

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nitro 5 mg/24 t depotlaastari

Nitro 10 mg/24 t depotlaastari

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 depotlaastari sisältää 250 tai 500 mg glyseryyliitrinitraatti-laktoosimonohydraattihierrettä, joka vastaa 25 tai 50 mg glyseryyliitrinitraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotlaastari. Päälyskalvo ihonvärinen; merkintä CG DOD (Nitro 5 mg/24 t depotlaastari) ja CG DPD (Nitro 10 mg/24 t depotlaastari); lääkesäiliön sisältö valkoinen, pastamainen; liima-ainekerros väritön; suojakalvo valkoinen. Laastarin kokonaispituus 4,9 cm, leveys 3,2 cm (Nitro 5 mg/24 t depotlaastari) ja laastarin kokonaispituus 8,9 cm, leveys 3,2 cm (Nitro 10 mg/24 t depotlaastari).

Nitro-depotlaastarit ovat terveelle iholle kiinnitettäväksi tarkoitettuja lääkelastareita, joista vapautuu glyseryyliitrinitraattia ihon läpi (transdermaalisesti) vakionopeudella/cm. Annoksen suuruus riippuu siten pelkästään laastarin pinta-alasta.

Laastarin osat ovat: 1. ihonvärinen päälyskalvo, 2. glyseryyliitrinitraatti-apuaineseoksen sisältävä lääkesäiliö, 3. puoliläpäisevä polymeerikalvo (vapautumiskalvo), 4. silikonipohjainen liima-ainekerros ja 5. suojakalvo, joka poistetaan ennen laastarin kiinnittämistä iholle.

Jos ihon läpäisevyys on normaalia suurempi, laastarin vapautumiskalvo rajoittaa lääkeaineen vapautumista. Vaikuttava aine imeytyy ihon läpi suoraan verenkiertoon suhteellisen tasaisina pitoisuuksina koko sen ajan, jonka laastari on annosteluohjeen mukaisesti kiinnitettynä iholle.

Lääkesäiliössä oleva ylimääräinen glyseryyliitrinitraatti toimii varastona imeytymisgradientin aikaansaamiseksi, eikä vapaudu normaalikäytössä. Iholle kiinnitetyistä laastarista esimerkiksi vapautuu 12 tunnin kuluessa 10 % sen alun perin sisältämästä glyseryyliitrinitraattimäärästä.

Nitro 5 mg/24 t depotlaastarin tekniset ominaisuudet:

Laastarista vapautuu glyseryyliitrinitraattia	5 mg/24 t
Keskimääräinen vapautumisnopeus	20-25 µg/cm ² /t
Glyseryyliitrinitraatin määrä laastarissa	25 mg
Laastarin pinta-ala	10 cm ²

Nitro 10 mg/24 t depotlaastarin tekniset ominaisuudet:

Laastarista vapautuu glyseryyliitrinitraattia	10 mg/24 t
Keskimääräinen vapautumisnopeus	20-25 µg/cm ² /t
Glyseryyliitrinitraatin määrä laastarissa	50 mg
Laastarin pinta-ala	20 cm ²

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Angina pectoris -kohtausten ehkäiseminen joko yksin tai yhdistettynä muihin iskeemisen sydänsairauden lääkkeisiin, esim. beetasalpajaan ja/tai kalsiuminestäjään.

4.2 Annostus ja antotapa

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

Iäkkäät potilaat

Nitro-depotlaastareiden käytöstä iäkkäille potilaille ei ole erityisiä tietoja; annostussuositusten muuttaminen iäkkäille potilaille ei näyttäisi kuitenkaan olevan tarpeen.

Lapset

Nitro-depotlaastareiden vaikutuksista lapsille ei tiedetä riittävästi, mistä syystä niitä ei suositella lapsille.

Paikallisen ärsytyksen estämiseksi laastari on kiinnitettävä aina eri paikkaan iholla.

Laastaria ei saa puolittaa tai leikata käyttöön vain osaa laastarista.

Pitkävaikutteisia nitraatteja käytettäessä, transdermaaliset muodot mukaan lukien, voi yhtäjaksoisessa hoidossa ilmetä toleranssia ja tehon heikkenemistä. Toleranssin estämiseksi suositellaan 8-12 tunnin nitraatitonta jaksoa joka vuorokaudessa, tavallisesti yöaikaan. Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että useimmille potilaille tauotettu hoito on tehokkaampaa kuin jatkuva hoito. Jatkuva Nitro-depotlaastari -hoito voi sopia potilaille, joilta kliininen vaste voidaan arvioida luotettavasti pitkäaikaishoidossa.

Nitro 5 mg/24 t tai Nitro 10 mg/24 t depotlaastaria ei ole tarkoitettu akuuttien *angina pectoris* -kohtausten lievittämiseen, mihin tarkoitukseen on käytettävä nopeavaikutteisia nitraatteja.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys glyseryyli­trinitraatille, sille sukua oleville orgaanisille nitraateille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- hypovolemia
- akuutti verenkiertohäiriö, johon liittyy merkittävä hypotensio (shokki, systolinen verenpaine < 90 mmHg)
- Vakava hypotensio (systolinen verenpaine < 90 mmHg)
- tilat, joihin liittyy kohonnut kallonsisäinen paine (esimerkiksi päähän kohdistuneeseen vammaan tai aivoverenvuotoon liittyen)
- sydämen tamponaatio
- sydämen ahtaumasta johtuva sydänlihaksen vajaatoiminta (esim. aortta- tai mitraalistennoosi tai konstriktiivinen perikardiitti)
- Samanaikainen käyttö fosfodiester­aasi tyyppi 5:n (PDE5) -estäjien, kuten sildenafilin, tadalafilin tai vardenafii­lin kanssa on kontraindisoitua, koska PDE5 -estäjät voivat voimistaa glyseryyli­trinitraatin vasodilatoivaa vaikutusta ja aiheuttaa vakavan hypotension.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varo­toimet

Nitro-depotlaastareiden pitkäaikaishoidon äkillistä keskeyttämistä tulee välttää ja on järjestettävä

ylimenohoito siirryttäessä muuhun lääkitykseen.

