

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CARDİOKET® RETARD 20 mg Tablet

KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

İsosorbid dinitrat 20 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 157.95 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Retard tablet

Üst yüzü düz çentikli, alt yüzü kavisli, beyaz, yuvarlak tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

CARDİOKET RETARD kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

- Günde 2 defa çiğnmeden bir bardak su ile 1 tablet yutulmalıdır. İkinci/müteakip doz ilk dozdan 6 ila 8 saat sonra verilmelidir.
- Nitrat ihtiyacı daha yüksek olan hastalarda doz günde 3 defa 1 tablete yükseltilebilir, son doz akşam 6 civarında alınır.

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir.

CARDİOKET RETARD çiğnenmeden bir bardak su ile yutulmalıdır.

Özel Popülasyonlara İlişkin Ek Bilgiler**Böbrek / Karaciğer yetmezliği:**

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

Ciddi karaciğer ve böbrek hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

İsosorbit dinitrat konsantrasyonları sirozlu hastalarda yükselebilir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda CARDİOKET RETARD kullanımının güvenlik ve etkililiği henüz belirlenmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

CARDİOKET RETARD şu durumlarda kullanılmamalıdır:

- İsosorbit dinitrat, diğer nitrat bileşikleri veya yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde
- Akut dolaşım yetmezliğinde (şok, kollaps)
- Kardiyojenik şok (uygun önlemlerle yeterli bir diastol-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
- 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 RETARD şu durumlarda sadece özel dikkatle ve tıbbi gözetim altında kullanılmalıdır:

- Düşük dolun basınçları örneğin, akut miyokard enfarktüsü, sol ventrikül fonksiyonunda bozukluk (sol ventriküler yetmezliği). Sistolik kan basıncının 90mmHg'nın altına düşmesinden kaçınılmalıdır.
- Aortik ve/ veya mitral stenoz
- İntrakraniyel basıncın artmasıyla ilintili hastalıklar (Ancak şimdiye kadar intrakranial basıncın artışı sadece gliseril trinitratın yüksek IV dozlarını takiben görülmüştür.)
- Ortostatik disfonksiyon
- Ciddi karaciğer ve böbrek hastalıkları
- Hipotiroidi, hipotermi, malnutrisyon
- Bazı hastalarda postural hipotansiyon ve senkop yapabilir.

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

CARDİOKET RETARD tedavisi alan hastalara fosfodiesteraz inhibitörleri (örn. Sildenafil, tadalafil, vardenafil) içeren ürünler kullanmamaları gerektiği hakkında bilgi verilmelidir. CARDİOKET RETARD 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 (örn. **sildenafil, tadalafil, vardenafil**) alan hastalarda CARDİOKET RETARD ile akut terapi yapılmaz.

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

CARDİOKET RETARD laktoz içerdiğinden, 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 RETARD'ın hipotansif etkisini güçlendirebilir. Bu durum nöroleptikler ve trisiklik antidepresanlarla da meydana gelebilir.

Fosfodiesteraz inhibitörleri (örn. sildenafil, tadalafil, vardenafil) ile kullanıldığı takdirde CARDİOKET RETARD'ın 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 RETARD tedavisi görmekte olan hastalar fosfodiesteraz inhibitörleri (örn. sildenafil, tadalafil, vardenafil) kullanmamalıdır.

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

Birlikte uygulandığında, CARDİOKET RETARD'ın, dihidroergotaminin kandaki seviyesini ve hipertansif 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 RETARD'ın 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 RETARD 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 RETARD'ın maternal toksisite dozlarında fetus üzerine zararlı etkisi olduğuna dair kanıt yoktur.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

CARDİOKET RETARD, 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 haretle tahmin edilemiyor).

İsosorbid 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 hastalıkları

Yaygın olmayan: Alerjik deri reaksiyonları (örneğin döküntü), kızarıklık

Çok seyrek: Anjiyoödem, Stevens Johnson Sendromu,

Bilinmiyor: Eksfoliyatif dermatit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Kuvvetsizlik

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

CARDİOKET RETARD 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 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 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 prosedür:

- 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 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 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 arter 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 aterosklerotik lezyonlar tarafından tıkanıdığı zaman, isosorbid dinitrat kan akışının kalbin subendokardiyal bölgelerine doğru redistribüsyonuna yol açar. Bu son etki olasılıkla, geniş koroner damarların selektif şekilde genişlemesi sonucu meydana gelir. Kollateral arterlerin nitrat ile 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 hastalarda dinlenme ve egzersiz hemodinamiğini de iyileştirdikleri kanıtlanmıştır. Bu yararlı etkide, aralarında valvüleri geri kaçışın düzelmesi (ventriküler dilatasyondaki azalmaya bağlı olarak) ve miyokardiyal oksijen ihtiyacının azalması gibi bir çok mekanizma görev almaktadır.

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

Diğer organ sistemleri üzerindeki etkileri arasında bronşiyal, 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 oksit (NO) donörü olarak etki gösterir. NO, guanilat 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 değişiklikler oluşur. Bu da en sonunda miyozin hafif zincirinin defosforilasyonuna ve de kasılma yeteneğinde azalmaya neden olur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Uzatılmış salımlı olmayan tablet ile kaşılaştırıldığında, ISDN retard'ın bağlı biyoyararlanımı oral verililişi takiben %80'den daha fazladır.

Emilim:

İsosorbid dinitratın ağız mukozasından absorpsiyonu hızlı bir şekilde gerçeleşir. 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 ile 1-2 saat arasında zaman alır.

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

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

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Yapılan deneysel çalışmalar isorbid dinitratın doğrusal bir farmakokinetiği olduğunu göstermiştir.

5.3 Klinik ncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite:

Akut toksisite üzerinde yapılan araştırmalar belirli bir risk ortaya çıkarmamıştır.

Kronik toksisite:

Sıçanlar ve köpekler üzerinde yürütülen kronik toksisite alışmalannda, isorbid dinitrat sırasıyla günde 480 ve 90 mg/kg dozlarında verildiğinde merkezi sinir sistemi ile ilgili semptomları ve karaciğerde ağırlık artışı gibi toksik etkiler ortaya ıkanlmıştır.

Üreme alışmaları:

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

Mutajenite

Gerek *in vitro*, gerekse *in vivo* olarak gerçekleştirilen çok sayıdaki çalışmada 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
- Talk
- Magnezyum stearat
- Polivinil asetat

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 saklanmalıdır.

Orjinal ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/Aluminyum blister.

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

25.05.2012 – 242/59

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.05.2012

Ruhsat yenileme tarihi: 25.05.2012

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: -

Mavi: Tarafımızca yapılan düzeltmeler