

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NITRONAL® 1 mg/1mL intravenöz infüzyon için çözelti içeren ampul

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde

NİTRONAL etkin madde olarak gliseril trinitrat (nitrogliserin) içermektedir.

Her 1 mL' lik çözelti 1.0 mg gliseril trinitrat içerir.

Yardımcı maddeler

Glukoz monohidrat 49 mg

Yardımcı maddeler için 6,1' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Intravenöz infüzyon için berrak, renksiz, partikül içermeyen çözelti içeren ampul

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Stabil olmayan ve vazospastik tipleri de dahil ağır seyreden anjina pektoris,
- Akut miyokard enfarktüsü,
- Akut sol ventrikül yetmezliği,
- Kalp kompensasyon yetmezliği ile beraber olan hipertansif krizler,
- Hipotansiyon kontrolü,
- Kateterin indüklediği koroner spazmlar,
- PTCA sırasında iskemi toleransını arttırmak.

4.2.Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde dozaj; başlangıçtaki klinik ve hemodinamik değerlere bağlı kalarak, hastanın bireysel ihtiyacına ve kontrol edilen parametrelerin sonuçlarına göre belirlenmelidir.

Pozoloji

Klinik kullanım için başlangıç dozu saatte 0.5 – 1.0 mg gliseril trinitratdır. Kişinin ihtiyacını karşılayacak doz ayarlanır; kural olarak maksimum doz saatte 8 mg gliseril trinitratır. Nadiren doz saatte 10 mg gliseril trinitrat olabilmektedir.

Akut miyokard enfarktüsünde; sürekli intravenöz infüzyona mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır. Sistolik basınç 100 mm Hg'yi geçerse, anjina pektoris semptomları azalana kadar saatte 2-8 mg (dakikada 33-133 mikrogram), istisnai durumlarda, saatte 10 mg'a (dakikada 166 mikrogram) kadar infüze edilebilir.

Akut sol ventrikül yetmezliğinde (pulmoner ödem); 1 – 2 gün süreyle saatte 2 –8 mg doz ile (dakikada 33-133 mikrogram) tedavi edilmelidir.

Ağır seyreden anjina pektoris'te; hasta yoğun bakıma alınmalı ve saatte 2 mg' dan 8 mg'a kadar bir dozla tedavi edilmelidir (dakikada 33 – 133 mikrogram). İnfüzyon süresince hastanın hemodinamik durumu düzenli olarak kontrol edilmelidir. Pulmoner arteriyal sistolik basınç (PASP), pulmoner kapiller basınç (PCP), pulmoner arteriyal diastolik basınç (PADP), kalp debisi (CO) ve EKG (ST segmentin ölçümü) gibi sistolik ve diastolik kan basıncı, kalp atış hızı ve hemodinamik parametrelerin (sağ kalp kateteri) de ayrıca sürekli gözlenmesi gerekmektedir.

Kalp dekompanseasyon yetmezliği ile beraber olan hipertonik kriz de; kan basıncı ve kalp atışı devamlı gözlenerek, saatte 2-8 mg (ortalama saatte 5 mg) infüze edilir.

Hipotansiyonu kontrol etmek amacı ile; anestetik prosedürlere ve istenen azalmış kan basıncına göre, EKG kontrolü ve yoğun kan basıncı kontrolü altında her dakika vücut ağırlığının kilogramı başına 2-10 mikrogram infüze edilir.

Uygulama yolu ve şekli

NİTRONAL intravenöz yolla uygulanır. Gliseril trinitratın intravenöz infüzyonu; bir hastanede ve devamlı kardiovasküler kontrol altında, yavaş olarak yapılmalıdır.

NİTRONAL uygun aletler kullanılarak, seyreltilmeden veya seyreltilerek (örn; fizyolojik salin solüsyonu, %5 glukoz ile) infüze edilebilir. Diğer infüzyon çözeltileri ile kombine halde kullanıldığında geçimsizlik, kontrendikasyonlar, advers reaksiyonlar ve ilaç etkileşimleri dahil, çözelti ile ilgili imalatçı bilgileri dikkate alınmalıdır.

