

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Deponit NT 5 mg/24 tuntia depotlaastari  
Deponit NT 10 mg/24 tuntia depotlaastari

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

5 mg/24 h depotlaastari: Yksi 9 cm<sup>2</sup>:n depotlaastari sisältää 18,7 mg glyseryylitrinitraattia, jota vapautuu 5 mg 24 tunnissa.

10 mg/24 h depotlaastari: Yksi 18 cm<sup>2</sup>:n depotlaastari sisältää 37,4 mg glyseryylitrinitraattia, jota vapautuu 10 mg 24 tunnissa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Depotlaastari.

Deponit NT on neliönmuotoinen, pyöreäkulmainen depotlaastari, joka koostuu päällyskalvosta, lääkeainetta sisältävästä itsekiinnittyvästä matriksikerroksesta ja suojakalvosta. Lääkeainetta sisältävä matriksikerros on läpinäkymätön ja väritön. Sen päällä on läpikuultava, taipuisa päällyskalvo. Suojakalvossa, joka irrotetaan ennen laastarin asettamista iholle, on S-kirjaimen muotoinen leikkaus irrottamisen helpottamiseksi. 5 mg/24 h -depotlaastarin koko on 9 cm<sup>2</sup> ja 10 mg/24 h -depotlaastarin 18 cm<sup>2</sup>.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

*Angina pectoriksen* estohoito.  
Perifeerisen laskimokanyylin pitäminen auki.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

##### *Angina pectoriksen* estohoito

Nitraattien vaste vaihtelee eri potilailla; hoidossa on käytettävä pienintä tehokasta annosta. Hoito aloitetaan yleensä yhdellä Deponit 5 mg/24 t (0,2 mg/t) depotlaastarilla. Ylläpito­hoidossa annosta voidaan nostaa kahteen Deponit 5 mg/24 t depotlaastariin tai yhteen Deponit 10 mg/24 t depotlaastariin (0,4 mg/t) vuorokaudessa.

##### *Perifeerisen laskimokanyylin* pitäminen auki

5 mg/24 h -depotlaastari puolitetaan. Laastarin puolikas (2,5 mg/24 h) kiinnitetään iholle 0,5–1,0 cm proksimaalisesti punktiokohdasta pitkittäin laskimon suuntaisesti tai muutoin kanyylin läheisyyteen. Laastari vaihdetaan uuteen 24 tunnin välein.

### *Iäkkäät potilaat*

Ei ole tarpeen muuttaa annoksia iäkkäille potilaille.

### *Pediatriset potilaat*

Valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

### Antotapa

Laastari kiinnitetään terveelle, ehjälle, suhteellisen rypyttömälle ja karvattomalle iholle. Ennen laastarin kiinnittämistä ei saa käyttää ihonhoitotuotteita. Samaa kohtaa voi käyttää uudestaan vasta muutaman päivän kuluttua. Laastaria voidaan käyttää kylvyn, suihkun sekä liikunnan aikana. Laastari on poistettava saunomisen ajaksi.

Toleranssin kehittymisen estämiseksi laastaria tulisi pitää iholla vain noin 12–16 tuntia, jotta varmistetaan 8–12 tunnin tauko glyseryyliitrinitraatin käytössä. Tauon ajaksi voidaan harkita muun kuin nitraatteja sisältävän *angina pectoris* -lääkkeen käyttöä.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Glyseryyliitrinitraattilaastaria ei saa käyttää jos potilaalla on:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille orgaanisille nitraateille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- akuutti verenkiertohäiriö (sokki, kollapsi), johon liittyy huomattava hypotensio
- kardiogeeninen sokki (jos riittävää loppudiaastolista painetta ei voida pitää yllä sopivin menetelmin)
- vaikea hypotensio (systolinen verenpaine alle 90 mmHg)
- vaikea hypovolemia
- vaikea anemia
- sydämen vajaatoiminta ahtauman, aorttaläpän tai hüppäläpän ahtauman, hypertrofis-obstruktiivisen kardiomyopatian tai konstriktiivisen perikardiitin vuoksi
- sydämen tamponaatio
- tila, johon liittyy kohonnut kallonsisäinen paine

Glyseryyliitrinitraattihoidon aikana ei saa käyttää fosfodiesterasiin tyypin 5 estäjiä (PDE5) (esim. sildenafiliä, vardenafiliä, tadalafilia), koska nämä voivat tehostaa glyseryyliitrinitraattien verisuonia laajentavia vaikutuksia johtaen vaikeaan hypotensioon (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Glyseryyliitrinitraattia on käytettävä erityisen varoen lääkärin tarkassa valvonnassa, jos potilaalla on:

- matala sydämen täyttöpaine (esim. akuutin sydäninfarktin yhteydessä syntyneessä vasemman kammion vajaatoiminnassa). Systolisen verenpaineen alentamista alle 90 mmHg on vältettävä.
- ortostaattinen häiriö.

