

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TRİNİTY 10mg/10mL I.V infüzyonluk çözelti

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir ampul;

Gliseril trinitrat.....10 mg

Yardımcı madde(ler):

Propilen glikol.....9 mg/ml

Susuz dekstroz (Glukoz).....50,4 mg/ml

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti

Berrak renksiz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

TRİNİTY, kalpteki ağrı ataklarının tedavisine yönelik bir ilaçtır.

TRİNİTY aşağıdaki durumlarda kullanılır:

- Koroner arterlerde meydana gelen kan akışında bozulmalar nedeniyle kalpte oluşan ağrı (şiddetli anjina pektoris, ör: stabil olmayan veya vazospastik tipleri),
- Akut miyokard enfarktüsü,
- Sol ventrikül fonksiyonunda azalma ile akut miyokard yetmezliği (akut sol ventrikül yetmezliği),
- Kalp yetmezliğine bağlı hipertansif krizler (kardiyak dekompanseasyon)
- Kontrollü hipotansiyon yapılması,

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Klinik ve hemodinamik başlangıç değerlerine bağlı olarak dozaj, hastanın talebi ve izlenen parametrelerin yanıtına uygun olarak belirlenir. Klinik kullanımda, başlangıç dozu 0.5-1.0 mg/sa gliseril trinitrat olup (GTN), doz daha sonra bireysel talebe göre ayarlanır. Maksimum dozlar genellikle saatte 8 mg gliseril trinitrat olup, nadir olarak saatte 10 mg'dır.

Akut miyokard infarktüsünde, sürekli intravenöz infüzyona mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır. Sistolik basınç 100 mm Hg'nin üzerinde olduğu durumlarda, infüzyon hızı 2-8 mg/sa (33-133 mcg/dk) olabilir, istisnai durumlarda anjina semptomları geçene kadar, saatte 10 mg (166 mcg/dk)'a kadar infüze edilebilir.

Akut sol ventrikül yetmezliğinde (pulmoner ödem), 1-2 gün süreyle 2-8 mg/sa (33-133 mcg/dk) dozunda uygulanır.

Şiddetli anjina pectoris vakaları saatte 2-8 mg'lık (33-133 mcg/dk) doz ile hastanede (yoğun bakım ünitesinde) tedavi edilmelidir. İnfüzyon süresince hastanın hemodinamik durumu düzenli olarak kontrol edilmelidir. Pulmoner arteriyal sistolik basınç (PASB), pulmoner kapiller basınç (PKB), pulmoner arteriyal diastolik basınç (PADB), kalp debisi (KD) ve EKG (ST segmentinin ölçümü) gibi sistolik ve diastolik kan basıncı, kalp atış hızı ve hemodinamik parametrelerin (sağ kalp kateteri) de ayrıca sürekli kaydedilmesi gerekmektedir.

Kalp dekompanasyonu ile birlikte olan hipertansif krizde, kan basıncı ve kalp hızı devamlı izlenerek saatte 2-8 mg (ortalama saatte 5 mg) infüze edilir.

Kontrollü hipotansiyon oluşturulması amacıyla; anestetik yönetime ve hedeflenen azalmış kan basıncı düzeyine göre, EKG izleme ve girişimsel kan basıncı ölçümleri ile dakikada kg vücut ağırlığı başına 2-10 mcg infüze edilir.

Etkide azalma veya kayıp olmasını önlemek amacıyla, klinik etki sağlanabilecek en düşük doz seçilmeli ve eğer gerekli ise, aralıklı uygulama veya diğer vazodilatörlerle değişimli uygulama göz önünde bulundurulmalıdır.

Uygulama şekli:

Gliseril trinitratın intravenöz infüzyonu hastanede, devamlı kardiyak ve dolaşım fonksiyonunun monitörizasyonu altında yapılmalıdır. TRİNİTY uygun aletler kullanılarak, seyreltilmeden veya seyreltilerek (ör; %0,9 sodyum klorür çözeltisi, %5 glukoz ile seyreltilerek) intravenöz olarak infüze edilebilir. TRİNİTY diğer infüzyon çözeltileri ile birlikte kullanıldığında imalatçının infüzyon çözeltileri ile ilgili olarak vermiş olduğu, özellikle tolerans ve geçimlilik, kontrendikasyonlar, istenmeyen etkiler ve ilaç etkileşimleri ile ilgili olan bilgiler dikkate alınmalıdır.

