KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NİTRODERM TTS 5

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde :
Nitrogliserin (1,2,3-Propanetriol trinitrat) 25 mg

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Transdermal flaster

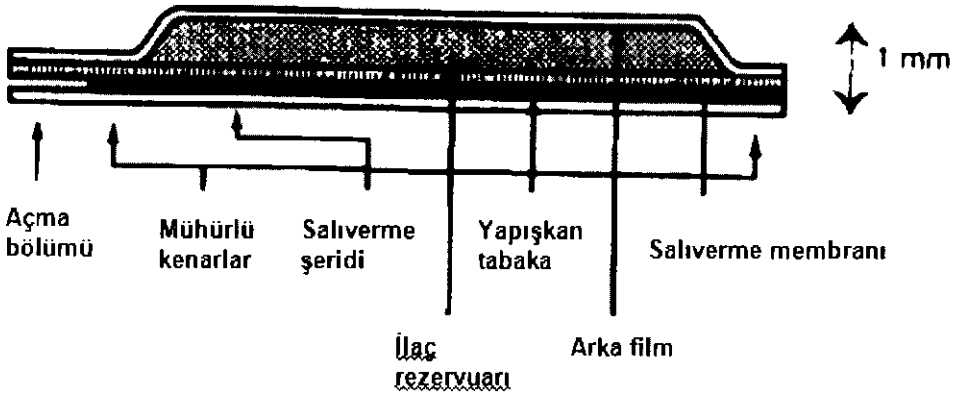
Ürün adında kullanılan rakam (TTS 5), sistemden 24 saat içerisinde salıverilen nitrogliserinin nominal miktarını (mg olarak) göstermektedir.

NİTRODERM TTS, deriye uygulandıktan sonra, salıverme membranından sürekli olarak nitrogliserin salıverecek şekilde hazırlanmış çok katlı düz bir sistemdir. Salıverme membranı, geçirgenliği yüksek olan derilerde salımı sınırlandırır. Aktif madde deriye nüfuz eder ve önerilen uygulama süresince, nispeten sabit konsantrasyonlarda direkt olarak sistemik dolaşıma geçer.

NİTRODERM TTS'nin farmasötik formları

Nitrogliserin miktarı	25 mg
Temas yüzeyi	10 cm^2
Yazılar (sırtında)	CG DOD
Salıverme tabakasının rengi	Beyazımsı-sarımsı

Her sistemde geri kalan nitrogliserin ilaç rezervuarı görevini görür ve normal kullanımda salıverilmez. Örneğin, 12 saat sonra başlangıçtaki nitrogliserin miktarının %10 u sistemden salıverilmiş olacaktır. Nitrogliserin NİTRODERM TTS den cm^2 başına sabit bir oranda salıverildiğinden, uygulanan doz ilacın salıverildiği alanın yüzölçümüyle orantılıdır. *n vivo* olarak nitrogliserin salıverilmesinin nominal hızı, saatte yaklaşık 20-25 mikrogram/cm^2'dir. NİTRODERM TTS bileşiminin kesit diyagramı aşağıdaki şekilde görülmektedir:



4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Anjina pektoris : Tek başına veya beta adrenoreseptör-blokerleri ile ve/veya kalsiyum kanal antagonistleri gibi diğer antianjinal ilaçlar ile birlikte kullanılır.

Konjestif kalp yetmezliği : Dijital veya diğer pozitif-inotrop ilaçlar ve diüretikler ile geleneksel tedaviye yeterli cevap vermeyen hastalarda ek tedavi olarak kullanılır.

Flebitin ve ekstravazasyonun önlenmesi: Tedavinin iki gün veya daha uzun sürmesinin beklendiği ve düşük dozda heparin ile tedavinin olmadığı durumlarda, intravenöz sıvı ve ilaçların venöz kanülasyonunda sekonder olarak gelişebilecek flebitin ve ekstravazasyonun profilaktik tedavisinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

Genel kurallar
Cilt üzerinden uygulanır.