Toleranssin ja ristitoleranssin kehittymistä muille nitroyhdisteille on kuvattu. Koska glyseryyliitrinitraattilaastareille kehittyy toleranssi, kielenalaisen glyseryyliitrinitraatin teho rasituksen kestossa voi osittain heikentyä.

Deponit NT -hoitoa ei saa keskeyttää fosfodiesterasi-5-estäjän (esim. sildenafilin, vardenafiliin, tadalafilin) käytön vuoksi, koska *angina pectoris* -kohtauksen riski voi suurentua (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Deponit NT -depotlaastareita ylläpitohoitona käyttäville potilaille on kerrottava, että he eivät saa käyttää fosfodiesterasiin estäjiä (esim. sildenafiliä, vardenafiliä, tadalafilia) sisältäviä valmisteita (ks. kohta 4.3).

### Veren vähähappisuus

Varovaisuus on tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla esiintyy valtimoveren vähähappisuutta vaikean anemian (myös G6PD:n puutteen aiheuttamat muodot) vuoksi, sillä näillä potilailla glyseryyliitrinitraatin biotransformaatio on heikentynyt.

Varovaisuus on tarpeen myös hoidettaessa potilaita, joilla esiintyy keuhkosairauden tai iskeemisen sydämen vajaatoiminnan vuoksi veren vähähappisuutta ja ventilaation/perfuusion epätasapaino.

Potilailla, joilla on *angina pectoris*, sydäninfarkti tai aivoiskemia, on usein myös poikkeamia pienissä ilmasteissa (erityisesti alveolaarinen hypoksia).

Näissä olosuhteissa verisuonet keuhkoissa supistuvat, jotta perfuusio siirtyy alveolaarisen hypoksian alueilta keuhkojen paremmin ventiloituille alueille (Euler-Liljestrandin mekanismi, ks. myös kohta 4.8). Koska glyseryyliitrinitraatti on voimakas vasodilataattori, se voi estää tämän suojaavan verisuonten supistumisen ja täten lisätä perfuusiota huonosti ventiloituille alueille. Tällöin ventilaation/perfuusion epätasapaino huononee edelleen ja valtimoveren hapen osapaine pienenee edelleen.

### Methemoglobinemia

Glyseryyliitrinitraattihoidon jälkeen on ilmoitettu methemoglobinemiaa. Methemoglobinemiaa ei saa hoitaa metyleenisinillä, jos potilaalla on glukoosi-6-fosfaatin puutos tai methemoglobiini-reduktaasin puutos (ks. myös kohta 4.9).

Glyseryyliitrinitraattilaastareita ei ole tarkoitettu akuuttien *angina pectoris* -kohtausten hoitoon.

Glyseryyliitrinitraattilaastarit on poistettava saunomisen ajaksi. Laastarin poistamista ennen magneettikuvausta (MRI) tai sähköistä rytminsiirtoa ei pidetä tarpeellisena, koska laastari ei sisällä alumiinia eikä muita perusmetalleja eikä kiinnitetty laastari siten aiheuta ihon palamisen riskiä.

Laastari on poistettava ennen diatermiahoitoa mahdollisen paikallisen kuumenemisen vuoksi.

Jos potilaalla on äskettäin ollut sydäninfarkti tai akuutti sydämen vajaatoiminta, hoito glyseryyliitrinitraattilaastareilla on toteutettava varoen tarkassa lääketieteellisessä valvonnassa ja/tai hemodynaamisessa tarkkailussa.

Jos potilaalle kehittyy huomattava hypotensio, laastarin poistamista on harkittava osana hypotension hoitoa.

