RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NITRODERM TTS 5 mg/die cerotto transdermico

NITRODERM TTS 10 mg/die cerotto transdermico

NITRODERM TTS 15 mg/die cerotto transdermico

COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

NITRODERM TTS 5 mg/die cerotto transdermico

Un cerotto transdermico che libera 5 mg di nitroglicerina nelle 24 ore contiene:

principio attivo: nitroglicerina adsorbita su lattosio 250 mg pari a nitroglicerina libera 25 mg.

NITRODERM TTS 10 mg/die cerotto transdermico

Un cerotto transdermico che libera 10 mg di nitroglicerina nelle 24 ore contiene:

principio attivo: nitroglicerina adsorbita su lattosio 500 mg pari a nitroglicerina libera 50 mg.

NITRODERM TTS 15 mg/die cerotto transdermico

Un cerotto transdermico che libera 15 mg di nitroglicerina nelle 24 ore contiene:

principio attivo: nitroglicerina adsorbita su lattosio 750 mg pari a nitroglicerina libera 75 mg.

Per l'elenco degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

FORMA FARMACEUTICA

Cerotto transdermico

Cerotti terapeutici transdermici piatti, multilaminari che liberano nitroglicerina continuamente attraverso una membrana permeabile, dopo l'applicazione alla cute. La membrana permeabile regola il rilascio del farmaco attraverso gli strati cutanei. La sostanza attiva penetra nella pelle e diviene così direttamente biodisponibile nella circolazione sistemica a concentrazioni relativamente costanti nel periodo di applicazione raccomandato.

Sono disponibili 3 diversi sistemi:

Tabella 3-1 Forme farmaceutiche di Nitroderm TTS

	Nitroderm TTS 5	Nitroderm TTS 10	Nitroderm TTS 15
Contenuto di nitroglicerina	25 mg	50 mg	75 mg
Area di rilascio	10 cm^2	20 cm^2	30 cm^2
Impressioni (sul dorso)	CG DOD	CG DPD	CG EJE
Colore dello strato adesivo	Da quasi bianco a giallastro		

Le componenti numeriche contenute nella designazione del prodotto, TTS 5, TTS 10 e TTS 15, indicano il valore nominale in mg di nitroglicerina liberata dal sistema nell'arco delle 24 ore. La quantità di nitroglicerina residua nel cerotto transdermico serve da riserva e non viene rilasciata nel normale utilizzo. Dopo 12 ore, per

Documento reso disponibile da AIFA il 25/10/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

esempio, ogni cerotto transdermico ha rilasciato il 10% ca. del suo contenuto originale di nitroglicerina. Poiché la nitroglicerina viene rilasciata da Nitroderm TTS con velocità costante per cm² di superficie, la dose somministrata dipende unicamente dall'estensione dell'area di rilascio del cerotto transdermico. Il rilascio nominale di nitroglicerina in vivo è di ca. 20-25 microgrammi/cm²/ora.

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'angina pectoris

Come monoterapia o in associazione con altri farmaci antianginosi, quali beta-bloccanti e/o calcio antagonisti.

Prevenzione delle flebiti e della soffusione extravenosa (solo Nitroderm TTS 5 mg/die)

Trattamento profilattico delle flebiti, e della soffusione extravenosa, in seguito a terapia parenterale venosa, quando si preveda una durata del trattamento di 2 o più giorni.

Posologia e modo di somministrazione

Norme di carattere generale

Nitroderm TTS non è utilizzabile per interrompere un attacco anginoso acuto; in questi casi occorre utilizzare nitrati ad azione rapida.

La risposta ai nitrati varia da paziente a paziente; si deve prescrivere la dose efficace più bassa. Il sito d'applicazione deve essere cambiato regolarmente per evitare fenomeni di irritazione locale.

La somministrazione prolungata o frequente di nitrati a lunga durata d'azione, compresi Nitroderm TTS o altri cerotti transdermici, può indurre comunemente sviluppo di tolleranza o attenuazione dell'efficacia terapeutica. L'efficacia terapeutica può essere mantenuta attuando un intervallo libero da nitrati (8-12 ore, generalmente di notte, ogni 24 ore). Studi clinici hanno dimostrato che in molti pazienti la terapia intermittente è più efficace della terapia continua. I pazienti sottoposti a terapia continua che non mostrano evidenza clinica di tolleranza ai nitrati possono continuare con tale modalità finché può essere accertato beneficio clinico.