Laastari sisältää alumiiniklavin. Sen vuoksi laastari on poistettava ennen magneetti- tai sähkökenttien asettamista keholle kuten esim. magneettikuvauksen, sähköisen rytminsiirron tai diatermiahoidon aikana.

Jos potilas on juuri sairastanut sydäninfarktin tai hänellä on ilmennyt akuutti sydämen vajaatoiminta, Nitro-depotlaastareita on käytettävä varovasti tarkan valvonnan ja/tai hemodynaamisen kontrollin alaisena.

Hoidettaessa potilasta, jolle kehittyy merkittävä hypotensio, laastari on syytä poistaa.

Varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on vaikeasta anemiasta johtuva hypoksemia (mukaan lukien G6PD puutoksesta aiheutuva), koska heillä glyseryylitrinitraatin metabolia on heikentynyt (ks. 5.2). Samoin varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on keuhkosairaudesta tai iskeemisestä sydämen toiminnanvajauksesta johtuva hypoksemia ja ventilaation / perfuusion epätasapaino. *Angina pectorista*, sydäninfarktia tai aivoiskemiaa sairastavilla potilailla on usein muutoksia pienissä ilmateissä, jolloin ilmenee erityisesti alveolaarista hypoksiaa. Potilailla, jotka kärsivät alveolaarisesta hypoventilaatiosta keuhkoperfuusio siirtyy vasokonstriktion seurauksena alueilta, joilla esiintyy alveolaarista hypoksiaa keuhkojen paremmin tuulettuville alueille (Euler-Liljestrandin mekanismi). Glyseryylitrinitraatti voi vasodilataattorina estää tämän suojaavan vasokonstriktion ja näin lisätä perfuusiota keuhkojen huonosti tuulettuilla alueilla, pahentaen ventilaatio/perfuusio -epätasapainoa ja edelleen vähentäen valtimoiden happiosapainetta.

Varovaisuutta on noudatettava myös hoidettaessa potilaita, joilla on hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia tai *cor pulmonale*.

Hypertrofinen kardiomyopatia

Nitraattihoito voi pahentaa hypertrofisesta kardiomyopatiasta johtuvaa rintakipua.

Rintakipukohtausten lisääntyminen

Rintakipukohtausten lisääntymisen mahdollisuus tulee ottaa huomioon laastarittomien jaksojen aikana tauotetussa hoidossa. Näissä tapauksissa muun samanaikaisen *angina pectoris* -lääkityksen käyttö on suotavaa.

Toleranssi sublinguaaliselle glyseryylitrinitraatille

Jos glyseryylitrinitraatti-laastarille kehittyy toleranssia, voi myös sublinguaalisen glyseryylitrinitraatin vaikutus rasiituksen sietokykyyn heiketä (ks. 5.1).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteiskäyttö muiden vasodilatoivien aineiden, kuten kalsiuminestäjien, ACE:n estäjien, beetasalpaajien, diureettien, muiden antihypertensiivisten lääkkeiden, rauhoittavien lääkkeiden, antipsykoottien ja trisyklisten antidepressanttien kanssa voi lisätä Nitro-depotlaastareiden hypotensiivista vaikutusta.

Yhteiskäyttö alkoholin kanssa voi aiheuttaa voimakkaan hypotension ja pyörtymisen.

Glyseryylitrinitraatti voi lisätä dihydroergotamiinin hyötyosuutta. Erityistä huomiota tähän on kiinnitettävä hoidettaessa sepevaltimotautipotilaita, koska dihydroergotamiinilla on glyseryylitrinitraattiin nähden antagonistinen vaikutus, joka voi aiheuttaa sepevaltimon vasokonstriktion.

Tulehduskipulääkkeet (asetyyilisalisyylihappoa lukuun ottamatta) saattavat joissakin tapauksissa heikentää Nitro-depotlaastareiden terapeuttista vastetta. Samanaikainen käyttö amifostiinin tai

asetyyylisalisyylihapon kanssa voi voimistaa glyseryyliitrinitraatin verenpainetta laskevaa vaikutusta.

Fosfodiesteriini tyypin 5:n -estäjät, kuten sildenafili, tadalafili ja vardenafiili lisäävät glyseryyliitrinitraatin hypotensiivistä vaikutusta (ks. 4.3).

ACE:n estäjät, nimenomaan SH-ryhmän sisältävät, kuten kaptopriili, voivat vähentää nitraattitoleranssin muodostumista.

Saproteriini sisältää vaikuttavana aineena tetrahydrobiopteriniä (BH4), joka on typpioksidisyntetaasin kofaktori. On suositeltavaa noudattaa varovaisuutta käytettäessä saproteriiniä sisältäviä lääkkeitä samanaikaisesti typpioksidin (NO) metaboliaan tai toimintaan vaikuttavien vasodilatoivien valmisteiden kanssa. Näihin kuuluvat klassiset NO:n luovuttajat, esimerkiksi glyseryyliitrinitraatti (GTN), isosorbididinitraatti (ISDN), isosorbidimononitraatti sekä muut vastaavat valmisteet.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus ja imetys

Nitro-depotlaastareiden käytössä on noudatettava varovaisuutta raskauden, etenkin sen kolmen ensimmäisen kuukauden aikana. Tiedot nitraattien vaikutuksista raskauden aikana ja niiden kulkeutumisesta äidinmaitoon ovat puutteellisia eikä nitraattien mahdollisia haitallisia vaikutuksia imeväiseen voida sulkea pois. Imetyksen aikana on punnittava imetyksen hyödyt lapselle ja lääkityksen hyödyt äidille ja päätettävä, lopetetaanko imetys vai keskeytetäänkö lääkitys tai pidättäydytäänkö siitä.