Potilaan rintakipukohtausten ehkäisemiseksi hoitoa ei saa lopettaa äkillisesti. Kuten muillakin nitraattivalmisteilla vaihdettaessa pitkäaikaista hoitoa saaneen potilaan hoito toisentyypiseksi, glyseryyliitrinitraattihoito pitää lopettaa vähitellen ja uusi hoito on aloitettava samanaikaisesti.

Rasitusrintakipukohtauksia voi ilmetä tiheämmin silloin kun laastaria ei käytetä, mikä on huomioitava. Tällaisissa tapauksissa on hyvä käyttää muuta samanaikaista hoitoa rasitusrintakivun ehkäisemiseksi.

Glyseryyliitrinitraattihoito voi pahentaa hypertrofisen kardiomyopatian aiheuttamaa rasitusrintakipua.

Glyseryyliitrinitraatti voi myös nostaa glaukoomaa sairastavien potilaiden silmänpainetta.

Hoidon alussa ilmenevän nitraattipäänsäryn voimakkuutta ja esiintymistiheyttä voidaan vähentää aloittamalla hoito pienin annoksien. Annosta suurennetaan vähitellen halutulle hoitotasolle.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Muut verenpainetta alentavat lääkkeet, kuten beetasalpaajat, kalsiuminestäjät, vasodilataattorit (esim. fosfodiesteriinin estäjä kuten sildenafili), ACE:n estäjät, diureetit, jne., ja/tai alkoholi voivat

samanaikaisesti käytettynä voimistaa Deponit NT:n verenpainetta alentavaa vaikutusta. Neuroleptit ja trisykliset masennuslääkkeet voivat myös vaikuttaa samoin.

Deponit NT:n verenpainetta alentava vaikutus lisääntyy, jos samanaikaisesti käytetään fosfodiesteriiniestäjiä, kuten sildenafiliä, vardenafiiliä tai tadalafilia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Seurauksena voi olla hengenvaarallisia sydän- ja verisuonikomplikaatioita. Siksi Deponit NT -hoitoa saavat potilaat eivät saa käyttää fosfodiesteriiniestäjiä (esim. sildenafiliä, vardenafiiliä tai tadalafilia).

Deponit NT:n samanaikainen käyttö dihydroergotamiinin kanssa voi lisätä dihydroergotamiinin hyötyosuutta. Tämä on erityisen tärkeä huomioida sepelvaltimotautipotilailla, sillä dihydroergotamiini estää Deponit NT:n vaikutuksen ja voi johtaa sepelvaltimoiden supistumiseen.

Tulehduskipulääkkeet (lukuun ottamatta pieniannoksista asetyyliisalisyylihappoa antitromboottina) voivat heikentää glyseryyliitrinitraatin hoitovastetta.

Saproteriini (tetrahydrobiopterini, BH4) on typpioksidisyntetaasin kofaktori. Varovaisuutta suositellaan aina kun saproteriiniä sisältävää lääkevalmistetta käytetään samanaikaisesti kaikkien sellaisten aineiden kanssa, jotka laajentavat verisuonia vaikuttamalla typpioksidin (NO) metaboliaan tai vaikutukseen. Tällaisia aineita ovat mm. perinteiset typpioksidin luovuttajat (esim. glyseryyliitrinitraatti, isosorbididinitraatti, isosorbidi-5-mononitraatti ja muut).

Glyseryyliitrinitraatin samanaikainen käyttö amifostiinin ja asetyyliisalisyylihapon kanssa voi lisätä glyseryyliitrinitraatin verenpainetta alentavia vaikutuksia.

ACE:n estäjät, etenkin SH-ryhmän sisältävä kaptopriili, voivat vähentää nitraattitoleranssin muodostumista.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Hedelmällisyys

Rotilla ja kaniineilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa, joissa käytettiin eri antotapoja, ei ilmennyt mitään paritteluun, hedelmällisyyteen tai yleisiin lisääntymisparametreihin liittyviä vaikutuksia.

Tietoja glyseryyliitrinitraatin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

### Raskaus

Rotilla ja kaniineilla tehdyissä kehitystoksisuustutkimuksissa, joissa käytettiin eri antotapoja, ei ilmennyt mitään alkioihin, sikiöihin tai nuoriin eläimiin kohdistuvia vaikutuksia edes emolle toksisilla annoksilla.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa, joissa käytettiin paikallisesti annettavaa glyseryyliitrinitraattivoidetta rotille enintään annoksina 80 mg/kg/vrk ja kaniineille enintään annoksina 240 mg/kg/vrk, ei ilmennyt glyseryyliitrinitraatista aiheutuvia haitallisia vaikutuksia sikiöön. Raskaana olevilla naisilla ei ole kuitenkaan tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia.