NİTRODERM TTS, akut anjina pektoris ataklarının acil tedavisinde kullanılmaz; bu durumlarda çabuk etkili nitrat preparatları kullanılmalıdır.

Nitrat preparatlarına cevap hastadan hastaya değişir; en düşük etkili doz belirlenmelidir. Lokal iritasyonu önlemek için uygulama yeri düzenli olarak değiştirilmelidir.

NİTRODERM TTS ve diğer transdermal sistemler de dahil, uzun etkili nitratların sürekli veya sık sık kullanımı sırasında tolerans gelişebilir veya terapötik etkide azalma görülebilir. Tolerans gelişimini önlemek için her 24 saatte bir, genellikle gece, sistemin kullanımına 8-12 saat süreyle ara verilmesi önerilmektedir.

Klinik araştırmalar hastaların çoğunda bu tür aralıklı tedavinin sürekli tedaviden daha etkili olduğunu göstermiştir. Uzun süreli tedaviye klinik olarak yanıt veren hastalarda NİTRODERM TTS'in devamlı kullanılması uygun olabilir.

Anjina pektoris
Tedaviye günde bir NİTRODERM TTS 5 ile başlanmalıdır. Daha sonra klinik cevaba göre bu doz kademeli olarak; günde bir NİTRODERM TTS 10 (normal idame dozu) veya günde en fazla iki NİTRODERM TTS 10'a kadar yükseltilebilir.

Konjestif kalp yetmezliği
Tedaviye hastanede başlanması ve hastanın hemodinamik durumunun izlenmesi önerilir; tedavi, gerekli idame dozu saptanıncaya kadar hastanede sürdürülmelidir.

Optimum tedavi dozu, alınan klinik cevap ve karşılaşılan yan etkiler doğrultusunda, kan basıncında düşme ve taşikardi gibi aşırı doz belirtileri dikkatle izlenerek saptanmalıdır.

Flebitin ve ekstravazasyonun önlenmesi
Bir NİTRODERM TTS 5 intravenöz uygulama yerinin yakınına, kanulasyonun distal tarafına uygulanmalıdır. Sistemin hergün değiştirilmesi önerilir. Ancak çalışmaların birinde sistem, her 3-4 günde bir değiştirilmiş ve etki korunmuştur. İntravenöz tedavi sona erdiğinde, NİTRODERM TTS tedavisi de durdurulmalıdır.

Uygulama şekli:
Her bir NİTRODERM TTS flaster, ayrı bir saşe içinde bulunur. Bu saşenin bir kenarı sistemin dışarı çıkarılmasını kolaylaştırmak üzere işaretlenmiştir. Aluminyum saşe işaretli yerinden yırtılarak NİTRODERM TTS çıkarılır. Beyaz, koruyucu tabakayı kaldırıldıktan sonra NİTRODERM TTS'in yapışkan yüzü gövdede ya da kolun üst tarafında sağlıklı derinin temiz, kılsız ve kuru bir bölgesine uygulanır. Avuç içi ile sıkıca bastırılır ve bu şekilde 10-20 saniye kadar tutulur. Uygulama bölgesi günlük olarak değiştirilmelidir, aynı bölgeyi tekrar kullanmadan önce birkaç gün beklemek gerekir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
Böbrek/karaciğer yetmezliğinde kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
NİTRODERM TTS'in çocuklardaki etkileri konusunda yeterli bilgi olmadığından sistemin bu yaş grubunda kullanılması önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlılarda kullanımla ilgili herhangi bir özel bilgi mevcut değildir, ancak yaşlılarda dozajın ayarlanmasının gerektiğini düşündüren herhangi bir bulgu yoktur. Yine de yaşlılarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır, çünkü yaşlılar nitratların etkilerine daha fazla duyarlıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin madde nitrogliserine ve benzeri organik nitrat bileşiklerine veya NİTRODERM TTS'in yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Belirgin hipotansiyonun eşlik ettiği akut dolaşım yetmezliğinde (şok, kollaps durumları),
- İntrakraniyel basıncın artması ile ilgili durumlarda,
- Obstrüksiyona bağlı miyokard yetmezliğinde (örneğin, aortik veya mitral stenoz veya konstriktif perikardit olduğunda) kontrendikedir.
- NİTRODERM TTS, sildenafil, tadalafil ve vardenafil gibi fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibitörleri ile birlikte kullanılmamalıdır çünkü PDE5 inhibitörleri NİTRODERM TTS'in vazodilatör etkilerini artırabilir ve şiddetli hipotansiyon oluşabilir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uyarılar