TAVSİYE EDİLEN DİLUSYON TABLOSU

| Etkin Madde (gliseril trinitrat) Miktarı (GTN) | | 5 mg | 10 mg | 20 mg | 30 mg | 40 mg | 50 mg |
|--|------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|
| NİTRONAL® Solüsyon | | 5 mL | 10 mL | 20 mL | 30 mL | 40 mL | 50 mL |
| Dilue infüzyon solüsyonu | 1+10 | 50 mL | 100mL | 200mL | 300mL | 400mL | 500mL |
| | 1+20 | 100mL | 200mL | 400mL | 600mL | 800mL | 1000mL |
| | 1+40 | 200mL | 400mL | 800mL | 1200mL | 1600mL | 2000mL |
| Hazır Solüsyon | 1+10 | 55 mL | 110mL | 220mL | 330 mL | 440 mL | 550 mL |
| | 1+20 | 105mL | 210mL | 420mL | 630 mL | 840 mL | 1050mL |
| | 1+40 | 205mL | 410mL | 820mL | 1230mL | 1640mL | 2050mL |

TAVSİYE EDİLEN İNFÜZYON TABLOSU

| Dilüsyon | 1+10 | | 1+20 | | 1+40 | |
|---|----------|---------------|----------|-----------|----------|-----------|
| Arzu edilen gliseril trinitrat miktarı/saat | İnfüzyon | | | | | |
| | mL /saat | damla/da k | mL /saat | damla/dak | mL /saat | damla/dak |
| 0.50 mg | 5.50 | 2 | 10.50 | 3-4 | 20.50 | 6-7 |
| 0.75 mg | 8.25 | 3 | 15.75 | 5 | 30.75 | 10 |
| 1.0 mg | 11.00 | 3-4 | 21.00 | 7 | 41.00 | 13-14 |
| 1.25 mg | 13.75 | 4-5 | 26.25 | 8-9 | 51.25 | 17 |
| 1.50 mg | 16.50 | 5-6 | 31.50 | 10-11 | 61.50 | 20-21 |
| 2.00 mg | 22.00 | 6-7 | 42.00 | 14 | 82.00 | 26-27 |
| 2.50 mg | 27.50 | 9 | 52.50 | 17 | 102.5 | 34 |
| 3.00 mg | 33.00 | 11 | 63.00 | 21 | 123.0 | 41 |
| 3.50 mg | 38.50 | 12-13 | 73.50 | 24-25 | 143.5 | 47-48 |
| 4.00 mg | 44.00 | 13 | 84.00 | 28 | 164.0 | 53 |
| 4.50 mg | 49.50 | 14-15 | 94.50 | 31-32 | 184.5 | 59-60 |
| 5.00 mg | 55.00 | 18 | 105.0 | 35 | 205.0 | 68 |
| 5.50 mg | 60.50 | 20 | 115.5 | 38-39 | 225.5 | 74-75 |
| 6.00 mg | 66.00 | 22 | 126.0 | 42 | 246.0 | 82 |
| 7.00 mg | 77.00 | 25-26 | 147.0 | 49 | 287.0 | 95-96 |
| 8.00 mg | 88.00 | 28-29 | 168.0 | 56 | 328.0 | 108-109 |
| 9.00 mg | 99.00 | 31-32 | 189.0 | 63 | 369.0 | 121-122 |
| 10.00 mg | 110.0 | 36 | 210.0 | 70 | | |

Tedavi; klinik durum, hemodinami ve EKG' ye bağlı olarak, üç güne kadar veya daha uzun süre devam edebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği

Karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz, bozulmuş fonksiyonun şiddetine göre azaltılmalıdır. Aktivitenin azalmasını ya da kaybını önlemek için, klinik olarak etkili olabilecek, olası en düşük doz seçilir. Aralıklı uygulama veya diğer vazodilatörlerle

alternatif tedavi dikkate alınmalıdır. Ağır karaciğer ya da böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanırken dikkatli tıbbi gözetim gerekmektedir.

Pediyatrik popülasyon

NİTRONAL'ın çocuklarda kullanımının etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir. Bu nedenle, çocuklarda kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon

NİTRONAL'ın yaşlılarda kullanımının etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir. Yaşlılar ilacın etkilerine karşı, özellikle de düşük kan basıncı ve baş ağrılarına çok hassas olduklarından bu kişilerde kullanımında çok dikkatli olunmalıdır. Bu nedenle, 65 yaşın üzerindeki hastalarda; doktor tarafından doz ayarlaması yapılarak ve daha yavaş bir infüzyon hızında verilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

NİTRONAL aşağıda belirtilen rahatsızlıkları olan hastalarda kullanılmamalıdır;

