowanych obszarów płuc (patrz także punkt 4.8).

Jako silny lek rozszerzający naczynia, nitrogliceryna mogłaby odwrócić to ochronne działanie zwężające naczynia, tym samym prowadząc do zwiększonej perfuzji słabo wentylowanych obszarów i powodując pogorszenie równowagi pomiędzy wentylacją a perfuzją oraz dalsze obniżanie ciśnienia cząstkowego tlenu we krwi w tętnicach.

Methemoglobinemia

Donoszono o występowaniu methemoglobinemii po leczeniu glicerolu triazotanem. Leczenie methemoglobinemii błękitem metylenowym jest przeciwwskazane u pacjentów cierpiących na niedobór dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej lub niedobór reduktazy methemoglobinowej (patrz również punkt 4.9).

Ampułka 10 ml zawiera 480 mg glukozy.

Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów z cukrzycą.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie innych leków o działaniu hipotensyjnym, np. beta-adrenolityków, antagonistów wapnia, leków rozszerzających naczynia krwionośne, inhibitorów konwertazy angiotensyny, inhibitorów monoaminooksydazy, leków moczopędnych, a także alkoholu może nasilić hipotensyjne działanie glicerolu triazotanu. Takie działanie może także występować w przypadku stosowania neuroleptyków i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych.

Również inhibitory 5-fosfodiesterazy (np. syildenafil, wardenafil, tadalafil) (patrz punkt 4.3 i 4.4) mogą nasilić działanie hipotensyjne glicerolu triazotanu. Może to prowadzić do zagrażających życiu powikłań sercowo-naczyniowych. Dlatego glicerolu triazotanu nie wolno stosować u pacjentów, którzy w ciągu ostatnich 24 godzin (48 godzin w przypadku tadalafilu) przyjmowali leki z grupy inhibitorów 5-fosfodiesterazy.

Jednoczesne stosowanie leku Perlinganit z riociguatem, stymulatorem rozpuszczalnej cykazy guanylanowej, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3), ponieważ może powodować hipotensję.

Równoczesne podanie we wlewie dożylnym tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA) i glicerolu triazotanu może nasilić klirens osoczowy t-PA przez zwiększenie przepływu krwi przez wątrobę.

Stosowanie produktu Perlinganit jednocześnie z dihydroergotaminą może prowadzić do zwiększenia jej stężenia we krwi i tym samym spowodować wzrost ciśnienia tętniczego krwi. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca, ponieważ dihydroergotamina hamuje/antagonizuje działanie glicerolu triazotanu, co może prowadzić do zwężenia naczyń wieńcowych.

W przypadku pacjentów leczonych wcześniej azotanami organicznymi np. diazotanem lub monoazotanem izosorbidu, w celu osiągnięcia pożądanych efektów hemodynamicznych, może być konieczne podawanie większych dawek produktu Perlinganit.

Jednoczesne podawanie glicerolu triazotanu i kwasu acetylosalicylowego może zwiększyć działanie hipotensyjne glicerolu triazotanu.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne, z wyjątkiem kwasu acetylosalicylowego, mogą zmniejszać odpowiedź terapeutyczną na stosowanie glicerolu triazotanu.

Sapropteryna (tetrahydrobiopteryna, BH4) stanowi kofaktor syntazy tlenu azotu. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania leku zawierającego sapropterynę i wszelkich środków powodujących rozszerzenie naczyń poprzez zmianę metabolizmu bądź działania tlenu azotu (NO), w tym klasycznych donorów NO (np. glicerolu triazotanu, izosorbidu diazotanu (ISDN), izosorbidu 5 monoazotanu (5-ISMN) i innych).

Jednoczesne podawanie dożylnie heparyny i glicerolu triazotanu, może osłabić działanie heparyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę lub laktację

Ciąża

Badania nad toksycznością rozwojową przeprowadzone na szczurach i królikach przy wykorzystaniu różnych dróg podawania nie wykazały żadnego wpływu na embriony, płody ani młode zwierzęta, nawet w przypadku dawek toksycznych dla ich matek.

Dotychczas nie przeprowadzono wystarczających i właściwie kontrolowanych badań z udziałem kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach nie zawsze pozwalają przewidzieć odpowiedź u ludzi, dlatego glicerolu triazotan powinien być stosowany podczas ciąży tylko w razie zdecydowanej konieczności, jedynie pod kierunkiem i stałą obserwacją lekarza.