Diğer nitrat preparatları ile olduğu gibi, uzun süre tedavi gören hastaya başka bir ilaç uygulanacak ise, nitrogliserin dozu yavaş yavaş azaltılırken diğer tedavi başlatılmalıdır.

NİTRODERM TTS sistemi aluminyum tabaka içermektedir. Bundan dolayı NİTRODERM TTS, MRI (Manyetik Rezonans Görüntülemesi), kardioversiyon veya DC defibrilasyonu ve diatermi tedavisi gibi vücuda manyetik veya elektriksel alan işlemleri uygulanmadan önce çıkarılmalıdır.

Yeni geçirilmiş miyokard infarktüsü veya akut kalp yetmezliği durumlarında, NİTRODERM TTS ile tedavi ancak sıkı tıbbi gözetim ve/veya hemodinamik kontrol altında sürdürülmelidir.

Önlemler

Hipoksemi:
Şiddetli anemi nedeniyle arteriyel hipoksemi gelişmiş olan hastalarda, nitrogliserin biyotransformasyonunun azalmış olması nedeniyle dikkatli olmak gerekir. Bunun gibi akciğer hastalığı veya iskemik kalp hastalığı nedeniyle hipoksemi ve ventilasyon/perfüzyon dengesi bozukluğu mevcut olan hastalarda da dikkat gerekir. Anjina pektoris, miyokard enfarktüsü veya serebral iskemi vakalarında küçük hava yollarıyla ilgili anormalliklere (ve özellikle de alveoler hipoksiye) sık rastlanır. Bu koşullar altında akciğerlerde perfüzyonun, alveoler hipoksi bölgelerinden daha iyi ventile olan akciğer bölgelerine kaydırılmasına yönelik bir vazokonstriksiyon gelişir. Güçlü bir vazodilatör olması nedeniyle nitrogliserin, bu koruyucu vazokonstriksiyonu ortadan kaldırarak kötü ventile olan bölgelerdeki

perfüzyonun artmasına, ventilasyon/perfüzyon dengesizliğinin şiddetlenmesine ve arterlerdeki kısmi oksijen basıncının daha da azalmasına yol açar.

Hipertrofik kardiyomiyopati:
Nitrat tedavisi, hipertrofik kardiyomiyopatinin neden olduğu anjinayı şiddetlendirebilir.

Anjina artışı:
Flasterin çıkarıldığı dönemlerde anjina krizlerinin sıklığında artma olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Bu durumda, ilave antianjinal tedavi gerekebilir.

Sublingual nitrogliserine tolerans:
Nitrogliserinin transdermal sistemine karşı tolerans geliştiğinde, sublingual nitrogliserinin egzersiz toleransına etkisi kısmen azalabilir.

Flebitin önlenmesinde NİTRODERM TTS 5 kullanılması:
İnfüzyon yeri düzenli aralıklarla kontrol edilmeli, flebit geliştiğinde gereken tedavi yapılmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Eşzamanlı kullanım kontrendikasyonu ile sonuçlanan etkileşimler

NİTRODERM TTS ve diğer vazodilatörlerin (örn. sildenafil, tadalafil ve vardenafil gibi PDE5 inhibitörleri) eşzamanlı olarak uygulanması NİTRODERM TTS'in kan basıncını düşürücü etkisini artırır.