Koska eläimillä tehdyt tutkimukset eivät aina ennusta vastetta ihmisellä, glyseryyliitrinitraattia saa käyttää raskauden aikana vain, jos se on selvästi välttämätöntä ja vain lääkärin ohjauksessa ja jatkuvassa valvonnassa. Varovaisuus on erityisen tärkeää raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana.

### Imetys

Saatavilla olevat tiedot ovat puutteellisia eivätkä ole vakuuttavia, jotta voitaisiin arvioida lääkkeen imetyksen aikaisesta käytöstä lapselle aiheutuva vaara. Saatavilla olevien tietojen mukaan nitraatit erittyvät rintamaitoon ja voivat aiheuttaa methemoglobiniemiaa pikkulapsille. Ihmisen rintamaitoon

erittyvän nitroglyseriinin määrää ei ole selvitetty. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Deponit NT -hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Glyseryyliitrinitraatti, etenkin hoidon alussa tai annosta muutettaessa, voi heikentää reaktiokykyä tai aiheuttaa harvoin ortostaattista hypotensiota ja huimausta (sekä poikkeustapauksissa pyörtymistä yliannostuksen jälkeen). Jos potilas kokee näitä oireita, hänen tulee pidättäytyä ajamisesta ja koneiden käytöstä.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Glyseryyliitrinitraatin käytön aikana havaitut haittavaikutukset:

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b> (≥ 1/10)	<b>Yleinen</b> (≥ 1/100, < 1/10)	<b>Melko harvinainen</b> (≥ 1/1 000, < 1/100)	<b>Harvinainen</b> (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	<b>Hyvin harvinainen</b> (< 1/10 000)	<b>Tuntematon</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Veri ja imukudos				methemoglobinemia		
Psyykkiset häiriöt		sekavuus				
Hermosto	päänsärky	heitehuimaus (myös posturaalinen), uneliaisuus		pyörtyminen		
Sydän		takykardia	angina pectoris -oireiden lisääntyminen	bradykardia, korjautuva AV-katkos		sydämen-tykytys
Verisuonisto		ortostaattinen hypotensio	verenkierron heikentyminen (joskus tähän liittyy bradyarytmiaa ja pyörtymistä)	punastuminen		hypotensio
Ruoansulatus-elimistö	pahoinvointi, oksentelu				närästys	
Iho ja ihonalainen kudos			allergiset ihoreaktiot (esim. laajalle levinnyt ihottuma), allerginen kosketus-ihottuma			eksfoliatiivinen dermatiitti, yleistynyt ihottuma
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		astenia	kutina, antopaikan kutina, polttelu,			

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b> (≥ 1/10)	<b>Yleinen</b> (≥ 1/100, < 1/10)	<b>Melko harvinainen</b> (≥ 1/1 000, < 1/100)	<b>Harvinainen</b> (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	<b>Hyvin harvinainen</b> (< 1/10 000)	<b>Tuntematon</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
			eryteema, äräytys			
Tutkimukset						sydämen sykkeen nopeutuminen

Orgaanisten nitraattien käytön yhteydessä on raportoitu vakavia epänormaalin matalaan verenpaineeseen liittyviä vasteita, kuten pahoinvointia, oksentelua, levottomuutta, kalpeutta ja liiallista hikoilua.

Glyseryylnitratihoidon aikana voi esiintyä ohimenevää hypoksemiaa, koska verenvirtauksessa voi tapahtua suhteellista uudelleenjakautumista niillä alueilla, joissa keuhkorakkulatuuletus on heikentynyt. Tämä voi etenkin sepelvaltimotautipotilailla johtaa sydänlihaksen hypoksiaan.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

## 4.9 Yliannostus

#### Eläimistä saatu kokemus

Rotilla havaittiin huomattavaa kuolleisuutta (LD<sub>50</sub>) laskimonsisäisellä kerta-annoksella 23,2 mg/kg ja hiirillä laskimonsisäisellä kerta-annoksella 10,6 mg/kg.

Rotilla havaittiin huomattavaa kuolleisuutta (LD<sub>50</sub>) ihon alle annetulla kerta-annoksella 94 mg/kg ja hiirillä ihon alle annetulla kerta-annoksella 110 mg/kg.