- İlacın bileşimindeki maddelerden herhangi birine ve nitro bileşiklerine aşırı duyarlılık,
- Akut dolaşım yetersizliği (şok, dolaşım kolapsı),
- Intra-aortik kontrapulsasyon ya da pozitif inotropik ilaçlar ile sol ventrikül diastol sonu basıncının yeterince yükseltilemediği kardiyojenik şok,
- Toksik pulmoner ödem,
- Ciddi hipotansiyon (sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin altında olduğu durumlarda),
- Yüksek intrakraniyal basıncın eşlik ettiği hastalıklar (örn; kafa travması ya da geçirilmiş beyin kanaması)
- Erektile disfonksiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar (sildenafil ve benzeri fosfodiesteraz inhibitörleri örn; vardenafil, tadalafil vb) veya pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisi için kullanılan bazı ilaçlar,
- Hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati,
- Konstriktif perikardit,
- Perikardiyal tamponad,
- Primer pulmoner hipertansiyonda (özellikle koroner kalp hastalığı olan kişilerde),
- Kapalı açılı glökom,
- Ciddi anemi,

- Düzeltilememiş hipovolemi,
- Hipoksemi,
- Serebral dolaşım yetersizliğinde.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

NİTRONAL aşağıda belirtilen rahatsızlıkları olan hastalarda çok dikkatli kullanılmalıdır;

- Düşük dolum basınçlı örn; akut miyokard enfarktüs hastalarında, sol ventrikül fonksiyon bozukluğunda (sol ventrikül yetmezliği) dikkatli kullanılmalıdır. Bu durumlarda NİTRONAL kullanılırken, sistolik kan basıncının 90 mmHg' nin altına inmesinden kaçınılmalıdır.
- Aortik ve/veya mitral stenoz,
- Dolaşım düzenlenmesinde ortostatik bozukluklara yatkınlık,
- Ciddi böbrek ve karaciğer yetmezliği (*bkz. Bölüm 4.2. Böbrek/Karaciğer yetmezliği*),
- Hipotiroid hastalarında,
- Hipotermi durumunda,
- NİTRONAL kullanımına tolerans veya diğer nitratlara karşı çapraz tolerans gelişimine karşı dikkatli olunmalıdır.
- NİTRONAL bolus enjeksiyon olarak verilmemelidir.
- 24 saat içinde sürekli ve sık aralıklarla kullanılması hemodinamik etkilerin azalmasına neden olabileceğinden hastaların hemodinamik parametreleri, sürekli kontrol edilmelidir.
- Bu çözelti beher mL'de 49 mg glukoz içerdiğinden insüline bağımlı hastaların tedavisinde özel kullanım tedbiri dikkate alınmalıdır.
- NİTRONAL infüzyonunda polietilen veya politetrafloroetilen tüp kullanılabilir. Polivinil klorür infüzyon setleri kullanıldığında infüzyon sırasında adsorpsiyona bağlı etkin madde kaybı oluşur.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer vazodilatörler, antihipertansifler, beta adrenerjik reseptör blokörleri, kalsiyum kanal antagonistleri, nöroleptikler ya da trisiklik antidepresanlar ve alkol NİTRONAL'ın antihipertansif etkisini güçlendirebilir.

NİTRONAL ayrıca, morfin benzeri analjeziklerin metabolizmasını yavaşlatabilirler.

Nitrik oksit vericileri ile (Örn: NİTRONAL) erektil disfonksiyon bozukluğunun tedavisinde kullanılan bazı ilaçların (sildenafil ve benzeri fosfodiesteraz inhibitörleri örn; tadalafil, vardenafil vb) ya da pulmoner arteriyal hipertansiyon tedavisi için kullanılan bazı ilaçların, bir arada kullanılması hipotansif etkiyi artırır. Bu sebeple nitrik oksit vericilerinin örn: NİTRONAL'in etkin bileşeninin bu ilaçlar ile bir arada verilmesi kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3.Kontrendikasyonlar).

Bu ilaçların, nitrik oksit (NO)/siklik guanozin monofosfat (cGMP) yolağı üzerindeki bilinen etkileri ile uyumlu olarak, erektil fonksiyon bozukluğunun tedavisinde kullanılan ilaçlar; sildenafil ve diğer fosfodiesteraz inhibitörleri (örn; tadalafil, vardenafil) nitratların hipotansif etkisini artırır ve nitrik oksit vericileri ve nitratın herhangi bir formu ile bu ilaçların birlikte kullanılması kontrendikedir. Erektile fonksiyon bozukluğu veya pulmoner arteriyal hipertansiyon tedavisi için kullanılmakta olan ilaçlar ile tedavi edilen bir hasta hızlı etkili bir nitrate ihtiyacı olursa (örn: akut anjio pektoris atağı durumlarında) vakit kaybetmeden hastaneye götürülmelidir.