Seyreltme tablosu

Etkin madde (gliseril trinitrat) miktarı GTN		10 mg	20 mg	30 mg	40 mg	50 mg
Gliseril trinitrat		10 mL	20 mL	30 mL	40 mL	50 mL
Seyreltme oranı	1+10	100 mL	200 mL	300 mL	400 mL	500 mL
İçin gerekli	1+20	200 mL	400 mL	600 mL	800 mL	1000 mL
infüzyon çözeltisi	1+40	400 mL	800 mL	1200 mL	1600 mL	2000 mL
miktarı						
Hazır infüzyon	1+10	110 mL	220 mL	330 mL	440 mL	550 mL
çözeltisi miktarı	1+20	210 mL	420 mL	630 mL	840 mL	1050 mL
	1+40	410 mL	820 mL	1230 mL	1640 mL	2050 mL

İnfüzyon tablosu

Seyreltme	1+10	1+20	1+40
İstenen gliseril trinitrat miktarı/saat	İnfüzyon		
	mL/saat	mL/saat	mL/saat
0,50 mg	5,50	10,50	20,50
0,75 mg	8,25	15,75	30,75
1,00 mg	11,00	21,00	41,00
1,25 mg	13,75	26,25	51,25
1,50 mg	16,50	31,50	61,50

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1Z1AxM0FyM0FyM0FyZ1Axak1UM0Fy

2,00 mg	22,00	42,00	82,00
2,50 mg	27,50	52,50	102,50
3,00 mg	33,00	63,00	123,00
3,50 mg	38,50	73,50	143,50
4,00 mg	44,00	84,00	164,00
4,50 mg	49,50	94,50	184,50
5,00 mg	55,00	105,00	205,00
5,50 mg	60,50	115,50	225,50
6,00 mg	66,00	126,00	246,00
7,00 mg	77,00	147,0	287,00
8,00 mg	88,00	168,00	328,00
9,00 mg	99,00	189,0	369,00
10,00 mg	110,00	210,00	410,00

Klinik tablonun türü ve şiddetine bağlı olarak, tedavi süresince semptomlar, kan basıncı, kalp atış hızı ve idrar çıkışı gibi olağan ölçümlere ilaveten hemodinamik ölçümler kullanılır.

Tedavi, klinik durum, hemodinami ve EKG'ye bağlı olarak, 3 güne kadar veya daha uzun süre devam edebilir.

Sorumlu hekim, tedavi süresini belirler.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Şiddetli karaciğer ve şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz, bozulmuş fonksiyonun şiddetine göre azaltılmalıdır ve klinik yanıt için ilave izleme gerekebilir.

Pediyatrik popülasyon:

TRİNİTY'nin çocuklarda güvenliliği ve etkililiği henüz kanıtlanmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda (65 yaş ve üstü) dozun ayarlanması gerektiğine dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

TRİNİTY aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- Etkin madde, nitrat bileşikleri veya TRİNİTY'nin yardımcı maddelerinden birine karşı aşırı duyarlılık
- Akut dolaşım yetmezliği (şok, kollaps)
- Uygun tedbirlerle yüksek bir dolma basıncının (sol ventriküler diyastol sonu basıncı) sağlandığı haller dışında kalp yetmezliğinden kaynaklanan şok (kardiyojenik şok)
- Obstrüksiyona bağlı miyokard yetmezliği, aort ya da mitral kapak darlığı, hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati veya
- Konstriktif perikardit
- Kardiyak tamponad
- Toksik pulmoner ödem
- Çok düşük kan basıncı (şiddetli hipotansiyon), sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin altında olması
- Kafaîçi basınçta artış ile ilişkili hastalıklar (Basınçtaki daha ileri artışlar şimdiye kadar sadece yüksek GTN dozlarının i.v. olarak uygulanmasından sonra görülmüştür).
- Şiddetli hipovolemi ve hipotansif şok
- Şiddetli anemi
- Ciddi serebral kanama
- Kafa travması

TRİNİTY ile tedavi esnasında hasta, farmakolojik olarak etkin maddesi fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (ör: sildenafil, verdenafil veya tadalafil) olan ve erektil disfonksiyonun tedavisinde kullanılan diğer herhangi bir ilacı almamalıdır, çünkü bu durum ciddi sonuçları (ör: ani bilinç kaybı, miyokard enfarktüsü) olabilen büyük kan basıncı düşmelerine yol açabilir (bkz. bölüm 4.4 ve bölüm 4.5)

TRİNİTY ayrıca, erektil disfonksiyonun tedavisi için farmakolojik olarak etkin maddesi fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (ör: sildenafil, verdenafil veya tadalafil) olan ilaçları aldıktan sonra akut anjinal şikayetler yaşandığında da kullanılmamalıdır.

