

27. februar 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Nitroglycerin "Macure", infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

33032

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nitroglycerin "Macure"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml opløsning indeholder 1 mg glyceryltrinitrat.

Et hætteglas med 50 ml opløsning indeholder 50 mg glyceryltrinitrat.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

1 ml opløsning indeholder 51 mg glucosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Infusionsvæske, opløsning

Klar, farveløs opløsning, fri for synlige partikler.

pH er mellem 3 og 4, og osmolaliteten er mellem 270 og 310 mOsm/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

* Svære og langvarige iskæmiske brystsmerter i forbindelse med akut myokardieinfarkt eller ustabil *angina pectoris*.
* Venstresidig hjerteinsufficiens og pulmonal overbelastning i forbindelse med myokardieinfarkt.
* Hypertensive tilstande i forbindelse med åben hjertekirurgi og andre kirurgiske indgreb.
* Hypertensiv krise med dekompensationssymptomer.
* Opnåelse af kontrolleret hypotension i forbindelse med kirurgiske indgreb.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Doseringen er individuel og skal reguleres efter den enkelte patients behov. Klinisk respons og hæmodynamiske variabler skal monitoreres.

Anvendelse af Nitroglycerin "Macure" forudsætter hospitalslignende forhold samt kontinuerlig monitorering af hjerte- og kredsløbsfunktionen. Afhængigt af, hvor alvorlig patientens tilstand er, og det kliniske billede kan der ud over den sædvanlige monitorering (symptomer, blodtryk, puls, døgnurin) være indikation for invasive procedurer ved monitorering af patientens hæmodynamiske status.

Hos normotensive patienter bør det systoliske blodtryk ikke falde mere end 10‑15 mmHg, hos hypotensive patienter ikke mere end 5 mmHg, og pulsen bør ikke stige mere end 5/min., medmindre det kliniske billede samtidig er tydeligt forbedret.

Intravenøs infusion påbegyndes med lav hastighed, 10‑20 mikrogram/min. Infusionshastigheden kan efter respons sættes op med ca. 10‑20 mikrogram/min.med 5‑10 minutters interval. Et effektivt respons opnås sædvanligvis ved en infusionshastighed på 50‑100 mikrogram/min. (3‑6 mg/time).

Patienter med svære angina pectoris-symptomer skal behandles med en dosis på 2‑8 mg glyceryltrinitrat/time (33‑133 mikrogram/min.). Den maksimale infusionshastighed kan være på op til 10 mg/time. Ved kontinuerlige infusioner af høje doser vil der udvikles tolerans inden for 8‑24 timer, og det kan være nødvendigt at sætte dosen op.

Hos patienter med akut venstresidig hjerteinsufficiens (lungeødem) kan behandlingen, såfremt blodtrykket tillader det, indledes med en infusion af 1 mg over 3 minutter efterfulgt af kontinuerlig infusion af 2‑8 mg/time i 1‑2 dage.

For kontrolleret hypotension under anæstesi er dosis 2‑10 mikrogram/kg/min., afhængigt af anæstesitype og målet for blodtrykket. EKG og invasiv blodtryksmonitorering er nødvendig.

Dosen af intravenøst glyceryltrinitrat skal justeres for at opnå det ønskede kliniske respons. Hos patienter med svær lever- eller nyreinsufficiens kan det være nødvendigt at regulere dosis af intravenøst glyceryltrinitrat yderligere, og disse patienter kan have behov for tættere observation end sædvanligt.

*Ældre*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis for ældre patienter.

*Pædiatrisk population*

Dette lægemiddels sikkerhed og virkning hos børn er endnu ikke klarlagt.

Administration

Intravenøs anvendelse.

Nitroglycerin "Macure" kan administreres fortyndet eller ufortyndet, se pkt. 6.6.

