# KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

## 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
GLYCERYL TRINITRATE DBL 50mg / 10ml İV infüzyon için solüsyon içeren ampul

## 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
**Etkin madde:**
Gliseril trinitrat 50mg

**Yardımcı maddeler:**

| | |
|---|---|
| Etanol | 6.69 ml |
| Propilen glikol | 0.43 ml |

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

## 3. FARMASÖTİK FORM
İntravenöz infüzyon için solüsyon.
Berrak, renksiz steril çözeltidir.

## 4. KLİNİK ÖZELLİKLER
### 4.1 Terapötik endikasyonlar
Cerrahi: Gliseril trinitrat kardiyak cerrahi sırasında hipertansiyonun acil kontrolü için endikedir. Ayrıca, cerrahi uygulamalar süresince kontrollü bir hipotansiyonun sağlanması ve sürdürülmesi için kullanılabilir.
Gliseril trinitrat kardiyak cerrahi sırasında ve sonrasında miyokardiyal iskeminin kontrolü için de verilebilir.

Akut Miyokard Enfarktüsüne Sekonder Cevapsız Konjestif Kalp Yetmezliği: Gliseril trinitrat akut miyokard enfarktüsüne sekonder cevapsız konjestif kalp yetmezliği gelişen hastalarda da kullanılabilir.

Stabil Olmayan Angina: Gliseril trinitrat infüzyonu ön-yük ve arka-yük azaltılmasıyla orantılı olarak miyokard oksijen gereksinimini azaltmak için kullanılabilir. Standart tedavilere ve/veya beta adrenerjik reseptör blokerlerine cevap vermeyen hastalarda angina epizotlarının kontrolünde de endikedir.

Gliseril trinitrat infüzyonunda kan basıncı ve kalp atım hızının düzenli olarak izlenmesi önerilir.

### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli
**Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**
Çoğu hasta için dozaj 10-200 mikrogram/dakika aralığındadır. Ancak cerrahi işlemler sırasında 400 mikrogram /dakikaya kadar olan dozlara gereksinim duyulabilir.

**Uygulama şekli:**
GLYCERYL TRINITRATE DBL, konsantre, kuvvetli bir ilaçtır ve infüzyon öncesi Dekstroz (%5) Enjektabl veya Sodyum klorür (% 0.9) Enjektabl ile seyreltilmelidir.
Dozaj: Daha yüksek dozlarda kullanılmış olsa da önerilen doz aralığı 10-200 mikrogram/ dakikadır. Bazı cerrahi uygulamalar sırasında 400 mikrogram/dakika'ya kadar dozlara

gereksinim duyulabilir. Uygun infüzyon hızının belirlenebilmesi için klinik değerlendirme ve düzenli kan basıncı monitorizasyonu gereklidir. Cevaba göre dozun titrasyonu için pulmoner kapiller basınç ve kalp debisi ölçümleri gerekli olabilir.

Cerrahi: Hipertansif vakaların kontrolü için önerilen başlangıç dozu 25 mikrogram/ dakikadır ve kan basıncında istenilen azalma sağlanana kadar 5 dakika aralarla 25 mikrogram /dakikalık artışlar uygulanır. Hastaların çoğunluğu 10-200 mikrogram/dakika dozuna cevap verseler de, bazı cerrahi uygulamalar sırasında 400 mikrogram/dakikaya kadar dozlar gerekebilir. Perioperatif miyokardiyal iskemi tedavisinde önerilen başlangıç dozu 15-20 mikrogram / dakika'dır ve istenen etki elde edilene kadar 10-15 mikrogram / dakika'lık artışlar yapılabilir.

Akut Miyokard Enfarktüsüne Sekonder Cevapsız Konjestif Kalp Yetersizliği: Önerilen başlangıç dozu 20-25 mikrogram/dakika'dır ve istenilen etki elde edilene kadar 15 -30 dakikalık aralarla 10 mikrogram/dakika azaltılabilir veya 20-25 mikrogram/dakika artırılabilir.

Stabil Olmayan Angina: Önerilen başlangıç dozu 10 mikrogram/ dakika'dır ve 30 dakikalık aralıklarla 5 – 10 mikrogram / dakika artırılabilir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**
**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**
GLYCERYL TRINITRATE DBL şiddetli karaciğer ve/veya böbrek fonksiyonu bozulmuş olan hastalarda tedbirle kullanılmalıdır.

**Pediyatrik popülasyon:**
Çocuklarda gliseril trinitratın güvenliliğinin ve etkililiğinin ortaya koyulmamış olmasından dolayı GLYCERYL TRINITRATE DBL çocuklarda kullanılmamalıdır.

**Geriyatrik popülasyon:**
Yaşlılarda gliseril trinitratın güvenliliğinin ve etkililiğinin ortaya koyulmamış olmasından dolayı GLYCERYL TRINITRATE DBL yaşlılarda kullanılmamalıdır.

