МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ПЕРЛИНГАНИТ®

МИНЗДРАВ РОССИИ
ПN013654/01–090816
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер: П № 013654/01

Торговое наименование препарата: Перлинганит®

Группировочное наименование : нитроглицерин

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав

10,0 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит:

Активное вещество: нитроглицерин 10,0 мг.

Вспомогательные вещества: пропиленгликоль 10,3 мг, декстроза (глюкоза) 494,4 мг, 1М раствор хлористоводородной кислоты 0 – 0,006 %, вода для инъекций 9663,3 мг.

Описание: Прозрачный, бесцветный раствор без запаха.

Фармакотерапевтическая группа: вазодилатирующее средство - нитрат.

Код АТХ: [C 01 DA 02]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Венодилатирующее средство из группы нитратов. Нитраты способны высвобождать из своей молекулы оксид азота, являющийся естественным эндотелиальным релаксирующим фактором – медиатором прямой активации гуанилатциклазы. Повышение концентрации циклического гуанозинмонофосфата приводит к расслаблению гладкомышечных волокон преимущественно венул и вен. Оказывает антиангинальное и спазмолитическое действие, расслабляет гладкую мускулатуру сосудистых стенок, бронхов, желудочно-кишечного тракта , желчевыводящих путей, мочеточников. При внутривенном введении вызывает быстрое уменьшение преднагрузки на сердце за счет расширения периферических вен. Уменьшая приток крови к правому предсердию, способствует снижению давления в малом круге кровообращения и регрессии симптомов при отеке легких; снижает постнагрузку, потребность миокарда в кислороде (за счет снижения преднагрузки, постнагрузки и

напряжения стенок желудочков в связи с уменьшением объема сердца).

Способствует перераспределению коронарного кровотока в зоны ишемизированного миокарда. Оказывает центральное тормозящее влияние на симпатичесий тонус сосудов, угнетая сосудистый компонент формирования болевого синдрома. Вызывает расширение мозговых сосудов, чем объясняется головная боль при его применении.

Фармакокинетика

Попадая в системный кровоток, 60% связывается с белками плазмы крови. Обладает высокой липофильностью, имеет большой объем распределения (3,3 – 1,2 л/кг). Быстро метаболизируется в печени глутатионредуктазой, воздействующей на органические нитраты, с образованием ди- и мононитратов (активен только изосорбид-5-мононитрат), конечный метаболит – глицерин. Выводится почками в виде метаболитов. Общий клиренс составляет 30 - 78 л/мин, период полувыведения – 1 – 3 минуты.

Показания к применению

- Острый инфаркт миокарда (в т.ч. осложненный острой левожелудочковой недостаточностью).
- Тяжелые формы стенокардии, в т.ч. нестабильная и постинфарктная стенокардия.
- Отек легких, острая сердечная недостаточность, в т.ч. на фоне гипертонического криза.
- Управляемая артериальная гипотензия во время оперативных вмешательств с целью уменьшения кровотечения в операционном поле.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к активному веществу, другим органическим нитратам или вспомогательным веществам.
- Острое нарушение кровообращения (шок, сосудистый коллапс).
- Кардиогенный шок (если не проводятся мероприятия по поддержанию конечного диастолического давления).
- Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление (АД) ниже 90 мм рт.ст.).
- Тяжелая гиповолемия.
- Тяжелая анемия.
- Сердечная недостаточность вследствие обструкции, аортального, субаортального или митрального стеноза, гипертрофической обструктивной кардиомиопатии или констриктивного перикардита.

- Тампонада сердца.
- Одновременный прием ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (в т.ч. силденафила, варденафила, тадалафила).
- Одновременный прием со стимулятором растворимой гуанилатциклазы риоцигуатом.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Черепно-мозговая травма.
- Токсический отек легких.
- Внутричерепная гипертензия.
- Кровоизлияние в мозг.