Nitrat tedavisi sırasında, solubl guanilat siklaz stimülatörü olan riociguat kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşağıdaki bölümde, TRİNİTY'nin sadece özel dikkat ve tıbbi gözetim altında kullanılması gerektiği durumlar tanımlanmaktadır. Aşağıdaki durumlar özel olarak dikkatli izleme gerektirir:

- Sol ventrikül fonksiyonunda azalma (sol ventrikül yetmezliği) veya akut miyokard infarktüsü gibi düşük dolma basınçları: Sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin altına düşürülmesinden kaçınılmalıdır.
- Kan basıncının düşük olması sonucunda kan akış düzeninin bozulmasına eğilimli olma (ortostatik bozukluk)
- Şiddetli karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalar

Diğer nitro bileşiklerine karşı tolerans veya çapraz tolerans geliştiği bildirilmiştir.

Hipovolemi durumlarında, tedavinin başında uygun hacim artırıcı yöntemlerin uygulanması gerekmektedir.

TRİNİTY, fosfodiesteraz inhibitörü içeren ürünleri (ör: sildenafil, vardenafil, tadalafil) kullandığı bilinen hastalarda kullanılmamalıdır. TRİNİTY tedavisi gören hastalar, fosfodiesteraz inhibitörü içeren ürünleri (ör: sildenafil, vardenafil, tadalafil) almamaları konusunda uyarılmalıdır (bkz. bölüm 4.3 ve bölüm 4.5). İnsüline bağımlı hastalara TRİNİTY tedavisi uygulanırken, çözeltinin %5 oranında glukoz içerdiği dikkate alınmalıdır.

Çözelti sterildir, ancak koruyucu madde kullanılarak üretilmemiştir. Ampul birden fazla çekim için uygun değildir. TRİNİTY, kabı açıldıktan sonra, aseptik olarak derhal kullanılmalıdır.

Polietilen (PE) veya politetrafloroetilen (PTFE) maddelerinden yapılan malzemelerin TRİNİTY'nin infüzyonu için uygun olduğu belirlenmiştir. Polivinil klorür (PVC) infüzyon setleri kullanıldığında, adsorpsiyona bağlı önemli miktarda etkin madde kaybı oluşur. Eğer bu malzemeler kullanılırsa, doz hastanın ihtiyaçlarına uygun olarak ayarlanmalıdır.

İntravenöz çözeltinin uygulanması için kullanılan kapların genellikle PVC (Polivinil klorür)'den yapılmış olan infüzyon setleri tarafından son seyreltme çözeltisindeki gliseril trinitratın % 40 ile % 80 kadarlık bir bölümü adsorblanmaktadır. Akış hızı çok düşük GTN konsantrasyonu yüksek ve infüzyon seti uzunluğu fazla olduğu zaman daha yüksek bir adsorblama oranı bile ortaya çıkmaktadır. Gerçi akış hızı çok düşük olduğu anda, uygulama fazının başlangıcında kayıp oranı en yüksek düzeyde ise de; kayıp ne durağan ne de kendini

infüzyon oranını gerçek akış oranına dönüştürmek için yalın ve kolay bir hesaplama veya düzeltme yapılamaz. Bu nedenle TRİNİTY ampul infüzyonları için en düşük adsorblama yeteneği bulunan türden infüzyon serum setlerinin kullanılması önerilir. Önerilen türden infüzyon kapları kullanıldığı takdirde adsorblayıcı serum setleri ile ilgili GTN kaybına bağlı olmaksızın hesaplanan miktarda bir doz hastaya verilmiş olacaktır.

Hipoksemi

Şiddetli anemi nedeniyle arteriyel hipoksemisi olan hastalarda (G6PD azalması ile oluşan formları dahil) dikkatli olunmalıdır, çünkü söz konusu hastalarda nitrogliserinin biyotransformasyonu azalmaktadır. Benzer şekilde, akciğer hastalığı veya iskemik kalp yetmezliği nedeniyle ventilasyon/perfüzyon dengesizliği ve hipoksemisi olan hastalarda da dikkatli olunmalıdır.