Materialer af polyethylen (PE), polytetrafluorethylen (PTFE) eller glas er egnet til infusion af Nitroglycerin "Macure". Materialer af polyvinylchlorid (PVC) bør undgås, da glyceryltrinitrat binder sig til PVC.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det (de) aktive stof(fer), over for andre nitroforbindelser eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* Akut kredsløbssvigt (shock, kollaps)
* Kardiogent shock (medmindre et tilstrækkeligt slutdiastolisk tryk kan opretholdes med passende foranstaltninger)
* Svær hypotension (systolisk blodtryk under 90 mmHg)
* Svær hypovolæmi
* Svær anæmi
* Myokardieinsufficiens som følge af obstruktion, aorta- eller mitralstenose, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati eller konstriktiv perikardit
* Hjertetamponade
* Tilstande med forhøjet intrakranielt tryk
* Under behandling med nitrater, må *fosfodiesterase* *5-hæmmere (PDE5)* (f.eks. sildenafil, vardenafil, tadalafil) ikke anvendes, *da PDE5-hæmmere kan forstærke glyceryltrinitrats vasoldilaterende virkning og forårsage svær hypotension* (se pkt. 4.4 og 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Nitroglycerin "Macure" skal anvendes med særlig forsigtighed og under nøje lægelig overvågning hos patienter med:

* Lavt fyldningstryk (f.eks. nedsat venstre ventrikel-funktion som følge af akut myokardieinfarkt). Sænkning af det systoliske blodtryk til under 90 mmHg skal undgås.
* Ortostatisk dysfunktion.

Toleransudvikling og krydstolerans over for andre nitroforbindelser er beskrevet.

Nitroglycerin "Macure" må ikke anvendes hos patienter, som tager fosfodiesterase­hæmmerholdige produkter (f.eks. sildenafil, vardenafil, tadalafil). Patienter, som får lægemidler med glyceryltrinitrat, skal advares om ikke at tage fosfodiesterase­hæmmerholdige produkter (f.eks. sildenafil, vardenafil, tadalafil) (se pkt. 4.3 og 4.5).

Hypoxæmi

Der skal udvises forsigtighed hos patienter med arteriel hypoxæmi som følge af svær anæmi (inklusive hypoxæmi forårsaget af G6PD-mangel), da biotransformationen af nitroglycerin hos disse patienter er svækket.

Der skal også udvises forsigtighed hos patienter med hypoxæmi og ubalance i ventilation/perfusion som følge af lungesygdom eller iskæmisk hjertesvigt.

Patienter med *angina pectoris*, myokardieinfarkt eller cerebral iskæmi lider også ofte af forandringer i de små luftveje (især alveolær hypoxi).

Under disse omstændigheder opstår der vasokonstriktion i lungerne for at flytte perfusionen fra områder med alveolær hypoxi til bedre ventilerede områder i lungerne (Euler-Liljestrand-mekanismen, se også pkt. 4.8). Da glyceryltrinitrat er en potent vasodilatator, kan det forhindre denne beskyttende vasokonstriktion og dermed øge perfusionen i dårligt ventilerede områder. Dette forværrer ventilation/perfusion-ubalancen og reducerer iltens partialtryk i arterierne yderligere.

Methæmoglobinæmi

Der har været rapporter om methæmoglobinæmi efter behandling med glyceryltrinitrater. Methæmoglobinæmi må ikke behandles med metylenblåt, hvis patienten har glucose‑6‑fosfatmangel eller methæmoglobinreduktasemangel (se også pkt. 4.9).

Denne opløsning indeholder 51 mg glucosemonohydrat pr. ml. Diabetespatienter skal tage hensyn hertil.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Samtidigt indtag af andre lægemidler med blodtrykssænkende egenskaber, f.eks. betablokkere, calciumkanalblokkere, vasodilatorer (f.eks. PDE5-hæmmere som sildenafil), ACE-hæmmere, diuretika osv. og/eller alkohol kan forstærke glyceryltrinitrats hypotensive virkning. Antipsykotika og tricykliske antidepressiva kan have en lignende virkning.

Samtidig anvendelse af fosfodiesterasehæmmere (f.eks. sildenafil, vardenafil, tadalafil) (se pkt. 4.3 og 4.4) vil forstærke Nitroglycerin "Macure"s blodtrykssænkende virkning. Det kan føre til livstruende kardiovaskulære komplikationer. Patienter, som for nylig har taget fosfodiesterasehæmmere (f.eks. sildenafil, vardenafil eller tadalafil) må ikke behandles med Nitroglycerin "Macure".