Dikkate alınması gereken etkileşimler
Kalsiyum kanal antagonistleri, ACE inhibitörleri, beta adrenerjik reseptör blokerleri, diüretikler, antihipertansifler, trisiklik antidepresanlar ve majör trankilizanlar NİTRODERM TTS'nin kan basıncını düşürücü etkisi artırabilir, aynı durum alkolle de görülebilir.

Dihidroergotaminle birlikte NİTRODERM TTS kullanılması, dihidroergotaminin biyoyararlanımını artırabilir. Koroner arter hastalığı vakalarında bu noktaya özellikle dikkat etmek gerekir; çünkü dihidroergotamin, nitrogliserinin etkisini antagonize eder ve koroner vazokonstriksiyona yol açabilir.

Asetilsalisilik asit ve benzeri nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç kullanımının NİTRODERM TTS'e alınan terapötik cevabı azaltabileceği şeklinde olasılık kesinlikle unutulmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Özel popülasyonlara ilişkin bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik popülasyona ilişkin bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda özel önerileri destekleyen veriler mevcut değildir. Ancak NİTRODERM TTS'yi reçete eden sağlık profesyonelleri, çocuk sahibi olma potansiyeli olan kadınlara bu ilacın gebelik sırasındaki olası risklerini anlatmalıdırlar.

Gebelik dönemi
Herhangi bir ilaç tedavisinde olduğu gibi NİTRODERM TTS de, özellikle ilk 3 aylık dönemde olmak üzere gebelik esnasında dikkatle kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi
Aktif maddenin anne sütüne geçip geçmediği konusunda bilgi bulunmamaktadır. Emzirme döneminde ilacı kullanmayı bırakıp bırakmama konusunda karar verilirken tedavinin anneye sağlayacağı faydalar, çocukta neden olabileceği risklerle birlikte değerlendirilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite
NİTRODERM TTS'nin insanlarda üreme yeteneği ve fertiliteye etkisine ilişkin veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç veya makine kullanımı sırasında hastalar NİTRODERM TTS'nin, özellikle tedavinin başlangıcında ortostatik hipotansiyona ve baş dönmesine yol açabileceği konusunda bilgilendirilmelidir. Çünkü bu istenmeyen etkiler, hastanın araç ya da makine kullanma sırasındaki reaksiyonlarını olumsuz yönde etkileyebilir. Bu nedenle etkilenen hastaların araç ve/ veya makine kullanmaması önerilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers ilaç reaksiyonları MedDRA Sistem-Organ Sınıfına (SOC) göre listelenir. Her bir Sistem Organ Sınıfı içinde advers ilaç reaksiyonları sıklığa göre, en sık görülen ilk sırada olacak şekilde derecelendirilir. Her bir sıklık grubu içinde advers ilaç reaksiyonları azalan ciddiyetlerine göre derecelendirilir. Ayrıca ilgili sıklık kategorisi aşağıdaki dönüşüm kullanılarak (CIOMS III):

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek ≥1/10.000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Başağrısı[1]

Seyrek: Sersemlik
Çok seyrek: Baş dönmesi

Kardiyak hastalıklar
Seyrek: Taşikardi[2]

Vasküler hastalıklar
Seyrek: Ortostatik hipotansiyon, flushing[2], senkop

Gastrointestinal hastalıklar
Çok yaygın: Mide bulantısı, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın olmayan: Kontakt dermatit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın olmayan: Uygulama bölgesinde eritem, kaşıntı, yanma hissi, iritasyon[3]

Araştırmalar
Seyrek: Kalp atım hızının artması

[1]Diğer nitrat preparatları gibi, NİTRODERM TTS de sıklıkla serebral vazodilatasyona bağlı ve sıklıkla doza bağımlı olan baş ağrısına neden olabilir. Bu tür baş ağrıları, genellikle tedaviye devam edilmesini takiben birkaç gün sonra geçer. Eğer aralıklı tedavi sırasında kalıcı baş ağrıları devam ederse hafif analjezikler ile tedavi edilmelidir. Geçmeyen başağrıları nitrogliserin dozunun azaltılması veya tedavinin kesilmesi gerektiğinin bir belirtisidir.