Karmienie piersią

Dostępne dane są niewystarczające do określenia ryzyka dla niemowląt karmionych piersią. Istnieją dane wskazujące, że azotany mogą być wydzielane z mlekiem kobiet i mogą powodować wystąpienie methemoglobinemii u niemowląt. Stopień wydzielania glicerolu triazotanu w mleku ludzkim nie został określony. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią.

Dlatego należy zdecydować o przerwaniu karmienia piersią lub zaprzestaniu stosowania glicerolu triazotanu, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka związane z karmieniem piersią i korzyści dla matki płynące ze stosowania leczenia glicerolu triazotanem.

Płodność

Badania nad toksycznością reprodukcyjną przeprowadzone na szczurach i królikach przy wykorzystaniu różnych dróg podania, nie wykazały żadnego wpływu na krycie, płodność i ogólne właściwości reprodukcyjne.

Brak danych dotyczących wpływu glicerolu triazotanu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Perlinganit może upośledzać zdolność do kierowania pojazdami i obsługiwanie maszyn. Działanie to nasila się przy jednoczesnym spożyciu alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

Podczas stosowania Perlinganitu obserwowano następujące działania niepożądane:

<u>Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA</u>	<u>Częstość występowania</u>					
	<u>Bardzo często</u> ($\geq 1/10$)	<u>Często</u> ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	<u>Niezbyt często</u> ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$)	<u>Rzadko</u> ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$)	<u>Bardzo rzadko</u> ($< 1/10\,000$)	<u>Częstość nieznana</u> (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy	zawroty głowy (w tym zawroty związane ze zmianą pozycji ciała), senność				
Zaburzenia serca		przyspieszenie czynności serca (tachykardia)	nasilenie objawów dławicy piersiowej			kołatanie serca
Zaburzenia naczyń		Niedociśnienie ortostatyczne	zapaść krążeniowa (czasem przebiegająca z rzadkoskurczem i zaburzeniami rytmu oraz omdleniem)			hipotensja, nagłe zaczerwienienie twarzy z uczuciem gorąca (uderzenia gorąca)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe			nudności, wymioty		zgaga	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			skórne odczyny alergiczne (np. wysypka), alergia kontaktowa			złuszczone zapalenie skóry, wysypka uogólniona
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		osłabienie	świąd, uczucie gorąca (pieczenie), rumień i podrażnienie skóry			
Badania diagnostyczne						przyspieszenie tętna

Podczas stosowania organicznych azotanów opisywano przypadki znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego z nudnościami, wymiotami, niepokojem, zblednięciem i nadmierną potliwością.

Uwaga: w trakcie leczenia produktem Perlinganit może dojść do czasowego zmniejszenia prężności tlenu we krwi z powodu względnej redystrybucji przepływu krwi do słabiej wentylowanych części płuc. Może to prowadzić, szczególnie u osób z chorobą niedokrwienną serca, do niedotlenienia mięśnia sercowego.

Podobnie jak inne azotany, Perlinganit może powodować zależne od dawki bóle głowy związane z rozszerzeniem naczyń krwionośnych mózgu. Objawy te zazwyczaj przemijają, w trakcie kontynuacji leczenia. Jeżeli bóle głowy utrzymują się podczas trwania leczenia, należy podać łagodne leki przeciwbólowe. Nieodpowiadające na leczenie bóle głowy są wskazaniem do zmniejszenia dawki produktu Perlinganit lub przerwania jego podawania.

W celu uniknięcia niewielkiego reaktywnego przyspieszenia akcji serca, można zastosować, jeżeli to konieczne, leczenie skojarzone z beta-adrenolitykiem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy:

- obniżenie ciśnienia tętniczego (ciśnienie skurczowe ≤ 90 mmHg),
- zblednięcie,
- zwiększona potliwość,
- pogorszenie wyczuwalności tętna,
- tachykardia odruchowa,
- zapaść,
- omdlenie,
- zawroty głowy spowodowane zmianą pozycji ciała,
- ból głowy,
- osłabienie,
- zawroty głowy,
- nudności,
- wymioty,
- biegunka.
- Donoszono o występowaniu methemoglobinemii u pacjentów otrzymujących inne azotany organiczne. Podczas biotransformacji glicerolu triazotanu uwalniane są jony azotynowe, które mogą spowodować methemoglobinemię i sinicę z następującymi po nich: przyspieszonym oddychaniem, lękiem, utratą przytomności oraz zatrzymaniem akcji serca. Nie można wykluczyć, że przedawkowanie glicerolu triazotanu spowoduje wystąpienie methemoglobinemii.
- Bardzo duże dawki mogą spowodować zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego i wystąpienie objawów mózgowych.

