

1. LEGEMIDLETS NAVN

TRANSIDERM-NITRO® 5 mg/24 timer og 10 mg/24 timer depotplaster

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 depotplaster inneholder glyseroltrinitrat 25 mg (10 cm² avgir 5 mg/24 timer) eller 50 mg (20 cm² avgir 10 mg/24 timer).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depotplaster

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Profylaktisk mot angina pectoris.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Plasteret er ikke beregnet for umiddelbar lindring av akutte angina pectoris anfall. Ved akutte anfall bør hurtigvirkende nitrater benyttes.

Responser på nitratpreparater kan variere mellom pasientene. Den laveste effektive dosen bør alltid benyttes. For å unngå lokal irritasjon bør applikasjonsstedet endres regelmessig.

Behandlingen innledes vanligvis med 1 depotplaster 5 mg/24 timer. Avhengig av klinisk respons kan dosen økes til 10 mg/24 timer (vanlig vedlikeholdsdose), eventuelt til 20 mg/24 timer.

Toleranseutvikling eller avtagende effekt forekommer ved kontinuerlig eller hyppig dosering av langtidsvirkende nitrater, inkludert transdermale systemer. Nitratfrie intervaller på 8-12 timer hvert døgn, vanligvis om natten, anbefales for å unngå toleranseutvikling.

Administrasjonsmåte

Nytt plaster festes på intakt, ubehåret, tørr og ren hud f.eks. på overkroppen eller overarmen, og presses mot huden med flat hånd i 10-20 sekunder. Samme hudområde bør ikke anvendes på nytt før etter flere dager. Plasteret tar ikke skade av vann (bading), fuktighet (svette) eller fysisk aktivitet.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet og relaterte organiske nitratforbindelser eller overfor noen av hjelpestoffene listet i punkt 6.1.

Akutt sirkulasjonssvikt assosiert med betydelig hypotensjon (sjokk). Hjertetamponade. Konstriktiv perikarditt. Obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Alvorlig hypotensjon (systolisk blodtrykk under 90 mmHg)

Alvorlig hypovolemi

Tilstander assosiert med økt intrakranielt trykk.

Myokardinsuffisens pga. obstruksjon, som ved aorta- eller mitralstenose eller konstriktiv perikarditt.

Samtidig behandling med hemmere av fosfodiesterase type 5 (PDE5), f.eks. sildenafil (Viagra). Dette fordi hemmere av PDE5 kan forsterke den vasodilaterende effekten av Transiderm-Nitro, og resultere i alvorlig hypotensjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hypoksemi, alvorlig anemi, nylig gjennomgått hjerteinfarkt, akutt hjertesvikt

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med arteriell hypoksemi som skyldes alvorlig anemi (inkludert former som er induert av G6PD-mangel) da biotransformasjon av glyseroltrinitrat er redusert hos disse pasientene. Pasienter med hypoksemi og ubalansert ventilasjon/perfusjon pga. lungesykdommer eller iskemisk hjertefeil skal behandles med særskilt forsiktighet. Hos pasienter med alveolær hypoventilasjon oppstår vasokonstriksjon i lungene for å shunte perfusjon fra områder med alveolær hypoksi til bedre ventilerte områder i lungene (Euler-Liljestrand-mekanisme). Pasienter med angina pectoris, hjerteinfarkt eller cerebral iskemi lider ofte av abnormaliteter i nedre luftveier (spesielt alveolær hypoksi). Under disse forholdene oppstår vasokonstriksjon i lungene for å shunte perfusjon fra områder med alveolær hypoksi til bedre ventilerte områder i lungene. Som en potent vasodilator kan glyseroltrinitrat reversere denne beskyttende vasokonstriksjonen og dermed resultere i økt perfusjon i områder med dårlig ventilasjon. Dette kan videre forverre ubalansen mellom ventilasjon/perfusjon og føre til ytterligere nedgang i arterielt partielt oksygentrykk.

Ved nylig gjennomgått hjerteinfarkt eller akutt hjertesvikt bør behandling med Transiderm-Nitro gjennomføres med forsiktighet og under nøye medisinsk overvåkning og/eller hemodynamisk monitorering.

Aortastenose og mitralstenose

Nitrater kan gi blodtrykksfall og kraftig reduksjon av minuttvolumet hos pasienter med aortastenose og mitralstenose.

Hypotensjon

Fjerning av plasteret bør vurderes som et tiltak hos pasienter som utvikler signifikant hypotensjon.