[2] Kalp atım hızında reflekse bağlı hafif artış, gerekirse bir beta-bloker ile kombine tedavi yapılarak önlenebilir.

[3]Sistem deri üzerinden uzaklaştırıldıktan sonra, deri üzerindeki hafif bir kızarıklık genellikle birkaç saat içinde kaybolur. Lokal iritasyonu önlemek için uygulama yeri düzenli olarak değiştirilmelidir.

Aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları spontan vaka raporları ve literatür vakaları aracılığıyla NİTRODERM TTS ile pazarlama sonrası deneyimden elde edilmiştir. Bu reaksiyonlar belirsiz boyuttaki bir popülasyondan gönüllü olarak bildirildiğinden, sıklıklarını güvenilir bir şekilde hesaplamak mümkün değildir ve bu nedenle "bilinmiyor" olarak sınıflandırılırlar. Her bir Sistem-Organ Sınıfı içinde, advers ilaç reaksiyonları azalan ciddiyetlerine göre sunulmaktadır:

- Kardiyak bozukluklar: çarpıntı
- Deri ve subkutan doku bozuklukları: jeneralize döküntü

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler:

Yüksek dozda nitrogliserin şiddetli hipotansiyon ve refleks taşikardiye veya kollaps ve bayılmaya neden olabilir. Ayrıca, kazara aşırı doz nitrogliserin alınımını takiben methemoglobinemi görüldüğü bildirilmiştir. Bununla birlikte, NİTRODERM TTS'in salıverme membranı aşırı doz olasılığını azaltır.

Tedavisi:
NİTRODERM TTS'in nitrat etkisi, basit bir şekilde, sistem(ler)in vücuttan uzaklaştırılmasıyla hızla sona erdirilebilir. Hipotansiyon veya kollapsı gösteren herhangi bir belirti oluştuğunda hastanın bacakları yukarı kaldırılarak veya eğer gerekirse bir bandaj ile sarılarak giderilebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kardiyak hastalıklarda kullanılan vazodilatörler
ATC kodu: C01DA02

Nitrogliserin organik bir nitrat türevidir. Nitrogliserin vücuttaki tüm düz kasları gevşetir. Damar sisteminde başlıca etkisini geniş koroner arterler ve daha belirgin olmak üzere sistemik venler üzerinde gösterir.

Düşük dozlarda nitrogliserin mitokondriyal aldehit dehidrojenaz aktivitesi ile biyoaktivasyona uğrar ve glutatyon-bağımlı organik nitrat redüktaz ile nitritler ve denitratlanmış metabolitlere dönüşür (1,2-gliseril dinitrat, 1-3-gliseril dinitrat). Nitrit sitokrom oksidazla veya membranlar arası boşlukta asidik ortamdaki aktivasyon tepkimesi (H^+) ile bir kez daha aktive edilir ve sonuçta çözünür guanilil siklazı aktive eden ve siklik guanozin monofosfat (cGMP) sinyalizasyonunu cGMP bağımlı protein kinazla tetikleyerek gevşemeye neden olan nitrik oksit (NO) veya ilgili türleri oluşturur. Yüksek dozlarda gliseril dinitrat, mononitrat ve nitrogliserin agranüler endoplazmik retikulumda P450 enzimi (enzimleri) ile biyoaktivasyona uğrar ve gevşemeye yol açan NO'yu oluşturur.

Anjina pektoriste nitrogliserinin temel etki mekanizması, esas olarak kalbe dönen kan miktarında azalma sağlayan venöz kapasitanstaki (venöz göllenme) artışa dayanır. Buna bağlı olarak sol ventrikül diastol sonu basıncı (ön yük) ve dolum hacmi azalmaktadır. Bunun sonucunda, anjina pektorisli hastalarda, istirahat sırasında ve özellikle egzersiz esnasında miyokardın oksijen ihtiyacı azalır, egzersiz kapasitesi artar.

