

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Transiderm-Nitro 5 mg/24 t depotlaastari
Transiderm-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.

Transiderm-Nitro -depotlaastarin vaikuttava aine, glyseryyliitrinitraatti (1,2,3-propaanitrioli trinitraatti) on orgaaninen nitraattijohdos.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

5 mg/24 t depotlaastari: Päälyskalvo ihonvärinen, merkintä CG DOD, lääkesäiliön sisältö valkoinen, pastamainen, liima-ainekerros väritön, suojakalvo valkoinen, laastarin kokonaispituus 4,9 cm, leveys 3,2 cm.

10 mg/ 24 t depotlaastari: Päälyskalvo ihonvärinen, merkintä CG DPD, lääkesäiliön sisältö valkoinen, pastamainen, liima-ainekerros väritön, suojakalvo valkoinen, laastarin kokonaispituus 8,9 cm, leveys 3,2 cm.

Transiderm-Nitro -depotlaastari on terveelle iholle kiinnitettäväksi tarkoitettu lääkelaastari, joka annostelee glyseryyliitrinitraattia ihon läpi (transdermaalisesti) vakionopeudella/cm². 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 iholle kiinnittämistä.

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

Transiderm-Nitro 5 mg/24 tuntia depotlaastarin tekniset ominaisuudet:

	Transiderm-Nitro 5 mg/24 h
Laastarista vapautuu glyseryyliitrinitraattia	5 mg/24 h
Keskimääräinen vapautumisnopeus	20-25 mikrog/cm ² tunnissa
Glyseryyliitrinitraatin määrä laastarissa	25 mg
Laastarin pinta-ala	10 cm ²

Transiderm-Nitro 10 mg/24 tuntia depotlaastarin tekniset ominaisuudet:

	Transiderm-Nitro 10 mg/24 h
Laastarista vapautuu glyseryyliitrinitraattia	10 mg/24 h
Keskimääräinen vapautumisnopeus	20-25 mikrog/cm ² tunnissa
Glyseryyliitrinitraatin määrä laastarissa	50 mg
Laastarin pinta-ala	20 cm ²

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Transiderm-Nitro ei ole tarkoitettu akuutin angina pectoris -kohtauksen lievittämiseen, vaan siihen tarkoitukseen on käytettävä nopeavaikutteisia nitraatteja.

Vaste nitraateille vaihtelee eri potilailla; hoidossa on käytettävä pienintä tehokasta annosta. Paikallisen ärsytyksen estämiseksi laastari on aina kiinnitettävä eri paikkaan iholla.

Pitkävaikutteisille nitraateille, transdermaaliset muodot mukaan lukien, voi yhtäjaksoisessa hoidossa ilmetä toleranssia ja tehon heikkenemistä. Toleranssin välttämiseksi suositetaan 8-12 tunnin nitraatitonta jaksoa joka 24. tunti, tavallisesti yöaikaan. Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että useimmille potilaille tauotettu hoito on tehokkaampaa kuin jatkuva hoito. Jatkuva Transiderm-Nitro -hoito voi sopia potilaille, joilla kliininen vaste pitkäaikaishoidossa voidaan luotettavasti arvioida.

Angina pectoris

Hoito aloitetaan yleensä yhdellä Transiderm-Nitro 5 mg/24 tuntia (0,2 mg/t) depotlaastarilla. Ylläpito- ja ylläpito- ja ylläpito-annosta voidaan nostaa kahteen Transiderm-Nitro 5 mg/24 t depotlaastariin tai yhteen Transiderm-Nitro 10 mg/24 t (0,4 mg) depotlaastariin vuorokaudessa.

Iäkkäät potilaat

Erityistietoja Transiderm-Nitro -depotlaastareiden käytöstä iäkkäillä potilailla ei ole; annossuositusten muuttaminen iäkkäille potilaille ei kuitenkaan näyttäisi olevan tarpeen.

Pediatriset potilaat

Transiderm-Nitro -depotlaastareiden vaikutuksista lapsille ei tiedetä riittävästi, mistä syystä sitä ei suositeta lapsille.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle ja sille sukua oleville orgaanisille nitroyhdisteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- akuutti verenkiertokollapsi (verenkiertosokki), vaikea hypotensio (systolinen verenpaine alle 90 mmHg), hypovolemia
- päähän kohdistuneen vamman tai aivoverenvuodon seurauksena tai muusta syystä kohonnut kallonsisäinen paine
- sydämen vajaatoiminta, joka johtuu verenvirtauksen estymisestä, esim. aortta- tai mitraalisten oosin tai konstriktiivisen perikardiitin vuoksi, sydämen tamponaatio.

Fosfodiesteriäsi tyyppi 5:n estäjien (PDE5), kuten sildenafilin, tadalafilin tai vardenafiliin ja Transiderm-Nitro -depotlaastareiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska PDE5-estäjät voivat voimistaa glyseryyliitrinitraatin vasodilatoivaa vaikutusta ja aiheuttaa voimakkaan hypotension. PDE5-estäjien ja glyseryyliitrinitraatin käytön välillä on oltava vähintään 48 tuntia, koska PDE5-estäjät voivat voimistaa glyseryyliitrinitraatin hypotensiivistä vaikutusta hengenvaarallisesti.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Transiderm-Nitro -pitkäaikaishoidon äkillistä keskeyttämistä on vältettävä, ja kun siirrytään muuhun lääkitykseen, on glyseryyliitrinitraattilääkitys lopetettava asteittain.