Rapporterede tilfælde tyder på, at samtidig anvendelse af glyceryltrinitrat og dihydroergotamin kan øge koncentrationen af dihydroergotamin i blodet og dets virkning. Dette kræver særlig opmærksomhed hos patienter med kransåresygdom, da dihydroergotamin modvirker virkningen af glyceryltrinitrat og kan føre til vasokonstriktion i kransårerne.

Samtidig administration af glyceryltrinitrat og acetylsalicylsyre kan forstærke glyceryltrinitrats blodtrykssænkende virkning.

Non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (med undtagelse af små doser acetylsalicylisyre som antitrombotikum) kan reducere det terapeutiske respons på glyceryltrinitrat.

Sapropterin (tetrahydrobiopterin, BH4) er en cofaktor til NO-syntase. Det anbefales, at der altid udvises forsigtighed, når et lægemiddel med sapropterin anvendes samtidig med stoffer, som udvider venerne ved at påvirke metabolismen eller virkningen af nitrogenoxid (NO). Til disse stoffer hører traditionelle nitrogenoxiddonatorer (f.eks. glyceryltrinitrat, isosorbiddinitrat, isosorbid-5-mononitrat osv.).

Hvis vævsplasminogenaktivatoren (tPA-infusion) gives intravenøst samtidig med glyceryltrinitratinfusionen, kan tPA's plasmaclearance blive fremskyndet på grund af øget hepatisk blodgennemstrømning.

Anvendelse af heparin og glyceryltrinitratopløsning kan føre til, at en del af heparins virkning går tabt, når begge lægemidler gives intravenøst på samme tid.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

I reproduktionstoksicitetsstudier med rotter og kaniner, hvor forskellige administrationsmåder blev anvendt, blev der ikke påvist nogen virkninger på parring, fertilitet eller generelle reproduktive parametre.

Der foreligger ingen data vedrørende glyceryltrinitrats indvirkning på menneskers fertilitet.

Graviditet

I udviklingstoksicitetsstudier med rotter og kaniner, hvor forskellige administrationsmåder blev anvendt, blev der ikke påvist nogen virkning på embryoer, fostre eller ungdyr, selv ved doser, som var toksiske for hunnen.

I reproduktionstoksicitetsstudier med rotter og kaniner med topikal glyceryltrinitratsalve ved doser på op til henholdsvis 80 mg/kg/dag og 240 mg/kg/dag var der ingen evidens for skadevirkninger af glyceryltrinitrat på fosteret. Der foreligger dog ingen adækvate og velkontrollerede studier hos gravide kvinder.

Da studier med dyr ikke altid kan forudsige responset hos mennesker, bør glyceryltrinitrat kun anvendes under graviditet på tvingende indikation og kun under ordination og kontinuerlig supervision af en læge.

Amning

De tilgængelige oplysninger er ikke entydige og utilstrækkelige til at fastslå risikoen for spædbørn ved anvendelse under amning. Ifølge de foreliggende oplysninger udskilles nitrater i brystmælken og kan forårsage methæmoglobinæmi hos spædbørn. Mængden af glyceryltrinitrat, der udskilles i brystmælken hos mennesker, er ikke klarlagt. En risiko for spædbørn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amningen skal stoppes, eller behandlingen med Nitroglycerin "Macure" skal seponeres, ved at afveje fordelene for barnet ved amning og fordelene ved behandling for moren.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Glyceryltrinitrat kan påvirke patientens reaktionsevne i en grad, så evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner er nedsat. Denne virkning forstærkes af alkohol.

**4.8 Bivirkninger**

Der er observeret følgende bivirkninger under administration af glyceryltrinitrat:

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorgan-klasse** | **Meget alminde-lig**  (≥1/10) | **Almindelig**  (≥1/100 til <1/10) | **Ikke almindelig**  (≥1/1 000 til <1/100)>) | **Sjælden**  (≥1/10 000 til <1/1 000) | **Meget sjælden**  (<1/10 000) | **Ikke kendt**  (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) |
| Psykiske forstyrrelser |  |  |  | rastløshed |  |  |
| Nervesystemet | hovedpine | svimmelhed (inklusive postural svimmelhed), døsighed |  | synkope |  |  |
| Øjne |  |  |  | synsforstyrrelser |  |  |
| Hjerte |  | takykardi | forstærkede *angina pectoris*-symptomer |  |  | palpitation |
| Vaskulære sygdomme |  | ortostatisk hypotension | kredsløbskollaps (af og til ledsaget af bradyarytmi og synkope) |  |  | hypotension, rødme |
| Mave-tarm-kanalen |  |  | kvalme, opkastning |  | halsbrand |  |
| Hud og subkutane væv |  |  | allergiske hudreaktioner (udslæt) |  |  | eksfoliativ dermatitis, generaliseret udslæt |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet |  | asteni |  |  |  |  |
| Undersøgelser |  |  |  |  |  | forhøjet hjertefrekvens |

