

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Perlinganit roztok 1 mg/ml infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Glyceroli trinitras (GTN) 10,0 mg v 10 ml roztoku.  
Jeden ml infuzní roztoku obsahuje glyceroli trinitras 1 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: glukosa  
Jedna ampulka obsahuje 0,48 g glukosy.  
Jedna lahvička obsahuje 2,472 g glukosy.  
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok.  
Čirý, bezbarvý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

- nestabilní nebo vazospastická angina pectoris (Prinzmetalova AP)
- akutní infarkt myokardu
- akutní selhání levé komory
- řízená hypotenze.

Přípravek je určen pro dospělé pacienty.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

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 intravenózní injekcí 1 mg (1 ml) glycerol-trinitrátu v průběhu tří minut a pokračuje se infuzí 2–8 mg/hod po dobu 1–2 dnů.

Při řízení hypotenzi 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 ve formě pomalé intravenózní injekce a dlouhodobé i.v. infuze přes automatické infuzní zařízení.

Dávkování u intravenózního podávání GTN se nastavuje tak, aby se dosáhlo požadované klinické odpovědi.

#### Způsob podání

Použití zředěného roztoku

Pokud se používá ředěný roztok, musí ředění probíhat za aseptických podmínek ihned po otevření.

Koncentrace 100 µg/ml (0,01%): 50 ml Perlinganit roztoku (5 ampulek 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 ampulek po 10 ml nebo dvě lahvičky po 50 ml) se doplní na 500 ml roztoku.

#### **Tabulka dávkování zředěných roztoků**

100 µg/ml 5 ampulek nebo 1 lahvička 50 ml roztoku zředěné na 500 ml		Perlinganit roztok	200 µg/ml 10 ampulek 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 glycerol-trinitrátu.

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

#### Zvláštní populace

##### *Starší pacienti*

Nejsou k dispozici žádné údaje, že je požadována úprava dávkování u starších pacientů.

##### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost GTN nebyla u dětí ještě stanovena.

##### *Porucha funkce ledvin a jater*

U pacientů se závažnou poruchou funkce jater nebo závažným selháním ledvin může být třeba úprava dávkování a další sledování

### **4.3 Kontraindikace**

- hypersenzitivita na léčivou látku, na jiné nitrosloučeniny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- akutní oběhové selhání (šok, oběhový kolaps)
- kardiogenní šok, pokud není zajištěn v levé komoře dostatečně vysoký tlak na konci diastoly pomocí intraaortální kontrapulzace nebo pomocí pozitivně ionotropních léčiv
- závažná hypotenze (při systolickém tlaku nižším než 90 mmHg)
- závažná hypovolemie
- závažná anemie
- insuficience myokardu v důsledku obstrukce, aortální nebo mitrální stenóza, hypertrofická obstrukční kardiomyopatie nebo konstriktivní perikarditida
- srdeční tamponáda
- onemocnění spojená se zvýšeným intrakraniálním tlakem
- v průběhu léčby nitráty se nesmí používat inhibitory fosfodiesterázy 5 (PDE5), např. sildenafil, tadalafil, vardenafil, protože PDE5 inhibitory mohou zvyšovat vazodilatační účinky GTN vedoucí k závažné hypotenzii (viz body 4.4 a 4.5)
- v průběhu léčby nitráty se nesmí používat riocigvát, stimulator rozpustné guanylátcyklázy, (viz bod 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.
- ortostatické dysfunkci
- 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 glycerol-trinitrátu nesmí být podán pacientům, kteří užili přípravek obsahující inhibitory fosfodiesterázy (např. sildenafil, tadalafil, vardenafil) v uplynulých 24 hodinách (v případě tadalafilu 48 hodinách). Pacienti léčení roztokem GTN musí být varováni před užitím přípravků obsahujících inhibitory fosfodiesterázy, např. sildenafil, tadalafil, vardenafil (viz body 4.3 a 4.5).

Během léčby glycerol-trinitrátem je nutné se vyvarovat alkoholu, jelikož může zesilovat hypotenzní a vazodilatační účinek glycerol-trinitrátu (viz bod 4.5).

#### Hypoxemie

Pozornost má být věnována pacientům s arteriální hypoxemií způsobenou anemií (včetně forem vyvolaných deficiencí G-6-PD), protože u těchto pacientů je biotransformace nitroglycerinu snížena. Zrovna tak je třeba věnovat pozornost pacientům s hypoxemií a ventilační/perfuzní nerovnováhou kvůli plicnímu onemocnění nebo ischemickému srdečnímu selhání.

Pacienti s anginou pectoris, infarktem myokardu nebo cerebrální ischemií často trpí abnormalitami dýchacích cest (zejména alveolární hypoxií).