Organik nitratlar (örn; isosorbid dinitrat, isosorbid-5-mononitrat) ile daha önce tedavi edilen hastalarda, istenen etkinin sağlanabilmesi için, gliseril trinitrat dozunun artırılması gerekebilir.

Dihidroergotamin (DHE) ile birlikte kullanıldığında, NİTRONAL, DHE seviyesinde artışa yol açabilir ve bu durum onun hipotansif etkisini güçlendirir.

Heparin ve gliseril trinitrat eş zamanlı kullanıldığında heparinin etkisi azalır. Kan koagülasyon parametrelerini sık aralıklar ile izleyerek, heparin dozu buna uygun olarak ayarlanmalıdır. Gliseril trinitrat kullanımına son verilmesinin ardından, kan koagülasyonunun azalabileceği (PTT değerinde belirgin artış) dikkate alınarak, heparin dozunun azaltılması gerekebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü

NİTRONAL'in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanıldığında üreme kapasitesini etkileyip etkilemediğine ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Bu nedenle çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda planlanmış bir gebelikten önce uygun bir alternatif tedaviye geçilmelidir.

Gebelik dönemi

NİTRONAL'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim/ ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir ve insanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. NİTRONAL gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

NİTRONAL'in insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. NİTRONAL' in süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da NİTRONAL tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve NİTRONAL tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar NİTRONAL'in gebelik/ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim/ ve-veya/ doğum/ ve-veya/ doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak üzerindeki etkiler bakımından fetüse zarar verdiğine dair bir bulgu göstermemiştir. Gerekli durumlarda ilaçtan beklenen yarar/zarar değerlendirildikten sonra, devamlı doktor kontrolünde kullanılmalıdır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

NİTRONAL normal kullanımında bile sürme kabiliyetini, makine kullanımını etkiler. Bu etki özellikle tedavinin başlangıcında, dozun artmasında, bir başka ilaç yerine kullanılmasında ve alkol ile birlikte kullanıldığında belirginleşir. Bu nedenle araç ve makine kullanırken, dikkat gerektiren işlerin yapılması esnasında NİTRONAL uygulanmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik denemeler ve pazarlama deneyimlerinde elde edilen istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecelerine göre verilmiştir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $\leq 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $\leq 1/1.000$); çok seyrek ($\leq 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anjiödem de dahil olduğu alerjik reaksiyonlar ve bazen de ciddi anafilaktik şok.

Sinir Sistemi Hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı.

Yaygın: Baş dönmesi, sersemlik, bayılma hissi, huzursuzluk.

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Bulanık görme.

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Şiddeti artan anjina, refleks taşikardi, bradikardiyal aritmi, disritmi, periferal ödem.

Yaygın olmayan: Kardiyovasküler kolaps, kan basıncındaki düşüklüğün neden olduğu anjina pektoris semptomlarında artma (paradoksik nitrat reaksiyonu), çarpıntı.

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipotansiyon, postural hipotansiyon, rebound hipertansiyon.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Dispne .

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Bulantı, kusma, bağırsak inkontinansı, kserostomi.

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Alerjik deri reaksiyonları, yüz-boyun kızarması, deri döküntüsü, ekfoliyatif dermatit, dermatit, ürtiker, siyanoz.

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: İdrar inkontinansı.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın olmayan: Tolerans gelişmesi ve diğer nitro bileşiklerine karşı çapraz tolerans oluşması, yüksek dozda etki kaybı, methemoglobinemi (yüksek dozda), halsizlik, soluk renk, aşırı terleme.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

NİTRONAL' in aşırı dozda kullanımında ortaya çıkan etkiler aşağıda sıralanmıştır:

Ortostatik düzenleyici mekanizmalarda bozukluk sonucu kan basıncının aşırı düşmesi, refleks taşikardi, baş ağrısı, halsizlik, sersemlik, uyku hali, yüz-boyun kızarması, mide bulantısı, kusma ve ishal görülür.

Yüksek dozda (20 mg/kg) gliseril trinitrat alınması durumunda, gliseril trinitratın metabolizması sırasında oluşan nitrit iyonlarına bağlı kollaps, methemoglobinemi, siyanoz, dispne, taşipne görülür.

Ayrıca yüksek dozda kafa içi basıncın artmasına bağlı olarak serebral semptomlar görülür.