Hypertrofisk kardiomyopati

Behandling med nitrater kan forverre angina som er forårsaket av hypertrofisk kardiomyopati.

Forverret angina pectoris

Muligheten for hyppigere angina-anfall under plasterfrie perioder bør vurderes. I slike tilfeller er det ønskelig med annen tilleggsbehandling mot angina pectoris.

Alvorlig nyre- eller leversykdom

Brukes med forsiktighet til pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon på grunn av redusert eliminering av glyseroltrinitrat.

Toleranseutvikling

Toleranseutvikling eller avtagende effekt forekommer ved kontinuerlig eller hyppig dosering av langtidsvirkende nitrater, inkludert transdermale systemer. Etter hvert som toleranse for nitratplastre utvikles kan effekten av sublingual nitroglycerin på treningstoleranse bli delvis forminsket. Nitratfrie intervaller på 8-12 timer hvert døgn anbefales for å forhindre toleranseutvikling.

Seponering/nedtrapping og reboundeffekt

Som for andre nitratpreparater bør brå seponering/nedtrapping fra langtidsbehandling unngås på grunn av risiko for angina pectoris anfall, og overlappende behandling bør igangsettes.

MR, defibrillator og diatermi

Transiderm-Nitro inneholder et aluminiumslag. Plasteret skal derfor fjernes før kroppen utsettes for magnetiske eller elektriske felter, f.eks. ved MR (magnetisk resonanstomografi), kardioversjon eller ved bruk av DC defibrillator (eksplosjonsfare) eller diatermi.

Pediatrisk populasjon

Bruk av glyseroltrinitrat hos barn kan ikke anbefales pga. manglende erfaring.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk av følgende andre legemidler er kontraindisert

Hemmere av PDE5

Ved samtidig bruk av alle former for nitrater og hemmere av PDE5, f.eks. sildenafil, kan det oppstå betydelig blodtrykksfall, noe som kan gi alvorlige bivirkninger som synkope eller hjerteinfarkt hos disponerte pasienter (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk av følgende andre legemidler krever forsiktighet

Vasodilaterende og blodtrykkssenkende midler

Samtidig behandling med vasodilaterende midler, kalsiumantagonister, ACE-hemmere, betablokkere, diuretika og andre antihypertensiva kan potensierte den blodtrykkssenkende effekten av Transiderm-Nitro.

Tricykliske antidepressiva, beroligende midler og alkohol

Samtidig bruk av tricykliske antidepressiva, beroligende legemidler og alkohol kan potensierte den blodtrykkssenkende effekten av Transiderm-Nitro.

Ergotamin

Transiderm-Nitro kan øke biotilgjengeligheten av dihydroergotamin. Hos pasienter med koronar arteriesykdom krever dette spesiell oppmerksomhet, siden dihydroergotamin antagoniserer effekten av glyseroltrinitrat og kan føre til koronar vasokonstriksjon.

NSAIDs

Muligheten for at inntak av NSAIDs, unntatt acetylsalisylsyre, kan redusere effekten av Transiderm-Nitro kan ikke utelukkes.

Amifostin og acetylsalisylsyre

Samtidig administrering kan potensierte den blodtrykkssenkende effekten av Transiderm-Nitro.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerheten ved bruk under graviditet er ikke klarlagt da erfaring fra mennesker er utilstrekkelig.

Dyrestudier er heller ikke tilstrekkelige til å utrede eventuelle reproduksjonstoksiske effekter. Preparatet skal bare brukes under graviditet hvis fordelene oppveier en mulig risiko.

Som for ethvert legemiddel, bør Transiderm-Nitro brukes med forsiktighet under graviditet, spesielt de første 3 månedene.

Amming

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om utskillelse av glyseroltrinitrat i morsmelk hos mennesker eller i melk hos dyr. En risiko for barnet som ammes kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Transiderm-Nitro skal opphøre.

Fertilitet

Det foreligger ingen tilgjengelige data på effekten av Transiderm Nitro på fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemidlet antas normalt ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller betjene maskiner.

Pasientene bør informeres om at Transiderm-Nitro kan, særlig i begynnelsen av behandlingen, nedsette reaksjonsevnen, gi hodepine eller kan i sjeldne tilfeller forårsake ortostatisk hypotensjon og svimmelhet (samt uvanlig synkope etter overdosering). Pasienter som opplever disse effektene bør unngå å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger er listet opp etter MedDRA organklasser. Innenfor hver organklasse er bivirkningene rangert etter frekvens, med den hyppigst forekommende bivirkningen først. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. I tillegg er følgende frekvensinndeling brukt (CIOMS III): Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), inkludert isolerte rapporter.