Hedelmällisyys

Nitraattien vaikutuksia ihmisten fertiilitettiin ei ole tutkittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Nitro-depotlaastareiden käyttö voi erityisesti hoidon alussa tai annosmuutosten yhteydessä heikentää potilaan reaktiokykyä tai aiheuttaa ortostaattista hypotensiota ja huimausta (sekä poikkeuksellisesti pyörtymistä yliannostuksen yhteydessä), mikä on huomioitava autolla ajettaessa tai koneita käytettäessä. Hyvän hoitotasapainon vallitessa nitraattien ei tiedetä heikentävän suorituskykyä liikenteessä tai tarkkuutta vaativassa työssä.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$ ja $<1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1000$ ja $<1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\,000$ ja $<1/1000$)

Hyvin harvinainen ($<1/10\,000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
Psyykkiset häiriöt				Levottomuus		
Hermosto		Päänsärky			Huimaus, pyörtyminen	
Silmät				Näköhäiriöt		
Sydän				Takykardia, bradykardia		Sydämen-tykytys
Verisuonisto				Hypotensio		

				(varsinkin ortostaattinen), kasvojen punoitus		
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu					
Iho ja ihonalainen kudosis			Kosketusihottuma	Urtikaria		Yleistynyt ihottuma
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Eryteema, kutina, polttava tunne, ärsytys	Heikkouden tunne		
Tutkimukset				Sydämen sykkeen nousu		

Yksittäistapauksina on raportoitu asystole, totaaliblokki, angioneuroottinen edeema ja yliherkkyysoireet.

Kuten muut nitraatti-valmisteet, glyseryyliitrinitraatti aiheuttaa usein vasodilataatiosta johtuvaa päänsärkyä annosriippuvaisesti. Tämä yleensä häviää muutaman päivän kuluessa hoidon jatkuessa. Jos päänsärky jatkuu tauotetussa hoidossa, sitä voi hoitaa tavanomaisilla särkylääkkeillä. Jos särky on ongelmallista, glyseryyliitrinitraatin annosta on pienennettävä tai sen anto keskeytettävä.

Mahdollinen ihon punoitus häviää yleensä muutaman tunnin kuluessa laastarin poistamisesta. Laastaria vaihdettaessa uusi laastari on kiinnitettävä eri paikkaan iholla paikallisen ärsytyksen estämiseksi.

Vähäinen sykkeen nousu voidaan tarvittaessa välttää yhdistämällä hoitoon beetasalpaaja.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyötyhaitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Suuret glyseryyliitrinitraattiannokset saattavat aiheuttaa vaikean hypotension, reflektorisen takykardian, päänsärlyn tai kollapsin ja pyörtymisen. Methemoglobinemiaa on myös raportoitu glyseryyliitrinitraatin vahingossa tapahtuneen yliannostelun seurauksena. Nitro-depotlaastareiden vapautumiskalvo vähentää yliannostelun todennäköisyyttä.

Nitro-depotlaastarin vaikutus voidaan keskeyttää nopeasti poistamalla laastari. Mahdollista hypotensiota tai kollapsin oireita voidaan hoitaa asettamalla potilas makuulle jalat kohotettuina. Methemoglobinemia hoidetaan hapettamalla potilasta ja annostelemalla metyleenisinistä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Glyseryyliitrinitraatti vapauttaa typpioksidia (NO), joka lisää sileätä lihasta relaksoivan syklisen GMP:n pitoisuutta. Verenkierroelimissä glyseryyliitrinitraatti vaikuttaa pääasiallisesti systeemisiin laskimoihin, mutta myös jonkin verran suuriin sepelvaltimoihin.

Angina pectoriksen hoidossa glyseryyliitrinitraatin vaikutusmekanismi perustuu etupäässä laskimoiden kapasiteetin lisäämiseen (veren kerääntyminen laskimoihin), jonka seurauksena sydämeen palaava verimäärä vähenee. Tästä johtuen vasemman kammion loppudistolinainen paine (preload) ja täyttövolyymi pienenevät, ja sydämen hapentarve levossa ja erityisesti rasituksen aikana vähenee, mikä parantaa *angina pectoris* -potilaiden rasituksensietokykyä.

Sepelvaltimokierrossa glyseryyliitrinitraatti laajentaa sekä seinämän ulkopuolisia konduktanssi- että pieniä resistanssisuonia. Lääke näyttää saavan aikaan sepelvaltimoiden verenvirtauksen uudelleenjakaantumisen iskeemisille subendokardiumin alueille laajentamalla selektiivisesti suuria epikardiaalisia suonia ja voivan myös laajentaa eksentrisiä ateroskleroottisia ahtaumia. Lisäksi glyseryyliitrinitraatti relaksoi sekä spontaaneja että ergonoviinilla aiheutettuja verisuonispasmeja.

Glyseryyliitrinitraatti laajentaa verenkierron valtimoita annosriippuvaisesti, minkä seurauksena systeeminen verisuonivastus (afterload) ja vasemman kammion systolinen seinämän jännitys pienenevät, jolloin sydämen hapenkulutus laskee.