Anjina pectoris, miyokard infarktüsü veya serebral iskemisi olan hastalar sıklıkla küçük hava yollarında rahatsızlıklar yaşarlar (özellikle alveoler hipoksi).

Bu koşullar altında, akciğer içerisinde vazokonstriksiyon oluşarak, perfüzyon alveoler hipoksi bölgelerinden akciğerin daha iyi havalandırılan bölgelerine kayar (Euler-Liljestrand mekanizması; ayrıca bkz. bölüm 4.8). Güçlü bir vazodilatör olması sebebiyle, nitrogliserin bu koruyucu vazokonstriksiyonu tersine çevirerek, az havalandırılan alanlarda perfüzyon artışına, bozulan ventilasyon/perfüzyon oranında kötüleşme ve oksijenin parsiyel arter basıncında daha çok azalmaya yol açabilir.

Methemoglobinemi

TRİNİTY ile tedavi sonrasında, methemoglobinemi bildirilmiştir. Methemoglobineminin metilen mavisi ile tedavisi, glukoz-6-fosfat eksikliği veya methemoglobin redüktaz eksikliği olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.9).

TRİNİTY, her bir ampulde (10 ml çözelti) 0,504 g glukoz içerir. Bu, diyabet hastalarında göz önünde bulundurulmalıdır.

İçeriğinde bulunan propilen glikol alkol benzeri semptomlara neden olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aşağıdakiler TRİNİTY'nin hipotansif etkisinde artışa sebep olur:

- Diğer vazodilatör ilaçlar gibi kan basıncını düşürücü özelliğe sahip ilaçlar

- Antihipertansif preparatlar (ör: beta blokörler, diüretik ilaçlar, kalsiyum kanal antagonistleri, ADE inhibitörleri)
- Mental hastalıkların (depresyon gibi) tedavisine yönelik ilaçlar: Trisiklik antidepresanlar ve nöroleptik ilaçlar
- Alkol
- Etkin maddesi fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü (ör: sildenafil, vardenafil veya tadalafil) olan ve erektil disfonksiyonun tedavisinde kullanılan ilaçlar (bkz. bölüm 4.3 ve bölüm 4.4). Bu, yaşamı tehdit edici kardiyovasküler komplikasyonlara yol açabilir. Bu yüzden, yakın bir zamanda fosfodiesteraz inhibitörleri almış olan hastalar (ör: sildenafil, vardenafil, tadalafil) TRİNİTY ile tedavi edilmemelidir.
- Morfin benzeri çok güçlü ağrı kesiciler (opiyatlar; alfentanil gibi)

TRİNİTY, riociguat (solubl guanilat siklaz stimülatörü) ile birlikte kullanılmamalıdır (Bkz.bölüm 4.3). Çünkü birlikte kullanımları hipotansiyona sebep olabilir.

Dihidroergotamin (DHE) ile birlikte kullanıldığında, TRİNİTY DHE düzeylerinde ve DHE'nin hipertansif etkisinde artışa neden olabilir. Bu, koroner arter hastalığı olan hastalarda özel dikkat gerektirir, çünkü dihidroergotamin nitrogliserinin etkisini antagonize ederek koroner vazokonstriksiyona yol açabilir.

Heparin ve TRİNİTY'nin birlikte kullanımı heparinin etkisinde azalmaya yol açacaktır. Kan koagülasyon parametrelerinin yakından izlenmesiyle, heparin dozu buna uygun olarak ayarlanmalıdır. GTN kullanımına son verilmesinin ardından, kan koagülasyonunun önemli oranda azalabileceği (PTT değerinde ani artış) dikkate alınarak heparin dozunun azaltılması gerekebilir.

TRİNİTY'nin asetilsalisilik asit ile eşzamanlı olarak uygulanması, TRİNİTY'nin kan basıncını düşürücü etkilerini güçlendirebilir.

Asetilsalisilik asit haricindeki non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar, TRİNİTY'nin terapötik yanıtını azaltabilir.

Sapropterin (Tetrahidrobiopterin, BH4) nitrik oksit sentetaz için bir kofaktördür. Sapropterin içeren ilaçların klasik NO donörleri (ör: GTN, izosorbid dinitrat (ISDN), izosorbid 5-mononitrat (5-ISMN) ve diğerleri) gibi nitrik oksit (NO) metabolizması veya etkisini değiştirerek vazodilasyon sağlayan tüm ajanlarla eşzamanlı olarak kullanılması durumunda dikkatli olunması önerilir.