Kronik doz aşımı durumunda, klinik açıdan anlamı çelişkili de olsa, methemoglobin düzeyinde artış saptanmıştır.

Tedavisi:

Gastrik lavaj, hastanın bacaklarının yükseltilmesi gibi genel acil yaklaşım tedbirlerine ek olarak, hastanın yaşamsal parametreleri yoğun bakım koşulları altında izlenmeli, gerekiyorsa düzeltilmelidir.

Belirgin hipotansiyon ve/veya şok durumunda sıvı replasmanı yapılmalıdır. Çok istisnai olgularda, kardiovasküler tedavi amacıyla, norepinefrin ve/veya dopamin infüzyonu uygulanabilir. **Ancak, epinefrin ve benzeri ilaçların kullanımı kontrendikedir.**

Methemoglobinemi olması durumunda, aşağıdaki antidotlar yan etkinin ciddiyetine göre kullanılabilir.

1. Vitamin C: 1 g p.o. ya da sodyum tuzu intravenöz halinde.
2. Metilen mavisi: %1' lik metilen mavisi enjeksiyonu (50 mL' e kadar) i.v.
3. Toluidin mavisi: Sadece intravenöz olarak ilk dozda 2 - 4 mg/kg vücut ağırlığı, eğer gerekiyorsa 1 saat aralıklarla 2 mg/kg vücut ağırlığı doz tekrarlanabilir.
4. Oksijen tedavisi, hemodiyaliz, transfüzyon.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Organik nitratlar

ATC kodu: C01DA02

Gliseril trinitratın vasküler düz kaslar üzerine direkt gevşetici etkisi vardır ve vazodilatasyona sebep olur.

Postkapiller kapasitans damarlar ve geniş arterler, özellikle koroner arterlerin hala yanıt verebilen bölümleri, direnç damarlarına göre daha fazla etkilenirler. Sistemik vasküler sistemde ki vazodilatasyon kalbe venöz dönüşü azaltarak venöz kapasiteyi arttırır (periferik göllenme). Ventriküler hacim ve dolum basıncı azalır (ön-yük azalması). Ventrikül çapının ve sistolik duvar geriliminin azalması miyokardiyal enerjiyi ve oksijen gereksinimini azaltır.

Kardiyak doluş basıncındaki azalma, iskemi tehdidi altındaki subendokardiyal duvar katmanlarının perfüzyonunu artırır. Bölgesel duvar hareketi ve atım hacmi düzeltilebilir.

Geniş perikardiyal arterlerin dilatasyonu sadece sistemik azalmaya (art-yük azalması) neden olmamakta, aynı zamanda pulmoner ejeksiyon direncinde de azalmaya yol açmaktadır.

Gliseril trinitrat sfinkterler dahil, kalın ve ince bağırsaklar, özofagus, bronş kasları, eferent üriner sistem kasları, safra kesesi kasları ve safra kaslarını gevşetir.

Moleküler seviyede nitratlar, nitrik oksit ve siklik guanosin monofosfat oluşumu yoluyla gevşemeye yol açmak suretiyle etki ederler.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

NITRONAL intravenöz kullanımında hızlı etki göstermektedir. Ancak, kanda spontan hidrolize uğrayabilir. İntravenöz uygulamayı takiben farmakodinamik özellikler açısından bireyler arasında farklılıklar gözlenebilir. Eritrositlere yüksek oranda bağlanır ve damar duvarında birikir.

Ağız yolundan alınan gliseril trinitrat bağırsaklardan tamamen emilir. Gliseril trinitratın plazma konsantrasyonu ve klinik etkisi arasındaki ilişki tespit edilmemiştir.

Dağılım:

İntravenöz kullanıldığında gliseril trinitratın dağılım hacmi 3,3 L/kg'dır. Yaklaşık % 60 oranında plazma proteinlerine bağlanır.

Biyotransformasyon:

Gliseriltrinitrat, gerekli olan sabit infüzyon seviyesinin korunması için hızlıca metabolize olur. Metabolizması, dinitrat ve mononitratlara hidroliz ile gerçekleşir. NITRONAL, yoğun olarak karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına uğramaktadır. Gliseril trinitrat karaciğerde, diğer birçok hücrede (örn;eritrositler) bir veya daha fazla nitrat grubunun moleküler ayrılması ile olduğu gibi, metabolize olur.

Eliminasyon:

Gliseril trinitrat'ın yarılanma ömrü kısadır (1-4 dakika). İntravenöz uygulamada yarılanma ömrü 2.0 – 2.5 dakikalık değerler olarak rapor edilmiştir.