Laastari sisältää alumiinikaivon. Sen vuoksi laastari on poistettava ennen magneetti- tai sähkökenttien asettamista keholle sellaisten toimenpiteiden aikana kuten magneettikuvaukset, sähköinen rytminsiirto, defibrillaatio tai diatermiahoito.

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

Jos potilaalle kehittyy merkittävä hypotensio, hoitotoimenpiteenä on harkittava laastarin poistamista.

Hypoksemia

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on vaikeasta anemiasta johtuva arteriaalinen hypoksemia (mukaan lukien glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutoksesta johtuvat tapaukset), koska heillä glyseryyliitrinitraatin metabolia on heikentynyt. Samoin varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on keuhkosairaudesta tai iskeemisestä sydämen vajaatoiminnasta johtuva hypoksemia ja ventilaatio/perfuusio-epätasua. Potilailla, joilla on keuhkorakkuloiden ilmansaanti on vähentynyt, vasokonstriktio ilmenee siirtäen perfuusiota alveolaarisen hypoksian alueilta paremmin ventiloiville alueille (Euler-Liljestrand-mekanismi). Angina pectorista, sydäninfarktia tai aivoiskemiaa sairastavilla potilailla on usein muutoksia pienissä ilmasteissä, jolloin ilmenee erityisesti alveolaarista hypoksiaa. Näissä tapauksissa keuhkoissa ilmenee vasokonstriktiota perfuusion siirtämiseksi alveolaarisesta hypoksiasta kärsiviltä alueilta paremmin tuulettuville keuhkoalueille. Tehokkaana vasodilaattorina glyseryyliitrinitraatti saattaa estää tätä suojaavaa vasokonstriktiota ja siten johtaa perfuusion lisääntymiseen huonosti tuulettuvilla alueilla, jolloin ventilaatio/perfuusio-epäsuhta pahenee ja valtimon happiosapaine alenee entisestään.

Hypertrofinen kardiomyopatia

Nitraattihoito voi pahentaa hypertrofisesta kardiomyopatiasta johtuvaa rintakipua.

Rintakipukohtausten lisääntyminen

Rintakipukohtausten lisääntymisen mahdollisuus on otettava huomioon laastarin käytöstä vapaiden jaksojen aikana tauotetussa hoidossa. Näissä tapauksissa muun samanaikaisen angina pectoris -lislääkityksen käyttö on suotavaa.

Toleranssin kehittyminen sublinguaaliselle glyseryyliitrinitraatille

Koska glyseryyliitrinitraattilaastarille kehittyy toleranssia, voi myös sublinguaalisen glyseryyliitrinitraatin vaikutus rasiuksen sietokykyyn osittain heikentyä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen käyttö vasta-aiheista

Samanaikaisesti annetut muut vasodilaattorit (esim. PDE5-estäjät, kuten sildenafili, tadalafil tai vardenafili) saattavat lisätä Transiderm-Nitro -depotlaastarin verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Huomioitavat yhteisvaikutukset

Yhteiskäyttö kalsiuminestäjien, ACE:n estäjien beetasalpaajien, diureettien, verenpainelääkkeiden, trisykliset antidepressanttien, antipsykoottien tai alkoholin kanssa saattaa lisätä Transiderm-Nitro -depotlaastarin verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Glyseryyliitrinitraatti voi suurentaa samanaikaisesti käytetyn dihydroergotamiinin biologista hyötyosuutta. Erityistä huomiota tähän tulee kiinnittää hoidettaessa sepelvaltimotautipotilaita, koska dihydroergotamiini estää glyseryyliitrinitraatin vaikutusta ja voi aiheuttaa koronaarivasokonstriktiota.

Tulehduskipulääkkeet ja asetyylisalisyylihapo saattavat heikentää Transiderm-Nitro -depotlaastarin terapeuttista vastetta.

Transiderm-Nitro -depotlaastarin ja amifostiinin sekä asetyylisalisyylihapon samanaikainen käyttö voi tehostaa Transiderm-Nitro -depotlaastarin verenpainetta alentavaa vaikutusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kuten minkä tahansa lääkkeen osalta, Transiderm-Nitro -depotlaastareiden käytössä on noudatettava varovaisuutta raskauden, ja etenkin sen kolmen ensimmäisen kuukauden, aikana.

Imetys

Tietoa glyseryyliitrinitraatin erittymisestä ihmisten tai eläinten rintamaitoon on vain rajallisesti. Imettävään lapseen mahdollisesti kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois.

Imettävän äidin osalta on päätettävä lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö Transiderm-Nitro -depotlaastareiden käytöstä. Päätöksessä on huomioitava sekä imetyksen hyödyt lapselle että lääkehoidon edut äidille.

Hedelmällisyys

Tietoa Transiderm-Nitro -depotlaastareiden vaikutuksista ihmisten hedelmällisyyteen ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Transiderm-Nitro voi erityisesti hoidon alussa tai annoksen muuttamisen jälkeen aiheuttaa heitehuimausta. Tämä on huomioitava autolla ajettaessa tai koneita käytettäessä.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on ryhmitelty MedDRA:n elinjärjestelmäluokkien mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmäluokassa haittavaikutuksen esiintymistiheyden mukaan yleisin ensimmäisenä ja vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintymistiheydet yleisyyden mukaisesti on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), mukaan lukien yksittäiset tapaukset.