Vaikka useimpien pitkäaikaisesti käytettävien lääkkeiden annostelu suunnitellaan siten, että lääkeainepitoisuudet plasmassa ovat jatkuvasti suurempia kuin vaikutuksen aikaansaamiseksi tarvittava pienin pitoisuus, tämä menettely ei todennäköisesti sovi orgaanisille nitraateille. Useissa tutkimuksissa on ensimmäisen päivän aikana todettu toleranssin kehittymistä (eli tehon heikkeneminen rasituksen sietokykyä mitattaessa). Kuten farmakologisista perusteista voidaan odottaa, toleranssi ilmenee myös suurilla, jopa yli 4 mg/h annoksilla. Kuitenkin eräissä hyvin kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa jatkuva laastarin käyttö ei ole vähentänyt rasituksen sietokykyä.

Orgaanisten nitraattien teho palautuu 8-12 tunnin nitraatittoman jakson jälkeen: lyhyempien jaksosten riittävyttä ei ole täysin selvitetty. Tauotetusti käytetyn Nitro-depotlaastarin on todettu lisäävän rasituksen sietokykyä 8-12 tunnin ajaksi annoksilla 0,4-0,8 mg/t (10-20 mg/24 h).

Kontrolloidut kliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että tauotettu nitraattien käyttö vähentää rasituksen sietokykyä nitraattivapaan jakson loppupuolella. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta (ks. 4.4).

5.2 Farmakokineetiikka

Nitro-depotlaastarin kiinnittämisen jälkeen saavutetaan kahdessa tunnissa tasainen plasman glyseryyliitrinitraattipitoisuus, joka pysyy samalla tasolla koko sen ajan, minkä laastari on annosteluohjeen mukaisesti iholle kiinnitettynä. Pitoisuus riippuu lineaarisesti laastarin pinta-alasta. Pitoisuudet ovat olleet samoja huolimatta siitä, onko laastari kiinnitetty olkavarteeseen, lantiolle tai rintakehälle. Laastarin irrottamisen jälkeen glyseryyliitrinitraattipitoisuus plasmassa laskee jyrkästi. Glyseryyliitrinitraatti ei kerääntyy elimistöön Nitro-depotlaastareiden jatkuvassa käytössä.

Glyseryyliitrinitraatti metaboloituu nopeasti maksassa glutationista riippuvaisen orgaanisen nitraattireduktaasin vaikutuksesta. Lisäksi ihmisen punasoluilla tehty *in vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet glyseryyliitrinitraatin biotransformaatiota tapahtuvan punasoluissa tioliriippuvaisen entsyymaattisen prosessin ja pelkistyneen hemoglobiinin kanssa tapahtuvan yhteisvaikutuksen kautta. Ihmisen punasolujen sisältämän pelkistyneen hemoglobiinin määrällä näyttää olevan tärkeä osa niiden

metabolisessa aktiivisuudessa, ja tästä syystä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa anemiasairastavia potilaita (ks. 4.4).

Eläintutkimuksissa on todettu maksan ulkopuolisen verisuonikudoksen (reisilaskimot, alaonttolaskimo, aortta) myös olevan tärkeä tekijä glyseryyliitrinitraatin metaboloitumisessa. Tämä havainto on yhtäpitävä nitraateilla todetun suuren systeemisen puhdistuman kanssa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Glyseryyliitrinitraatti ei ole ollut mutageeninen koirien ja rottien soluilla tehdyissä testeissä.

Kahden vuoden ajan annetut hyvin suuret glyseryyliitrinitraattiannokset (360 - 435 mg/kg/vrk) ovat aiheuttaneet rotille maksakarsinomia ja interstitiaalisia kivessolukasvaimia. Samanpituisessa tutkimuksessa hiirillä, annoksilla 1020 - 1060 mg/kg/vrk, ja rotilla, annoksilla 32 - 38 mg/kg/vrk, ei ole havaittu glyseryyliitrinitraattihoitoon liittyviä kasvaimia.

Glyseryyliitrinitraatti ei ole teratogeeninen rotilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Dimetikoni
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Silikonipohjainen liima-aine

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Nitro 5 mg/24 t ja Nitro 10 mg/24 t depotlaastarit on pakattu paperi-alumiini-muovilaminaatista valmistettuihin yksittäispakkauksiin.

Pakkauskoost: 30, 100 kpl.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Hävittämisohje:

Ei lasten ulottuville eikä näkyville. Käytetyt laastarit taitetaan kokoon ja hävitetään niin, että lapset eivät pääse niihin käsiksi.

Käyttö- ja käsittelyohje:

Laastarikotelo avataan repimällä (ei leikata) merkin kohdalta. Laastari otetaan esiin ja valkoinen suojakalvo poistetaan (laastarikotelo ja suojakalvo kannattaa säästää mahdollista laastarin myöhempää tilapäissäilytystä varten). Laastari kiinnitetään olkavarteen tai rintakehään, terveille, puhtaalle, kuivalle ja karvattomalle iholle. Laastaria painetaan kämmenellä ihoa vasten vähintään 10-20 sekunnin ajan.

Hoito voi olla tauotettua tai jatkuvaa lääkärin ohjeen mukaisesti. Tauotetussa hoidossa pidetään 8-12 tunnin tauko poistamalla laastari esim. nukkumaan mennessä ja kiinnittämällä taas aamulla uusi laastari. Jatkuvassa hoidossa laastari poistetaan 24 tunnin kuluttua ja vaihdetaan heti uuteen.

Uusi laastari kiinnitetään eri kohtaan iholle, esim. rintakehän vastakkaiselle puolelle. Aikaisempaa kiinnityskohtaa voidaan käyttää muutaman päivän kuluttua uudelleen.

