

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nitro "Pohl" Infus voor perfusorpompsystemen 1 mg/ml, oplossing voor infusie

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

1 ml oplossing voor infusie bevat 1 mg nitroglycerine.  
1 ampul van 5 ml bevat 5 mg nitroglycerine,  
1 ampul van 10 ml bevat 10 mg nitroglycerine,  
1 ampul van 25 ml bevat 25 mg nitroglycerine,  
1 flacon van 50 ml bevat 50 mg nitroglycerine.

Hulpstof: glucosemonohydraat (0.05 g/ml)  
Voor een volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor infusie,  
heldere en kleurloze oplossing.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 THERAPEUTISCHE INDICATIES**

Chirurgie/anesthesie: Ter preventie van ischemie van de hartspier tijdens hartchirurgie.

Cardiologie: 1. Linkszijdige ventriculaire hartinsufficiëntie, met name tijdens de acute fase van een hartinfarct. 2. Instabiele angina pectoris.

#### **4.2 DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING**

Algemeen: Het verdient aanbeveling te beginnen met een lage aanvangsdosis van 5 µg/min en deze iedere 5 minuten stapsgewijs te verhogen. De dosis dient individueel vastgesteld te worden en is afhankelijk van het te bereiken effect en de veroorzaakte bijwerkingen, zoals toename van de hartfrequentie en verlaging van de bloeddruk. De individueel vastgestelde doseringen kunnen een factor 10 verschillen. De dosering varieert in de meeste gevallen van 5 - 200 µg/min. Zorgvuldige klinische bewaking en nauwkeurige meting van de bloeddruk zijn noodzakelijk voor een juiste instelling van de inloopsnelheid.

### **4.3. CONTRA-INDICATIES**

Nitroglycerine mag niet worden gebruikt bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor nitroglycerine en/of organische nitraten in het algemeen of voor één van de andere (niet werkzame) bestanddelen;
- toegenomen intracraniale druk (bij hoofdtrauma of cerebrale bloeding);
- onvoldoende cerebrale perfusie;
- pericarditis constrictiva of pericardiale tamponnade;
- hypotensie, al dan niet in aanwezigheid van cardiogene shock (systolische bloeddruk lager dan 90 mm Hg);
- ongecorrigeerde hypovolemie;
- toxisch longoedeem.

Gelijktijdig gebruik van fosfodiësteraseremmers type 5 (zoals sildenafil, vardenafil en tadalafil).

### **4.4. BIJZONDERE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK**

Tijdens continue infusie van nitroglycerine dient rekening gehouden te worden met de afname van de werkzaamheid (tachyfylaxie). Ontwikkeling van nitraattolerantie en kruistolerantie voor andere nitroverbindingen zijn beschreven. Hierdoor kan ophoging van de dosis noodzakelijk zijn. De toediening dient niet plotseling gestopt te worden. Teneinde gewenning of verlies van effect te voorkomen moet langdurig gebruik van hoge doseringen worden vermeden.

De voor het bloeddrukverlagend effect benodigde dosis kan van patiënt tot patiënt sterk verschillen. Continue controle van de bloeddruk is dan ook noodzakelijk. De bloeddrukverlagende werking van nitroglycerine treedt vrijwel onmiddellijk na toediening in; het effect verdwijnt ook weer snel als de toediening gestaakt of de dosis verminderd wordt. Toediening bij linkszijdige ventriculaire hartinsufficiëntie is alleen verantwoord als het effect op de vullingsdruk gemeten kan worden b.v. met behulp van een balloncatheter in de arteria pulmonalis.