Taulukko 1

<i>Hermosto</i>	
Yleinen	päänsärky ¹
Hyvin harvinainen	heitehuimaus
<i>Sydän</i>	
Harvinainen	takykardia ²
<i>Verisuonisto</i>	
Harvinainen	ortostaattinen hypotensio, kasvojen punoitus ²
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Hyvin yleinen	pahoinvointi, oksentelu
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>	
Melko harvinainen	allerginen kosketushottuma
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Melko harvinainen	ihon punoitus antopaikassa, kutina, kuumotus, ärsytys ³
<i>Tutkimukset</i>	
Harvinainen	sydämen sykkeen nopeutuminen

¹Muiden nitraattien tavoin Transiderm-Nitro usein aiheuttaa aivoverisuonten vasodilaatiosta johtuvaa ja annoksesta riippuvaa päänsärkyä, joka häviää tavallisesti muutaman päivän kuluessa hoidon jatkuessa. Jatkuvan päänsäryn mahdollisuus on otettava huomioon tauotetussa hoidossa. Jos särky on jatkuvaa, sitä voidaan hoitaa pienellä kipulääkeannoksella. Jos särky lääkityksestä huolimatta jatkuu, glyseryyliitrinitraatin annosta on pienennettävä tai sen anto keskeytettävä.

²Lievä reflektorinen sydämen lyöntitiheyden lisäys voidaan tarvittaessa välttää beeta-salpaajan samanaikaisella käytöllä.

³Mahdollinen ihon punoitus häviää yleensä muutaman tunnin kuluessa laastarin poistamisesta. Paikallisen ärsytyksen estämiseksi uusi laastari on kiinnitettävä eri paikkaan iholla laastaria vaihdettaessa.

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu markkinoille tulon jälkeisistä spontaaniraporteista ja kirjallisuudesta. Koska alla luetellut haittavaikutustiedot perustuvat vapaaehtoiisiin raportteihin tuntemattoman suuruudesta potilaspopulaatiosta, haittavaikutusten esiintymistiheyttä ei ole voitu arvioida. Näin ollen haittavaikutusten yleisyys on merkitty tuntemattomaksi.

- Sydän: sydämen tykytys
- Iho ja ihonalainen kudus: yleistynyt ihottuma

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Suuret glyseryyliitrinitraattiannokset saattavat aiheuttaa vaikean hypotension ja reflektorisen takykardian tai kollapsin ja pyörtymisen. Methemoglobinemiaa on myös raportoitu glyseryyliitrinitraatin vahingossa tapahtuneen yliannostelun seurauksena. Transiderm-Nitro -depotlaastarin käytön yhteydessä vapautumiskalvo kuitenkin vähentää yliannostelun todennäköisyyttä.

Yliannostuksen hoito

Transiderm-Nitro -depotlaastarin vaikutus voidaan nopeasti keskeyttää poistamalla laastari.

Mahdollista hypotensiota tai kollapsin oireita voidaan hoitaa asettamalla potilas makuulle jalat kohotettuina. Jalkoihin voi myös tarvittaessa laittaa kompressiosidokset.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Vasodilaattori. ATC-koodi: C01DA02.

Glyseryyliitrinitraatti vaikuttaa vapauttamalla typpioksidia (NO), joka lisää sileätä lihasta relaksoivan syklisen GMP:n pitoisuutta. Verenkiertoelimistössä glyseryyliitrinitraatti vaikuttaa pääasiassa systeemisiin laskimoihin ja suuriin sepelvaltimoihin, joista laskimoihin kohdistuva vaikutus on vallitseva. Pieninä annoksina glyseryyliitrinitraatti aktivoituu mitokondriaalisen aldehydidehydrogenaasin vaikutuksesta ja muuttuu glutationista riippuvaisen orgaanisen nitraattireduktaasin välityksellä nitriiteiksi ja denitratoituneiksi metaboliiteiksi (1,2-

glyseryylidinitraatti, 1-3-glyseryylidinitraatti). Nitriitti muuttuu edelleen sytokromioksidaasin tai happaman solukalvonvälitilan vaikutuksesta typpioksidiksi (NO) tai sen kaltaisiksi aineiksi, jotka aktivoivat liukoisen guanylylisyklaasin ja aikaan saavat syklisen guanosinimonofosfaatin (cGMP) viestiketjun cGMP:stä riippuvaisen proteiinkinaasin välityksellä, mikä johtaa relaksaatioon. Suurina annoksina glyseryylidinitraatti, mononitraatti ja nitroglyseriini aktivoituvat suoraan typpioksidiksi (NO) sytokromi P450-entsyymien välityksellä sileässä endoplasmisessa retikulumissa, mikä johtaa relaksaatioon.

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

Sepelvaltimokierrossa glyseryylitrinitraatti 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 glyseryylitrinitraatti relaxoi sekä spontaaneja että ergonoviinilla aiheutettuja verisuonispasmeja.

Glyseryylitrinitraatti 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 (s.o. tehon heikkeneminen rasituksen sietokykyä mitattaessa). Kuten farmakologisista perusteista voidaan odottaa, toleranssi ilmenee myös suurilla, jopa yli 4 mg/t, annoksilla. Kuitenkin eräissä hyvin kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa jatkuva laastarin käyttö ei ole vähentänyt rasituksen sietokykyä.

Orgaanisten nitraattien teho palautuu nitraattittoman jakson jälkeen. Kahdeksasta kahteentoista (8-12) tunnin pituisen jakson tiedetään olevan riittävä tehon palauttamiseksi. Lyhyempien jaksojen riittävyttä ei ole täysin selvitetty. Tauotetusti käytetyn Transiderm-Nitro- depotlaastarin on todettu lisäävän rasituksen sietokykyä 8-12 tunnin ajaksi annoksilla 0,4-0,8 mg/t (10-20 mg/24 t).