GTN çözeltisi ile doku plazminojen aktivatörünün (tPA) eşzamanlı olarak kullanımının tPA plazma konsantrasyonunda düşüşe ve hastaya verilen tPA dozunun etkililiğinde azalmaya yol açabileceği belirtilmiştir.

Organik nitratlar (ör: izosorbid dinitrat veya izosorbid-5-mononitrat) ile önceden tedavi görmüş olan hastalar arzu edilen hemodinamik etkiyi elde etmek için daha yüksek dozda GTN'ye ihtiyaç duyabilir.

Bu bilginin kısa süre önce kullandığınız ilaçlar için de geçerli olduğunu unutmayınız.

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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

TRİNİTY'nin çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar ve doğum kontrolünde kullanımı ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Sıçanlar ve tavşanlar üzerinde, çeşitli uygulama yolları kullanarak gerçekleştirilen gelişim toksisitesi çalışmalarında, anneler için toksik dozlarda dahi embriyolar, fetüsler ve yavrular üzerinde herhangi bir etki ortaya çıkmamıştır.

Topikal olarak uygulanan GTN merheminin sırasıyla 80 mg/kg/gün ve 240 mg/kg/gün dozlarında uygulandığı sıçan ve tavşanlarda yapılan üreme çalışmalarında, fetüste GTN'ye bağlı olarak oluşan bir zarar görülmemiştir.

Bununla birlikte gebe kadınlarda yapılmış yeterli ve iyi kontrollü çalışma 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. TRİNİTY gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Hayvanlarda yapılan üreme çalışmaları insanlarda elde edilecek yanıtı her zaman öngörmediğinden GTN gebelik sırasında ancak kesinlikle gerektiğinde ve sadece bir hekimin devamlı gözetimi altında ve talimatları gereğince kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Mevcut bulgular, emzirme sırasında kullanıldığında bebeğin riskini belirlemek için yetersizdir. Nitratların anne sütüyle atıldığı ve bebeklerde methemoglobinemiye sebep olabileceğine dair veriler mevcuttur. Nitrogliserinin anne sütünde atılma oranı belirlenmemiştir.

Emzirilen çocuğa yönelik risk dışlanamaz. Emzirmenin bebeğe ve tedavinin anneye yararı dikkate alınarak emzirmenin sürdürülmemesi veya TRİNİTY tedavisinin uygulanmaması/kesilmesi konusunda bir karara varılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Sıçanlar ve tavşanlar üzerinde çeşitli uygulama yolları kullanarak gerçekleştirilen üreme toksisitesi çalışmalarında, çiftleşme, fertilite ve genel üreme parametreleri üzerinde herhangi bir etki ortaya çıkmamıştır. GTN'nin insanlarda fertilite üzerindeki etkilerine ilişkin herhangi bir veri yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Talimatlara uygun olarak kullanıldığında dahi, bu ilaç hastanın reaksiyon hızını bir motorlu taşıtı sürmek veya makine kullanmak veya güvenliği olmayan yerlerde çalışmak için gerekli olan beceriyi kötüleştirecek derecede değiştirebilir. Bu durum, özellikle, tedaviye yeni başladığında, doz arttırıldığında veya preparat değiştirildiğinde veya preparat alkolle etkileşime girdiğinde meydana gelebilir.

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 $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmeyen (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bütün ilaçlar gibi TRİNİTY yan etkilere neden olabilir.

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı (“nitrate bağlı baş ağrısı”) tedavinin başlangıcında meydana gelir; deneyimler, birkaç gün düzenli kullanım sonrasında birçok vakada azaldığını göstermiştir

Yaygın: Sersemlik hali (postural sersemlik dahil), somnolans

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Taşikardi

Yaygın olmayan: Anjina pektoris semptomlarında artma

Bilinmiyor: Çarpıntı

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Ortostatik hipotansiyon

Yaygın olmayan: Dolaşım kollapsı (bazen nabızda yavaşlama ile seyreden aritmilere ve ani bilinç kaybına yol açabilir)

Bilinmiyor: Hipotansiyon, sıcak basması

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Bulantı, kusma,

Çok seyrek: Mide yanması

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Alerjik deri reaksiyonları (ör: döküntü), alerjik kontakt dermatit

Bilinmiyor: Ciddi inflamatuvar deri hastalığı (eksfolyatif dermatit), jeneralize döküntü

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Asteni

Yaygın olmayan: Prürit, yanma, eritem ve tahriş.