Der har været indberetninger om alvorlige reaktioner for organiske nitrater, inklusive kvalme, opkastning, bleghed og overdreven svedtendens.

Under behandling med glyceryltrinitrat kan der forekomme midlertidig hypoxæmi på grund af en relativ omfordeling af blodgennemstrømningen i hypoventilerede alveolære områder. Dette kan især hos patienter med kransåreforkalkning i hjertet føre til myokardiehypoxi.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Erfaringer hos dyr

Hos rotter og mus blev der observeret en signifikant dødelighed (LD50) ved intravenøse enkeltdoser på henholdsvis 23,2 mg/kg og 10,6 mg/kg.

Hos rotter og mus blev der observeret en signifikant dødelighed (LD50) ved subkutane enkeltdoser på henholdsvis 94 mg/kg og 110 mg/kg.

Erfaringer hos mennesker

*Symptomer*

* fald i blodtrykket til under 90 mmHg
* bleghed
* svedtendens
* svag puls
* refleks-takykardi
* kollaps
* synkope
* postural svimmelhed
* hovedpine
* asteni
* svimmelhed
* kvalme
* opkastning
* diarré

Der har været rapporter om methæmoglobinæmi hos patienter, som fik andre organiske nitrater. Under biotransformationen af glyceryltrinitrat frigives der nitrit-ioner, som kan inducere methæmoglobinæmi og cyanose med efterfølgende takypnø, angst, bevidstløshed og hjertestop. Det kan ikke udelukkes, at en overdosis af glyceryltrinitrat kan forårsage denne bivirkning.

Ved meget høje doser kan det intrakranielle tryk stige. Det kan føre til cerebrale symptomer.

*Generel procedure*

* Stop administrationen af lægemidlet
* Generelle foranstaltninger i tilfælde af nitratrelateret hypotension:
  + Placer patienten i liggende stilling med hovedet nedad og benene hævet. Læg om nødvendigt patientens ben i kompressionsbandage.
  + Giv supplerende ilt.
  + Øg plasmavolumen (i.v. væsker).
  + Giv relevant behandling af shocktilstanden (send patienten på intensivafdelingen).

*Særlige procedurer*

* øg blodtrykket, hvis det er meget lavt
* yderligere administration af vasokonstriktorer, f.eks. noradrenalinhydrochlorid
* behandling af methæmoglobinæmi
  + valgt reduktionsbehandling med C-vitamin, metylenblåt eller toluidinblåt
  + giv ilt (hvis nødvendigt)
  + igangsæt kunstig ventilation
  + hæmodialyse (hvis nødvendigt)

Methæmoglobinæmi må ikke behandles med metylenblåt, hvis patienten har glucose-6-fosfatmangel eller methæmoglobinreduktasemangel (se også pkt. 4.4). Når denne behandling er kontraindiceret eller uden virkning, anbefales udskiftningstransfusion og/eller transfusion med erytrocytkoncentrat.

* genoplivningsforanstaltninger

I tilfælde af tegn på respirations- og kredsløbsstop, initieres genoplivningsforanstaltninger omgående.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk gruppe: Organiske nitrater, ATC-kode: C01DA02.

Glyceryltrinitrat har en direkte afslappende virkning på den glatte muskulatur i blodkarrene, hvilket fremkalder vasodilatation. Ved terapeutiske doser er virkningen mere signifikant i postkapillære venoler end i arterioler. I koronararterierne er glyceryltrinitrats vasodilaterende virkning primært rettet mod de store epikardielle kar, mens virkningen på små arterioler er begrænset. Dette forhindrer udvikling af steal-syndrom. Vasodilatationen medfører øget venekapacitet (“pooling”). Det fører til reduceret venøst tilbageløb til hjertet (“preload”) og et fald i ventrikelvolumen og fyldningstrykket. Mindsket ventrikeldiameter og mindsket belastning på venevæggene reducerer energiforbruget og iltbehovet i hjertet. Fald i det intraventrikulære tryk letter den subendokardielle blodcirkulation i hjertevæggen og forbedrer hjertevæggens kontraktilitet og slagvolumen.