Kontrolloidut kliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että tauotettuun nitraattien käyttöön liittyy plaseboon verrattuna vähentynyt rasituksen sietokyky nitraattivapaan jakson loppupuolella; tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta (ks. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

Glyseryylitrinitraatin plasman proteiineihin sitoutuva osuus on 61-64 %, 1,2-glyseryylidinitraatin 23 % ja 1,3-glyseryylidinitraatin 11 %.

Biotransformaatio

Glyseryyliitrinitraatti muuttuu maksassa glyseryyliidinitraateiksi ja mononitraateiksi nopeasti glutationista riippuvaisen orgaanisen nitraattireduktaasin vaikutuksesta. Lisäksi, ihmisen punasoluilla tehdyt *in vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet glyseryyliitrinitraatin metaboliaa tapahtuvan punasoluissa SH-riippuvaisen 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 tulee noudattaa varovaisuutta hoidettaessa anemiaa sairastavia potilaita.

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

Eliminaatio

Glyseryyliitrinitraatti erittyy munuaisten kautta dinitraatti- ja mononitraattimetaboliitteina, glukoronidikonjugaatteina ja glyserolina. Glyseryyliitrinitraatin eliminaation puoliintumisaika on 10 minuuttia, 1,2-glyseryyliidinitraatin 30-60 minuuttia ja glyseryyliimononitraattien 5-6 minuuttia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tavanomaisista *in vitro* mutageenisyytutkimuksista saadut tulokset olivat ristiriitaiset. Soluviljely- ja *in vivo* kokeissa glyseryyliitrinitraatilla ei havaittu mutageenisyyttä ja sen vuoksi sen käytön oletetaan olevan vaaratonta genotoksisuuden osalta ihmisille tarkoitetuilla annoksilla.

Jyrsijöillä tehtyjen ruokavaliohoitotutkimusten perusteella glyseryyliitrinitraatilla ei ole karsinogeenista vaikutuksia ihmisille tarkoitetuilla terapeuttisilla annoksilla.

Transdermaalisella glyseryyliitrinitraatilla ei ole tehty lisääntymiskokeita eläimillä. Tavanomaiset lisääntymistutkimukset oraalisella, suonen ja vatsaontelon sisäisellä, sekä iholla (voiteena) on tehty rotilla ja kaneilla. Glyseryyliitrinitraatti ei osoittanut teratogeeniseksi näillä eläimillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti, dimetikoni, vedetön kolloidinen piidioksidi, silikonipohjainen liima-aine.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Paperi/polyetyleeni/alumiini/Surlyn –laminaatti (yksittäispakkaus). 30 ja 100 depotlaastaria.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Laastarikotelo avataan repimällä (ei leikata) siinä olevan merkin kohdalta. Laastari otetaan esiin ja valkoinen suojakalvo poistetaan (laastarikotelo ja suojakalvo kannattaa säästää mahdollista laastarin

myöhempää tilapäissäilytystä varten). Laastari kiinnitetään olkavarren tai rintakehän iholle, terveelle, puhtaalle, kuivalle ja karvattomalle alueelle. 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 iholta. Laastari säilytetään saunomisen ajan omassa, tarkoitusta varten säästetyssä laastarikotelossa, suojakalvollaan peitettynä (näin laastari ei pääse kuivumaan). Saunomisen jälkeen, ihon jäähtyttyä, laastari kiinnitetään uudelleen paikalleen. Tällöin tulee varmistua, että laastari kiinnittyy kunnolla iholle. Mikäli laastarin uudelleen kiinnittäminen ei onnistu, laastarin vaihdon ja saunomisen voi ajoittaa samanaikaiseksi. Tauotetussa hoidossa saunominen voi tapahtua laastaritauon aikana.

Laastaria ei saa puolittaa tai leikata käyttöön vain osaa siitä.

Transiderm-Nitro -depotlaastareita ei tule 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.

Ei lasten ulottuville. Käytetyt laastarit taitetaan kokoon (ulkopinta päällepäin) ja hävitetään niin, että lapset eivät pääse niihin käsiksi.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

5 mg/24 t: 8894
10 mg/24 t: 8967

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5 mg/24 t: 12.12.1984 / 22.11.2004/13.5.2008
10 mg/24 t: 27.2.1985 / 22.11.2004/13.5.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

08.12.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Transiderm-Nitro 5 mg/24 timmar depotplåster
Transiderm-Nitro 10 mg/24 timmar depotplåster

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Den aktiva substansen i Transiderm-Nitro depotplåster, glyceryltrinitrat (1,2,3-propantrioltrinitrat), är ett organiskt nitratderivat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

5 mg/24 timmar depotplåster: Beigefärgat täckmembran, märkt med "CG DOD", innehållet i själva läkemedelsdepån är en vit pasta, häftmassan är genomskinlig, skyddsplasten är vit och plåstrets storlek är: 4,9 cm (totallängd) x 3,2 cm (bredd).

10 mg/24 timmar depotplåster: Beigefärgat täckmembran, märkt med "CG DPD", innehållet i själva läkemedelsdepån är en vit pasta, häftmassan är genomskinlig, skyddsplasten är vit och plåstrets storlek är: 8,9 cm (totallängd) x 3,2 cm (bredd).

Transiderm-Nitro depotplåster är ett läkemedelsplåster som är avsett att fästas på frisk hud och som frisätter glyceryltrinitrat genom huden (transdermalt) med en konstant hastighet/cm². Dosens storlek beror därmed enbart på plåstrets yta.