Laastaria ei tule kiinnittää punoittavalle tai ärtyneelle iholle. Iholla ei saa olla ihovoidetta tai -rasvaa.

Laastari pysyy yleensä hyvin iholla ja sitä voidaan käyttää kylvyn, suihkun ja liikunnan aikana. Ennen saunaan menoa laastari sen sijaan kannattaa poistaa. Laastari säilytetään saunomisen ajan laastarikotelossa, suojakalvolla peitettynä (näin laastari ei pääse kuivumaan). Saunomisen jälkeen ihon jäähdyttyä laastari kiinnitetään uudelleen paikalleen ja varmistetaan, että laastari kiinnittyy kunnolla iholle. Jos laastarin uudelleen kiinnittäminen ei onnistu, laastarin vaihto kannattaa ajoittaa saunomisen yhteyteen.

Laastaria ei saa puolittaa tai leikata käyttöön vain osaa siitä.

Laastareita ei pidä altistaa suoralle UV-valolle (aurinko, solarium). Tästä syystä laastari kannattaa esim. kesäaikaan ja solariumissa käydessä suojata vaatteella.

Jos laastari irtoaa itsestään, sen voi yrittää kiinnittää uudelleen. Ellei tämä onnistu, laastari vaihdetaan uuteen, joka kiinnitetään eri kohtaan iholle.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Nitro 5 mg/24 t depotlaastari: 9874
Nitro 10 mg/24 t depotlaastari: 9875

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 1.2.1989
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 7.1.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.6.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nitro 5 mg/24 h depotplåster

Nitro 10 mg/24 h depotplåster

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 depotplåster innehåller 250 eller 500 mg glyceryltrinitrat-laktosmonohydratrituration motsvarande 25 eller 50 mg glyceryltrinitrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depotplåster. Täckmembranen är hudfärgad; markering CG DOD (Nitro 5 mg/24 h depotplåster) och CG DPD (Nitro 10 mg/24 h depotplåster); innehållet i läkemedelsdepån är vitt, pasta-aktigt; häftytan färglös; skyddshinnan vit. Plåstrets totala längd är 4,9 cm, bredd 3,2 cm (Nitro 5 mg/24 h depotplåster) och plåstrets totala längd är 8,9 cm, bredd 3,2 cm (Nitro 10 mg/24 h depotplåster).

Nitro-depotplåster är läkemedelsplåster avsedda för att fästas på frisk hud. Från dem frigörs glyceryltrinitrat genom huden (transdermalt) med konstant hastighet/cm. Dosen beror därmed endast på plåstrets area.

Plåstrets delar är: 1. hudfärgad täckmembran, 2. läkemedelsdepå som innehåller glyceryltrinitrat-hjälpämblandning, 3. semipermeabel polymermembran (frisättningsmembran), 4. silikonbaserad häftyta och 5. skyddshinna som avlägsnas före plåstret fästs på huden.

Om hudens permeabilitet är större än normalt, begränsar plåstrets frisättningsmembran läkemedlets frisättning. Den aktiva substansen absorberas genom huden direkt till blodcirkulationen med relativt jämna koncentrationer hela den tiden som plåstret är fäst på huden enligt doseringsanvisningarna.

Överlopps glyceryltrinitrat som finns i läkemedelsdepån fungerar som ett lager för att åstadkomma en absorptionsgradient, och det frigörs inte vid normal användning. Från ett plåster som fästs på huden frigörs t.ex. under 12 timmar 10 % av den ursprungliga glyceryltrinitratmängden som plåstret innehåller.

Nitro 5 mg/24 h depotplåstrets tekniska egenskaper:

Från plåstret frigörs glyceryltrinitrat	5 mg/24 h
Den genomsnittliga frisättningshastigheten	20–25 µg/cm ² /h
Mängden glyceryltrinitrat i plåstret	25 mg
Plåstrets area	10 cm ²

Nitro 10 mg/24 h depotplåstrets tekniska egenskaper:

Från plåstret frigörs glyceryltrinitrat	10 mg/24 h
Den genomsnittliga frisättningshastigheten	20–25 µg/cm ² /h
Mängden glyceryltrinitrat i plåstret	50 mg
Plåstrets area	20 cm ²

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Förebyggande av *angina pectoris*-anfall antingen ensam eller i kombination med läkemedel mot andra ischemiska hjärtsjukdomar, t.ex. med betablockerare och/eller kalciumantagonister.

4.2 Dosering och administreringsätt

Nitratsvaret varierar hos olika patienter; vid behandlingen ska den minsta effektiva dosen användas. Behandlingen inleds vanligtvis med ett Nitro 5 mg/24 h (0,2 mg/h) depotplåster. Vid underhållsbehandling kan dosen höjas till två Nitro 5 mg/24 h depotplåster eller till ett Nitro 10 mg/24 h depotplåster (0,4 mg/h) per dygn.

Äldre patienter

Inga särskilda data om användning av Nitro-depotplåster hos äldre patienter finns; det verkar dock ändå inte nödvändigt att ändra på dosrekommendationerna för äldre patienter.

Pediatrik population

Effekterna av Nitro-depotplåster hos barn är inte tillräckligt kända, och därför rekommenderas de inte för barn.

För att undvika lokal irritation ska plåstret alltid fästas på ett nytt hudområde.

Plåstret får inte halveras eller klippas i mindre delar för användning.