Trattamento dell'angina pectoris

Il trattamento va di regola iniziato con 1 Nitroderm TTS 5 mg/die. Per la terapia di mantenimento il dosaggio può essere aumentato a 1 Nitroderm TTS 10 mg/die (normale dose di mantenimento) o a 1 Nitroderm TTS 15 mg/die. Questo schema di massima può essere modificato a giudizio del medico sulla base della risposta clinica e della tollerabilità individuale verso il farmaco, monitorando attentamente eventuali segni di sovradosaggio quali caduta pressoria e tachicardia.

Prevenzione delle flebiti e della soffusione extravenosa

Documento reso disponibile da AIFA il 25/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Un cerotto Nitroderm TTS 5 mg/die deve essere applicato distalmente alla sede di incannulazione venosa al momento dell'incannulazione. E' consigliabile sostituire giornalmente il cerotto. Tuttavia in uno studio, il cerotto è stato sostituito ogni 3-4 giorni e l'efficacia mantenuta. Il trattamento con Nitroderm deve essere sospeso al termine della terapia endovenosa.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Non ci sono informazioni sufficienti sull'uso di Nitroderm TTS negli anziani; né è provato che sia necessario cambiare la posologia in tali pazienti.

Pazienti pediatrici

Non ci sono dati sufficienti sugli effetti di Nitroderm TTS nei bambini. L'uso di Nitroderm non è pertanto raccomandato.

Controindicazioni

- Ipersensibilità nota alla nitroglicerina ed ai nitrati organici correlati o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Nitroderm TTS elencati al paragrafo 6.1.;
- Insufficienza circolatoria acuta associata a marcata ipotensione (shock);
- Condizioni associate ad elevata pressione intracranica, emorragia cerebrale, trauma cranico, glaucoma ad angolo chiuso;
- Anemia grave;
- Insufficienza cardiaca da stenosi mitralica, pericardite costrittiva o da qualsiasi ostruzione al deflusso, ad esempio stenosi aortica e cardiomiopatia ipertrofica o tamponamento pericardico;
- L'uso concomitante di Nitroderm TTS e di inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5), come il sildenafil (Viagra®), è controindicato poiché gli inibitori della PDE5 possono amplificare gli effetti vasodilatatori di Nitroderm TTS provocando grave ipotensione;
- Ipotensione grave (pressione sistolica inferiore a 90 mmHg);
- Ipovolemia grave;
- Durante la terapia con nitrati o donatori di ossido nitrico, lo stimolatore della guanilato ciclasi solubile riociguat non deve essere usato.

Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

<u>Avvertenze</u>

Come per altri farmaci a base di nitrati, somministrati a lungo termine, quando il paziente passa ad un altro tipo di trattamento, la nitroglicerina deve essere sospesa gradualmente (entro 4-6 settimane), mentre si inizia il nuovo trattamento. Non interrompere bruscamente la terapia.

Il cerotto di Nitroderm TTS contiene una lamina di alluminio. Pertanto, Nitroderm TTS deve essere rimosso prima di applicare campi magnetici o elettrici al corpo durante

Documento reso disponibile da AIFA il 25/10/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

procedure come RMI (Risonanza Magnetica per Immagine), cardioversione o defibrillazione DC, o prima di un trattamento di diatermia.

Nei casi di recente infarto miocardico o di insufficienza cardiaca acuta, il trattamento con Nitroderm TTS va effettuato con cautela, sotto stretta sorveglianza medica e/o monitoraggio emodinamico.

Nei pazienti che sviluppano ipotensione significativa si deve considerare la rimozione del cerotto.

