

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CARDİOKET® 5 mg Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

İsosorbid dinitrat 5.00 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 166.70 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz, yuvarlak, düz yüzeyli tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonları

Oral kullanımda ;

- Koroner arter hastalığında anjina ataklarının önlenmesinde,
- Kalp yetersizliğinin semptomatik tedavisinde glikozit, diüretik ve arteryel vazodilatörlerle kombine halinde kullanılır.

Dil altında çözündürülerek sublingual olarak ;

- Anjina pektorisin akut tedavisinde
- Akut sol kalp yetersizliğinde

CARDİOKET kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

a) Sublingual Kullanımı

Akut anjina pektoris tedavisi veya anjina pektoris neden olacağı tahmin edilen fiziksel veya zihinsel stres öncesi 1 tablet dil altı veya yanak içine uygulanır.

b) Oral Kullanımı

Günde 3 ila 4 defa bir bardak su ile 1 tablet alınır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

a) Sublingual Kullanımı

Akut miyokard enfarktüsü veya akut sol ventrikül yetmezliği sonrası verilecek doz tedaviyi uygulayan doktor tarafından değerlendirilmelidir.

b) Oral Kullanımı

Tedavinin başlangıcında ve isosorbid dinitrat ile uzun süreli, düşük dozlu tedavide günde 3 ila 4 defa çiğnemenen bir bardak su ile 1 tablet alınır.

Uygulama şekli:

Oral ve sublingual kullanım içindir.

Sublingual kullanımda; akut anjina pektoris tedavisinde veya anjina pektoris yol açması beklenen fiziksel veya zihinsel stres öncesi dil altı veya emilerek alınır.

Oral kullanımda; tabletler çiğnenmeden bir bardak su ile birlikte alınmalıdır.

Özel Popülasyonlara İlişkin Ek Bilgiler

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

Yapılan çalışmalar isosorbid dinitrat farmakokinetiğinin böbrek yetmezliğine bağlı olarak değiştiğini göstermemiştir.

İsosorbid dinitrat konsantrasyonları sirozlu hastalarda yükselebilir.

Ciddi karaciğer ve böbrek hastalıklarında dikkatli kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda CARDİOKET kullanımının güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda doz ayarlanması yapılmasına gerek olduğunu gösterir kanıt yoktur, doktor tarafından önerilen doza göre kullanılır.

4.3 Kontrendikasyonları

CARDİOKET şu durumlarda kullanılmamalıdır:

- İsosorbit dinitrat, diğer nitrat bileşenleri veya yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde
- Akut dolaşım yetmezliğinde (şok, kollaps)
- Kardiyojenik şok (uygun önlemlerle yeterli bir diyastol sonu basıncın sağlanamadığı durumda)
- Hipertrofik obstrüktif kardiomyopati
- Konstriktif perikardit
- Kardiyak tamponad
- Şiddetli hipotansiyon (sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin altında olması)
- Şiddetli hipovolemi
- Şiddetli anemi
- Serebral hemoraji
- Kafa travması
- 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 ventrikül fonksiyonunda bozukluk (sol ventrikül yetmezliği). Sistolik kan basıncının 90mmHg'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 nitroglicerinin 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 (etkinlikte düşüş) 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 (örneğin 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 pektoris 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.

CARDİOKET laktoz içermesi sebebiyle, nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp-laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Beta-blokerler, kalsiyum kanal 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 seviyesini ve etkisini artırabileceği bildirilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik hastalarda etkileşim çalışması yapılmamıştır.

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

CARDİOKET 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 pektoris 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: Allerjik deri reaksiyonları (örneğin döküntü), kızarıklık

Çok seyrek: Anjiyoödem, Stevens Johnson sendromu,

Bilinmiyor: Eksfoliyatif dermatit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Kuvvetsizlik

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

CARDİOKET ile tedavi sırasında, hipoventile 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 letalite (LD₅₀) gözlenmiştir.

İnsan deneyimleri:

Semptomlar:

- Kan basıncında düşüş < 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 siyanoz ile müteakip hızlı solunum (taşipne), anksiyete, bilinç kaybı ve kalp sektesine yol açabilecek

nitrit iyonları salıverilir. İsosorbit 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 prosedür:

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

Özel prosedür:

- 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 birini seçerek indirgeme tedavisi
 - Oksijen verilir (gerekirse)
 - Suni solunum yaptırılır
 - Hemodiyaliz (gerekirse)

- Canlandırma tedbirleri

Solunum veya dolaşımın 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. Venodilatasyon venöz yatakta göllenmeyi artırmak ve venöz kanın kalbe dönüşünü azaltmak suretiyle ventriküler diyastol sonu basıncını ve hacmini (önyük) düşürür.

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

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

Ayrıca, koroner dolaşım arteriyosklerotik lezyonlar tarafından tıkanıdığı zaman, isosorbid dinitrat kan akışının kalbin subendokardiyel bölgelerine 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 de gösterebilir. Ayrıca, koroner spazmlar nitratlar tarafından gevşetilebilir.

Nitratların konjestif kalp yetmezliği olan hastalardaki dinlenme ve egzersiz hemodinamiğini 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 hasarın 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 da 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:

Sublingual yoldan uygulanan isosorbid dinitrat ağız mukozasından çabuk şekilde absorbe edilir. Etkinin başlaması 1 -2 (-5) dakika, maksimum plazma seviyelerine ulaşılması ise 6 - 10 (-15) dakika alır. Gastrointestinal absorpsiyonu daha yavaştır.

Dağılım:

Etkinin başlaması 15 - 30 dakika, maksimum plazma seviyelerine ulaşılması ise 15 dakika ila 1-2 saat arasında zaman alır.

Biyotransformasyon:

İlk geçiş etkisi oral yoldan verildiğinde daha yüksektir. İsosorbit dinitrat, isosorbid 2 mononitrat ve isosorbid 5-mononitrata metabolize olur. Her iki metabolit de farmakolojik açıdan aktiftir.

Eliminasyon:

İdrar ve feçes yolu ile vücuttan atılır. Metabolitleri olan isosorbid 2-mononitrat ve isosorbid 5-mononitratın yarılanma ömürleri sırasıyla 2-2,5 saat ve 4 - 6 saat arasındadır.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Yapılan deneysel çalışmalar isosorbid dinitratın doğrusal bir farmakokinetiği olduğunu göstermiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite:

Akut toksisite üzerinde yapılan araştırmalar belirli bir risk ortaya çıkarmamıştır.

Kronik toksisite:

Sıçanlar ve köpekler üzerinde yürütülen kronik toksisite çalışmalarında, isosorbid dinitrat sırasıyla günde 480 ve 90 mg/kg 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.

Mutajenite:

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

- Laktoz monohidrat
- Mikrokristalin selüloz (Avicel PH 102)
- Patates nişastası
- Talk
- Susuz koloidal silika
- Aluminyum stearat

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3 Raf ömrü

60 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, kuru yerde ve ışıktan uzakta saklayınız.

Orijinal ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

40 tablet, PVC / Aluminyum blisterde

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

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

29.06.2012 – 243/26

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.06.2012

Ruhsat Yenileme tarihi: 29.06.2012

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: -