Ogólne zasady postępowania leczniczego:

- wstrzymać podawanie produktu,

- zastosować ogólne metody postępowania w przypadku niedociśnienia spowodowanego podawaniem azotanów:
 - pacjent musi pozostawać w pozycji leżącej z obniżoną głową i uniesionymi nogami,
 - lub, jeżeli to konieczne, należy zastosować opatrunek kompresyjny kończyn dolnych,
 - podawać tlen,
 - zwiększyć objętość osocza – przy znacznym niedociśnieniu i (lub) wstrząsie,
 - w razie konieczności zastosować specjalistyczne leczenie wstrząsu (na oddziale intensywnej opieki medycznej).

Postępowanie przy bardzo niskich wartościach ciśnienia tętniczego krwi:

- podwyższyć ciśnienie, np. podając chlorowodorek norepinefryny i (lub) dopaminę; epinefryna jest nieskuteczna w cofaniu nasilonego działania hipotensyjnego, w takich sytuacjach stosowanie epinefryny jest przeciwwskazane.

Leczenie methemoglobinemii:

- zastosować związki redukujące: witaminę C, błękit metylenowy, błękit toluidynowy,
- podawać tlen (w razie potrzeby),
- zastosować wentylację płuc z użyciem respiratora,
- przeprowadzić hemodializę.

Leczenie methemoglobinemii błękitem metylenowym jest przeciwwskazane u pacjentów cierpiących na niedobór dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej lub niedobór reduktazy methemoglobinowej (patrz również punkt 4.4). W przypadku gdy leczenie to jest przeciwwskazane bądź nieskuteczne, zaleca się przeprowadzenie transfuzji wymiennej i (lub) transfuzji koncentratu krwinek czerwonych.

Postępowanie resuscytacyjne:

- w przypadku objawów zatrzymania oddechu i krążenia należy natychmiast rozpocząć resuscytację.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki rozszerzające naczynia stosowane w chorobach serca, azotany
Kod ATC: C 01 DA 02

Działania farmakodynamiczne

Glicerolu triazotan powoduje rozluźnienie mięśni gładkich ścian naczyń krwionośnych, wywołując tym samym rozszerzenie się naczyń. Produkt rozszerza głównie łożysko żyłne, co sprzyja gromadzeniu się krwi w żyłach. W większych dawkach rozszerza też tętnice. W konsekwencji dochodzi do zmniejszenia powrotu żylnego krwi do serca i obniżenia ciśnienia późnoskurczowego w lewej komorze (zmniejszenie obciążenia wstępnego). Działanie na naczynia tętnicze, a w większych dawkach także na tętniczki, prowadzi do zmniejszenia oporu naczyniowego (zmniejszenie obciążenia następczego).

Obniżenie obciążenia wstępnego i następczego prowadzi do zmniejszenia zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen.

Ponadto, glicerolu triazotan powoduje redystrybucję przepływu krwi do rejonów podwierzdiowych serca w sytuacji, gdy tętnice wieńcowe są częściowo niedrożne w wyniku zmian miażdżycowych. To ostatnie działanie jest prawdopodobnie związane z selektywnym rozszerzaniem dużych naczyń wieńcowych.

Rozszerzenie tętnic pobocznych pod wpływem azotanów zwiększa perfuzję części mięśnia sercowego znajdującej się za obszarem zwężonym. Azotany powodują również rozszerzenie zwężeń ekscentrycznych, ponieważ przeciwdziałają aktywności czynników zwężających, oddziałujących na mięśniówkę gładką tworzącą nieuszkodzony łuk ściany naczyniowej w miejscu zwężenia wieńcowego. Ponadto azotany powodują rozluźnienie skurczu naczynia wieńcowego.

Wykazano, że azotany poprawiają hemodynamikę spoczynkową i wysiłkową u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca. Ten korzystny efekt uzyskiwany jest dzięki kilku mechanizmom, w tym zmniejszeniu cofania się krwi przez zastawki (dzięki ograniczeniu rozszerzania się komory) oraz zmniejszeniu zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen.

Zmniejszenie zapotrzebowania na tlen oraz zwiększenie podaży tlenu w mięśniu sercowym prowadzi do zmniejszenia strefy uszkodzenia mięśnia sercowego. Dlatego glicerolu triazotan może być skuteczny u wybranych pacjentów po zawale mięśnia sercowego.