**4.3 Kontrendikasyonlar**

- Gliseril trinitrata veya ilacın içeriğinde bulunan maddelere karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Hipotansif veya hipovolemik olanlarda,
- Hipotansiyona neden olabileceğinden çözülebilir guanilat siklaz uyarıcısı olan riosiguat ile birlikte,
- İntrakraniyal basınç artışları olanlarda,
- Konstriktif perikarditi olanlarda,
- Perikardiyal tamponad olanlarda,
- Şiddetli anemi olanlarda,
- Arteriyel hipoksemisi olanlarda,
- Serebral hemorajisi olanlarda,
- Sildenafil ve benzeri fosfodiesteraz inhibitörü ilaç (tadalafil, vardenafil vb.) alanlarda kullanılmamalıdır.

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Uyarılar

GLYCERYL TRINITRATE DBL laktik asidoza neden olabilen propilen glikol içerir. Bu preparatın ard arda üç ardışık günden fazla kullanılmaması önerilmektedir.

Önlemler

GLYCERYL TRINITRATE DBL malnütrisyon, hipotiroidizm, şiddetli hipotermi veya ileri derecede hepatik ve/veya renal fonksiyon bozukluğu olanlarda kullanılmamalıdır.

Gliseril trinitratın intrakoroner enjeksiyonunun güvenliliği konusunda bilgiler ortaya konulmamıştır.

GLYCERYL TRINITRATE DBL, kapalı açılı glokomu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

**4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Sildenafil (Viagra) tadalafil, vardenafil: fosfodiesteraz inhibitörlerinin nitrik oksit/cGMP yolu üzerinde bilinen etkileri vardır ve bu ilaçlar (sildenafil, tadalafil, vardenafil vb.) damarları genişlettikleri için GLYCERYL TRINITRATE DBL gibi nitratların hipotansif etkilerini daha da kuvvetlendirirler.

Dihidroergotamin (DHE) ile birlikte kullanıldığında, GLYCERYL TRINITRATE DBL, DHE seviyesinde artışa yol açabilir ve bu durum onun hipertansif etkisini güçlendirir.

Heparin ve GLYCERYL TRINITRATE DBL aynı zamanda kullanıldığında heparinin etkisi azalır. Kan koagülasyon parametrelerini sık aralıklarla izleyerek heparinin dozunu buna göre ayarlamak gerekir.

Çözülebilir guanilat siklaz uyarıcısı olan riosiguat ile GLYCERYL TRINITRATE DBL'nin birlikte kullanımı hipotansiyona neden olabilir. Bu nedenle GLYCERYL TRINITRATE DBL ile riosiguatın birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

**4.6. Gebelik ve laktasyon**

**Genel Tavsiye**

**Gebelik Kategorisi:**

Gebelik kategorisi C'dir.

**Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

GLYCERYL TRINITRATE DBL'nin gebe kalma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

**Gebelik dönemi**

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik, embriyonun ve fetüsün gelişimi doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir, dolayısıyla gebelerde mutlaka gerekmedikçe kullanılmamalıdır.

Gebelik döneminde gliseril trinitratın güvenliliği bilinmemektedir, bu nedenle gebelerde kullanılmamalıdır.

**Laktasyon dönemi**

Gliseril trinitratın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir, bu nedenle emziren annelerde kullanılmamalıdır.

**Üreme yeteneği/Fertilite**
Gliseril trinitratın üreme yeteneği üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

**4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**
Araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkisiyle ilgili veri yoktur. Ancak kan basıncındaki olası aşırı düşmelerin araç, makine kullanırken sakıncalı olabileceği hatırda bulundurulmalıdır.

**4.8 İstenmeyen etkiler**
İstenmeyen etkilerin sınıflandırılması: Çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10), yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100), seyrek (≥ 1/ 10.000 ila <1/ 1.000), çok seyrek ( < 1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

**Bağışıklık sistemi hastalıkları**
Yaygın olmayan: Anjioödemin de dahil olduğu alerjik reaksiyonlar ve bazen de ciddi anafilaktik şok.