Araştırmalar:

Bilinmiyor: Kalp atış hızında artış

Kan basıncında doza bağlı bir dūřuř ve kalp atış hızında bir artış görülebilir. Eęer kan basıncında büyük bir dūřuř yaşanırsa, infüzyon kesilmelidir. Eęer hasta hemen düzelme göstermezse, bacakların yükseltilmesi gibi kalbi ve dolaşımı destekleyecek hareketler ve volüm ekspansiyonu gerekebilir.

Organik nitratlarla ilgili olarak şiddetli hipotansif yanıtlar bildirilmiştir ve bunlar bulantı, kusma, huzursuzluk, solgunluk ve aşırı terlemeyi içermektedir.

Diğer uyarılar

- Akciğerlerin hipoventile alveoler alanlarına kan akışının yeniden bağlı dağılımı nedeniyle, TRİNİTY'nin kullanımı arteriyel kandaki oksijen konsantrasyonunda geçici bir azalmayla sonuçlanabilir, bu da koroner damarlarda kan akışı bozukluğu olan hastalarda miyokardiyuma düşük miktarda oksijen gitmesiyle sonuçlanabilir (miyokard hipoksisi).
- Diğer nitrat içeren ilaçların kullanımından sonra etkililiğin azalması (tolerans gelişmesi) ile etkinin azalması belirtilmiştir. Etkide azalmanın veya etkinin kaybının önlenmesi için, sürekli olarak yüksek doz uygulamasından kaçınılmalıdır.
- İlk aşırı duyarlılık belirtileri ortaya çıkar çıkamaz TRİNİTY'nin başka hiçbir dozu uygulanmamalıdır.
- Diğer nitrat preparatlarında olduğu gibi, GTN genellikle vazodilatasyon nedeni ile doza bağlı baş ağrısına neden olabilir. Bu genellikle tedaviye devam edilen birkaç gün içerisinde geriler. Tedavi süresince baş ağrısının devam ettiği durumlarda hafif bir analjezik ile ağrı kesilebilir. Buna rağmen baş ağrısı devam ederse GTN dozu azaltılmalı ya da tedavi sonlandırılmalıdır.
- Refleks sebepli kalp atım hızında hafif artışın önüne geçmek için tedavi yeniden düzenlenir ya gerekiyorsa tedaviye beta blokör eklenir.

şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın do rulama kodu : 1Z1AxM0FyM0FyM0FyZ1Axak1UM0Fy

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

a) Doz aşımı semptomları

Kan basıncında düşme (≤ 90 mmHg) ile ortostatik düzenleyici mekanizmalarda bozukluk, refleks taşikardi ve baş ağrısı, sersemlik, asteni, postural sersemlik hissi (baş dönmesi), sıcak basması, terleme, solgunluk, zayıf nabız, kollaps, senkop, bulantı, kusma ve ishal meydana gelebilir. Diğer organik nitratları alan hastalarda methemoglobinemi bildirilmiştir.

Yüksek doz düzeylerinde (20 mg/kg vücut ağırlığından (VA) yüksek) methemoglobin oluşumu ile GTN biyotransformasyonu sırasında açığa çıkan nitrit iyonu nedeniyle siyanoz, takipne ve dispne, anksiyete, bilinç kaybı, kardiyak arrest meydana gelebilir.

Çok yüksek dozlarda kafa içi basıncın artmasına bağlı olarak serebral semptomlar meydana gelebilir.

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

b) Doz aşımının tedavisi

İlacın uygulanması durdurulur.

Oksijen uygulanması ve hastanın yatay pozisyona getirilerek başının alçaltılması, bacaklarının yükseltilmesi veya gerekliyse, hastanın bacaklarının kompresyonla bandajlanması gibi genel tedbirlere ek olarak, yaşamsal parametreler yoğun bakım koşulları altında izlenmeli, gerekiyorsa düzeltilmelidir.

Belirgin hipotansiyon ve/veya şok durumunda, volüm ekspansiyonu (sıvılar) yapılmalıdır; istisnai durumlarda, dolaşımı desteklemek için norepinefrin ve/veya dopamin infüze edilebilir.

Epinefrin veya benzer maddelerin uygulanması kontrendikedir.

