

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CARDİOKET® % 0.1 infüzyon solüsyonu

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

İsosorbid dinitrat 10 mg / 10 ml

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 90 mg / 10 ml

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon solüsyonu

Berrak, renksiz ve kokusuz sıvı.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

- Ağır angina pectoris sendromu (örn. instabil veya vasospastik angina)
- Akut miyokard enfarktüsü
- Akut sol kalp yetersizliği
- Revaskülasyon işleminin uzatılması veya kolaylaştırılması ve perkütan transluminal koroner angioplasti sırasında kronik spazmı önlemek veya hafifletmek

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Dozaj, hastanın ihtiyaçlarına göre ve takip edilmesi gereken klinik ve hemodinamik değişkenlerin cevabına göre ayarlanmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**Intravenöz :**

Başlangıç olarak, 1-2 mg/saat'lik bir dozla başlatılır daha sonra doz, kişisel ihtiyaçlara göre ayarlanabilir. Maksimum doz normal olarak 8 (-10) mg/saat'i geçmemelidir. Bununla birlikte, kalp yetmezliği olan hastalar daha yüksek dozlara ihtiyaç duyabilir: 10 mg/saate kadar ve bireysel durumlarda 50 mg/saate kadar.

Intrakoroner

Genel doz 1 mg balon inflasyonu öncesinde bir bolus injeksiyon olarak verilir. Ek dozlar 30 dakikalık periyot içinde 5 mg'ı geçmeyecek şekilde verilebilir.

Uygulama şekli:

Intravenöz veya intrakoroner

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek / Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek ve karaciğer fonksiyonlarında azalma olduğu zaman doz tercihi dikkatli yapılmalı ve önerilen doz aralığının en düşük değeriyle tedaviye başlanmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda CARDİOKET kullanımının güvenlilik ve etkililiği henüz belirlenmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda doz ayarlanması yapılmasına gerek olduğunu gösterir kanıt yoktur.

Geriatrik popülasyonda doz tercihi dikkatli yapılmalı ve hepatik, renal veya kardiyak fonksiyonlarda azalma olmasının ve eşlik eden hastalık ve ilaç kullanımının bu popülasyonda daha sık olduğu göz önüne alınarak doz aralığının en düşük değeriyle tedaviye başlanmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonları

CARDİOKET şu durumlarda kullanılmamalıdır:

- İsosorbit dinitrat, diğer nitrat bileşenleri veya yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde
- Akut dolaşım rahatsızlığı (şok, kollaps)

- Kardiyojenik şok (uygun önlemlerle yeterli bir diyastol sonu basıncın sağlanamadığı durumda)
- Hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati
- Konstriktif perikardit
- Kardiyak tamponad
- Şiddetli hipotansiyon (sistolik kan basıncının 90 mmHg'nın altında olması)
- Şiddetli hipovolemi
- Şiddetli anemi
- Kafa travması
- Serebral hemoraji
- Kapalı açılı glokom
- Nitrat tedavisi sırasında fosfodiesteraz inhibitörleri (örneğin sildenafil, tadalafil, vardenafil) kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5)

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

CARDİOKET şu durumlarda sadece özel dikkatle ve tıbbi gözetim altında kullanılmalıdır:

- Düşük dolum basınçları örneğin, akut miyokard enfarktüsü, sol ventriküler fonksiyonunda bozukluk (sol ventriküler rahatsızlığı), sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin altına düşmesinden kaçınılmalıdır.
- Aortik ve/veya mitral stenoz
- İntrakraniyel basıncın artmasıyla ilintili hastalıklar (intrakraniyel basıncın aşırı olarak yükselmesi şu ana kadar sadece yüksek dozlarda nitrogliserin'in i.v. olarak alınmasını takiben görülmüştür).
- Ortostatik bozukluk
- Ciddi karaciğer ve böbrek hastalıkları
- Hipotroidi, hipotermi, malnutrisyon
- Bazı hastalarda postural hipotansiyon ve senkop yapabilir.