#### Kokemus ihmisellä

##### *Oireet*

- verenpaineen lasku ≤ 90 mmHg
- kalpeus
- hikoilu
- heikko pulssi
- refleksitakykardia
- kollapsi
- pyörtyminen
- posturaalinen huimaus
- päänsärky
- astenia
- heitehuimaus
- pahoinvointi

- oksentelu
- ripuli

Methemoglobinemiaa on myös raportoitu muita orgaanisia nitraatteja saavilla potilailla vahingossa otetun yliannostuksen jälkeen. Glyseryylitrinitraatin biotransformaation aikana vapautuu nitriitti-ioneja, jotka voivat aiheuttaa methemoglobinemiaa ja syanoosia. Näitä seuraa takypnea, ahdistuneisuus, tajunnan menetys ja sydänpysähdys. Ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että glyseryylitrinitraatin yliannostus aiheuttaa tämän haittareaktion.

Hyvin suuria annoksia käytettäessä kallonsisäinen paine voi kohota. Tämä voi aiheuttaa aivoihin liittyviä oireita.

Ihon läpi tapahtuvalla annostelulla glyseryylitrinitraatin yliannostus on epätodennäköinen.

#### *Yleiset hoitotoimenpiteet*

- Lopeta lääkkeen anto (poista laastari)
- Yleiset toimenpiteet, jos potilaalle ilmaantuu nitraatin käyttöön liittyvää hypotensiota tai tuupertumista
  - potilas on asetettava makuuasentoon pää alas ja jalat kohotettuina tai tarvittaessa laitetaan potilaan jalkoihin tukisiteet
  - lisähapen anto
  - plasmatilavuuden lisääminen (nestehoito laskimoon)
  - spesifinen sokin hoito (potilas lähetettävä tehohoitoyksikköön).

#### *Erityiset hoitotoimenpiteet*

- verenpaineen nostaminen, jos verenpaine on hyvin matala
- lisälääkitys vasokonstriktorilla, esim. noradrenaliinihydrokloridilla
- methemoglobinemian hoito
  - valitun methemoglobiinia pelkistävän aineen käyttö (C-vitamiini, metyleenisini tai toluidiinisini)
  - hapen anto (jos tarpeen)
  - tekohengityksen aloittaminen
  - hemodialyysi (jos tarpeen)

Methemoglobinemiaa ei saa hoitaa metyleenisinillä, jos potilaalla on glukoosi-6-fosfaatin puutos tai methemoglobiini-reduktaasin puutos (ks. myös kohta 4.4). Silloin kun tämä hoito on vasta-aiheinen tai tehoton, suositellaan verenvaihtoa ja/tai punasolutiivistesiirtoa.

- elvytystoimenpiteet.

Jos potilaalle ilmaantuu hengitys- tai sydänpysähdykseen viittaavia merkkejä, aloita elvytystoimenpiteet välittömästi.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Orgaaniset nitraatit, ATC-koodi: C01DA02.

Nitraatit lisäävät typpioksidin määrää verisuonten seinämässä ja stimuloivat sitä kautta guanylaattisyklaasientsyymiä aiheuttaen verisuonen seinämän sileiden lihassolujen relaksaation. Vaikutus on voimistunut niillä verisuoniston alueilla, joilla verisuonten seinämän oma typpioksidituotanto on vähentynyt. Nitraattien edullinen vaikutus *angina pectoris*-kipuun perustuu niiden sydämen hapentarvetta pienentävään vaikutukseen. Pääasiallinen vaikutusmekanismi on kapasitanssisuonten dilataatio, jonka seurauksena laskimopaluu vähenee. Vasodilatoiva vaikutus kohdistuu myös valtimoihin, mikä aiheuttaa sepelvaltimoiden laajentumista sekä perifeerisen vastuksen vähenemistä. Nitraateilla on myös trombosyyttiaggregaatiota estävää vaikutusta.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Glyseryyliitrinitraatin (GTN) transdermaalaisella annolla vältetään voimakas ensikierron metabolia maksassa, joten hyötyosuus on n. 75 %.

Nitraattien farmakokinetiikka vaihtelee yksilöllisesti. Huippupitoisuus, n. 326 pg/ml, saavutetaan keskimäärin 8 tunnissa 10 mg/24 h -depotlaastarin kiinnittämisen jälkeen.