Koroner arteriyel dolaşımda, nitrogliserin hem ekstramural kondüktansı hem de küçük direnç damarlarını genişletir. Bulgular, ilacın geniş epikardiyal damarları selektif olarak genişleterek, koroner kan akımının iskemik subendokardial bölgelere yeniden dağılımını sağladığını düşündürmektedir. İlaç eksantrik ateroma neden olan stenozları da genişletebilir. Buna ilaveten, nitrogliserin kendiliğinden gelişen veya ergonovine bağlı damar spazmlarında gevşeme sağlar.

Nitrogliserin ayrıca arterioler damar yatağını doza bağlı olarak genişletir, böylece sistemik damar direnci (arka yük) ve sol ventrikül sistolik duvar geriliminde azalma sonucu miyokardın oksijen tüketimi azalır.

Uzun süreli tedavide kullanılan pek çok ilacın dozu, minimal etkin konsantrasyondan daha yüksek plazma düzeyi sağlamak için düzenlense de, bu durum organik nitratlar için muhtemelen uygun değildir. Egzersiz tolerans testi kullanılarak yapılan bazı kontrollü klinik araştırmalarda, sistem sürekli kullanıldığında etkisinin devam ettiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu tip kontrollü araştırmaların çoğunda ilk gün içerisinde tolerans geliştiği (örn. egzersiz testi ile saptanan etkide azalma) gösterilmiştir. Farmakolojik açıdan bekleneceği üzere, tolerans daha yüksek transdermal dozlarda (hatta 4 mg/saat'i aşan dozlarda) bile gözlenmiştir.

Organik nitratların etkisi nitrat tedavisine ara verilerek tekrar sağlanır. Cevabın tekrar sağlanması için yeterli en kısa ilaç kesme süresi kesin olarak saptanmamıştır. 8 ila 12 saatlik bir sürenin bu amaç için yeterli olabileceği bilinmektedir. Daha kısa sürelerle çalışma henüz yapılmamıştır. Aralıklı uygulandığında, 8-12 saat boyunca, saatte 0.4-0.8 mg (20-40 cm^2) aktif madde salan NİTRODERM TTS egzersiz kapasitesini artırır. Kontrollü klinik araştırmalardan elde edilen veriler nitratların aralıklı olarak kullanımının, nitratsız geçen sürenin son kısmında egzersiz toleransında plaseboya oranla azalma ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Bu gözlemin klinik açıdan önemi bilinmemektedir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Nitrogliserinin venodilatör etkisiyle, kronik kalp yetmezliğinde, yükselmiş olan sol ventrikül doluş basıncını azaltır; aynı zamanda kalp debisi değişmez veya hafifçe artar. Nitrogliserinin yararlı etkileri başlıca semptomlar olarak: bu endikasyonda, sol ventrikül dolum basıncındaki belirgin artışa bağlı pulmoner venöz konjesyonun bulunduğu şiddetli kalp yetmezliği ile sınırlıdır. Kalp atım hacminin artırılması arzu edildiğinde, hidralazin gibi bir arteriyel vazodilatör ile kombine tedavi önerilir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:
NİTRODERM TTS cilde uygulandıktan sonra nitrogliserin 2 saat içinde plazmada kararlı konsantrasyona ulaşır ve bu düzey önerilen uygulama süresince aynı kalır. Sistemin kolun üstüne, pelvise veya göğüs bölgesine uygulanmasına bağlı olmaksızın, aynı plazma düzeyleri elde edilir. NİTRODERM TTS çıkarıldığında plazma seviyesi hızla düşer. NİTRODERM TTS'in tekrarlanan uygulamalarında birikme olmaz.

Dağılım:
Plazma proteinine bağlanan fraksiyon nitrogliserin için % 61-64, 1,2-gliseril dinitrat ve 1,3-gliseril dinitrat için sırasıyla % 23 ve % 11'dir.