С осторожностью:

Перлинганит® должен применяться с особой осторожностью и при тщательном медицинском контроле в следующих случаях:

- Низкое давление наполнения левого желудочка, в том числе при остром инфаркте миокарда (следует избегать снижения систолического артериального давления ниже 90 мм рт.ст.).
- Нарушение функции левого желудочка (например, при левожелудочковой недостаточности).
- Тенденция к ортостатическим нарушениям сосудистой регуляции.
- Повышенное внутриглазное давление, в т.ч. закрытоугольная глаукома.
- Тяжелая почечная и/или печеночная недостаточность (риск развития метгемоглобинемии).
- Тиреотоксикоз.
- Сахарный диабет.
- Атеросклероз.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Фертильность

По данным исследований не было отмечено никаких нежелательных реакций со стороны фертильности или репродуктивности у крыс и кроликов при применение нитроглицерина. Клинических исследований по изучению влияния нитроглицерина на фертильность человека не проводилось.

Беременность

Клинические исследования применения препарата Перлинганит® у беременных не проводились. Применение препарата Перлинганит® при беременности возможно только строго по назначению врача, в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает возможный риск для плода и/или ребенка. При этом проводится тщательное наблюдение за состоянием беременной и развитием плода.

Период грудного вскармливания

Имеются сведения о проникновении нитратов в грудное молоко, но точное содержание нитроглицерина в грудном молоке не определялось. Также сообщалось о возможном риске развития метгемоглобинемии у младенцев, поэтому при необходимости введения препарата в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить.

Способ применения и дозы

Лечение должно проводиться в условиях стационара с индивидуальным подбором скорости инфузии препарата. Раствор вводят через автоматический дозатор или через обычную систему для внутривенных инфузий. Автоматический дозатор позволяет вводить даже неразведенный 0,1 % раствор с точным дозированием скорости введения и общей дозы. Введение через обычную систему для переливания жидкости обеспечивает выбор точной дозы путем подсчета числа капель переливаемой жидкости. Для внутривенного введения препарата Перлинганит® применяются следующие материалы: полиэтилен, полипропилен или политетрафторэтилен. Инфузионные материалы, сделанные из поливинилхлорида или полиуретана, снижают эффективность препарата в результате абсорбции (до 60%), что приходиться восполнять увеличением дозы. Раствор быстро разрушается на свету, поэтому флаконы и систему для переливания необходимо экранировать светонепроницаемым материалом.

Обычно применяют инфузионный раствор с концентрацией 100 или 200 мкг/мл: концентрированный раствор разводят 0,9 % раствором натрия хлорида, 5 % или 10 % раствором декстрозы (глюкозы). Разведение – см. таблицу разведения.

Рекомендуется начинать лечение с дозы 0,5 – 1,0 мг нитроглицерина в час (8 – 16 мкг/мин), при необходимости дозу постепенно (каждые 3- 5 минут) увеличивают (в зависимости от эффекта и реакции частоты сердечных сокращений, центрального венозного давления и систолического артериального давления, которое может быть снижено на 10 – 25 % от исходного, но не должно быть ниже 90 мм рт.ст.). Если при скорости введения 20 мкг/мин не получено терапевтического эффекта, дальнейший прирост скорости введения должен со-

ставлять 10 – 20 мкг/мин. При появлении ответной реакции (в частности, снижение АД) дальнейшее увеличение скорости инфузии не проводится или проводится через более продолжительные промежутки времени. Максимальная доза составляет 8 мг нитроглицерина в час (133 мкг/мин), в редких случаях 10 мг в час (166 мкг/мин).

При тяжелой стенокардии, острой левожелудочковой недостаточности (отеке легких) рекомендуется начинать с 1 мг медленно в течение 3-х минут, в последующем увеличивая дозу от 2 до 8 мг в час в течение 1 – 2 дней.

При гипертоническом кризе, в т.ч. с декомпенсацией сердечной деятельности, доза составляет от 2 до 8 мг в час (от 33 до 133 мкг/мин).

При контролируемой артериальной гипотензии в зависимости от вида общей анестезии и требуемого уровня снижения артериального давления доза составляет от 2 до 10 мкг/кг/мин под контролем ЭКГ, центральной и внутрисердечной гемодинамики.

Применение у пожилых пациентов

Пожилым пациентам коррекция дозы не требуется.