Tolerans gelişmesinin (etkinliğin azalması) yanı sıra diğer nitrat tipi ilaçlarla çapraz toleransın (başka bir nitratlı ilaçla önceden yapılan tedavi nedeniyle etkinin azalması) gelişmesi tanımlanmıştır. Etkinin azalmasını veya yok olmasını önlemek için, sürekli olarak yüksek dozların alınmasından kaçınılmalıdır.

CARDİOKET tedavisi alan hastalara fosfodiesteraz inhibitörleri (örn. sildenafil, tadalafil, vardenafil) içeren ürünler kullanmamaları gerektiği hakkında bilgi verilmelidir. CARDİOKET tedavisi fosfodiesteraz inhibitörleri (örneğin sildenafil, tadalafil, vardenafil) içeren ürünler almak üzere kesilmemelidir, zira bunu yapmakla bir anjina pectoris atağının meydana gelme riski yükselebilir (bkz. Bölüm 4.3. ve 4.5).

Son zamanlarda fosfodiesteraz inhibitörü (örneğin sildenafil, tadalafil, vardenafil) alan hastalarda CARDİOKET ile akut terapi yapılmaz.

CARDİOKET ile akut terapi alan hastalar fosfodiesteraz inhibitörü (örneğin sildenafil, tadalafil, vardenafil) içeren ürünler almamaları konusunda uyarılmalıdır.

Polietilen (PE), polipropilen (PP) veya politetrafluoroetilen (PTFE) materyallerinin CARDİOKET için uygun olduğu kanıtlanmıştır. Ancak, polivinilklorür (PVC) veya poliüretan (PU) materyalleri adsorpsiyondan dolayı aktif madde kaybına neden olmaktadır. Bu materyaller kullanıldığında, kullanılan doz hasta ihtiyaçlarına göre ayarlanmalıdır.

CARDİOKET etkin madde bakımından çok doygun olduğundan dolayı, seyreltilmediği zaman kristal tortu oluşabilir. Kristal oluştuğunda, etkinlik kaybı olmasa bile çözelti bu haliyle kullanılmamalıdır.

Her bir ampul 90 mg sodyum klorür (yaklaşık 35 mg sodyum) ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için gözönünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Beta-blokerler, kalsiyum kanalı antagonistleri, vazodilatörler, vb. ve/veya alkol gibi kan basıncını düşürme potansiyeli olan ilaçların eşzamanlı olarak alınması CARDİOKET 'in hipotansif etkisini güçlendirebilir. Bu durum nöroleptikler ve trisiklik antidepresanlarla da meydana gelebilir.

Fosfodiesteraz inhibitörleri (örneğin sildenafil, tadalafil, vardenafil) ile kullanıldığı takdirde CARDİOKET'in kan basıncını düşürücü etkisi artacaktır (bkz. Bölüm 4.3. ve 4.4). Bu durum hayatı tehdit edici boyutta kardiyovasküler komplikasyonlara yol açabilir. Bu yüzden, CARDİOKET tedavisi görmekte olan hastalar fosfodiesteraz inhibitörleri (örneğin

sildenafil, tadalafil, vardenafil) kullanmamalıdır.

Son zamanlarda fosfodiesteraz inhibitörü (**örneğin sildenafil, tadalafil, vardenafil**) alan hastalara CARDİOKET ile akut tedavi uygulanmamalıdır.

Birlikte uygulandığında, CARDİOKET'in dihidroergotaminin kandaki seviyelerini ve hipertansif etkisini artırabileceği bildirilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda CARDİOKET kullanımının güvenilirlik ve etkinliği henüz belirlenmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye:

Gebelik kategorisi: C

Çocuk Doğurma Potansiyeli Bulunan Kadınlar / Doğum Kontrolü (Kontrasepsiyon)

Rat ve tavşanlarda yapılan üreme çalışmalarında, CARDİOKET'in maternal toksisite dozlarında fetus üzerine zararlı etkisi olduğuna dair kanıt yoktur . Bununla birlikte hamile kadınlarda yapılmış yeterli çalışma yoktur.

Gebelik Dönemi:

Hayvan çalışmaları her zaman insan cevabını öngöremez, CARDİOKET hamilelikte gerçekten gerekli ise ve sadece doktor tavsiyesi ve gözetiminde kullanılmalıdır.