Plåstret består av: 1. ett beigefärgat täckmembran, 2. en läkemedelsdepå som innehåller en blandning av glyceryltrinitrat och hjälpämnen, 3. ett semipermeabelt polymermembran (s.k. frisättningsmembran), 4. en silikonbaserad häftmassa samt 5. skyddsplast som ska avlägsnas innan plåstret fästs på huden.

Om hudens permeabilitet är högre än normalt begränsar plåstrets frisättningsmembran frisättningen av läkemedlet. Den aktiva substansen tas upp i blodomloppet direkt genom huden i relativt jämna koncentrationer under hela den tid som plåstret i enlighet med doseringsanvisningarna är fäst på huden.

Tekniska egenskaper hos Transiderm-Nitro 5 mg/24 timmar depotplåster:

	Transiderm-Nitro 5 mg/24 timmar
Glyceryltrinitrat som frisätts från plåstret	5 mg/24 timmar
Genomsnittlig frisättningshastighet	20–25 mikrog/cm ² per timme
Mängden glyceryltrinitrat i plåstret	25 mg
Plåstrets yta	10 cm ²

Tekniska egenskaper hos Transiderm-Nitro 10 mg/24 timmar depotplåster:

	Transiderm-Nitro 10 mg/24 timmar
Glyceryltrinitrat som frisätts från plåstret	10 mg/24 timmar
Genomsnittlig frisättningshastighet	20–25 mikrog/cm ² per timme

	Transiderm-Nitro 10 mg/24 timmar
Mängden glyceryltrinitrat i plåstret	50 mg
Plåstrets yta	20 cm ²

Överskottsmängden glyceryltrinitrat i läkemedelsdepån fungerar som en reserv för att åstadkomma en absorptionsgradient och frisätts inte vid normal användning. På exempelvis 12 timmar frisätts 10 % av den mängd glyceryltrinitrat som plåstret ursprungligen innehållit.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Förebyggande av angina pectoris-anfall, antingen som monoterapi eller i kombination med andra läkemedel mot ischemisk hjärtsjukdom, t.ex. betablockerare och/eller kalciumantagonister.

4.2 Dosering och administreringsätt

Transiderm-Nitro är inte avsett för lindring av akuta angina pectoris-anfall, utan för det ändamålet ska snabbverkande nitrater användas.

Responserna på nitrater varierar hos olika patienter; lägsta effektiva dos ska användas under behandlingen. För att undvika lokal irritation ska varje nytt plåster fästas på ett nytt ställe på huden.

Vid kontinuerlig behandling kan tolerans mot långverkande nitrater, även transdermala läkemedelsformer, utvecklas och effekten försvagas. För att undvika toleransutveckling rekommenderas en nitratfri period på 8–12 timmar var 24:e timme, vanligen på natten. Kliniska studier har visat att intermittent behandling är effektivare än kontinuerlig behandling för de flesta patienter. Kontinuerlig behandling med Transiderm-Nitro kan vara lämplig för patienter hos vilka den kliniska responserna vid långtidsbehandling tillförlitligt kan utvärderas.

Angina pectoris

Behandlingen inleds vanligen med ett Transiderm-Nitro 5 mg/24 timmar (0,2 mg/timme) depotplåster. Vid underhållsbehandling kan dosen ökas till två Transiderm-Nitro 5 mg/24 timmar depotplåster eller ett Transiderm-Nitro 10 mg/24 timmar (0,4 mg/timme) depotplåster per dygn.

Äldre patienter

Det finns inga särskilda data om användning av Transiderm-Nitro depotplåster hos äldre patienter; en ändring av dosrekommendationerna för äldre patienter verkar dock inte vara nödvändig.

Pediatrisk population

Det finns inte tillräckligt med data om effekterna av Transiderm-Nitro depotplåster hos barn, och därför rekommenderas de inte för barn.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen och organiska nitroföreningar som är besläktade med den eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- akut cirkulationskollaps (chock), svår hypotension (systoliskt blodtryck <90 mmHg), hypovolemi
- förhöjt intrakraniellt tryck till följd av en huvudskada eller hjärnblödning eller av annan orsak
- hjärtsvikt orsakad av obstruktion av blodflödet, t.ex. på grund av aorta- eller mitralstenos eller konstriktiv perikardit; perikardiell tamponad.

Samtidig användning av Transiderm-Nitro depotplåster och fosfodiesterashämmare typ 5 (PDE5-hämmare) såsom sildenafil, tadalafil eller vardenafil är kontraindicerad, eftersom PDE5-hämmare kan förstärka den vasodilaterande effekten av glyceryltrinitrat och orsaka kraftig

hypotension. Det bör gå minst 48 timmar mellan användningen av PDE5-hämmare och glyceryltrinitrat, eftersom PDE5-hämmare kan förstärka den hypotensiva effekten av glyceryltrinitrat på ett livshotande sätt.

4.4 Varningar och försiktighet

Plötsligt avbrytande av långtidsbehandling med Transiderm-Nitro ska undvikas, och vid övergång till annan läkemedelsbehandling ska behandlingen med glyceryltrinitrat avslutas stegvis.

Plåstret innehåller ett aluminiumskikt. Plåstret måste därför avlägsnas innan kroppen utsätts för magnetiska eller elektriska fält, till exempel i samband med magnetkameraundersökningar, elkonvertering, defibrillering eller diatermi-behandling.