**Sinir sistemi hastalıkları**
Çok yaygın: Baş ağrısı
Yaygın: Anksiyete, huzursuzluk, kas seğirmeleri, baş dönmesi, bayılma hissi

**Göz hastalıkları**
Yaygın olmayan: Bulanık görme

**Kardiyak hastalıkları**
Yaygın: Şiddeti artan angina, refleks taşikardi, paradoksik bradikardi, distrimi, periferik ödem
Yaygın olmayan: Çarpıntı, palpitasyonlar, kardiyovasküler kolaps

**Vasküler hastalıklar**
Yaygın: Hipotansiyon, postural hipotansiyon, rebound hipertansiyon

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**
Yaygın olmayan: Dispne

**Gastrointestinal hastalıklar**
Yaygın olmayan: Bulantı, kusma, karın ağrısı, barsak inkontinansı, kserostomi

**Deri ve derialtı doku hastalıkları**
Yaygın olmayan: Alerjik deri reaksiyonları, yüz-boyun kızarması, deri döküntüsü, eksfoliyatif dermatit, ürtiker, siyanoz

**Böbrek ve idrar hastalıkları**
Yaygın olmayan: İdrar tutamama

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**
Yaygın olmayan: Tolerans gelişmesi ve diğer nitro bileşiklerine karşı çapraz tolerans oluşması, yüksek dozda etki kaybı, enjeksiyon bölgesinde ağrı, yanma,

methemoglobinemi (yüksek dozda), halsizlik, solgunluk, aşırı terleme, retrosternal rahatsızlık

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 Merkezine (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99

**4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

GLYCERYL TRINITRATE DBL'nin 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, ishal, terleme, nabız zayıflaması, solgunluk, bradikardi ve psikoz görülür.

Yüksek dozda (20 mg/kg) gliseril trinitrat alınması durumunda, gliseril trinitratın metabolizması sırasında oluşan nitrit iyonlarına bağlı kollaps, methemoglobinemi, siyanoz, dispne, taşipne, anksiyete, bilinç kaybı, kardiyak arrest 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:
İlaç alımı durdurulmalıdır. Gastrik lavaj, hastanın bacaklarının yükseltilmesi, bacaklara basınç bandajı gibi genel acil yaklaşım tedbirlerine ek olarak, hastanın yaşamsal parametreleri yoğun bakım koşulları altında izlenmeli, gerekiyorsa düzeltilmeli ve oksijen verilmelidir.

Belirgin hipotansiyon ve/veya şok durumunda sıvı replasmanı yapılmalıdır. Çok istisnai olgularda kardiyovasküler tedavi amacıyla, norepinefrin ve/veya dopamin, fenilefrin, metoksamin 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'ye 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 grup: Organik nitratlar
ATC kodu: C01DA02

Organik bir nitrat olan gliseril trinitrat vazodilatördür. Gliseril trinitratın asıl farmakolojik etkisi damar düz kaslarının gevşemesidir. Gliseril trinitrat doza bağlı olarak, hem arteryel hem de venöz yatağı genişletir. Büyük venler dahil post-kapiller damarların dilatasyonu kanın periferik göllenmesini artırır ve kalbe venöz geri dönüşü azaltır, dolayısıyla sol ventrikül diyastol sonu basıncını (ön-yük) azaltır.
Arteriyollerdeki gevşeme sistemik damar direncini (art-yük) azaltır, dolayısıyla miyokardın oksijen tüketimi azalır ve bu şekilde daha iyi bir oksijen sunumu ve tüketimi dengesi sağlanır.
Gliseril trinitratın terapötik dozları sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncını düşürür. Genellikle etkili koroner perfüzyon sağlanır, ancak eğer kan basıncı çok fazla düşerse ya da artan kalp atım hızı nedeniyle diyastolik dolum zamanı azalırsa, doz azaltılabilir.

Gliseril trinitrat artmış santral venöz basıncı ve pulmoner kapiller oklüzyon basıncını, pulmoner damar direncini ve sistemik damar direncini azaltır. Kalp atım hızı genellikle hafifçe yükselir, bu durum kan basıncındaki düşüşe karşılık refleks olarak meydana gelir. Kardiyak indeks artabilir, azalabilir ya da değişmez.

Artmış sol ventrikül dolum basıncı ve sistemik damar direnci ile birlikte azalmış kardiyak indeksi olan hastalarda kardiyak indekste düzelme olabilir. Alternatif olarak, dolum basınçları ve kardiyak indeks normalse intravenöz gliseril trinitrat ile kardiyak indeks hafifçe düşebilir.

**5.2 Farmakokinetik özellikler**
**Genel özellikler**
Emilim:
GLYCERYL TRINITRATE DBL intravenöz kullanımda 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 barsaklardan tamamen emilir. Gliseril trinitratın plazma konsantrasyonu ve klinik etkisi arasındaki ilişki tespit edilmemiştir.

Dağılım:
İntravenöz olarak kullanıldığında gliseril trinitratın dağılım hacmi 3.3 L/kg'dır. Yaklaşık % 60 oranında plazma proteinlerine bağlanır.

Biyotransformasyon:
Gliseril trinitrat gerekli olan sabit infüzyon seviyesinin korunması için hızlıca metabolize olur. Metabolizması, dinitrat ve mononitratlara hidroliz ile gerçekleşir. GLYCERYL TRINITRATE DBL 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 trinitratın 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 güvenilirlik verileri**
Sıçanlarda intravenöz uygulamadan sonra ($LD_{50}$ 17-41 mg/kg), ve köpeklerde intravenöz uygulamadan sonra ($LD_{50}$ 19-24 mg/kg) akut toksisite bildirilmiştir. Otopside patolojik bulguya rastlanmamıştır.