Vid användning av långverkande nitrater, inklusive transdermala former, kan tolerans och försvagad effekt förekomma vid oavbruten behandling. För att undvika tolerans rekommenderas en nitrattfri period på 8–12 timmar varje dygn, vanligtvis under natten. Kliniska studier har visat att behandling med avbrott är effektivare för de flesta patienterna än oavbruten behandling. Oavbruten behandling med Nitro-depotplåster kan lämpa sig för patienter vars kliniska svar kan utvärderas pålitligt vid långvarig behandling.

Nitro 5 mg/24 h eller Nitro 10 mg/24 h depotplåster är inte avsedda för lindring av akuta *angina pectoris*-anfall. För dessa ska snabbverkande nitrater användas.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot glyceryltrinitrat, organiska nitrater besläktade med det eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- hypovolemi
- akut blodcirkulationsstörning med förknippad betydande hypotension (chock, systoliskt blodtryck < 90 mmHg)
- allvarlig hypotension (systoliskt blodtryck < 90 mmHg)
- tillstånd förknippade med förhöjt intrakraniellt tryck (t.ex. i samband med trauma riktat mot huvudet eller hjärnblödning)
- hjärttamponad
- hjärtmuskelsvikt orsakad av förträngning i hjärtat (t.ex. aorta- eller mitralstenos eller konstriktiv perikardit)
- samtidig användning med fosfodiesteras typ 5 (PDE5)-hämmare, såsom sildenafil, tadalafil eller vardenafil är kontraindicerat, eftersom PDE5-hämmare kan förstärka glyceryltrinitratets vasodilaterande effekt och orsaka allvarlig hypotension.

4.4 Varningar och försiktighet

Abrupt avbrytning av långvarig behandling med Nitro-depotplåster ska undvikas och en övergångsbehandling ska ordnas då man byter till en annan medicineringsform.

Plåstret innehåller en aluminiumhinna. På grund av detta ska plåstret avlägsnas före kroppen exponeras för magnet- eller elektriska fält, såsom t.ex. under magnetröntgen, eldefibrillering eller diatermibehandling.

Om patienten har haft en nylig hjärtinfarkt eller om akut hjärtsvikt har uppkommit, ska Nitro-depotplåster användas med försiktighet under noggrann övervakning och/eller hemodynamisk kontroll.

Vid behandling av en patient som utvecklar en signifikant hypotension ska plåstret avlägsnas.

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter som lider av hypoxemi orsakad av svår anemi (inklusive hypoxemi orsakad av G6PD-brist), eftersom deras metabolism av glyceryltrinitrat är försvagad (se avsnitt 5.2). Försiktighet ska också iakttas vid behandling av patienter med hypoxemi och obalans av ventilation/perfusion orsakad av en lungsjukdom eller ischemisk funktionsnedsättning i hjärtat. Patienter med *angina pectoris*, hjärtinfarkt eller hjärnischemi har ofta förändringar i små luftvägar, varvid särskilt alveolär hypoxi förekommer. Hos patienter som lider av alveolär hypoventilation förflyttas lungperfusionen till följd av vasokonstriktion från områden med alveolär hypoxi till lungområden med bättre ventilation (Euler–Liljestrands mekanism). Glyceryltrinitrat kan som en vasodilatator förhindra denna skyddande vasokonstriktion och därmed öka perfusionen i lungområden med dålig ventilation, vilket försämrar ventilation/perfusion-obilansen och vidare minskar syrets partialtryck i artärerna.

Försiktighet ska även iakttas vid behandling av patienter med hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati eller *cor pulmonale*.

Hypertrofisk kardiomyopati

En nitratbehandling kan förvärra bröstsmärta som orsakas av hypertrofisk kardiomyopati.

Ökning av attacker med bröstsmärta

En eventuell ökning av attacker med bröstsmärta ska tas i beaktande under perioder utan plåster vid behandling med avbrott. I dessa fall är samtidig användning med en annan *angina pectoris*-medicineringsform önskvärd.

Tolerans mot sublinguall glyceryltrinitrat

Om tolerans mot glyceryltrinitrat-plåstret utvecklas kan även det sublinguala glyceryltrinitratets effekt på belastningstoleransen försvagas (se avsnitt 5.1).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning med andra vasodilaterande ämnen, såsom kalciumantagonister, ACE-hämmare, betablockerare, diuretika, andra antihypertensiva läkemedel, sederande läkemedel, antipsykotika och tricykliska antidepressiva läkemedel kan öka den hypotensiva effekten av Nitro-depotplåster.

Samtidig användning med alkohol kan orsaka kraftig hypotension och svimning.

Glyceryltrinitrat kan öka biotillgängligheten av dihydroergotamin. Särskild uppmärksamhet ska fästas vid detta vid behandling av patienter med kranskärslsjukdom, eftersom dihydroergotamin har en antagonistisk effekt avseende glyceryltrinitrat, vilket kan orsaka vasokonstriktion i kranskärlet.

NSAID-läkemedel (förutom acetylsalicylsyra) kan i vissa fall försvaga det terapeutiska svaret av

Nitro-depotplåster. Samtidig användning med amifostin eller acetylsalicylsyra kan förstärka den blodtryckssänkande effekten av glyceryltrinitrat.

Fosfodiesteras typ 5-hämmare, såsom sildenafil, tadalafil och vardenafil ökar den hypotensiva effekten av glyceryltrinitrat (se avsnitt 4.3).

ACE-hämmare, speciellt de som innehåller en SH-grupp, såsom kaptopril, kan försvaga utvecklingen av nitratolerans.