Precauzioni

Ipossiemia

Usare con cautela nei pazienti con ipossiemia arteriosa da anemia grave (incluse forme indotte da carenza di G6PD), poiché in tali pazienti la biotrasformazione della nitroglicerina è ridotta. Similmente, è indicata cautela nei pazienti con ipossiemia e squilibrio di ventilazione/perfusione dovuto a malattia polmonare o insufficienza cardiaca ischemica. Nei pazienti con ipoventilazione alveolare si verifica una vasocostrizione all'interno del polmone per spostare la perfusione dalle aree di ipossia alveolare a regioni meglio ventilate del polmone (meccanismo di Euler-Liljestrand). I pazienti con angina pectoris, infarto miocardico o ischemia cerebrale sono affetti frequentemente da anomalie delle piccole vie aeree (specialmente ipossia alveolare). Come potente vasodilatatore, la nitroglicerina potrebbe opporsi a questa vasocostrizione protettiva e pertanto determinare un aumento della perfusione delle aree scarsamente ventilate, peggiorando lo squilibrio di ventilazione/perfusione e determinando una ulteriore diminuzione della pressione parziale dell'ossigeno arterioso.

Cardiomiopatia ipertrofica

La terapia con nitrati può aggravare l'angina causata da cardiomiopatia ipertrofica.

Aumento degli attacchi anginosi

Nei casi in cui risulti preferibile la terapia intermittente, si deve considerare la possibilità di un'aumentata frequenza di attacchi anginosi nei periodi in cui il cerotto transdermico non è applicato. In questi casi è auspicabile la somministrazione di un altro medicinale antianginoso.

Tolleranza alla nitroglicerina sublinguale

Nel caso si sviluppi tolleranza ai cerotti di nitroglicerina, l'effetto della nitroglicerina sublinguale sulla tolleranza all'esercizio può risultare parzialmente diminuito.

Uso di Nitroderm TTS nel trattamento profilattico delle flebiti

Esaminare regolarmente il sito di infusione e istituire apposito trattamento in caso di insorgenza di flebiti.

Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni che comportano una controindicazione per un uso concomitante

Documento reso disponibile da AIFA il 25/10/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

La somministrazione concomitante di Nitroderm TTS e altri vasodilatatori quali gli inibitori della PDE5 come il sildenafil (Viagra®), potenzia l'effetto ipotensivo di Nitroderm TTS (vedere paragrafo 4.3).

Interazioni da tenere in considerazione

Il trattamento concomitante con calcio antagonisti, ACE-inibitori, beta-bloccanti, diuretici, antipertensivi, antidepressivi triciclici e tranquillanti maggiori può potenziare l'effetto ipotensivo di Nitroderm TTS, così come il consumo di alcool.

La contemporanea somministrazione di Nitroderm TTS e diidroergotamina può aumentare la biodisponibilità di quest'ultima. Particolare attenzione deve essere posta in pazienti con malattia coronarica, poiché la diidroergotamina antagonizza l'effetto della nitroglicerina e può portare a vasocostrizione coronarica.

I farmaci antinfiammatori non steroidei, ad eccezione dell'acido acetilsalicilico, possono diminuire la risposta terapeutica a Nitroderm TTS.

La contemporanea somministrazione di Nitroderm TTS con amifostina ed acido acetilsalicilico può potenziare l'effetto di riduzione pressoria di Nitroderm TTS.

Fertilità, gravidanza ed allattamento

Fertilità

Non vi sono dati disponibili relativi all'effetto di Nitroderm TTS sulla fertilità nell'uomo.

Non vi sono dati che supportano speciali raccomandazioni in donne in età fertile.

Gravidanza

Come qualsiasi medicinale, Nitroderm TTS deve essere somministrato con cautela durante la gravidanza, soprattutto nei primi 3 mesi.

Studi condotti con gliceril trinitrato in ratti (via intraperitoneale) e conigli (via intravenosa) non hanno mostrato evidenze di embriotossicità e teratogenicità in queste specie. Comunque, non essendo disponibili studi adeguati in donne gravide, il prodotto deve essere somministrato durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio supera ogni possibile rischio per il feto.

Allattamento

Sono disponibili dati limitati relativi al passaggio del principio attivo nel latte materno umano o di animali. Non può essere escluso un rischio per il lattante.

Deve essere presa una decisione tra interrompere l'allattamento al seno o sospendere la terapia con Nitroderm TTS tenendo in considerazione i benefici dell'allattamento materno per il bambino ed i benefici della terapia per la donna.

Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Nitroderm TTS, soprattutto all'inizio del trattamento o in occasione di aggiustamenti della dose, può alterare le reazioni o può raramente causare ipotensione ortostatica e capogiri (così come eccezionalmente sincope dopo sovradosaggio). I pazienti che manifestano questi effetti devono astenersi dalla guida o dall'uso di macchinari.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 25/10/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono elencate in accordo alla classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA. All'interno di ogni classe, le reazioni avverse sono classificate in ordine di frequenza, con la più frequente per prima. All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di gravità. Inoltre, la corrispondente categoria di frequenza è indicata usando la seguente convenzione (CIOMS III): molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1.000, < 1/100); raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000), inclusi casi isolati.

Tabella 4-1Reazioni avverse al farmaco

Patologie del sistema nervoso	
Comune:	Cefalea[1]
Molto raro:	Capogiri
Patologie cardiache	
Raro:	Tachicardia[2]
Patologie vascolari	
Raro:	Ipotensione ortostatica, vampate[2]
Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Nausea, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune:	Dermatite da contatto
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune:	Eritema al sito di applicazione, prurito, bruciore, irritazione [3]
Esami diagnostici	
Raro:	Aumento della frequenza cardiaca

[1] Come altri preparati a base di nitrati, Nitroderm TTS causa comunemente cefalee dose-dipendenti, da vasodilatazione cerebrale. Queste spesso regrediscono dopo alcuni giorni, senza interrompere la terapia. Se le cefalee persistono anche in corso di terapia intermittente si possono usare blandi analgesici. Nel caso in cui la cefalea non risponda a questo tipo di trattamento, è opportuno ridurre il dosaggio della nitroglicerina, oppure interrompere il trattamento.

[2] Un leggero aumento riflesso della frequenza cardiaca può essere evitato facendo ricorso, se necessario, al trattamento combinato con un beta-bloccante.

[3] Dopo rimozione del cerotto transdermico, eventuali lievi arrossamenti cutanei scompaiono in genere dopo qualche ora. Il sito di applicazione va cambiato regolarmente per prevenire l'irritazione locale.

<u>Reazioni avverse da segnalazioni spontanee e casi da letteratura</u>

Le seguenti reazioni avverse derivano dall'esperienza post-marketing con Nitroderm TTS attraverso segnalazioni spontanee e casi segnalati in letteratura. Poiché queste reazioni sono state segnalate su base volontaria da una popolazione di dimensione non nota, non è possibile stabilirne in modo affidabile la frequenza che pertanto è

Documento reso disponibile da AIFA il 25/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

classificata come non nota. All'interno di ciascuna classe di sistema-organo, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 4-2Reazioni avverse da segnalazioni spontanee e casi da letteratura (frequenza non nota)

Patologie cardiache	Palpitazioni
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea generalizzata

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa

Sovradosaggio

Sintomi

Dosi elevate di nitroglicerina possono portare a grave ipotensione e tachicardia riflessa o a collasso e sincope. E' stata inoltre segnalata metaemoglobinemia a seguito di sovradosaggio accidentale. Tuttavia, con Nitroderm TTS, la membrana di rilascio riduce la probabilità di sovradosaggio.

Trattamento

L'effetto della nitroglicerina contenuta nel Nitroderm TTS può essere rapidamente interrotto rimuovendo dalla cute il o i sistemi.

L'ipotensione, o il collasso, possono essere trattati elevando gli arti inferiori del paziente o, se necessario, eseguendo un bendaggio con compressione degli stessi.

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vasodilatatori usati nelle malattie cardiache. Codice ATC: C01DA02

La nitroglicerina ha un effetto rilassante sulla muscolatura liscia dell'organismo umano. Nel sistema vascolare essa agisce principalmente sul sistema venoso e secondariamente sulle grandi arterie coronariche.