Nevrologiske sykdommer Vanlige Svært sjeldne	Hodepine Svimmelhet
Hjerte- og karsykdommer Sjeldne	Takykardi, ortostatisk hypotensjon, rødming
Gastrointestinale sykdommer Svært vanlige	Kvalme, brekninger
Hud- og underhudssykdommer Mindre vanlige	Kontaktdermatitt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet Mindre vanlige	Erytem på applikasjonsstedet, pruritus, brennende følelse, irritasjon
Undersøkelser Sjeldne	Økt puls

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Transiderm-Nitro kan i likhet med andre nitratpreparater vanligvis forårsake doseavhengig hodepine på grunn av preparatets cerebrale kardilaterende effekt. Symptomene forsvinner vanligvis i løpet av noen dager selv om behandlingen fortsetter. Dersom hodepinen vedvarer under periodevis behandling, bør hodepinen behandles med milde smertestillende legemidler. Hodepine som ikke responderer på behandling er en indikasjon for å redusere dosen av glyseroltrinitrat eller avbryte behandlingen. En svakt reflektorisk induert økning av puls kan, hvis nødvendig, unngås ved kombinert behandling med en betablokker.

Rødhet i huden forsvinner vanligvis innen få timer etter at plasteret fjernes. For å unngå lokal irritasjon bør applikasjonsstedet endres regelmessig.

Følgende bivirkninger er meldt etter markedsføring med Transiderm-Nitro via spontanrapporter og publisert litteratur. Fordi disse bivirkningene er rapportert frivillig fra en populasjon av ukjent størrelse, er det ikke mulig å sikkert estimere deres frekvens. De er derfor kategorisert som ikke kjente.

- Hjertesykdommer: palpasjoner.
- Hud og underhudssykdommer: generalisert utslett.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Staten legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Høye doser av glyseroltrinitrat kan føre til alvorlig hypotensjon og reflektorisk takykardi eller til kollaps og synkope. Det er også rapportert om tilfeller av methemoglobinemi ved tilfeldig overdose. Frigjøringsmembranen i Transiderm-Nitro depotplasteret reduserer sannsynligheten for overdosering.

Behandling

Ved overdosering skal plasteret fjernes. Hypotensjon og kollaps kan behandles ved å heve pasientens ben eller ved bandasjering av beina om nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kardilaterende middel ved hjertesykdommer, ATC-kode: C01D A02.

Virkningsmekanisme

Virker avslappende på glatt muskulatur via dannelse av nitrogenoksid (NO) og cGMP. Glyseroltrinitrat relaksere glatt muskulatur i hele kroppen.

Lave doser glyseroltrinitrat bioaktiveres ved mitokondriell aldehyddehydrogenaseaktivitet, og konverteres til nitritter og denitrerte metabolitter (1,2-glyseryldinitrat, 1,3-glyseryldinitrat) av glutationshengig organisk nitratreduktase. Videre aktiveres nitritt av cytokromoksidase eller sur disproporsjonering i intermembranrommet (H^+), noe som til slutt danner nitrogenoksid (NO) eller relaterte forbindelser. Disse aktiverer løselig guanylylcyklase og trigger syklisk guanosinmonofosfat (cGMP) som signaliserer via cGMP-avhengig proteinkinase, og dette medfører relaksjon. Høye doser glyseryldinitrat, -mononitrat og glyseroltrinitrat bioaktiveres av P450-enzym(er) i glatt endoplasmatiske retikulum og danner direkte NO som skaper relaksjon.

Den kardilaterende effekten er mest uttalt på venesiden. Dette fører til "pooling" av blod i venene med det resultat at mindre blod returneres til hjertet. På denne måten reduseres diastolisk fylning av hjertet ("preload") med påfølgende redusert oksygenbehov i myokardet.

Farmakodynamiske effekter

I koronararteriene dilaterer glyseroltrinitrat både ekstramural konduktans og de små resistente årene. Legemidlet forårsaker trolig en redistribusjon av blodstrømmen til det iskemiske subendokardet ved en selektiv utvidelse av store epikardiale årer. Dilatering av aterosklerotiske stenoser forårsaket av eksentrisk aterosklerose kan også forekomme. I tillegg vil glyseroltrinitrat relaksere vasospasmer, enten de er spontane eller induert av ergonovin.