Arteriedilatationen sænker både det systemiske tryk (“afterload”) og trykket i lungekredsløbet.

Glyceryltrinitrat afslapper også den glatte muskulatur og sfinkterne i bronkiolerne, mave-tarm-kanalen, urinlederne, galdeblæren, galdegangen og spiserøret samt i tynd- og tyktarmen.

På molekylært niveau dannes der reaktiv nitrogenoxid (NO) af nitrater på virkningsstedet. Denne nitrogenoxid er identisk med den endogene vasodilatator EDRF (“endothelium derived relaxing factor”). NO aktiverer enzymet guanylatcycklase til at danne cyklisk GMP, som medierer den nitratinducerede afslapning af den glatte muskulatur.

Under anvendelse af Nitroglycerin "Macure" kan der udvikles tolerans mod den lindrende virkning på brystsmerter og mod antiiskæmiske virkninger. Der udvikles sædvanligvis tolerans, hvis produktet anvendes kontinuerligt, og høje nitratdoser forårsager tolerans hurtigere end lave doser. Ikke alle patienter udvikler tolerans.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Generelt

Virkningen af en infusion indtræder efter 1‑2 minutter. Glyceryltrinitrats fordelingsvolumen er ca. 2,1‑4,5 l/kg. 60 % af lægemidlet er bundet til plasmaproteiner. Halveringstiden er 2‑3 minutter.

Glyceryltrinitrat metaboliseres hovedsageligt i leveren via glutation-afhængig organisk nitratreduktase. Desuden metaboliseres en del af lægemidlet i plasma via spontan hydrolyse og uorganisk nedbrydning. Flere vandopløselige, delvist eller fuldt denitrerede metabolitter dannes som metabolitprodukter, som kan metaboliseres yderligere til glukuronider.

Ved denitreringen dannes der også uorganiske nitritter. Efter glukuronideringen udskilles produkterne i urin og galde. Der er ikke nogen enterohepatisk cirkulation. Da leverens kapacitet til at metabolisere organiske nitrater er ekstremt høj, bestemmer dette plasmakoncentrationen af nitrater og virkningens varighed.

Glyceryltrinitrat farmakokinetiske egenskaber er variable, og der er betydelig variation fra patient til patient. Variationen skyldes faktorer som stort fordelingsvolumen, koncentration i venevæggene, betydelige forskelle mellem arterielle og venøse koncentrationer, plasmahydrolyse og bølgelignende steady-state-plasmakoncentrationer. Halveringstiden på 1‑3 minutter afspejler hovedsageligt alfafordelingsfasen og den hydrolyse, der sker i plasmaet, da steady-state-koncentrationer eller elimination er vanskelige at monitorere.

Egenskaber hos patienten

Cirka 1 % af den samlede mængde glyceryltrinitrat i patienten kan bestemmes i plasma. Dette, samt problemer med at måle steady-state-koncentrationerne, gør det vanskeligere at bestemme forholdet mellem koncentration og virkning.

Ældre patienter er mere modtagelige over for hypotensive virkninger, især hvis de lider af ortostatisk svimmelhed eller stenose i karotidarterierne.

Længerevarende hypotension under infusionen kan forårsage iskæmi i organer med angiostenose.

Patienter med lavt indkilingstryk kan være særligt følsomme over for hypotensive virkninger.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Akut toksicitet

I henhold til RTECS\* er LD50-værdierne for glyceryltrinitrat efter en enkelt dosis:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Dyreart** | **Administrationsvej** | **LD50 (mg/kg)** |
| Mus | i.v. | 10,6 |
| Rotte | i.v. | 23,2 |
| Kanin | i.v. | 45 |
| Hund | i.v. | 19 |
| Mus | s.c. | 110,0 |
| Rotte | s.c. | 94,0 |