Wpływ preparatu na inne układy narządów obejmuje zmniejszenie napięcia mięśni oskrzeli oraz mięśni układu pokarmowego, dróg żółciowych i dróg moczowych. Opisywano również relaksację mięśni gładkich macicy.

Mechanizm działania

Tak jak wszystkie azotany organiczne, glicerolu triazotan działa jako donor tlenu azotu (NO), który powoduje rozkurcz mięśni gładkich naczyń poprzez stymulowanie cyklicznej guanylowej, co zwiększa wewnątrzkomórkowe stężenie cyklicznego monofosforanu guanozyny (cGMP). W efekcie dochodzi do aktywacji kinaz białkowych zależnych od cGMP, a przez to do zmniejszenia fosforylacji różnych białek komórki mięśnia gładkiego.

Ostatecznie prowadzi to do defosforylacji lekkiego łańcucha miozynowego i do zmniejszenia kurczliwości.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Metabolizm

Przemiany metaboliczne glicerolu triazotanu, przebiegające w wątrobie, a także w wielu innych tkankach i komórkach, np. w erytrocytach, obejmują usunięcie jednej lub kilku grup azotanowych. Glicerolu triazotan jest bardzo szybko i prawie całkowicie metabolizowany w organizmie. Produkty jego rozkładu wykazują bardzo słabe działanie rozszerzające naczynia lub są pozbawione tych właściwości.

Glicerolu triazotan ulega stopniowej, enzymatycznej denitryfikacji do diazotanów glicerolu, monoazotanów glicerolu, a ostatecznie do glicerolu. Enzymem niezbędnym w tym procesie jest S-transferaza glutationu. Enzym ten występuje w wielu tkankach i komórkach. Glicerol jest wykorzystywany, jako produkt pośredni, do innych procesów metabolicznych (synteza białek, glikogenu, lipidów i kwasu rybonukleinowego), a częściowo utleniany do CO₂ i wydalany z wydychanym powietrzem.

Diazotany i monoazotany glicerolu ulegają także glukuronizacji i są wydalone z moczem oraz, w niewielkim stopniu, przez drogi żółciowe. Większość informacji dotyczących metabolizmu glicerolu triazotanu uzyskano z badań na zwierzętach. W moczu ludzkim można stwierdzić obecność monoazotanów powstałych w wyniku przemian glicerolu triazotanu.

Nie stwierdzono gromadzenia glicerolu triazotanu i jego metabolitów (1,2-glicerolu diazotanu i 1,3-glicerolu diazotanu) w organizmie.

Przy niezmiennym dawkowaniu i stałym stężeniu azotanów we krwi obserwowano osłabienie skuteczności. Zaistniała tolerancja ustępuje po 25 godzinach od zaprzestania podawania produktu. Przy odpowiednio przerywanym stosowaniu nie zaobserwowano rozwoju tolerancji.

Eliminacja

Okres półtrwania wynosi 2–4 min. Oprócz metabolizowania glicerolu triazotanu następuje także wydalanie metabolitów przez nerki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, możliwego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glikol propylenowy
Glukoza
Kwas solny
Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono niezgodności.

6.3 Okres ważności

Okres ważności: 5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 ampulek z bezbarwnego szkła po 10 ml, w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór jest jałowy, lecz niekonserwowany.

Ampułka nie jest przewidziana do wielokrotnego użytku.

Perlinganit należy zużyć natychmiast po otwarciu w warunkach aseptycznych.

Produkt leczniczy należy podawać w warunkach szpitalnych albo w postaci rozcieńczonej, w ciągłym wlewie dożylnym przy użyciu automatycznego urządzenia regulującego szybkość wlewu kroplowego, albo w postaci nierozcieńczonej, przy użyciu strzykawkowej pompy infuzyjnej, przy stałym monitorowaniu parametrów sercowo-naczyniowych. Zależnie od rodzaju i nasilenia choroby, może być wskazane prowadzenie w trakcie leczenia inwazyjnych pomiarów hemodynamicznych jako uzupełnienie rutynowych badań diagnostycznych (pomiarów ciśnienia tętniczego krwi, częstości akcji serca, diurezy).

Przygotowanie rozcieńczenia produktu Perlinganit należy wykonać w warunkach aseptycznych, niezwłocznie po otwarciu ampułki.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merus Labs Luxco II S.à.R.L.
208, Val des Bons Malades
L-2121 Luxembourg
Luksemburg

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/2649

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
ORAZ DATA JEGO PRZEDŁUŻENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.07.1990 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11.12.2012 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

01/12/2022