GTN:n puoliintumisaika on 2–4 minuuttia. GTN sitoutuu plasman proteiineihin n. 60-prosenttisesti. GTN metaboloituu etupäässä maksassa, mutta myös mm. punasoluissa, glyserolidinitraateiksi, joilla on kanta-aineeseen verrattuna vain vähäinen vasodilatoiva vaikutus. Dinitraatit metaboloituvat edelleen inaktiivisiksi mononitraateiksi, glyseroliksi ja lopulta hiilidioksidiksi.

Deponit NT sopii myös iäkkäille sekä munuaisten ja maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

### Akuutti toksisuus

RTECSin\* mukaan glyseryyliitrinitraatin LD<sub>50</sub>-arvot kerta-annoksen jälkeen ovat seuraavat:

<u>Eläinlaji</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>LD<sub>50</sub> (mg/kg)</u>
Hiiri	i.v.	10,6
Rotta	i.v.	23,2
Kaniini	i.v.	45
Koira	i.v.	19
Hiiri	s.c.	110,0
Rotta	s.c.	94,0

\*Registry of Toxic Effects of Chemical Substances

### Toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus

13 viikon toksisuustutkimuksissa seuraavilla eläinlajeilla ei ilmennyt toksisia vaikutuksia annettaessa erilaisia annoksia suun kautta:

Hiiri	enintään 561 mg/kg/vrk
Rotta	enintään 230 mg/kg/vrk
Koira	enintään 5 mg/kg/vrk

Koirilla, joille annettiin suun kautta 1, 5 ja 25 mg/kg 12 kuukauden ajan, esiintyi ajoittain methemoglobinemiaa, jota nähdään yleisesti orgaanisia nitraatteja käytettäessä. Mitään toksisia vaikutuksia ei ilmennyt kahden viikon laskimonsisäisessä annossa, jossa vuorokausiannos rotille oli 5 mg/kg ja koirille 3 mg/kg. Rottaryhmässä, jonka vuorokausiannos oli 10 mg/kg, ilmeni kaksi selittämätöntä kuolemaa.

26 viikon tutkimuksessa, jossa uroskaniinien iholle annosteltiin päivittäin 10-prosenttista glyseryyliitrinitraattia, ei havaittu mitään toksisia vaikutuksia, kun annos iholle oli 15 mg/kg/vrk ja systeemisesti 60 mg/kg/vrk.

### Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Rotilla ja kaniineilla tehtiin lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevia tutkimuksia käyttäen eri antoreittejä (laskimonsisäinen, intraperitoneaalinen, transdermaalinen). Näissä tutkimuksissa, jotka käsittivät hedelmällisyyttä, lisääntymiskykyä, sikiötoksisuutta sekä peri- ja postnataalista kehitystä koskevia kokeita, ei ilmennyt mitään vaikutuksia alkioihin, sikiöihin eikä nuoriin eläimiin edes emolle toksisilla annoksilla (5–20 mg/kg). Erityisesti glyseryyliitrinitraatin teratogeenisistä ominaisuuksista ei ilmennyt merkkejä.



Teratologiatutkimuksissa, joissa glyseryyliitrinitraattivoideita annosteltiin paikallisesti enintään annoksina 80 mg/kg/vrk rotille ja 240 mg/kg/vrk kaniineille, ei ilmennyt toksisia vaikutuksia emoilta eikä sikiöille millään testatuista annoksista. Glyseryyliitrinitraattia sisältävillä laastareilla ei ole tehty teratologisia eläintutkimuksia.

#### Mutageenisuus

Glyseryyliitrinitraatin mutageenisia vaikutuksia ei ole laajasti tutkittu. *S. typhimurium*-geenimutaatiotestin (Amesin testin) tulos oli negatiivinen.

#### Karsinogeenisuus

Glyseryyliitrinitraatilla ei ole tehty tämän hetkistä huipputasoa edustavia karsinogeenisuustutkimuksia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Päällyskalvo: biaksiaalisesti orientoitu polypropeeni (BOPP)-kalvo.  
Itsekiinnittyvä matriksikerros: akrylaatti-vinyylisetaatti-kopolymeeri.  
Suojakalvo: silikonilla päällystetty HDPE.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

4 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Depotlaastarit on yksittäispakattu ilmatiiviisiin pusseihin.