\*Registry of Toxic Effects of Chemical Substances

Toksicitet efter gentagne doser

13 ugers toksicitetsstudier med oral administration og forskellige doser viste ingen toksiske virkninger hos:

|  |  |
| --- | --- |
| Mus | op til 561 mg/kg/dag |
| Rotte | op til 230 mg/kg/dag |
| Hund | op til 5 mg/kg/dag |

Methæmoglobinæmi, som sædvanligvis forekommer, når der anvendes organiske nitrater, forekom lejlighedsvist hos hunde, som fik 1, 5 og 25 mg/kg oralt i 12 måneder. Toksiske virkninger forekom ikke ved intravenøs administration i to uger med en daglig dosis på 5 mg/kg hos rotter og 3 mg/kg hos hunde. Der forekom to uforklarlige dødsfald i rottegruppen, som fik en daglig dosis på 10 mg/kg.

I et 26 uger langt studie med daglig applicering af 10 procent glyceryltrinitrat på huden hos hankaniner blev der ikke observeret nogen toksiske virkninger, når dosen på huden var 15 mg/kg/dag og systemisk 60 mg/kg/dag.

Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Der blev udført studier i reproduktions- og udviklingstoksicitet hos rotter og kaniner med forskellige administrationsveje (intravenøst, intraperitonealt, transdermalt). I disse studier, som omfattede undersøgelser af fertilitet, reproduktionsevne, embryotoksicitet samt peri- og postnatal udvikling, blev der ikke observeret nogen virkning på embryoer, fostre eller ungdyr, selv ved doser, som var toksiske for moderdyret (5‑20 mg/kg). Der var især ingen indikationer af teratogene egenskaber hos GTN.

I teratologistudier med rotter og kaniner med topikal glyceryltrinitratsalve ved doser på op til henholdsvis 80 mg/kg/dag og 240 mg/kg/dag blev der ikke observeret nogen toksiske virkninger på moderdyr og fostre ved nogen af de undersøgte doser. Der er ikke udført teratologiske studier med dyr med glyceryltrinitratplastre.

Mutagenicitet

Der er ikke udført omfattende studier af glyceryltrinitrats mutagene virkninger. Resultatet af en genmutationstest med *S. typhimurium* (Ames-test) var negativt.

Karcinogenicitet

Der er ikke udført nogen karcinogenicitetsstudier efter de aktuelt højeste standarder på glyceryltrinitrat.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Glucosemonohydrat

Vand til injektionsvæske

Saltsyre (for regulering af pH)

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

Materialer af polyvinylchlorid (PVC) bør undgås, da glyceryltrinitrat binder sig til PVC.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Efter første anbrud og fortynding er den kemiske og fysiske stabilitet dokumenteret i 24 timer ved 5 °C og 25 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstiden og opbevaringsforholdene før anvendelse brugerens ansvar.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Farveløst hætteglas i glas med bromobutylgummiprop og aluminiumslåg med polypropylenskive.

Pakningsstørrelser: 1×50 ml og 10×50 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Infusionsvæsken er steril, men uden konserveringsmidler. Hætteglasset er ikke beregnet til flere anvendelser. Nitroglycerin "Macure" skal anvendes aseptisk efter åbning.

Lægemidlet skal efterses før brug. Kun klare opløsninger uden partikler må anvendes.

Når lægemidlet er åbnet, skal det anvendes med det samme. Eventuelt resterende lægemiddel skal kasseres.

Nitroglycerin "Macure" kan blandes med fysiologisk saltvandsopløsning, 5‑30 % glucoseopløsning eller Ringer-lactatopløsning.

Sædvanligvis anbefales infusionsvæsker med en glyceryltrinitratkoncentration på 100 mikrogram/ml. Klargøring sker ved at trække 50 ml op af en infusionsflaske på 500 ml og tilsætte et hætteglas (50 ml) med Nitroglycerin "Macure". Højere koncentrationer kan også anvendes i opløsningerne, men det anbefales, at en koncentration på 133 mikrogram/ml ikke overskrides.

Materialer af polyethylen (PE), polytetrafluorethylen (PTFE) eller glas er egnet til infusion af Nitroglycerin "Macure". Se også pkt. 4.2 og 6.2.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Macure Healthcare Ltd.

62 Arclight Building

Triq l-Gharbiel

Is-Swieqi, SWQ 3251

Malta

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

67931

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

6. december 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

27. februar 2024