Laktasyon Dönemi:

Emzirme sırasında kullanıldığında bebek üzerindeki riski belirlemede eldeki kanıtlar yetersizdir. Nitratların anne sütü ile atıldığı ve methemoglobinemiye neden olabileceğini gösteren datalar mevcuttur. İsosorbit dinitrat ve metabolitlerinin anne sütü ile atılım derecesi tespit edilmemiştir. Bununla birlikte, laktasyonda gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

Üreme Yeteneği (Fertilite):

Rat ve tavşanlarda yapılan üreme çalışmalarında, CARDİOKET'in maternal toksisite

dozlarında fetus üzerine zararlı etkisi olduğuna dair kanıt yoktur.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

CARDIOKET, hastanın tepkiselliğini, araba veya makine kullanma yeteneğini aksatacak kadar etkileyebilir. Bu etki alkolle kombine olduğunda daha da artar. Hastalar araç ve makine kullanırken dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Bildirilen istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Isosorid dinitrat kullanımı sırasında aşağıdaki istenmeyen etkiler görülebilir.

Sinir sistemi bozuklukları:

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Baş dönmesi, uyuşukluk, sersemlik hali

Kardiyak bozukluklar

Yaygın: Taşikardi

Yaygın olmayan: Artmış anjina pectoris semptomları

Vasküler bozukluklar

Yaygın: Ortostatik hipotansiyon,

Yaygın olmayan: Dolaşım kollapsı (bazen bradikardi ve senkop ile beraber)

Bilinmeyen: Hipotansiyon

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın olmayan: Bulantı, kusma

Çok seyrek: Mide yanması

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın olmayan: Alerjik reaksiyon (örneğin döküntü), kızarıklık

Çok seyrek: Anjiyoödem, Stevens Johnson Sendromu,

Bilinmiyor: Eksfoliyatif dermatit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Yaygın: Kuvvetsizlik

Organik nitratların kullanımında, aralarında bulantı kusma, yerinde duramama, benizde solukluk ve aşırı terleme bulunmak üzere hipotansif yanıtlar bildirilmiştir.

CARDIOKET ile tedavi sırasında, hipovantile alveolar bölgelerdeki kan akışının göreceli olarak redistribüsyonu nedeniyle geçici bir hipoksemi yaşanabilir. Özellikle koroner arter hastalığı olan hastalarda bu durum miyokardiyal hipoksiye yol açabilir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Hayvan deneyimleri:

Farelerde, tek intravenöz doz olarak verilen 33,4 mg/kg ile anlamlı letal (LD₅₀) gözlenmiştir.

İnsan deneyimleri:

Semptomlar:

- Kan basıncının < 90 mmHg
- Solgunluk
- Terleme
- Zayıf nabız
- Taşikardi
- Postural baş dönmesi
- Baş ağrısı
- Halsizlik, güçsüzlük
- Baş dönmesi
- Bulantı
- Kusma
- Diyare

- Diğer organik nitratları alan hastalarda methemoglobinemi geliştiği bildirilmiştir. İsosorbid mononitrat biyotransformasyonu sırasında, methemoglobinemi ve siyanoza eşlik eden hızlı solunum (taşipne), anksiyete, bilinç kaybı ve kardiyak arreste yol açabilecek nitrit iyonları salıverilir. İsosorbid dinitrat ile doz aşımının bu advers reaksiyona yol açabileceği göz ardı edilemez.
- Çok yüksek dozlarda intrakraniyel basınçta yükselme meydana gelebilir. Bu da serebral semptomlara yol açabilir.