Sıçanlarda günde 2.5, 5.0 ve 10.0 mg/kg dozlarda yapılan subakut çalışmalarda, ve köpeklerde günde 1.0 ve 3.0 mg/kg dozlarda yapılan çalışmalarda çok az reaksiyon ortaya çıkmıştır. Sıçanlarda, tedavi verilen grupta ve kontrol grubunda vücut ağırlığı ve besin tüketimi baskılanması meydana gelmiştir. Tedavi gören ve kontrol gruplarında enjeksiyon bölgesinde hafif doku iritasyonu kaydedilmiştir. Köpeklerde açıkça ilaca ilişkin klinik ve patolojik bulgular yoktu. Farklı türlerde tekrar edilen doz toksisitesi çalışmalarının sonuçları da ilaca has klinik bir toksisite belirtisi ortaya koymamıştır. Gliseril trinitrat potansiyel mutajenik etki bakımından yeterince test edilmemiştir. İntravenöz, intraperitoneal ve topikal uygulamalar ile yapılan hayvan çalışmalarından yeterince bulgu sağlanmıştır. Fertilite ve embriyotoksisite çalışmaları sonucunda embriyo ya da fertilite üzerinde toksik etki bulunmamıştır. Teratojenik etkisinin olduğuna dair herhangi bir kanıt bulunmamıştır. 1mg/kg/gün (i.p) veya 28 mg/kg/gün (topikal) uygulama sıçanlarda doğum ağırlığını azaltmıştır. Gliseril trinitratın tümörojen etkisi hakkında yeterli uzun süreli çalışma bulunmamaktadır.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Etanol
Propilen glikol
Enjeksiyonluk su

### 6.2 Geçimsizlik

GLYCERYL TRINITRATE DBL polivinil klorür (PVC) ile geçimsizdir ve örneğin infüzyon seti malzemesi olarak bu madde kullanılırsa önemli miktarda (%40'ın üzerinde) gliseril trinitrat kaybı olabilir. Polivinil klorür torbalarla temas etmemelidir. Poliüretan da aktif maddede kayıplara yol açar. Diğer ilaçlar bu tıbbi ürünle karıştırılmamalıdır.

### 6.3 Raf ömrü
36 ay.

### 6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Kullanıma kadar 25°C'ın altındaki sıcaklıklarda saklanmalıdır.
Açılan ampuller hemen kullanılmalı ve kullanılmayan kısım atılmalıdır.

Kullanım sırasında cam kaplarda ya %0.9 sodyum klorür çözeltisi ya da %5 dekstroz enjeksiyonluk çözelti ile seyreltildikten sonra 18°C'da ve 4°C'da 7 güne kadar kimyasal ve fiziksel stabilitesi kanıtlanmıştır.

1mg/ml ya da 4mg/ml konsantrasyonlarda, polikarbon ya da polipropilen enjektörlerde seyreltildikten sonra ışıktan korunduğunda, fiziksel ve kimyasal stabilitesi oda sıcaklığında 72 saattir.

Bununla birlikte mikrobiyolojik açıdan değerlendirildiğinde, ilaç derhal kullanılmalıdır. Derhal kullanılmazsa kullanım sırasındaki saklama süresi ve şartları kullanıcının sorumluluğundadır ve dilüsyon kontrol ve valide edilmiş aseptik şartlar altında olmadıkça 2-8°C'da 24 saattir.

Rengi değişen solüsyonlar kullanılmamalıdır.

### 6.5 Ambalaj niteliği ve içeriği

Berrak, Tip I cam ampul- 10 ml.lik 1 ampul

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

GLYCERYL TRINITRATE DBL konsantre bir üründür ve infüzyondan önce %5 Dekstroz ya da %0.9 Sodyum klorür çözeltileriyle seyreltilir.

Yaygın olarak kullanılan Sodyum klorür (%5) Enjektabl ve Dekstroz ( %5) Enjektabl ile geçimlidir.

Cam infüzyon şişeleri ve sert polietilen infüzyon ambalajları ile geçimlidir.

## 7. RUHSAT SAHİBİ

ORNA İlaç Tekstil Kimyevi Maddeler Sanayi ve Dış Ticaret Limited Şti.
Fatih Sultan Mehmet Cad., Yayabeyi Sokak, Arın İş Merkezi No.9 /4-5-6
Kavacık- İstanbul

## 8. RUHSAT NUMARASI

27.11.2006 -121/25

## 9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.11.2006
Ruhsat yenileme tarihi: 27.11.2011

## 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