Om patienten nyligen haft en hjärtinfarkt eller drabbats av akut hjärtsvikt ska Transiderm-Nitro depotplåster användas med försiktighet, under strikt medicinsk övervakning och/eller hemodynamisk monitorering.

Om patienten utvecklar betydande hypotension ska avlägsnande av plåstret övervägas som behandlingsåtgärd.

Hypoxemi

Försiktighet ska iaktas hos patienter med arteriell hypoxemi orsakad av svår anemi (även när orsaken är glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist), eftersom metabolismen av glyceryltrinitrat är försvagad hos dessa patienter. På samma sätt ska försiktighet iaktas hos patienter med hypoxemi samt obalans mellan ventilation och perfusion till följd av lungsjukdom eller ischemisk hjärtsvikt. Hos patienter med alveolär hypoventilation uppstår vasokonstriktion i lungorna för att förskjuta perfusionen från områden med alveolär hypoxi till bättre ventilerade områden i lungan (Euler-Liljestrand-mekanismen). Patienter med angina pectoris, hjärtinfarkt eller cerebral ischemi har ofta avvikelser i de små luftvägarna, och då uppkommer särskilt alveolär hypoxi. I sådana fall uppkommer vasokonstriktion i lungorna för att förskjuta perfusionen från områden med alveolär hypoxi till bättre ventilerade områden i lungan. Som en potent vasodilator kan glyceryltrinitrat upphäva denna skyddande vasokonstriktion med ökad perfusion i dåligt ventilerade områden som följd, vilket förvärrar obalansen mellan ventilation och perfusion och ytterligare minskar det arteriella partiella syretrycket.

Hypertrofisk kardiomyopati

Behandling med nitrater kan förvärra bröstsmärta orsakad av hypertrofisk kardiomyopati.

Ökat antal kärlkrampsanfall

Risken för ökat antal kärlkrampsanfall under perioder utan plåster ska beaktas vid intermittent behandling. I dessa fall är tilläggsbehandling med andra läkemedel mot angina pectoris att rekommendera.

Utveckling av tolerans mot sublinguallt glyceryltrinitrat

Eftersom tolerans mot glyceryltrinitratplåster utvecklas kan också effekten av sublinguallt glyceryltrinitrat på ansträngningskapaciteten bli partiellt nedsatt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning kontraindicerad

Samtidig administrering av andra vasodilatorer (t.ex. PDE5-hämmare, såsom sildenafil, tadalafil eller vardenafil) kan förstärka den blodtryckssänkande effekten av Transiderm-Nitro depotplåster.

Interaktioner att observera

Samtidig användning av kalciumantagonister, ACE-hämmare, betablockerare, diuretika, blodtryckssänkande läkemedel, tricykliska antidepressiva, antipsykotika eller alkohol kan förstärka den blodtryckssänkande effekten av Transiderm-Nitro depotplåster.

Samtidig administrering av Transiderm-Nitro och dihydroergotamin kan öka biotillgängligheten av dihydroergotamin. Detta kräver särskild uppmärksamhet hos patienter med kranskärslsjukdom, eftersom dihydroergotamin motverkar effekten av glyceryltrinitrat och kan orsaka kranskärslsammmandragning.

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel och acetylsalicylsyra kan försvaga den terapeutiska responsen av Transiderm-Nitro depotplåster.

Samtidig användning av Transiderm-Nitro depotplåster, amifostin och acetylsalicylsyra kan förstärka den blodtryckssänkande effekten av Transiderm-Nitro.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Liksom alla läkemedel ska även Transiderm-Nitro depotplåster användas med försiktighet under graviditet, särskilt under de tre första månaderna av graviditeten.

Amning

Data om utsöndring av glyceryltrinitrat i bröstmjolk eller i mjolk från djur är begränsade. En potentiell risk för det ammade barnet kan inte uteslutas.

För den ammande moderns del måste ett beslut fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Transiderm-Nitro depotplåster. I beslutet ska hänsyn tas till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga data om effekterna av Transiderm-Nitro depotplåster på fertilitet hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Transiderm-Nitro kan särskilt i början av behandlingen eller efter dosjusteringar orsaka yrsel. Detta ska beaktas vid bilkörning eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna har grupperats enligt MedDRA:s klassificering av organsystem. Biverkningarna presenteras inom respektive organsystem efter biverkningens frekvens med den vanligaste först och efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna anges efter hur vanliga de är enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), inklusive enskilda fall.

Tabell 1

<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Vanliga	huvudvärk ¹
Mycket sällsynta	yrsel
<i>Hjärtat</i>	
Sällsynta	takykardi ²
<i>Blodkärll</i>	
Sällsynta	ortostatisk hypotension, rodnad i ansiktet ²
<i>Magtarmkanalen</i>	
Mycket vanliga	illamående, kräkningar
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
Mindre vanliga	allergisk kontaktdermatit
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	

Mindre vanliga	erytem vid administreringsstället, pruritus, värmekänsla, irritation ³
<i>Undersökningar</i>	
Sällsynta	ökad hjärtfrekvens

¹Liksom andra nitrater orsakar Transiderm-Nitro ofta dosberoende huvudvärk på grund av cerebral vasodilatation. Den avtar vanligen efter några dagar vid fortsatt behandling. Risken för fortsatt huvudvärk ska beaktas vid intermittent behandling. Om huvudvärken fortsätter kan den behandlas med låga doser smärtstillande. Om huvudvärken håller i sig trots läkemedelsbehandling, ska glyceryltrinitratdosen minskas eller behandlingen avbrytas.

²En lindrig reflektorisk ökning av hjärtfrekvensen kan undvikas genom att vid behov kombinera behandlingen med en betablockerare.