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

1. Vitamin C: 1 g oral yolla veya sodyum tuzu olarak intravenöz halinde.
2. Metilen mavisi: %1' lik metilen mavisi çözeltisinden i.v. 50 mL'ye kadar
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 uygulaması, hemodiyaliz, kan değişimi, yapay ventilasyonun başlatılması

Methemoglobineminin metilen mavisi ile tedavisi, glukoz-6-fosfat eksikliği veya methemoglobin redüktaz eksikliği olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.4 "Özel

kullanım uyarıları ve önlemleri”). Bu tedavinin kontrendike olduğu veya etkili olmadığı hallerde, kan değişimi ve/veya kırmızı kan hücrelerinin transfüzyonu önerilmektedir.

Resüsitasyon önlemleri

Solunum veya dolaşım arrestinin belirtilerinin görülmesi halinde, derhal resüsitasyon tedbirleri başlatılır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kardiyak hastalıklarda kullanılan vazodilatörler ve organik nitratlar
ATC kodu: C01DA02

Etki mekanizması

GTN'nin özellikle vasküler sistemdeki düz kaslar üzerinde doğrudan gevşetici etkisi vardır ve vazodilasyona sebep olur. Moleküler düzeyde, nitratların etkisi muhtemelen, gevşemeyi sağladığı düşünülen nitrojen monoksit (NO) ve siklik guonazin monofosfat (sGMP) oluşumu yoluyla ortaya çıkmaktadır. Diğer tüm organik nitratlar gibi; GTN nitrik oksit (NO) donörü olarak rol oynamaktadır. NO guanilat siklazı uyararak ve ardından intrasellüler siklik guanozin monofosfat (sGMP) konsantrasyonunu arttırmak yoluyla vasküler düz kaslarda gevşemeye neden olmaktadır. Bu yüzden sGMP-proteinkinaz uyarılır, bu durum düz kaslardaki çeşitli proteinlerin fosforile olmasıyla sonuçlanır.

Sonuçta bu olay, miyozin zincirinin defosforile olmasına ve kasılmadaki azalmaya sebep olur.

Postkapiller kapasitans damarlar ve geniş arterler özellikle koroner arterlerin hala yanıt verebilen bölümleri, direnç damarlarına göre daha fazla etkilenirler. Sistemik vasküler damar yapısında oluşan vazodilasyon, venöz kapasiteyi artırır (göllenme) ve kalbe venöz dönüşü azaltarak ventrikül hacmi ve dolum basıncında azalmaya neden olur (ön yük azalması).

Ventrikül yarıçapının ve sistolik duvar geriliminin azalması, miyokardın enerji ve oksijen gereksinimini azaltır.

Kardiyak dolum basıncındaki azalma, iskemi tehdidi altındaki subendokardiyal duvar katmanlarının perfüzyonunu artırır; bölgesel duvar hareketi ve atım hacmi düzeltilebilir.

Kalbe yakın olan geniş arterlerin dilatasyonu hem sistemik dirençte azalmaya (art yük azalması) hem de pulmoner ejeksiyon empedansında azalmaya yol açmaktadır.

GTN, bronş kasları, eferent üriner sistem kasları, safra kesesi ve safra kanalı kasları ile sfinkterler, kalın ve ince bağırsaklar, özofagus gibi gastrointestinal kaslar ve uterus kaslarında gevşemeyi sağlar.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

GTN bağırsaklardan tamamen emilir, ancak karaciğerde büyük oranda ilk geçiş eliminasyonuna ve kanda spontan hidrolize uğramaktadır. Ayrıca, vasküler duvarda yüksek derecede kırmızı kan hücrelerine bağlanarak fazla miktarda bulunur.

Sublingual olarak uygulandığında, GTN oral kaviteden hızlı bir şekilde emilir.

GTN'nin ilk geçiş etkisinin boyutu, sublingual ve topikal uygulama sonrasında farklı olmaktadır. Mutlak biyoyararlanım, sublingual uygulamadan sonra yaklaşık %39 ve flasterin topikal uygulamasından sonra yaklaşık %55'tir.

TRİNİTY'nin biyoyararlanımı, intravenöz olarak uygulanan tüm ilaçlarda olduğu gibi doğası gereği %100'dür.

Plazma düzeyleri

Sublingual uygulama sonrasında bireylerde ve bireyler arasında plazma düzeylerinde büyük değişkenlik görülmüştür. 0.4 mg'lık sublingual doz için, C_{maks} değerleri 1.9 ± 1.6 nanogram/ml (varyasyon katsayısı % 87) ve t_{maks} değerleri 5 ± 2 dk (aralık 2-10 dk) olmuştur.

Dağılım:

Madde, plazma proteinlerine yaklaşık %60 oranında bağlanmaktadır.