A basse dosi la nitroglicerina viene bioattivata dall'attività mitocondriale dell'aldeide deidrogenasi ed è convertita in nitriti e in metaboliti dinitrati (1,2-gliceril dinitrato,1-3-gliceril dinitrato) mediante la glutatione reduttasi dipendente da nitrato organico. Il nitrito è ulteriormente attivato dalla citocromo ossidasi o dalla dismutazione acida nello spazio intramembrana (H^+), portando infine ad ossido nitrico (NO) o a forme correlate che attivano la guanilil ciclasi solubile e innescano il segnale del guanosin monofosfato ciclico (cGMP) attraverso la protein chinasi cGMP-dipendente che

Documento reso disponibile da AIFA il 25/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

provoca rilassamento. Il gliceril dinitrato, il mononitrato e la nitroglicerina ad alte dosi sono bioattivati dagli enzimi P450 nel reticolo endoplasmatico liscio provocando rilassamento.

Nell'angina pectoris il principale meccanismo d'azione della nitroglicerina è l'aumento della capacitanza venosa (accumulo venoso) che determina un diminuito ritorno di sangue al cuore. Ciò diminuisce la pressione del ventricolo sinistro a fine diastole (pre-carico) e il volume di riempimento determinando a sua volta una ridotta domanda di ossigeno del miocardio a riposo e specialmente durante l'esercizio fisico, con un miglioramento della tolleranza allo sforzo.

Nella circolazione coronarica la nitroglicerina dilata sia i vasi extramurali di conduttanza, sia i piccoli vasi di resistenza. E' stato ipotizzato che il farmaco ridistribuisca il flusso ematico coronarico al sub-endocardio ischemico, attraverso la dilatazione selettiva dei grandi vasi epicardici. Può anche dilatare le stenosi causate da ateroma eccentrico. La nitroglicerina inoltre rilascia il vasospasmo, sia spontaneo che indotto da ergonovina.

La nitroglicerina dilata in modo dose-dipendente il sistema vascolare arterioso riducendo le resistenze vascolari sistemiche (post-carico) e la tensione sistolica di parete del ventricolo sinistro, con ulteriore riduzione del consumo di ossigeno del miocardio.

La maggior parte dei farmaci destinati ad un impiego cronico viene somministrata a dosaggi tali da provocare concentrazioni plasmatiche sempre superiori a quelle minime efficaci, ma tale logica è probabilmente inadeguata per i nitrati organici. Nonostante alcune sperimentazioni controllate sulla tolleranza allo sforzo abbiano dimostrato che l'efficacia viene mantenuta quando i sistemi siano applicati continuativamente, la maggior parte di questi studi controllati ha dimostrato lo sviluppo di tolleranza (cioè attenuazione dell'effetto, misurato con test da sforzo) entro il primo giorno. Come ci si potrebbe attendere dalle proprietà farmacologiche, la tolleranza si osserva anche con dosi transdermiche elevate, superiori a 4 mg.

L'efficacia dei nitrati organici è ripristinata dopo un intervallo di somministrazione. L'intervallo minimo per ripristinare la risposta non è stato definito: 8-12 ore si sono dimostrate sufficienti, intervalli minori non sono stati completamente studiati. Dosi di Nitroderm TTS che liberano 0,4 - 0,8 mg/ora (20-40 cm^2), somministrate in modo intermittente, hanno portato ad un incremento della capacità allo sforzo per 8-12 ore.

Studi clinici controllati suggeriscono che l'uso intermittente di nitrati può essere associato con una ridotta tolleranza allo sforzo rispetto al placebo, nell'ultima parte dell'intervallo in cui non vengono somministrati nitrati; non è nota la rilevanza clinica di questa osservazione (vedere “4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego”).

In pazienti con insufficienza cardiaca cronica la vasodilatazione venosa indotta dalla nitroglicerina abbassa l'elevata pressione di riempimento del ventricolo sinistro, mentre viene mantenuta o leggermente aumentata la gittata cardiaca. In questa indicazione gli effetti benefici della nitroglicerina sono limitati all’insufficienza cardiaca

Documento reso disponibile da AIFA il 25/10/2018
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

severa con sintomi predominanti di congestione venosa polmonare dovuta ad un aumento pronunciato della pressione di riempimento del ventricolo sinistro. Un ulteriore miglioramento della gittata sistolica si ottiene associando un vasodilatatore arterioso, quale l'idralazina.