Таблица разведения

Количество активного вещества (нитроглицерина)		10 мг	20 мг	30 мг	40 мг	50 мг
Перлинганит® раствор		10 мл	20 мл	30 мл	40 мл	50 мл
Инфузионный раствор при разведении	Степень разведения					
	1 : 10	100	200	300	400	500
	1 : 20	200	400	600	800	1000
	1 : 40	400	800	1200	1600	2000
Готовый инфузионный раствор	1 : 10	110	220	330	440	550
	1 : 20	210	420	630	840	1050
	1 : 40	410	820	1230	1640	2050

Таблица расчета дозы

5 ампул по 10 мл концентрата Перлинганит® развести до 500 мл раствора (100 мкг/мл)		Перлинганит® дозировка	10 ампул по 10 мл концентрата Перлинганит® развести до 500 мл раствора (200 мкг/мл)	
Скорость инфузии		Дозировка	Скорость инфузии	
мл/час	капли/мин		мл/час	капли/мин
10	3-4	1	5	1-2
20	7	2	10	3
30	10	3	15	5
40	13	4	20	7
50	17	5	25	8
60	20	6	30	10

70	23	7	35	12
80	27	8	40	13
90	30	9	45	15
100	33	10	50	17

1 мл соответствует 20 каплям

Длительность лечения определяется клиническими показаниями и может быть продолжена до 3-х дней.

Побочное действие

Возможные побочные эффекты приведены ниже по системам организма и частоте возникновения (классификация Всемирной организации здравоохранения):

Очень часто - более 1/10;

Часто - более 1/100 и менее 1/10;

Нечасто - более 1/1000 и менее 1/100;

Редко - более 1/10000 и менее 1/1000;

Очень редко - менее 1/10000;

Частота неизвестна - частота не может быть оценена по имеющимся данным.

Со стороны центральной нервной системы

Очень часто: «нитратная» головная боль.

Часто: сонливость, головокружение, в т.ч. постуральное.

Нарушения со стороны сердца

Часто: тахикардия.

Нечасто: «парадоксальное» усиление приступов стенокардии.

Частота неизвестна: учащенное сердцебиение.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: ортостатическая гипотензия.

Нечасто: сосудистый коллапс (иногда сопровождающийся брадиаритмией и обмороком); преходящая гипоксемия вследствие относительного перераспределения кровотока в гиповентилируемые альвеолярные участки (у пациентов с ишемической болезнью сердца – может приводить к гипоксии миокарда).

Редко: цианоз.

Частота неизвестна: выраженное снижение АД, гиперемия кожи лица.

Со стороны желудочно-кишечного тракта

Нечасто: тошнота, рвота.

Очень редко: изжога.

Со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: кожные аллергические реакции (в том числе сыпь), аллергический контактный дерматит.

Частота неизвестна: эксфолиативный дерматит, генерализованная кожная сыпь.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: астения.

Частота неизвестна: кожный зуд, жжение, эритема, раздражение.

Прочие

Нечасто: нечеткость зрительного восприятия.

Редко: метгемоглобинемия.

Для органических нитратов были отмечены случаи развития выраженного снижения артериального давления, сопровождающиеся тошнотой, рвотой, беспокойством, бледностью и повышенным потоотделением.

Применение препарата может вызывать преходящую гипоксемию вследствие относительного перераспределения кровотока в гиповентилируемые альвеолярные участки (у пациентов с ишемической болезнью сердца – может приводить к гипоксии миокарда).

Подобно другим формам нитратов, нитроглицерин часто может вызывать дозозависимые головные боли в связи с расширением сосудов головного мозга. Как правило, головные боли проходят самостоятельно через несколько дней, несмотря на продолжение терапии препаратом Перлинганит®. В случае устойчивых головных болей на фоне прерывистой терапии нитроглицерином, для их купирования следует применять слабые анальгетики. Головные боли, не поддающиеся лечению, являются показанием для снижения дозы препарата Перлинганит® или прекращению лечения.

Незначительное рефлекторно-индуцированное повышение частоты сердечных сокращений, в случае необходимости, можно предотвратить с помощью комбинированной терапии с бета-адреноблокаторами.