Genel önlemler:

- İlaç kesilir.
- Nitrate ilintili hipotansiyon durumunda uygulanacak genel prosedürler:
 - Hasta, başı aşağıda ve bacakları yükseltilmiş olarak yatay vaziyette tutulur
 - Oksijen verilir
 - Plazma hacmi artırılır (i.v. sıvılar)
 - Özel şok tedavisi uygulanır (hasta yoğun bakıma alınır)

Özel önlemler:

- Kan basıncı çok düşükse kan basıncını yükseltmek
- Vazopressör kullanımı sadece uygun sıvı resüsitasyonuna yanıt vermeyen hastalarda uygulanmalıdır.
- Methemoglobinemi tedavisi
 - C vitamini, metilen-mavisi veya toluidin-mavisi'nden biri seçilerek indirgeme tedavisi uygulanır
 - Oksijen verilir (gerekirse)
 - Suni solunum yaptırılır
 - Hemodiyaliz (gerekirse)
- Canlandırma tedbirleri

Solunum ve dolaşım durması halinde, yeniden canlandırma (resusitasyon) tedbirleri derhal uygulanır.

5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Kalp hastalıklarında kullanılan vazodilatörler - Organik nitratlar

ATC Kodu: C01DA08

Farmakodinamik etkiler:

İsosorbid dinitrat vasküler düz kasta gevşemeye neden olarak vazodilatasyonu tetikler.

Hem periferik arterler hem de venler isosorbid dinitrat ile gevşer. Venadilatasyon venöz yatakta göllenmeyi artırmak ve venöz kanın kalbe dönüşünü azaltmak suretiyle ventriküler diyastol-sonu basıncını ve hacmini (ön yük) düşürür.

Arteriyel ve yüksek dozlarda da arterioller damarlar üzerindeki etkisi sistemik damar direncini (art yük) azaltır. Bu da sonuçta kardiyak işin azalmasına yol açar.

Gerek ön yük, gerekse art yük üzerindeki etkiler sonrasında sonuçta kalbin oksijen tüketiminde azalmaya yol açarlar.

Ayrıca, koroner dolaşım arteriyosklerotik lezyonlar tarafından tıkandığı zaman, isosorbid dinitrat kan akışının kalbin subendokardiyel bölgelerine doğru redistribüsyonuna yol açar. Bu son etki olasılıkla geniş koroner damarların selektif şekilde genişlemesi sonucu meydana gelir. Kolateral arterlerin nitratla indüklenen genişlemesi poststenotik miyokardiyumun perfüzyonunu iyileştirebilir. Nitratlar eksantrik stenozları genişletebildiği gibi, aynı zamanda koroner daralma bölgesindeki vasküler düz kasa etki eden olası vazokonstriktör faktörlere karşı da etki gösterebilir. Ayrıca, koroner spazmlar nitratlar tarafından gevşetilebilir.

Nitratların konjestif kalp yetmezliği olan hastalardaki dinlenme ve egzersiz hemodinamisini de iyileştirdikleri kanıtlanmıştır. Bu yararlı etkide, aralarında valvüler geri kaçışın düzelmesi (ventriküler genişlemedeki azalmaya bağlı olarak) ve miyokardiyel oksijen ihtiyacının azalması gibi bir çok mekanizma görev almaktadır.

Oksijen gereksinimini azaltmak ve oksijen sunumunu artırmak suretiyle miyokard hasarını alanı küçültülür. Bu yüzden, isosorbid dinitrat miyokard enfarktüsü geçirmiş belirli hastalarda

yararlı olabilir.

Diğer organ sistemleri üzerindeki etkileri arasında bronşiyal kasın, gastrointestinal, safra ve üriner yol kaslarının gevşemesi yer almaktadır. Uterus düz kaslarının gevşemesi de bildirilmiştir.

Etki Mekanizması:

Tüm organik nitratlar gibi, isosorbid dinitrat de nitrik oksidin (NO) bir donoru gibi etki gösterir. NO, guanilil siklazın uyarılması ve buna müteakip hücre içi siklik guanozin monofosfat (cGMP) konsantrasyonunun artması suretiyle vasküler düz kasın gevşemesine neden olur. Böylelikle cGMP'ye bağlı bir protein kinaz uyarılır ve bunun sonucunda da düz kas hücresi içindeki çeşitli proteinlerin fosforilasyonunda değişikliklere yol açılır. Bu da en sonunda miyozin hafif zincirinin defosforilasyonuna ve de kasılma yeteneğinde azalmaya neden olur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

İntravenöz uygulanan ISDN'nin biyoyararlanımı %100'dür.