³Eventuell hudrodnad försvinner vanligtvis inom några timmar efter att plåstret avlägsnats. För att förhindra lokal irritation ska ett nytt ställe på huden väljas varje gång plåstret byts.

Följande biverkningar har rapporterats in efter godkännandet för försäljning via spontana fallrapporter och litteraturstudier. Eftersom nedanstående biverkningsdata baserar sig på frivilliga rapporter ur en patientpopulation av okänd storlek har biverkningarnas frekvens inte kunnat beräknas. Den anges därför som "ingen känd frekvens".

- Hjärtat: hjärtklappning
- Hud och subkutan vävnad: generaliserade utslag

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

Symtom

Höga doser av glyceryltrinitrat kan orsaka svår hypotension och reflektorisk takykardi eller kollaps och synkope. Methemoglobinemi har också rapporterats efter oavsiktlig överdosering av glyceryltrinitrat. Vid användning av Transiderm-Nitro depotplåster minskar frisättningsmembranet dock sannolikheten för överdosering.

Behandling vid överdos

Effekten av Transiderm-Nitro depotplåster kan snabbt avbrytas genom att ta bort plåstret.

Eventuell hypotension eller symtom på kollaps kan behandlas genom att patienten lägger sig ner med benen i högläge. Vid behov kan också kompressionsbandage läggas på patientens ben.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Vasodilator. ATC-kod: C01DA02.

Glyceryltrinitrat utövar sin effekt genom att frisätta kväveoxid (NO), vilket ökar koncentrationen av cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP) som har en relaxerande effekt på glatt muskulatur. I det kardiovaskulära systemet verkar glyceryltrinitrat i huvudsak på systemiska vener och stora kranskärl.

Mest uttalad är effekten på vensidan. I låga doser aktiveras glyceryltrinitrat under inverkan av mitokondriellt aldehyddehydrogenas och omvandlas till nitriter och denitrerade metaboliter (1,2-glyceryldinitrat, 1-3-glyceryldinitrat) via glutationberoende organiskt nitratreduktas. Nitrit omvandlas vidare under inverkan av cytokromoxidas eller det sura interstitiella rummet i cellmembranet till kväveoxid (NO) eller likartade ämnen som aktiverar lösligt guanylatcyklas och triggjar cGMP-signalering via cGMP-beroende proteinkinas, vilket orsakar relaxation. I höga doser aktiveras glyceryldinitrat, mononitrat och nitroglycerin direkt till kväveoxid (NO) via cytokrom P450-enzym i det glatta endoplasmatiska nätverket, vilket leder till relaxation.

Vid angina pectoris baserar sig glyceryltrinitrats verkningsmekanism i första hand på en ökning av den venösa kapaciteten (ansamling av blod i venerna), vilket leder till ett minskat återflöde av blod till hjärtat. På grund av detta minskar det slutdiastoliska trycket (preload) och fyllnadsvolymen i vänster kammare, hjärtats syrebehov i vila och särskilt under ansträngning minskar, vilket förbättrar ansträngningskapaciteten hos patienter med angina pectoris.

I kranskärscirkulationen dilaterar glyceryltrinitrat både extramurala konduktanskärl och små resistanskärl. Läkemedlet verkar orsaka redistribution av blodflödet i kranskärnen till ischemiska områden i subendokardiet genom att selektivt dilatera stora epikardiella kärl. Det verkar också kunna dilatera excentriska aterosklerotiska stenoser. Dessutom relaxerar glyceryltrinitrat både spontana och ergonovininducerade vasospasmer.

Glyceryltrinitrat orsakar dosberoende dilatation av artärerna i blodomloppet, vilket resulterar i att det systemiska vaskulära motståndet (afterload) och den systoliska väggspänningen i vänster kammare minskar, och därmed minskar hjärtats syreförbrukning.

Doseringen av de flesta läkemedlen avsedda för långtidsbehandling planeras så att läkemedelskoncentrationerna i plasma kontinuerligt ska överstiga den lägsta koncentrationen som ger effekt, men denna strategi är sannolikt inte lämplig med organiska nitrater. I de flesta studier har toleransutveckling (d.v.s. försvagad effekt vid mätning av ansträngningskapacitet) konstaterats under den första dagen. I enlighet med vad som på farmakologiska grunder kan förväntas uppkommer tolerans också vid höga doser på > 4 mg/timme. I ett antal välkontrollerade kliniska prövningar minskade kontinuerlig användning av plåstren dock inte ansträngningskapaciteten.

Effekten av organiska nitrater återställs efter en nitratfri period. Perioder på åtta till tolv (8–12) timmar är tillräckliga för att effekten ska återställas. Huruvida kortare perioder är tillräckliga har inte undersökts fullt ut. Intermittent administrerade Transiderm-Nitro depotplåster har konstaterats öka ansträngningskapaciteten i 8–12 timmar vid doser om 0,4–0,8 mg/timme (10–20 mg/24 timmar).

Kontrollerade kliniska prövningar tyder på att intermittent användning av nitrater är associerad med minskad ansträngningskapacitet under slutet av den nitratfria perioden jämfört med placebo; den kliniska relevansen av denna observation är okänd (se avsnitt 4.4).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Inom två timmar efter applikation av ett Transiderm-Nitro depotplåster uppnås en jämn glyceryltrinitratkoncentration i plasma, och den bibehålls på samma nivå under hela den tid som plåstret i enlighet med doseringsanvisningarna är fäst på huden. Förhållandet mellan koncentrationen och plåstrets yta är linjärt. Samma koncentrationer har uppnåtts oberoende av om plåstret fästs på överarmen, höften eller bröstkorgen. När plåstret avlägsnats sjunker glyceryltrinitratkoncentrationen i plasma snabbt. Glyceryltrinitrat ackumuleras inte i kroppen vid upprepad användning av Transiderm-Nitro depotplåster.