Za těchto okolností vzniká vazokonstrikce v plicích převádí perfuzi z prostor alveolární hypoxie do lépe ventilovaných oblastí plic (Euler-Liljestrandův mechanismus, viz také bod 4.8). Nitroglycerin jako potenciální vazodilatátor může zvrátit tuto ochrannou vazokonstrikci a tak zvýšit perfuzi málo ventilovaných oblastí, a tím zhoršit ventilační/perfuzní nerovnováhu a dále snížit částečný parciální tlak kyslíku.

#### Methemoglobinemie

Po léčbě GTN byla hlášena methemoglobinemie. Léčba methemoglobinemie methylenovou modří je kontraindikována u pacientů s deficiencem glukózy-6-fosfatázy nebo methemoglobinreduktázy (viz také bod 4.9).

Roztok obsahuje glukózu. Pacienti se vzácnou malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají 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 (např. PDE5 inhibitory jako sildenafil), ACE inhibitorů, diuretik apod. a/nebo alkoholu může zesílit hypotenzní účinek glycerol-trinitrátu. To může nastat také v případě neuroleptik, tricyklických antidepresiv a inhibitorů monoaminoxidázy.

Účinek glycerol-trinitrátu 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. Proto pacienti, kteří během uplynulých 24 hodin (v případě tadalafilu 48 hodin) užili inhibitory fosfodiesterázy (např. sildenafil, vardenafil, tadalafil), nesmí být roztokem glycerol-trinitrátu léčeni.

Podávání GTN s riocigvátém, stimulantem rozpustné guanylátcyklázy, je kontraindikováno (viz bod 4.3), protože současné používání může způsobit hypotenzi.

Zprávy naznačují, že při současném podávání dihydroergotaminu (DHE) může glycerol-trinitrát zvyšovat jeho hladinu v krvi a tím jeho účinek. Toto vyžaduje zvláštní pozornost u pacientů s koronárním arteriálním onemocněním, protože DHE antagonizuje účinek GTN a může vést ke koronární vazokonstrikci.

Současné podávání GTN s kyselinou acetylsalicylovou může zvyšovat účinek GTN na snížení krevního tlaku.

Nesteroidní protizánětlivé léky vyjma kyseliny acetylsalicylové mohou snižovat terapeutickou odpověď GTN.

Sapropterin (tetrahydrobiopterin, BH4) je kofaktorem syntetázy oxidu dusnatého. Je třeba zvýšená opatrnost při současném používání léků obsahujících sapropterin se všemi jinými léky, které způsobují vazodilataci mechanismem narušujícím metabolismus nebo účinky oxidu dusnatého (NO), včetně klasických donorů NO (např. glycerol-trinitrát, isosorbid-dinitrát, isosorbid-mononitrát apod.).

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

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

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Studie 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 masťou glycerol-trinitrátu v dávce až 80 mg/kg/den, respektive 240 mg/kg/den, neodhalily žádný důkaz o poškození plodů glycerol-trinitrátem.

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 glycerol-trinitrát podávat během těhotenství jen, pokud je to nezbytně nutné a výhradně podle pokynů a za trvalého sledování lékařem.

##### Kojení

Dostupné údaje nejsou průkazné a dostatečné pro určení rizika pro kojence při podávání během kojení. Jsou k dispozici údaje, že se nitráty vylučují do lidského mateřského mléka a mohou u kojenců

způsobit methemoglobinemii. Rozsah vylučování nitroglycerinu do lidského mateřského mléka u lidí nebyl stanoven. Riziko pro kojené dítě nemůže být vyloučeno.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání GTN.

#### Fertilita

Reprodukční studie toxicity provedené u potkanů a králíků při různých cestách podání nevykázaly žádný účinek na páření, fertilitu a hlavní reprodukční parametry.

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku na fertilitu u lidí.

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

Glycerol-trinitrát 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

Během podávání GTN lze pozorovat následující nežádoucí účinky:

<u>Třídy orgánových systémů</u>	velmi časté (≥1/10)	časté (≥1/100 až <1/10)	méně časté (≥1/1 000 až <1/100)	velmi vzácné (<1/10 000)	není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	závratě (včetně posturální závratí), somnolence			
Srdeční poruchy		tachykardie	zhoršení příznaků anginy pectoris		palpitace
Cévní poruchy		ortostatická hypotenze	oběhové selhání (někdy provázené bradyarytmií a synkopou)		zčervenání (flush), hypotenze
Gastrointestinální poruchy			nauzea, zvracení	pálení žáhy	
Poruchy kůže a podkožní tkáň			alergické kožní reakce (např. vyrážka), alergická kontaktní dermatitida		exfoliativní dermatitida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		astenie	pruritus, pálení, erytém, podráždění		

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

Během léčby glycerol-trinitrátem 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.

Stejně jako při užívání jiných nitrátů může obecně GTN kvůli cerebrální vazodilataci způsobit bolesti hlavy závislé na dávce. Ty často během několika dnů ustupují a během další léčby vymizí. Jestliže bolesti hlavy přetrvávají během přerušované léčby, mohou být léčeny mírnými analgetiky. Neustupující bolesti hlavy vedou ke snížení dávky GTN nebo přerušování léčby.