Een daling van de gemiddelde arteriële druk met meer dan 20 mm Hg, een stijging van de hartfrequentie met meer dan 20 slagen/minuut of een daling van de vullingsdruk tot onder normale waarden is een dwingende indicatie tot het verminderen c.q. beëindigen van de nitroglycerine toediening omdat hierdoor de kransvatdoorstroming verlaagd wordt. Nitroglycerine infuus dient niet gegeven te worden bij een systolische bloeddruk lager dan 13,3 kPa (= 100 mm Hg) en/of een diastolische bloeddruk lager dan 8,0 kPa (= 60 mm Hg), aangezien ernstige hypotensie kan optreden. Toediening van intraveneus nitroglycerine bij een hartinfarctpatiënt zonder decompensatie kan leiden tot een ongewenste verlaging van de vullingsdruk van de linkerkamer met een daling van het hartminuutvolume. Naast de directe meting van de vullingsdruk van de linkerkamer dient zorgvuldig de hartfrequentie en de arteriële druk bewaakt te worden.

Bij behandeling van diabetici dient men bij voorkeur niet te kiezen voor glucose als verdunningsmiddel en er rekening mee te houden dat Nitro "Pohl" Infus 5 % glucose bevat.

Uitsluitend te gebruiken in perfusorpompsystemen: het gebruik van PVC-infusiemateriaal dient te worden vermeden (zie ook 6.2. Gevallen van onverenigbaarheid).

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten met outflowbelemmeringen, zoals hypertrofische obstructieve cardiomyopathie, aortastenose en mitralisklepstenose.

#### **4.5. INTERACTIES MET ANDERE GENEESMIDDELEN EN ANDERE VORMEN VAN INTERACTIE**

Bij gelijktijdig gebruik van Nitro "Pohl" Infus en andere vaatverwijdende antihypertensiva, bètablokkers, calciumantagonisten, ACE-remmers, diuretica, tricyclische antidepressiva, sapropterine en alcohol kan een versterkte bloeddrukdaling optreden.

Bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met organische nitraten (b.v. isosorbidedinitraat en isosorbide-5-mononitraat) is het mogelijk dat de dosering van nitroglycerine verhoogd moet worden om het gewenste effect te bereiken.

Het vaatverwijdende effect van organische nitraten wordt versterkt door fosfodiësteraseremmers type 5 (zoals sildenafil, vardenafil en tadalafil). Dit kan eventueel leiden tot levensbedreigende cardiovasculaire complicaties in daarvoor gevoelige patiënten. Gelijktijdig gebruik van organische nitraten en fosfodiësteraseremmers type 5 dient te worden vermeden.

## 4.6. ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING

### ZWANGERSCHAP

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het gebruik van Nitro "Pohl" Infus bij zwangeren.

Dierproeven leveren onvoldoende gegevens op met betrekking tot effecten op de zwangerschap, de embryofetale ontwikkeling, de bevalling en/of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Mogelijke effecten bij de mens zijn niet bekend.

Bij intraveneuze toediening kunnen reversibele farmacologische effecten optreden, zoals een daling van de foetale hartslag, die sporadisch wordt gemeld.

Gebruik van Nitro "Pohl" Infus tijdens zwangerschap wordt ontraden, tenzij in gevallen van acute nood.

### BORSTVOEDING

Het is niet bekend of nitroglycerine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Borstvoeding geven tijdens gebruik van Nitro "Pohl" Infus wordt ontraden, vanwege de mogelijke farmacologische effecten bij de zuigeling.

## 4.7. BEÏNVLOEDING VAN DE RIJVAARDIGHEID EN HET VERMOGEN OM MACHINES TE BEDIENEN

Zelfs wanneer het middel wordt gebruikt volgens de voorschriften kan het de rijvaardigheid en het bedienen van machines beïnvloeden. Dit kan met name voorkomen tijdens het begin van de behandeling, bij verhoging van de dosering, bij het overstappen op een ander medicinaal product of bij gebruik in combinatie met alcohol.

Echter gezien het feit, dat Nitro "Pohl" Infus uitsluitend onder klinische en gecontroleerde omstandigheden wordt toegepast, zullen deze effecten zich in de praktijk niet voordoen.