Sapropterin innehåller tetrahydrobiopterin (BH₄), som är en kofaktor till kväveoxidsyntetas, som aktiv substans. Det rekommenderas att iaktta försiktighet vid användning av läkemedel som innehåller sapropterin tillsammans med vasodilaterande preparat som påverkar metabolismen eller funktionen av kväveoxid (NO). Till dessa hör klassiska NO-donerare, t.ex. glyceryltrinitrat (GTN), isosorbiddinitrat (ISDN), isosorbidmononitrat och andra motsvarande preparat.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet och amning

Försiktighet ska iakttas vid användning av Nitro-depotplåster under graviditet, särskilt under de tre första månaderna. Data om effekterna av nitrater under graviditet och om deras passage till bröstmjölken är otillräckliga och eventuella skadliga effekter av nitrater på spädbarn kan inte uteslutas. Under amningen ska amningens nytta för fostret och läkemedelsbehandlingens nytta för modern övervägas och det ska bestämmas om amningen ska avslutas eller om medicineringen avbryts eller avstås ifrån.

Fertilitet

Nitraters effekter på människans fertilitet har inte studerats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Användning av Nitro-depotplåster kan särskilt i början av behandlingen eller i samband med dosförändringar försvaga patientens reaktionsförmåga eller orsaka ortostatisk hypotension och yrsel (samt undantagsvis svimning i samband med överdosering), vilket ska beaktas vid bilkörning eller användning av maskiner. Vid god terapeutisk balans är det inte känt att nitrater skulle försvaga prestationsförmågan i trafiken eller vid arbete som kräver noggrannhet.

4.8 Biverkningar

Biverkningarnas frekvensklasser är definierade enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$ och $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ och $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ och $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Psykiska störningar				Rastlöshet		
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk			Svindel, svimning	
Ögon				Synstörningar		

Hjärtat				Takykardi, bradykardi		Hjärt- klappning
Blodkärl				Hypotension (särskilt ortostatisk), rodnad i ansiktet		
Magtarm- kanalen	Illamående, kräkningar					
Hud och subkutan vävnad			Kontakteksem	Urtikaria		Generali- serat eksem
Allmänna symptom och/eller symptom vid administrerin- gsstället			Erytem, klåda, brännande känsla, irritation	Svaghetskänsla		
Undersökning- ar				Förhöjd puls		

I enstaka fall har asystole, totalblock, angioneurotiskt ödem och överkänslighetsreaktion rapporterats.

Såsom anda nitratpreparat orsakar glyceryltrinitrat ofta dosberoende huvudvärk till följd av vasodilatation. Detta försvinner vanligtvis inom några dagar då behandlingen fortsätts. Om huvudvärken fortsätter vid behandling med avbrott kan den behandlas med vanliga smärtstillande läkemedel. Om värken är problematisk ska glyceryltrinitratdosen minskas eller dess administrering avbrytas.

En eventuell rodnad av huden försvinner vanligtvis inom några timmar efter att plåstret avlägsnats. Vid utbyte av plåster ska det nya plåstret fästas på ett nytt hudområde för att hindra lokal hudirritation.

En lindrig pulsförhöjning kan vid behov undvikas genom att kombinera betablockerare med behandlingen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Höga glyceryltrinitratdoser kan orsaka svår hypotension, reflektorisk takykardi, huvudvärk eller kollaps och svimning. Methemoglobinemi har också rapporterats till följd av oavsiktlig överdosering av glyceryltrinitrat. Nitro-depotplåstrens frisättningsmembran minskar sannolikheten för överdosering.

Effekten av Nitro-depotplåstret kan avbrytas snabbt genom att avlägsna plåstret. Eventuell hypotension eller symptom på kollaps kan behandlas genom att ställa patienten i liggande ställning och höja upp benen. Methemoglobinemi behandlas genom att syresätta patienten och administrera

metylenblått.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Organiska nitrater, ATC-kod: C01DA02.

Glyceryltrinitrat frigör kväveoxid (NO) som ökar koncentrationen av cykliskt GMP som relaxerar glatt muskulatur. Glyceryltrinitrat har främst en effekt på systemiska vener i cirkulationsorganen, men påverkar även stora kranskärl i viss mån.

Vid behandling av *angina pectoris* baserar sig verkningsmekanismen av glyceryltrinitrat främst på en ökning av venernas kapacitet (blodansamling i venerna), varvid blodmängden som återvänder till hjärtat minskar. På grund av detta minskar den vänstra kammarens fyllnadsvolym och slutdiastoliska tryck (preload), och hjärtats syrebehov vid vila och särskilt vid ansträngning minskar, vilket förbättrar belastningstoleransen hos patienter med *angina pectoris*.

Glyceryltrinitrat dilaterar både väggens yttre konduktanskärl och små resistanskärl i kranskärlscirkulationen. Läkemedlet verkar åstadkomma en omfördelning av kranskärlens blodflöde till ischemiska områden i subendokardium genom att selektivt dilatera stora epikardiala blodkärl samt dilatering av excentriska aterosklerotiska förträngningar. Dessutom relaxerar glyceryltrinitrat både spontana och med ergonovin orsakade blodkärlsspasmer.

Glyceryltrinitrat dilaterar blodcirkulationens artärer dosberoende, vilket resulterar i att den systemiska blodkärlsresistansen (afterload) och vänstra kammarens systoliska väggspänning minskar, varvid hjärtats syreförbrukning sjunker.

Trots att doseringen av de flesta läkemedel som används långvarigt planeras så att läkemedelskoncentrationerna i plasma är konstant högre än den minsta koncentrationen som behövs för att åstadkomma en effekt, lämpar sig denna metod troligtvis inte för organiska nitrater. I flera studier har utveckling av tolerans (d.v.s. att effekten försvagas då man mäter belastningstoleransen) observerats under den första dagen. Såsom man med farmakologiska grunder kan förvänta sig, förekommer toleransen även med höga doser, t.o.m. med doser över 4 mg/h. Trots detta har kontinuerlig användning av plåster inte minskat belastningstoleransen i vissa välkontrollerade kliniska studier.