Biyotransformasyon:
Aktif madde, karaciğerde glutationa bağımlı organik nitrat redüktaz tarafından hızla gliseril dinitratlar ve mononitratlara biyotransformasyona uğrar. Ayrıca insan eritrositleri ile

yapılan *in vitro* çalışmalarda, nitrogliserinin sulfidrile bağımlı enzimatik bir işlem ile ve indirgenmiş hemoglobin ile etkileşerek eritrositlerde de biyotransformasyona uğradığı gösterilmiştir. İnsan eritrositlerindeki indirgenmiş hemoglobin miktarı, metabolik aktiviteler açısından önemlidir ve bu nedenle ciddi anemi vakalarında bu noktaya dikkat edilmelidir.

Hayvan çalışmalarında, ekstrahepatik vasküler dokuların da (femoral ven, vena cava inferior, aort) nitrogliserin metabolizmasında benzer şekilde önemli rol oynadıkları bulunmuştur. Bu bulgu nitratlarda görülen yüksek sistemik klerens ile uyumludur.

Ayrıca nitrogliserinin biyotransformasyonunun damar düz kaslarının gevşemesi ile aynı zamanda olduğu *in vitro* çalışmalarla gösterilmiştir. Bu gözlem nitrogliserinle indüklenen vazodilatasyonun mekanizmasında nitrogliserin biyotransformasyonunun yer aldığı hipotezine uyar.

Eliminasyon:
Nitrogliserin böbreklerden dinitrat ve mononitrat molekülleri, glukuronik konjugatları ve gliserol olarak atılır. Nitrogliserin, 1,2-gliseril dinitrat ve gliseril mononitratların eliminasyon yarılanma ömürleri sırasıyla 10, 30-60, 5-6 dakikadır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Kararlı plazma konsantrasyonu, sistemin deri ile temas eden yüzey alanıyla doğru orantılıdır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Mutajenite
Standart mutajenisite testleri *in vitro* tartışmalı bulgular ortaya koymuştur. Hücre kültürü ve *in vivo* çalışmalar nitrogliserine ilişkin mutajenik aktivite kanıtı ortaya koymamış olduğundan kullanımı insanlarla ilgili maruziyetlerde genotoksik potansiyel içermez.

Karsinojenite
2 yıl süreyle çok yüksek dozlarda (erkekler günde 363 mg/kg ve dişiler 434 mg/kg) trinitrogliserin alan sıçanlarda hepatoselüler karsinomlar ve testislerde interstisyel hücre tümörleri oluşmuştur. Aynı süreyle günde 1022 mg/kg alan erkek veya 1058 mg/kg alan dişi farelerde ve 31.5 mg/kg alan erkek veya 38.1 mg/kg alan dişi sıçanlarda tedaviye bağlı herhangi bir tümör görülmemiştir.

Kemirgenlerde yapılan diyet çalışmaları nitrogliserinin insanlardaki terapötik doz aralığıyla ilgili karsinojenik etkileri olmadığı sonucuna yol açmıştır.

Üreme toksisitesi
Nitrogliserin transdermal sistemleri ile hayvan teratoloji çalışmaları yürütülmemiştir. Sıçanlarda ve tavşanlarda oral, intravenöz, intraperitoneal ve dermal (merhem gibi) uygulama yollarını içeren konvansiyonel üreme çalışmaları yapılmıştır. Nitrogliserin bu hayvanlarda teratojenik bir potansiyel göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

- Silikon yağı 360
- Aerosil 200
- Etilenvinilasetat kopolimeri
- Medikal yapıştırıcı CH 15
- Polietilen tereftalat

6.2. Geçimsizlikler
Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü
36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
Her bir sistem, bir tarafı polietilen, aluminyum ve sörlin ile astarlanmış koruyucu saşe içindedir.

5 ve 30 saşe içeren kutularda takdim edilmektedir.

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 Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Ürünleri
34912 Kurtköy - İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

85/66

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 27.03.1984

Ruhsat yenileme tarihi: 13.11.2009

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
--