## 4.8. BIJWERKINGEN

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), Zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

### Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: hoofdpijn<sup>1</sup>

### Bloedvataandoeningen:

Soms: bloeddrukdaling met toename van de hartslag<sup>2</sup>, orthostatische hypotensie, roodheid (opvliedingen) van de huid, cardiovasculair collaps met bradycardie en syncope

Niet bekend: ischemie<sup>3</sup>

### Maagdarmstelselaandoeningen:

Soms: misselijkheid, overgeven

#### Huid- en onderhuidaandoeningen:

Soms: allergische huidreactie

Zeer zelden: exfoliatieve dermatitis

<sup>1</sup> Kan bij het begin van de behandeling optreden, die echter gewoonlijk bij voortgezet gebruik minder wordt.

<sup>2</sup> Een dosisafhankelijke bloeddrukdaling en toename van de hartslag kan voorkomen. In geval van ernstige bloeddrukdaling, moet de infusie worden gestaakt. Indien dan geen spontaan herstel volgt, moet men eventueel cardiovasculaire maatregelen nemen, zoals het hoog leggen van de benen of aanvulling van het volume.

Een sterke verlaging van de bloeddruk kan leiden tot een paradoxale toename van de klachten van angina pectoris.

<sup>3</sup> Een voorbijgaande hypoxemie kan optreden veroorzaakt door een relatieve herverdeling van de doorbloeding als gevolg van hypoventilatie van de alveolaire gebieden, en bij patiënten met een coronaire hartaandoening kan dit aanleiding geven tot ischemie.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

## **4.9. OVERDOSERING**

### a) Symptomen van overdosering

Bloeddrukdaling bij orthostatische regulatiestoornissen, reflextachycardie en hoofdpijn, zwakte, duizeligheid, slaperigheid, bewustzijnsdaling, opvliegingen, misselijkheid, overgeven en diarree kunnen voorkomen.

Bij hoge doseringen (meer dan 20 mg/kg lichaamsgewicht) moet men rekening houden met het optreden van methemoglobinemie, cyanose, dyspneu en tachypneu als gevolg van de vorming van nitrietionen tijdens de omzetting van nitroglycerine.

Bij zeer hoge doseringen kan een verhoging van de intracraniale druk met cerebrale klachten (convulsies) optreden.

### b) Behandeling bij overdosering

De patiënt achteroverleunend met de benen omhoog zetten; de vitale parameters dienen te worden bewaakt onder intensive-care omstandigheden en zonodig gecorrigeerd.

Indien er sprake is van sterke hypotensie en/of shock moet een volumeaanvulling worden gedaan; in uitzonderlijke gevallen kan norepinefrine en/of dopamine per intraveneus infuus worden gegeven als cardiovasculaire behandeling. Toediening van epinefrine en aanverwante stoffen is gecontra-indiceerd.

Methemoglobinemie kan behandeld worden met intraveneus methylthionine (methyleenblauw) en/of toluïdineblauw.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1. FARMACODYNAMISCHE EIGENSCHAPPEN**

Farmacotherapeutische categorie: organische nitraten  
ATC-Code: C01 DA 02

Werkingsmechanisme:

Nitroglycerine heeft een direct relaxerende werking op het gladde spierweefsel van de vaatwand en leidt tot vaatverwijding.

Vaatverwijding in het veneuze vaatsysteem verhoogt de veneuze capaciteit (pooling), terwijl de veneuze terugvloed naar het hart minder wordt. Ventriculaire vullingsdruk en volume nemen af (verlaging van de preload). Door de afgenomen ventriculaire radius en verlaagde systolische wandspanning wordt de behoefte aan myocardiale energie respectievelijk zuurstof, minder.

Door de verlaging van de cardiale vullingsdruk verbetert de doorbloeding van de ischemische gebieden van de subendocardiale wand. Uiteindelijk leiden deze effecten tot een afname van de zuurstofbehoefte en een toename van de zuurstofvoorziening waardoor de klachten van angina pectoris verbeteren.

Verwijding van de grote pericardiale arteriën veroorzaakt zowel een afname van de systemische (verlaging van de afterload) als van de pulmonaire ejectieweerstand.

Op moleculair niveau berust de werking van nitraten waarschijnlijk op de vorming van stikstofmonoxide (NO) en cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP), waaraan een ontspannende werking wordt toegeschreven.