Dağılım:

İsosorbid dinitrat çok geniş bir dağılım hacmine sahiptir.

Biyotransformasyon:

ISDN intravenöz infüzyonun yarılanma ömrü yaklaşık 10 dakikadır. İsosorbid dinitrat, yarı ömürleri sırasıyla 1.5 ile 2 saat ve 4 ile 6 saat arasında olan isosorbid 2-mononitrat ve isosorbid 5-mononitrata metabolize olur. Her iki metabolit de farmakolojik açıdan aktiftir.

Eliminasyon:

Karaciğerde hızlı bir biçimde aktif metabolitlerine metabolize olur.

Doğrusallık:

İsosorbid dinitratın farmakokinetik özellikleri doğrusallık göstermektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Akut toksisite:

Akut toksisite üzerinde yapılan araştırmalar belirli bir risk ortaya çıkarmamıştır.

Hayvan çalışmaları, seyreltilmemiş CARDİOKET'in lokal tolerabilitesinin iyi olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde, insanda lokal tolerabilitenin seyreltilmiş ve seyreltilmemiş çözeltilerin uygulanmasını takiben iyi olduğu görülmüştür.

Kronik toksisite:

Sıçanlar ve köpekler üzerinde yürütülen kronik toksisite çalışmalarında, isosorbid dinitrat günde 480 -90 mg/kg b.w. dozlarında verildiğinde merkezi sinir sistemi ile ilgili semptomları ve karaciğerde ağırlık artışı gibi toksik etkiler ortaya çıkarılmıştır.

Üreme çalışmaları:

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda isosorbid dinitratın teratojenik etkileri olduğuna dair herhangi bir kanıt bulunmamıştır.

Mutajenlik:

Gerek *in vitro* gerekse *in vivo* olarak gerçekleştirilen çok sayıdaki testlerde mutajen etkilere dair herhangi bir kanıt bulunmamıştır.

Karsinojenite:

Sıçanlar üzerinde yapılan uzun süreli bir çalışma karsinojeniteye dair herhangi bir kanıt ortaya koymamıştır.

6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

- Sodyum Klorür
- İnjektionluk Su

6.2 Geçimsizlikler

CARDİOKET, fizyolojik sodyum klorür çözeltisi, % 5-30 glukoz çözeltisi, Ringer çözeltisi ve albümin içeren çözeltiler gibi hastanede genellikle kullanılan infüzyon çözeltileri ile geçimlidir. CARDİOKET propilen glikol, etanol ve potasyum iyonları içermez. Geçimsizlik

rapor edilmemiştir.

6.3 Raf ömrü

48 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

10 adet, 10 ml tip I renksiz ampul, plastik seperatörde

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

İntravenöz:

CARDİOKET, seyreltilmiş halde otomatik infüzyon cihazı aracılığıyla kesintisiz intravenöz infüzyon ya da hastane ortamında seyreltilmemiş halde bir şırınga pompası kullanılarak devamlı kardiyovasküler izleme yapılarak uygulanabilir.

Hastalığın tipine ve şiddetine bağlı olarak, alışılmış takip tetkikleri (semptomlar, kan basıncı, kalp atım hızı, ürün) invaziv hemodinamik ölçümler kullanılarak tamamlanmalıdır.

CARDİOKET açıldıktan hemen sonra steril şartlar altında seyreltilmelidir.

Seyreltilmiş solüsyon hemen kullanılmalıdır.

İntrakoroner:

CARDİOKET bu yolla önerilen çizelgeye göre doğrudan enjekte edilebilir.

Kullanılmamış olan ürünler yada atık materyaller 'Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

UCB Pharma GMBH

Alfred Nobel Strasse 10 40789 Monheim Almanya

Lisansı ile;

ADEKA İLAÇ SANAYİ ve TİCARET A.Ş.

Necipbey Cad. No: 88

55020 - SAMSUN

Tel: (0362) 431 60 45

(0362) 431 60 46

Fax:(0362) 431 96 72

8. RUHSAT NUMARASI

23.03.1994 - 168/21

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 23.03.1994

Ruhsat yenileme tarihi: 12.07.2011

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: -