Distribution

Andelen glyceryltrinitrat, 1,2-glyceryldinitrat och 1,3-glyceryldinitrat som är bunden till plasmaproteiner är 61–64 %, 23 % respektive 11 %.

Metabolism

Glyceryltrinitrat omvandlas snabbt till glyceryldinitrater och mononitrater i levern under inverkan av glutatationberoende organiskt nitratreduktas. Därtill har *in vitro*-studier på erythrocyter hos människa visat att metaboliseringen av glyceryltrinitrat även sker i erythrocyter via en SH-beroende enzymatisk process och interaktion med reducerat hemoglobin. Mängden reducerat hemoglobin i erythrocyterna hos människa verkar ha en viktig roll i deras metaboliska aktivitet, och därför ska försiktighet iaktas med patienter som har anemi.

I djurstudier har extrahepatisk vaskulär vävnad (femoralvenen, nedre hålvenen, aorta) likaså konstaterats vara en viktig faktor i metaboliseringen av glyceryltrinitrat. Detta fynd överensstämmer med det höga systemiska clearance som konstaterats hos nitrater.

Eliminering

Glyceryltrinitrat utsöndras renalt som dinitrat- och mononitratmetaboliter, glukuronidkonjugat och glycerol. Halveringstiden för glyceryltrinitrat är 10 minuter och för 1,2-glyceryldinitrat och glycerylmononitrat 30–60 minuter respektive 5–6 minuter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Resultaten från gängse mutagenicitetsstudier *in vitro* är motstridiga. I cellodlingar och *in vivo*-studier observerades ingen mutagenicitet med glyceryltrinitrat, och därför antas användning av glyceryltrinitrat vara ofarligt med avseende på gentoxicitet vid doser avsedda för människa.

Baserat på kostbehandlingsstudier med gnagare har glyceryltrinitrat inga karcinogena effekter vid terapeutiska doser avsedda för människa.

Inga reproduktionstester på djur har utförts med transdermalt glyceryltrinitrat. Konventionella reproduktionsstudier med oralt, intravaskulärt, intraperitonealt och dermalt (som salva) administrerat glyceryltrinitrat har utförts med råttor och kaniner. Glyceryltrinitrat uppvisade inga teratogena effekter hos dessa djur.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat, dimetikon, vattenfri kolloidal kiseldioxid, 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

Papper/polyeten/aluminium/Surlyn-laminat (endosförpackning). 30 och 100 depotplåster.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Öppna plåsterfodralet genom att riva upp det vid märket (klipp inte). Ta ut plåstret och ta bort den vita skyddsplasten (det är bra att spara plåsterfodralet och skyddsplasten för eventuell tillfällig förvaring av plåstret vid ett senare tillfälle). Fäst plåstret på ett friskt, rent, torrt och hårfritt hudområde på överarmen eller bröstkorgen. Tryck plåstret mot huden med handflatan i minst 10–20 sekunder.

Behandlingen kan innefatta uppehåll eller vara fortlöpande beroende på läkarens ordination. Vid behandling med uppehåll hålls en 8–12 timmar lång paus genom att plåstret avlägsnas t.ex. vid läggdags och ett nytt plåster sätts på igen på morgonen. Vid fortlöpande behandling avlägsnas plåstret efter 24 timmar och byts genast ut mot ett nytt.

Det nya plåstret ska fästas på ett nytt ställe på huden, t.ex. på motsatta sidan av bröstkorgen. Efter några dagar kan samma ställe användas på nytt.

Plåstret ska inte fästas på hud som är röd eller irriterad. Hudområdet måste vara fritt från hudkräm och -salva.

I allmänhet sitter plåstret väl fast på huden och kan behållas på under bad, dusch och fysisk aktivitet. Före bastubad bör plåstret däremot avlägsnas från huden. Förvara plåstret i plåsterfodralet täckt med skyddsplasten under bastubadet (detta hindrar plåstret från att torka). När huden svalnat efter bastubadet kan du fästa plåstret på huden igen. Försäkra dig om att plåstret fäster ordentligt på huden. Om det inte går att fästa plåstret på nytt kan du välja att planera in bastubad vid den tidpunkt då plåstret ska bytas ut mot ett nytt. Vid behandling med uppehåll kan bastubad planeras in under behandlingsuppehållen när du inte har ett plåster på.

Plåstret får inte halveras eller klippas i delar.

Transiderm-Nitro depotplåster får inte utsättas för direkt UV-ljus (sol, solarium). Därför är det skäl att skydda plåstret med kläder t.ex. sommartid och i samband med solariebesök.

Om plåstret lossnar av sig självt kan du försöka fästa det igen. Om detta inte lyckas ska plåstret bytas ut mot ett nytt, som då fästs på ett annat ställe på huden.

Förvaras utom räckhåll för barn. Använda plåster ska vikas ihop (med limytorna mot varandra) och kasseras så att barn inte kommer åt dem.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg/24 timmar: 8894
10 mg/24 timmar: 8967

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

5 mg/24 timmar: 12.12.1984/22.11.2004/13.5.2008
10 mg/24 timmar: 27.2.1985/22.11.2004/13.5.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

08.12.2022