Передозировка

Симптомы: выраженное снижение АД (менее 90 мм рт.ст.), с ортостатической дисрегуляцией, бледность, повышенное потоотделение, «нитевидный» пульс, рефлекторная тахикардия, обморок, пульсирующая головная боль, астения, головокружение, в т.ч. постуральное, тошнота, рвота, диарея, повышенная сонливость, чувство жара. При применении высоких доз (более 20 мг/мл) могут развиться метгемоглобинемия, цианоз с последующим развитием тахипноэ и одышки, тревога, потеря сознания и остановка сердца, коллапс, повышение внутричерепного давления, которое может вызвать церебральные симптомы.

Лечение: прекращают дальнейшее введение препарата. При выраженном снижении АД – придать пациенту горизонтальное положение с приподнятыми ногами (или, при необходимости накладывают компрессионный бандаж на ноги) и провести мероприятия по восполнению объема циркулирующей крови, обеспечить оксигенотерапию. Как правило, АД при этом нормализуется в течение 15-20 мин после прекращения введения препарата. Введение можно продолжить после повторного подбора скорости инфузии.

В исключительных случаях, для поддержания кровообращения можно ввести норэпинефрин (норадреналин) и/или допамин. **Введение эпинефрина (адреналина) и родственных ему соединений противопоказано!** В случае появления признаков остановки дыхания и сердца немедленно начать реанимационные мероприятия (при необходимости пациента помещают в блок интенсивной терапии).

При метгемоглобинемии – в зависимости от степени тяжести применяют аскорбиновую кислоту в форме натриевой соли в/в – 0,1 – 0,15 мл/кг 1% раствора до 50 мл; оксигенотерапия, проведение искусственной вентиляции легких, гемодиализ.

Лечение метгемоглобинемии метиленовым синим противопоказано пациентам с дефицитом глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы или метгемоглобинредуктазы. Если лечение противопоказано или неэффективно рекомендуется обменное переливание и/или переливание эритроцитарной массы.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Применение нитроглицерина с гипотензивными средствами (например, бета-адреноблокаторами, диуретиками, блокаторами «медленных» кальциевых каналов, вазодилататорами (например, ингибиторами фосфодиэстеразы-5, в т.ч. силденафилом, тадалафилом, варденафилом), ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента), нейролептиками, трициклическими антидепрессантами, ингибиторами моноаминооксидазы (МАО), этанолом и этанолсодержащими средствами может привести к выраженному снижению артериального давления.

Одновременное применение нитроглицерина и ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (в т.ч.

силденафилом, тадалафилом, варденафилом) противопоказано в виду возможности выраженного снижения артериального давления. Пациентам, которые недавно принимали ингибиторы фосфодиэстеразы-5, введение раствора Перлинганит® противопоказано.

Одновременное применение препарата Перлинганит® со стимулятором растворимой гуанилатциклзы риоцигуатом может вызвать развитие артериальной гипотензии.

При одновременном внутривенном введении тканевого плазминогенного активатора (тПА) и нитроглицерина возможно ускорение плазменного клиренса тПА посредством усиления кровообращения в печени.

При одновременном применении с дигидроэрготамином возможно увеличение концентрации и усиление действия дигидроэрготамина. Следует соблюдать особую осторожность при применении у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, поскольку дигидроэрготамин является антагонистом нитроглицерина и может привести к коронарной вазоконстрикции.

Одновременное назначение нитроглицерина и гепарина снижает эффективность последнего (после отмены препарата может потребоваться снижение дозы гепарина).

Одновременное применение нитроглицерина и ацетилсалициловой кислоты может усилить антигипертензивный эффект нитроглицерина.

Одновременное применение нитроглицерина и нестероидных противовоспалительных препаратов, за исключением ацетилсалициловой кислоты может приводить к снижению терапевтического эффекта нитроглицерина.

Сапроптерин – кофактор синтазы оксида азота. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении сапроптеринсодержащих лекарственных препаратов со всеми вазодилптирующими средствами, действие которых связано с оксидом азота (NO), включая классических донаторов NO (например, нитроглицерин, изосорбида динитрат, изосорбида мононитрат) и других.

На фоне хинидина и прокаинамида возможно развитие ортостатического коллапса.

Особые указания

При остром инфаркте миокарда или острой сердечной недостаточности следует применять только при условии тщательного клинического наблюдения за пациентом.

Для предотвращения учащения приступов стенокардии следует избегать резкой отмены.