Biyotransformasyon:

Metabolizması karaciğerde olur. Aynı zamanda eritrositler gibi diğer hücrelerde, bir veya daha fazla nitrat grubunun ayrılmasının dahil olduğu yollarla metabolize edilir.

Gliseril trinitrat, hızlı bir şekilde dinitrat ve monohidrata metabolize edilir ve daha sonra karaciğerde glukuronidasyon ile ilk geçiş etkisi göstererek metabolize edilir.

Eliminasyon:

GTN'nin eliminasyon yarı ömrü kısadır. Dilaltı uygulama sonrası 2.5 dakikadan 4.4 dakikaya kadar olan değerler, i.v. uygulama sonrası ise 2 dakikadan 2.5 dakikaya kadar olan değerler rapor edilmiştir.

GTN metabolizmasına ek olarak, metabolitlerinin de böbrek yoluyla eliminasyonu söz konusudur.

Terapötik kan düzeylerinin aralığı

0.1 ng/ml ila 3 (-5) ng/ml

Tolerans

Sabit dozlara ve hastaların sabit nitrat düzeyleri göstermiş olmalarına rağmen etkililikte azalma gözlenmiştir. Var olan tolerans, tedavinin kesilmesinden sonraki 24 saat içerisinde kaybolur. Uygun aralıklı bir doz rejimi uygulandığında herhangi bir tolerans gelişmemiştir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Bilgi bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite

RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances)'e göre tek doz uygulamasından sonra gliseril trinitrat için öldürücü doz (LD₅₀) değerleri şunlardır:

Türler	Uygulama yolu	LD50 (mg/kg)
Fare	İntravenöz	10.6
Sıçan	İntravenöz	23.2
Fare	Subkütan	110.0
Sıçan	Subkütan	94.0

Kronik toksisite:

26 haftalık çalışma sonunda erkek tavşanlara günlük deriden 15 mg/kg/gün ve sistemik sistem için 60 mg/kg/gün gliseril trinitrat tek doz uygulaması ile etkin olmayan doz düzeyi açıklanmıştır.

Gliseril trinitratın köpeklere 25 mg/kg/gün günlük oral uygulaması ile sürdürülen 12 aylık toksisite çalışmaları sonucunda; sıklıkla doz bağımlı kısa süreli methemoglobinemi

GTN'nin hücre kültürlerinde ve hayvan deneylerinde incelenmesinde, terapötik doz aralığı için geçerli herhangi bir mutajenik veya karsinojenik etki görülmemiştir.

Hayvanlarda yapılan üreme çalışmaları intravenöz, intraperitoneal ve dermal uygulamalarla gerçekleştirilmiştir. Embriyotoksisite ve fertilité çalışmalarında embriyo ya da fertilité üzerinde anne baba için toksik dozlarda bile herhangi bir zararlı etki gözlenmemiştir.

Teratojenik etkilerinin olduğuna dair herhangi bir bulgu tespit edilmemiştir. Hamile sıçanlarda fetüsün gelişimi sırasında 1 mg/kg/gün (i.p.) ve 28 mg/kg/gün (dermal) dozlarının üzerinde uygulandığında, fototoksik etkiler (doğum ağırlığında azalma) gözlenmiştir. Etkin maddenin anne sütündeki konsantrasyonunun tespit edilmesine yönelik bilinen bir inceleme bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Propilen glikol

Susuz dekstroze (glukoz)

Hidroklorik asit

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

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

6.3. Raf ömrü

24 ay

%0,9 sodyum klorür çözeltisi ya da % 5'lik glukoz çözeltisi ile seyreltilmiş gliseril trinitratın 48 saat içerisinde kullanılması önerilir.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

TRINITY'yi 25°C altındaki sıcaklıkta, kendi orijinal kutusunda saklayınız. Dondurulmamalıdır. Işıktan korunmalıdır.

GTN çözeltisi sterildir fakat koruyucu içermez. Bu nedenle tek sefer kullanılmalıdır. Çözelti, açılır açılmaz aseptik koşullar altında bulundurulmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

TRİNİTY, 10 mL kapasiteli 10 adet amber renkli Tip I cam ampul içerisinde pazarlanmaktadır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

VEM İlaç San. ve Tic. A.Ş
Söğütözü Mahallesi 2177. Cadde
No:10B/49 Çankaya/Ankara

8. RUHSAT NUMARASI

2020/77

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.04.2020

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