#### Pakkauskoot:

30 ja 100 depotlaastaria.  
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

#### *Depotlaastarin kiinnityskohta*

Depotlaastari on tehokas, kunhan sitä ei kiinnitetä kohtaan, jossa iho on hyvin paksu (esim. jalkaan) ja jossa verenkierto on huono. Ihoärsytyksen välttämiseksi depotlaastari on kiinnitettävä joka päivä eri ihoalueelle. Samaa kiinnityskohtaa voi käyttää uudestaan aikaisintaan 2–3 päivän kuluttua. Depotlaastarin suositeltavin kiinnityspaikka on rintakehän etu- tai sivuosa. Näihin kohtiin on helppo yltää ja nämä alueet ovat suhteellisen liikkumattomia. Depotlaastari voidaan kuitenkin kiinnittää myös olkavarteen, reiteen, vatsaan tai olkapäähän.

#### *Kiinnityskohdan iho*

Kiinnityskohdan ihon on oltava terve, ehjä, suhteellisen rypytön ja karvaton.

- Depotlaastaria ei saa kiinnittää vaurioituneelle tai sairaalle iholle.
- Depotlaastari kiinnittyy paremmin, jos se kiinnitetään ihoalueelle, joka ei ole alttiina

voimakkailla repivillä liikkeillä potilaan liikkua.

- Depotlaastaria ei saa kiinnittää hyvin karvaiselle ihoalueelle. Karvojen ajamista partakoneella tai leikkaamista saksilla ei suositella, koska karvat voivat kasvaessaan irrottaa laastarin iholta.

Kiinnityskohta on puhdistettava ja kuivattava ennen depotlaastarin kiinnittämistä.

- Iho on pestävä normaalisti saippualla ennen depotlaastarin kiinnittämistä. Ihoaluetta ei tarvitse pestä voimakkailla puhdistusaineilla, kuten alkoholilla.
- Depotlaastaria ei saa kiinnittää suihkun tai kylvyn jälkeen ennen kuin vartalo on jäähtynyt normaaliin lämpötilaan ja iho on kuiva. Jos depotlaastari on kiinnitettyä jo ennen kuin potilas menee suihkuun/kylpyyn tai uimaan, se pysyy yleensä hyvin iholle kiinnittyneenä ja toimii normaalisti. Potilaan ei varmuuden vuoksi pitäisi kuitenkaan olla vedessä liian kauan.

Ennen depotlaastarin kiinnittämistä ei saa käyttää ihonhoitotuotteita.

- Depotlaastarin aiotussa kiinnityskohdassa ei saa käyttää kosmeettisia valmisteita tai hygieniatuotteita, jotka sisältävät mm. öljyä, voiteita tai kosteusemulsioita, koska depotlaastari ei kiinnity hyvin rasvaiselle iholle. Huomaamaton luontainen ihoa suojaava rasvakerros ei vaikuta depotlaastarin kiinnittymiseen.

### *Depotlaastarin kiinnittäminen*

Jokainen depotlaastari on pakattu yksittäin pussiin. Ota laastari pussista vasta juuri ennen sen kiinnittämistä. Tiiviisti suljettu pussi on helppo repäistä auki pussin reunassa olevasta viillosta.

Ota depotlaastari pussista. Pidä depotlaastaria molemmin käsin kiinni siten, että suojakalvo on ylöspäin. Taivuta depotlaastarin toista puolta alaspäin, jotta laastarin keskellä oleva S-kirjaimen muotoinen leikkausviiva aukeaa.

Irrota suojakalvon toinen puoli. Älä koske itsekiinnittyvään pintaan.

Kiinnitä depotlaastari tätä varten valmistellulle ihoalueelle ja poista suojakalvon toinen puoli.

Paina depotlaastaria tasaisesti kädellä kiinni ihoon, jotta depotlaastarin koko itsekiinnittyvän pinnan kiinnittyminen tiukasti ihoon varmistuu.

Taita käytetty laastari kahtia itsekiinnittyvät pinnat vastakkain ja hävitä siten, etteivät ne joudu lasten käsiin.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

MACURE PHARMA ApS  
Hejrevej 39  
2400 Kööpenhamina  
Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

5 mg/24 h depotlaastari: 11820  
10 mg/24 h depotlaastari: 11821

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6.11.1995  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 6.6.2005

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.05.2014