Grazie alle sue proprietà vasodilatatorie, la nitroglicerina, applicata presso la sede di infusione, è in grado di prevenire o ridurre gli effetti vaso-costrittori delle sostanze umorali rilasciate dal vaso, aumentando il flusso sanguigno e prevenendo o ritardando l'instaurarsi di una flebite.

Studi clinici

Nitroderm TTS è un medicinale di uso consolidato.

Proprietà farmacocinetiche

Nitroderm TTS

Assorbimento

La concentrazione plasmatica massima viene raggiunta entro due ore dall'applicazione singola e mantenuta durante il periodo d'applicazione raccomandato. L'altezza del plateau è direttamente proporzionale all'area di rilascio del cerotto transdermico. Si ottengono gli stessi livelli plasmatici indipendentemente dal sito d'applicazione del cerotto transdermico (parte superiore del braccio, bacino, torace).

I livelli plasmatici diminuiscono rapidamente dopo la rimozione del cerotto. L'applicazione ripetuta di Nitroderm TTS non dà origine ad accumulo.

Nitroglicerina

Distribuzione

Il gliceril trinitrato è ampiamente distribuito, presenta una distribuzione apparente ampia, con un volume elevato ben definito di distribuzione (3 l/kg). Il legame della nitroglicerina con le proteine plasmatiche è di circa il 60%, mentre quello della 1,2 – e della 1,3 – dinitroglicerina (i due principali metaboliti farmacologicamente inattivi della nitroglicerina) è del 60% e del 30%, rispettivamente.

Biotrasformazione

Il principio attivo viene rapidamente metabolizzato nel fegato da una reduttasi di nitrati organici glutatione-dipendente. Inoltre, studi in vitro hanno dimostrato che anche il globulo rosso umano è sede di biotrasformazione mediante un processo enzimatico sulfidrile-dipendente e un'interazione con l'emoglobina ridotta.

Negli eritrociti umani il livello di emoglobina ridotta sembra giocare un ruolo primario nell'attività metabolica, pertanto si deve usare cautela in pazienti con anemia. Negli studi sull'animale è stato dimostrato che anche i tessuti vascolari extraepatici (vena femorale, vena cava inferiore, aorta) svolgono un ruolo importante nel metabolismo della nitroglicerina, risultato che spiega l'elevata clearance sistemica dei nitrati. E' stato inoltre dimostrato in vitro che la biotrasformazione della nitroglicerina si verifica contemporaneamente al rilasciamento della muscolatura liscia vascolare; questa

Documento reso disponibile da AIFA il 25/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

osservazione è coerente con l'ipotesi che la biotrasformazione della nitroglicerina è coinvolta nel meccanismo della vasodilatazione indotta dal farmaco.

Eliminazione

Le concentrazioni plasmatiche di nitroglicerina diminuiscono rapidamente, con una emivita media di eliminazione di 2-3 minuti. L'eliminazione avviene principalmente per via urinaria. La clearance (13,8 l/min) eccede di molto il flusso epatico sanguigno.

Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici rivelano assenza di rischi per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità per somministrazioni ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.

Mutagenesi

I saggi standard di mutagenesi in vitro hanno fornito risultati contraddittori. La coltura cellulare e studi in vivo non hanno rivelato alcuna evidenza di attività mutagena della nitroglicerina e pertanto il suo utilizzo è considerato privo di potenziale genotossico alle usuali esposizioni nell'uomo.

Carcinogenesi

Studi sul regime dietetico nei roditori hanno portato alla conclusione che la nitroglicerina non ha effetti cancerogeni nell'intervallo di dosi terapeutiche nell'uomo.

Ratti trattati con dosi molto elevate di nitroglicerina (363 mg/kg/die nei maschi e 434 mg/kg/die nelle femmine) per 2 anni hanno sviluppato carcinomi epatocellulari e tumori delle cellule testicolari interstiziali. Topi trattati con 1022 (maschi) o 1058 (femmine) mg/kg/die e ratti trattati con 31,5 (maschi) o 38,1 (femmine) mg/kg/die per lo stesso periodo non hanno evidenziato tumori in relazione al trattamento.