Если известно, что пациент принимает ингибиторы фосфодиэстеразы-5, терапия препаратом Перлинганит® противопоказана. Пациенты, получающие терапию препаратом Перлинганит®, должны быть предупреждены о недопустимости приема ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (например, силденафила, тадалафила, варденафила).

На фоне внутривенного введения препарата Перлинганит® возможно значительное снижение АД и появление головокружения при резком переходе из положения «лежа» или «сидя» в положение «стоя»; жаркой погоде, а также усилении стенокардии (при резком снижении АД) и ишемии миокарда вплоть до инфаркта миокарда и внезапной смерти (парадоксальные нитратные реакции). Для профилактики нежелательного снижения АД следует индивидуально и методически правильно подбирать скорость введения препарата. Снижение АД может наблюдаться не только в период подбора скорости введения препарата Перлинганит®, но и позднее на фоне стабилизированного АД. Поэтому контроль за АД необходимо проводить не реже 3-4 раз в час на протяжении всего времени инфузии.

Возможно развитие толерантности и перекрестной толерантности к другим препаратам группы нитратов при длительном применении, особенно в высоких дозах. Пациентам, проходившим ранее лечение органическими нитратами (например, изосорбидом динитратом, изосорбидом-5-мононитратом), может потребоваться более высокая доза.

При лечении пациентов с сопутствующим сахарным диабетом 1 типа следует учитывать, что 1 ампула препарата Перлинганит® содержит 0,48 г глюкозы.

Если нечеткость зрения сохраняется или выражена сильно, лечение должно быть прекращено.

У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью и тяжелой почечной недостаточностью требуется корректировка дозы в зависимости от тяжести заболевания (особенно при применении высоких доз), рекомендуется начинать с наименьшей возможной дозы. Необходим тщательный мониторинг пациента.

Гипоксемия

Следует соблюдать осторожность при применении у пациентов с артериальной гипоксемией из-за тяжелой анемии (включая глюкозо-6-фосфатдегидрогеназную (G6PD) индуцированную недостаточность), потому что метаболизм нитроглицерина у таких пациентов снижена.

Также осторожность необходима при применении у пациентов с гипоксемией и нарушением вентиляции/ перфузии из-за заболеваний легких или сердечной недостаточности; а также у пациентов со стенокардией, инфарктом миокарда или церебральной ишемией, имеющих нарушения со стороны дыхательных путей (особенно, альвеолярную гипоксию). В этих условиях происходит сужение сосудов в легких для того, чтобы переместить перфузию области альвеолярной гипоксии в часть легкого с лучшей вентиляцией (Рефлекс Эйлера—Лильестранда). Как мощное сосудорасширяющее средство, нитроглицерин мо-

жет помешать этому защитному сужению сосудов и, следовательно, привести к повышению перфузии плохо вентилируемых участков, ухудшению вентиляционно-перфузионного дисбаланса, и дальнейшему снижению артериального парциального давления кислорода.

Метгемоглобинемия

После применения препарата сообщалось о развитии метгемоглобинемии. Лечение метгемоглобинемии метиленовым синим противопоказано пациентам с дефицитом глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы или метгемоглобинредуктазы.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами

Нитроглицерин может снижать способность к управлению транспортными средствами и занятию другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Данный эффект усиливается под воздействием алкоголя.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 мг/мл.

По 10 мл раствора в ампулах из бесцветного прозрачного стекла (тип I, Ph.Eur.) с двумя кодировочными цветными кольцами и надпилом на шейке ампулы, место которого обозначено сверху цветной точкой. По 10 ампул, установленных в ячейки вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

При температуре не выше 25°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

ЮСБ Фарма ГмбХ

Альфред-Нобель-Штрассе 10, 40789 Монхайм, Германия

Производитель

ЕВЕР Фарма Йена ГмбХ

Отто-Шотт-Штрассе 15, 07745 Йена, Германия

Выпускающий контроль качества

Эйсика Фармасьютикалз ГмбХ

Альфред-Нобель-Штрассе 10, 40789 Монхайм, Германия

Вопросы и претензии потребителей направлять по адресу:

Москва, 105082, Переведеновский пер., д.13, стр. 21

Тел. (495) 644-33-22, факс: (495) 644-33-29

Представитель компании Тюрин Н.Е.