Gliseril trinitrat metabolizmasına ek olarak, metabolitlerinin de böbrek yoluyla eliminasyonu vardır. İnaktif metabolitleri idrardan atılmaktadır.

Doğrusallık/ Doğrusal olmayan durum:

Bilgi bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

a. Akut toksisite

LD₅₀

Sıçanlar : (i.v.) 40.83 mg/kg vücut ağırlığı
(oral) 525.00 mg/kg vücut ağırlığı

Köpekler : (i.v) 19.00 mg/kg vücut ağırlığı

Otopsi yapılan deney hayvanlarında patolojik bulgulara rastlanmamıştır.

b. Subkronik toksisite

13 haftalık bir çalışmada aşağıdaki dozlarda oral yolla verilen gliseril trinitrat toksik etkiler göstermemiş, sadece yüksek dozda, sıçanların kilo alımında bir düşüş saptanmıştır.

Köpekler : 5 mg /kg /gün'e kadar

Sıçanlar : 234 mg/kg /gün'e kadar

Fareler : 608 mg/kg/gün'e kadar

c. Kronik toksisite

Köpeklere 12 ay süre ile 25 mg/kg/gün'e kadar oral dozlar verilmiştir. Sadece, doza bağımlı hafif methemoglobin oluşumu gözlenmiş, başka toksik etkiler gözlenmemiştir.

Sıçanlara iki yıl süreyle 38.1 mg/kg/gün'lük uygulamadan sonra kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli toksik etkiler saptanmamıştır. Daha yüksek

dozlarda, kilo alımında belirgin azalma ve methemoglobin oluşumu gözlenmiş başka toksik etkiler gözlenmemiştir.

Fareler iki yıl süre ile 114 mg/kg/gün verilmiştir. Bu dozların toksik etki belirtileri olmadan tolere edildiği gözlenmiştir. Daha yüksek dozlarda kilo alımında düşüş ve methemoglobin oluşumu gözlenmiş, başka toksik etkiler gözlenmemiştir.

d. Mutajenik ve tümörijenik potansiyel

Gliseril trinitrat mutajen etkileri yönünden bütünüyle test edilmemiştir. Bakteride gen mutasyon testi (AMES test) negatiftir.

Gliseril trinitratın tümörijenik potansiyelinin tayinine ait geçerli uzun süreli hayvan denemeleri yoktur.

e. Üreme toksisitesi

Hayvanlarda intraperitoneal, intravenöz ve dermal kullanımından sonra yeterli üreme çalışmaları yapılmıştır.

Embriyo toksisite ve fertilitate çalışlarında, embriyo ya da fertilitate üzerinde toksik dozda bile herhangi bir zararlı etki gözlenmemiştir. Özellikle teratojenik etkisinin olduğuna dair herhangi bir kanıt bulunmamıştır. Hamile sıçanlarda, 1 mg/kg/gün'lük dozun üstünde ve 28 mg/kg/gün'lük dozun üstünde uygulandığında, fototoksik etkinin oluşumu gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Glukoz monohidrat

%10 hidroklorik asit (pH 3,9 olana kadar)

Enjeksiyonluk su (1 mL'ye kadar tamamlayana dek)

6.2. Geçimsizlikler

PVC infüzyon setleri kullanılırken infüzyon süresince adsorpsiyona bağlı etkin madde kaybı oluşur. Polietilen ya da politetrafluroetilen setlerin kullanılması ile bunun önüne geçilebilir.

6.3. Raf ömrü

48 aydır.

Fizyolojik salin çözeltisi ya da % 5' lik glukoz çözeltisi ile seyreltilmiş NITRONAL'in 48 saat içerisinde kullanılması önerilir.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

NITRONAL'i 25 °C'nin altındaki sıcaklıkta, kendi orijinal kutusunda saklayınız. Dondurulmamalıdır. Işıktan korunmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Her biri 5 mg gliseril trinitrat içeren 5 mL'lik 10 adet ampul içeren karton kutu.

Her biri 10 mg gliseril trinitrat içeren 10 mL'lik 10 adet ampul içeren karton kutu.

Her biri 25 mg gliseril trinitrat içeren 25 mL'lik 10 adet ampul içeren karton kutu.

6.6. Beşeri Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da artık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Farma-Tek İlaç San. Ve Tic. Ltd.Şti.

Şerifali Mah. Bayraktar Bulvarı. Beyan Sok.

No:12 Ümraniye/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

119/32

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.02.2006

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