Mírnému reflexnímu zvýšení srdeční frekvence se může zabránit, pokud je třeba, kombinovanou léčbou s beta-blokátory.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

## **4.9 Předávkování**

#### Zkušební u zvířat:

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

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

#### Zkušební u lidí:

Symptomy: Hlavními symptomy předávkování jsou snížení krevního tlaku ( $\leq 90$  mm Hg), bledost, pocení, slabý puls, reflexní tachykardie, kolaps, synkopa, posturální závratě, bolest hlavy, astenie, závratě, nauzea, zvracení a průjem.

Methemoglobinémie byla hlášena u pacientů léčených jinými organickými nitráty. Během biotransformace glycerol-trinitrátu jsou uvolněny ionty dusitanů, které mohou navodit methemoglobinemii a cyanózu s následnou tachypnoe, anxiétou, ztrátou vědomí a srdeční zástavou. Nelze vyloučit, že předávkování glycerol-trinitrátem 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
  - nebo, pokud je třeba, kompresní obvaz končetin pacienta
  - 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 methemoglobinémie:
  - redukcujícími látkami (např. vitamínem C, methylenovou modří nebo toluidinovou modří)
  - podáváním kyslíku (pokud je nutné)
  - zahájením umělé plicní ventilace
  - hemodialýzou (je-li nutná)

Léčba methemoglobinémie methylenovou modří je kontraindikována u pacientů s deficience glukózy-6-fosfatázy nebo methemoglobinreduktázy (viz také bod 4.4). Pokud je léčba kontraindikována nebo je neúčinná, je doporučena výměnná transfuze a/nebo transfuze červených krvinek.

- 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 používaná u onemocnění srdce, ATC kód: C01D A02

Glycerol-trinitrát vyvolává relaxaci hladkých svalů cév, čímž navozuje vazodilataci.

Glycerol-trinitrát 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 glycerol-trinitrát 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 glycerol-trinitrát 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 glycerol-trinitrát 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

#### Distribuce

Vazba na plazmatické bílkoviny je asi 60%.

#### Metabolismus

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

Glycerol-trinitrát je enzymaticky stupňovitě denitrován na glycerol-dinitráty, glycerol-mononitráty 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.

Glycerol-dinitráty a glycerol-mononitráty jsou také glukuronidizovány a vylučovány močí, v malé míře také do žlučovýchodů. Většina údajů o metabolismu glycerol-trinitrátu byla získána ze studií u zvířat. Byla také zjištěna přítomnost mononitrátů z glycerol-trinitrátu v lidské moči.

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

#### Eliminace

Eliminační poločas GTN po i.v. podání je 2-4 minuty. Vedle metabolismu glycerol-trinitrátu dochází k renálnímu vylučování jeho metabolitů.

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

#### Akutní toxicita

Podle RTECS\* jsou hodnoty LD<sub>50</sub> pro glycerol-trinitrát 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

#### Toxicita po opakované dávce

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

Myš až 561 mg/kg/den

Potkan až 230 mg/kg/den

Pes až 5 mg/kg/den

Perorální dávky 1, 5 a 25 mg/kg podávané psům po dobu 12 měsíců způsobily občasnou methemoglobinemii, kterou lze často pozorovat u organických nitrátů. Intravenózní podávání po dobu 2 týdnů nevykázalo žádný toxický účinek při dávkách 5g/kg potkanům, 3 mg/kg psům, se 2 nevysvětlitelnými úmrtími u potkanů při dávce 10 mg/kg.

Ve studii toxicity v délce 26 týdnů s denní aplikací 10% glycerol-trinitrátu na kůži samců králíků nebyl zjištěn žádný toxický účinek při dávce 15 mg/kg/den pro kůži a 60 mg/kg/den systémově.

#### Reprodukční studie

Byly provedeny studie reprodukční a vývojové toxicity u potkanů a králíků při různých cestách 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

Glycerol-trinitrát 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 glycerol-trinitrátu.



## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Glukosa, propylenglykol, voda pro injekci, roztok kyseliny chlorovodíkové 1 mol/l (na úpravu pH).

### **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.

Perlinganit roztok 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.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Ampulky: 5 let

Lahvička: 3 roky

Naředěný infuzní roztok má být použit během 24 hodin.

### **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 2-8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

#### Ampulky

OPC (One Point Cut) 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

#### Lahvička

Injekční 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. (viz bod 4.2).

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

Merus Labs Luxco II S.à.r.l.

208, Val des Bons Malades

L-2121 Luxembourg

Lucembursko

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

83/048/91-S/C

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

Datum první registrace: 2. 9. 1991

Datum posledního prodloužení registrace: 16. 4. 2014

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

01.12.2022