Tossicità riproduttiva

Non sono stati condotti studi di teratogenesi nell'animale con i sistemi transdermici di nitroglicerina. Nel ratto e nel coniglio sono stati condotti studi convenzionali sulla riproduzione che riguardano le vie di somministrazione orale, endovenosa, intraperitoneale e dermica (come pomata) di nitroglicerina. La nitroglicerina non ha mostrato alcun potenziale teratogeno in questi animali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Silicone fluido; silice colloidale anidra.

6.2. Incompatibilità

Non sono note incompatibilità derivanti dalla somministrazione di nitroglicerina per via transdermica.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 25/10/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

Nitroderm TTS deve essere conservato fuori dalla vista e dalla portata dei bambini prima e dopo l'uso.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

I cerotti sono confezionati singolarmente in bustine di carta alluminata.

Astuccio con 15 o 30 cerotti transdermici di Nitroderm TTS 5 mg/die

Astuccio con 15 o 30 cerotti transdermici di Nitroderm TTS 10 mg/die

Astuccio con 15 o 30 cerotti transdermici di Nitroderm TTS 15 mg/die

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ogni cerotto transdermico Nitroderm TTS è sigillato in bustine separate con apertura a strappo su un lato. Lo strato adesivo del cerotto è coperto da una membrana protettiva, da asportare al momento dell'applicazione sulla pelle.

1. Applicare Nitroderm TTS sulla pelle in una zona sana, asciutta, pulita (ad esempio senza residui di pomata) e dove siano scarsi i peli.
2. Per applicare correttamente Nitroderm TTS si provvede a:
   a) strappare la bustina in corrispondenza della tacca, estrarre il cerotto e asportare con cura la membrana bianca posta a protezione dello strato adesivo del cerotto transdermico (afferrare la linguetta e tirare con cautela);
   b) applicare la parte adesiva del cerotto transdermico alla zona cutanea prescelta (per esempio su un lato della gabbia toracica, lungo le costole) e tenere in posizione per 10-20 secondi, esercitando una lieve pressione sul dorso del cerotto transdermico con il palmo della mano.
3. Staccare Nitroderm TTS seguendo le istruzioni del medico e gettare il cerotto transdermico esaurito, evitando che lo stesso possa finire in mano ad un bambino.
4. Applicare un nuovo cerotto transdermico Nitroderm TTS seguendo le modalità sopra indicate. La nuova applicazione va effettuata in posizione diversa dalla prima, ad esempio sul lato opposto della gabbia toracica. Non applicare il nuovo cerotto transdermico nella stessa zona per alcuni giorni.

Per eliminare eventuali residui di adesivo sulla cute, si asportino gli stessi con un appropriato solvente (ad esempio quello utilizzato per lo smalto delle unghie, o alcool).

Nitroderm TTS aderisce bene alla pelle ed agisce anche durante il bagno, la doccia o quando si compie un esercizio fisico.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 25/10/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Se, per dimenticanza, il cerotto transdermico di Nitroderm TTS non viene sostituito nel momento previsto, effettuare il cambio appena possibile ed applicare il nuovo cerotto transdermico secondo lo schema posologico previsto.

Non tagliare il cerotto transdermico.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Farma S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
21040 Origgio VA
Italia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Nitroderm TTS 5 mg/die cerotto transdermico

15 cerotti transdermici - A.I.C.: 025193018

30 cerotti transdermici - A.I.C.: 025193044

Nitroderm TTS 10 mg/die cerotto transdermico

15 cerotti transdermici - A.I.C.: 025193020

30 cerotti transdermici - A.I.C.: 025193057

Nitroderm TTS 15 mg/die cerotto transdermico

15 cerotti transdermici - A.I.C.: 025193032

30 cerotti transdermici - A.I.C.: 025193069

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Nitroderm TTS 5 mg/die cerotto transdermico -

Nitroderm TTS 10 mg/die cerotto transdermico:

Data della prima autorizzazione: 25 febbraio 1984

Data del rinnovo più recente: 1 giugno 2010

Nitroderm TTS 15 mg/die cerotto transdermico:

Data della prima autorizzazione: 31 ottobre 1994

Data del rinnovo più recente: 1 giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 25/10/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).