Effekten av organiska nitrater återhämtas efter en period på 8–12 timmar utan nitrater: tillräckligheten av kortare perioder har inte utretts fullständigt. Användning av Nitro-depotplåster med avbrott har visats öka belastningstoleransen för 8–12 timmar med doserna på 0,4–0,8 mg/h (10–20 mg/24 h).

Kontrollerade kliniska studier tyder på att användning av nitrater med avbrott minskar belastningstoleransen i slutet av den nitratfria perioden. Den kliniska betydelsen av detta fynd är okänd (se avsnitt 4.4).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter att Nitro-depotplåstret fästs på huden uppnås en jämn glyceryltrinitratkoncentration i plasma efter två timmar, och denna koncentration hålls på samma nivå hela den tiden som plåstret är fäst på huden enligt doseringsanvisningarna. Koncentrationen är linjärt beroende av plåstrets area.

Koncentrationerna har varit samma oberoende om plåstret har fästs på överarmen, höften eller bröstkorgen. Efter att plåstret avlägsnats sjunker glyceryltrinitratkoncentrationen i plasma kraftigt. Glyceryltrinitrat ansamlas inte i kroppen vid kontinuerlig användning av Nitro-depotplåster.

Glyceryltrinitrat metaboliseras snabbt i levern av effekten av organiskt nitratreduktas som är beroende av glutation. Dessutom har *in vitro*-studier utförda med människans erythrocyter visat att biotransformation av glyceryltrinitrat sker i erythrocyterna via interaktionen av en tiolberoende enzymatisk process och reducerat hemoglobin. Mängden reducerat hemoglobin i människans erythrocyter verkar spela en viktig roll i deras metaboliska aktivitet, och på grund av detta ska försiktighet iakttas vid behandling av patienter med anemi (se avsnitt 4.4).

I djurförsök har det visats att kärlvävnad (lårvenerna, nedre hålvenen, aortan) utanför levern också är en viktig faktor i metabolismen av glyceryltrinitrat. Detta fynd är överensstämmande med den stora systemiska clearance som konstaterats i nitrater.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Glyceryltrinitrat var inte mutagent i tester utförda med celler från hundar och råttor.

Mycket höga glyceryltrinitratdoser (360–435 mg/kg/dygn) som getts under två års tid har orsakat leverkarcinom och interstitiella tumörer i testikelcellerna hos råttor. I en lika lång studie med möss, med doserna 1 020–1 060 mg/kg/dygn, och med råttor med doserna 32–38 mg/kg/dygn, har inga tumörer förknippade med glyceryltrinitratbehandlingen observerats.

Glyceryltrinitrat är inte teratogent hos råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Dimetikon
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Silikonbaserad häftmassa

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Nitro 5 mg/24 h och Nitro 10 mg/24 h depotplåstren är packade i enskilda förpackningar tillverkade av papper-aluminium-plastlaminat.

Förpackningsstorlekar: 30, 100 stycken.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Anvisningar för kassering:

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn. Använda plåster viks ihop och kasseras så att barn inte kommer åt dem.

Bruks- och hanteringsanvisning

Plåsterfodralet öppnas genom att riva (inte klippa) vid märket. Plåstret tas fram och den vita skyddshinnan tas bort (det lönar sig att spara plåsterfodralet och skyddshinnan för eventuellt senare behov för tillfällig förvaring av plåstret). Plåstret fästs på överarmen eller bröstkorgen på frisk, ren, torr och hårlös hud. Plåstret trycks mot huden med handflatan i minst 10–20 sekunder.

Behandlingen kan vara med avbrott eller kontinuerlig enligt läkarens instruktioner. Vid behandling med avbrott hålls en paus på 8–12 timmar genom att ta bort plåstret t.ex. då man går och sova och på morgonen fästa ett nytt plåster. Vid kontinuerlig behandling tas plåstret bort efter 24 timmar och byts direkt ut mot ett nytt plåster.

Det nya plåstret ska fästas på ett nytt hudområde, t.ex. på den motsatta sidan av bröstkorgen. Efter några dagar kan det tidigare använda hudområdet användas på nytt.

Plåstret ska inte fästas på röd eller irriterad hud. Hudkräm eller -salva får inte finnas på huden.

Plåstret hålls ofta väl på huden och kan användas under bad, dusch och motion. Däremot lönar det sig att ta bort plåstret före man badar bastu. Plåstret förvaras i plåsterfodralet och täcks med skyddshinnan (så att plåstret inte torkar) under tiden då man badar bastu. Då huden svalnat efter bastun fästs plåstret på nytt på sin plats och försäkras att plåstret fästs ordentligt på huden. Om det inte går att fästa plåstret på nytt lönar det sig att bada bastu vid en tidpunkt då plåstret ska bytas.

Plåstret får inte halveras eller klippas i mindre delar för användning.

Plåstren ska inte utsättas för direkt UV-ljus (sol, solarium). På grund av detta lönar det sig att skydda plåstret med kläder t.ex. under sommartid och vid solariebesök.

Om plåstret lossnar av sig själv kan man försöka fästa det på nytt. Om detta inte lyckas ska plåstret bytas ut mot ett nytt plåster som fästs på ett annat hudområde.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Nitro 5 mg/24 h depotplåster: 9874
Nitro 10 mg/24 h depotplåster: 9875

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1.2.1989
Datum för den senaste förnyelsen: 7.1.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.6.2021