### **5.2. FARMACOKINETISCHE EIGENSCHAPPEN**

Nitroglycerine wordt volledig geabsorbeerd in de darmen en gemetaboliseerd door de lever. Tijdens metabolisatie vindt een afsplitsing plaats van één of meer nitraatgroepen. Uitscheiding van de metabolieten vindt plaats via de nieren. Het fictieve verdelingsvolume is ongeveer 200 l in volwassen, mannelijke personen. Er is een hoge binding aan de erythrocyten en een stapeling in de vaatwand. De biologische beschikbaarheid geeft grote individuele verschillen te zien met een gemiddelde waarde van ongeveer 39 %.

Bij plasmaconcentraties van 50 tot 500 ng/ml, is de plasma-eiwitbinding van nitroglycerine ongeveer 60 % en die voor 1,2-dinitroglycerine en 1,3-dinitroglycerine 60 % respectievelijk 30 %. Nitroglycerine heeft een korte halfwaardetijd en deze bedraagt ongeveer 2,5 - 4,4 min. De activiteit en halfwaardetijd van de nitroglycerine metabolieten is niet goed gekarakteriseerd. Het mononitraat is niet actief.

### **5.3. GEGEVENS UIT HET PREKLINISCH VEILIGHEIDSONDERZOEK**

Preklinisch veiligheidsonderzoek laat geen speciaal risico zien voor mensen, gebaseerd op onderzoek op het gebied van de genotoxiciteit, carcinogenese, fertiliteit en embryotoxiciteit. Foetotoxiciteit (lager geboortegewicht) trad op na toediening van doseringen boven 1 mg/kg/dag (i.p.) en 28 mg/kg (dermaal) tijdens de foetale periode bij zwangere ratten.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Glucosemonohydraat, verdund zoutzuur (voor aanpassing van de pH), water voor injecties.

### **6.2. GEVALLEN VAN ONVERENIGBAARHEID**

Dit medicinale product mag niet worden gebruikt in combinatie met andere medicijnen, behalve die welke worden vermeld in rubriek 6.6.

Alkalihoudende infusievloeistoffen niet gebruiken.

Proefondervindelijk zijn voor de infusie van Nitro "Pohl" Infus slangen van polyethyleen of polytetrafluorethyleen aan te bevelen. Slangen van polyvinylchloride veroorzaken als gevolg van adsorptie een aanzienlijk verlies aan werkzame stof.

### **6.3. HOUDBAARHEID**

Ampul:3 jaar; Injectieflacon: 2 jaar

Het geopende/verdunde product is fysisch-chemisch stabiel gedurende 48 uur bij 22 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product echter direct na openen/verdunnen te worden gebruikt. Indien het geopende/verdunde product niet direct wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de gehanteerde gebruikstermijn en conditie voor toediening. Normaliter is de termijn in dit laatste geval niet langer dan 24 uur bij 2 - 8°C, tenzij openen/verdunnen heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

#### **6.4. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN BIJ BEWAREN**

Bewaren beneden 25 °C.

Niet invriezen.

#### **6.5. AARD EN INHOUD VAN DE VERPAKKING**

10 ampullen (glas klasse I, bruin) van 5 ml;

10 ampullen (glas klasse I, bruin) van 10 ml;

10 ampullen (glas klasse I, bruin) van 25 ml;

1 flacon (glas klasse I, kleurloos) van 50 ml.

De flacon is afgesloten met een stop (broombutylrubber) en een aluminium dop.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN EN ANDERE INSTRUCTIES**

Dit medicinale product kan onverdund worden toegediend of als 0,9 %-natrium-chlorideoplossing of 5 %-glucose-oplossing (zie rubriek 4.2).

#### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

G. Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG

Kieler Straße 11, D-25551 Hohenlockstedt, Duitsland

#### **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 10393

#### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN VERGUNNING**

19 september 1984/5 juli 2010

#### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste volledige herziening: 11 november 2010

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 6.3: 31 januari 2018