Glyseroltrinitrat utøver også en doseavhengig dilaterende effekt på arteriolene, som resulterer i redusert systemisk karmotstand ("afterload") og mindre spenning i karveggen, noe som igjen bidrar til å redusere myokardets oksygenbehov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Ca. 2 timer etter applikasjon når plasmakonsentrasjonen et likevektsnivå som opprettholdes. Likevektsnivået er direkte proporsjonalt med området legemidlet frigjøres fra. Samme plasmanivå oppnås om plasteret festes på overarmen, bekkenet eller brystet. Plasmakonsentrasjonen synker raskt når plasteret fjernes. Glyseroltrinitrat akkumuleres ikke ved gjentatt applikasjon.

Distribusjon

Fraksjonen for plasmaproteinbinding er 61-64 % for glyseroltrinitrat, 23 % for 1,2-glyceryldinitrat og 11 % for 1,3-glyceryldinitrat.

Biotransformasjon

Glyseroltrinitrat biotransformeres raskt til glyceryldinitrat og mononitrater ved hjelp av glutation-avhengig organisk nitratreduktase i lever. I tillegg indikerer *in vitro*-data en betydelig biotransformasjon av glyseroltrinitrat i røde blodlegemer. Denne metabolismen skyldes en sulfhydryl-avhengig enzymatisk prosess samt interaksjon med redusert hemoglobin. Mengden av redusert hemoglobin i humane erytrocytter ser ut til å spille en viktig rolle for deres metabolske aktivitet, og det bør derfor vises forsiktighet hos pasienter med anemi. Dyrestudier viser at ekstrahepatisk vaskulært vev (femorale venen, inferior vena cava, aorta) på samme måte spiller en viktig rolle i metabolismen av virkestoffet, noe som stemmer overens med den store systemiske clearance sett med nitrater. *In vitro* forsøk har vist at biotransformasjonen skjer samtidig med relaxering av glatt muskulatur, noe som stemmer med hypotesen om at nedbrytning av glyseroltrinitrat er involvert i mekanismen for glyseroltrinitrat-indusert vasodilatasjon.

Eliminasjon

Glyseroltrinitrat skilles ut renalt som mononitratmetabolitter, glukuronidkonjugater og glyserol. Halveringstiden til glyseroltrinitrat, 1,2-glyceryldinitrat og glycerylmononitrat er henholdsvis 10, 30-60, og 5-6 minutter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Standard mutagenitetstester viste motstridende resultater *in vitro*. I Ames test ga glyseroltrinitrat positivt utslag med bakteriestammen TA1535. Cellekulturer og *in vivo* studier viste derimot ingen mutagen aktivitet av glyseroltrinitrat, og derfor vurderes bruken til å være uten genotoksisk potensial ved eksponeringer som er relevante for mennesker.

Akutte toksisitetstudier viste moderat toksisitet. Kroniske toksisitetstudier viste methemoglobin dannelsen hos flere dyrearter.

Karsinogenesestudier på gnagere konkluderte med at glyseroltrinitrat ikke har noen karsinogen effekt som er relevant ved terapeutiske doseintervaller hos mennesker.

Teratologiske studier på dyr har ikke blitt utført med glyseroltrinitrat transdermale systemer. Konvensjonelle reproduksjonsstudier som involverer orale, intravenøse, intraperitoneale og dermale (som salve) administrasjonsveier av glyseroltrinitrat har blitt utført på rotter og kaniner. Glyseroltrinitrat viste ikke teratogent potensiale hos disse dyrene.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Dimetikon, vannfri kolloidal silika, medisinsk limstoff av silikon.

Flatt, flerlags system som kontinuerlig frigjør nitroglycerin via en membran etter at plasteret er festet til huden. Membranen begrenser frigjøring av legemidlet gjennom hyperpermeabel hud. Den aktive substansen penetrerer huden og går direkte over i blodet ved relativt konstante konsentrasjoner i løpet av den anbefalte applikasjonsperioden. Dosen er relatert til størrelsen av plasteret. Nominell hastighet for frigjøring av nitroglycerin *in vivo* er ca. 20-25 mikrog/cm²/time.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares utilgjengelig for barn både før og etter bruk.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Plastrene er individuelt pakket i barnesikre pakninger.

5 mg/24 timer: Tilgjengelig i pakninger à 100 stk.

10 mg/24 timer: Tilgjengelig i pakninger à 30 stk. og 100 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler .

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

5 mg/24 timer: 6986

10 mg/24 timer: 6987

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse (begge styrker): 5. februar 1985

Dato for siste fornyelse (begge styrker): 12. mai 2009

10. OPPDATERINGSDATO

01.05.2023