

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TOP-NITRO 2,5 mg/die cerotti transdermici
TOP-NITRO 5 mg/ die cerotti transdermici
TOP-NITRO 7,5 mg/ die cerotti transdermici
TOP-NITRO 10 mg/ die cerotti transdermici
TOP-NITRO 15 mg/ die cerotti transdermici

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

TOP-NITRO 2,5 mg/die cerotti transdermici

Un cerotto transdermico da 5 cm² che rilascia 2,5 mg di nitroglicerina nelle 24 ore contiene:

Principio attivo: nitroglicerina 20 mg.

TOP-NITRO 5 mg/die cerotti transdermici

Un cerotto transdermico da 10 cm² che rilascia 5 mg di nitroglicerina nelle 24 ore contiene:

Principio attivo: nitroglicerina 40 mg.

TOP-NITRO 7,5 mg/die cerotti transdermici

Un cerotto transdermico da 15 cm² che rilascia 7,5 mg di nitroglicerina nelle 24 ore contiene:

Principio attivo: nitroglicerina 60 mg.

TOP-NITRO 10 mg/die cerotti transdermici

Un cerotto transdermico da 20 cm² che rilascia 10 mg di nitroglicerina nelle 24 ore contiene:

Principio attivo: nitroglicerina 80 mg.

TOP-NITRO 15 mg/die cerotti transdermici

Un cerotto transdermico da 30 cm² che rilascia 15 mg di nitroglicerina nelle 24 ore contiene:

Principio attivo: nitroglicerina 120 mg.

Per gli eccipienti, vedere 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Cerotti transdermici.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Prevenzione e trattamento dell'angina pectoris a riposo e da sforzo, in fase di stabilità o instabilità, associata o conseguente ad insufficienza coronarica, coronaropatie, occlusione coronarica ed infarto miocardico subacuto.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Per applicare il cerotto TOP-NITRO, estrarre il cerotto dalla busta e tenerlo con entrambe le mani, guardando le linee marroni, che devono essere in posizione verticale.

Con un movimento alternato verso l'esterno e verso l'interno il supporto di plastica trasparente si spezzerà lungo la linea.

Dopo aver rimosso entrambe le parti del supporto, il cerotto è pronto per essere applicato dal lato adesivo sulla zona del corpo prescelta. Far aderire accuratamente il cerotto all'epidermide.

Iniziare il trattamento con la dose minima, aumentando poi, in caso di bisogno, di 2,5 mg (5 cm²) ogni 5-7 giorni, fino a che gli attacchi anginosi e l'uso di nitroglicerina sublinguale non siano ridotti al minimo.

L'effetto terapeutico si raggiunge entro 30 minuti dall'applicazione del cerotto e si protrae fino a 30 minuti dopo la sua rimozione.

Il TOP-NITRO può essere utilizzato su qualsiasi conveniente area cutanea, il più possibile priva di peli, ma preferibilmente sul torace. Se necessario, la zona deve essere depilata.

Non applicare il TOP-NITRO sulle porzioni distali degli arti, sulle cicatrici e sulle zone ustionate od irritate.

Iniziando il trattamento con TOP-NITRO si dovrà fare attenzione all'eventuale manifestarsi di tolleranza; in questo caso, per mantenere la responsività al farmaco, l'applicazione del sistema sarà effettuata per 12-16 ore, seguita da una sospensione di 12-8 ore rispettivamente (schema intermittente).

In assenza di tolleranza il trattamento potrà essere proseguito con lo schema continuo (24 ore al giorno).
E' opportuno variare ogni giorno la zona di applicazione del cerotto.
Nel periodo di applicazione del cerotto si possono adottare tutte le abituali misure igieniche.
E' necessaria una detersione accurata della cute e delle mani prima e dopo ogni applicazione.

4.3 Controindicazioni

- Intolleranza ai nitroderivati.
- Ipersensibilità nota alla nitroglicerina e ai nitrati organici correlati o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Insufficienza circolatoria acuta associata con marcata ipotensione (shock).
- Condizioni associate con pressione intracranica aumentata.
- Insufficienza miocardica dovuta ad ostruzione, come nella stenosi aortica o mitralica o nella pericardite costrittiva.
- É controindicato l'uso concomitante di TOP-NITRO e inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5) come il sildenafil, perché gli inibitori della PDE5 possono amplificare gli effetti vasodilatatori di TOP-NITRO dando luogo a grave ipotensione.
- Grave ipotensione (pressione arteriosa sistolica inferiore a 90 mmHg).
- Grave ipovolemia.
- Pressione intraoculare aumentata.
- Anemia grave.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenze

Come con altre preparazioni contenenti nitrati, quando un paziente in terapia a lungo termine passa ad un altro tipo di trattamento, la nitroglicerina deve essere sospesa gradualmente mentre si inizia il nuovo trattamento.

Rimuovere il cerotto TOP-NITRO prima della cardioversione o di una defibrillazione. TOP-NITRO deve essere utilizzato con cautela sotto stretto controllo medico e/o monitoraggio emodinamico in pazienti con infarto miocardico recente o insufficienza cardiaca acuta.

Si deve prendere in considerazione di rimuovere il cerotto nell'ambito della gestione dei pazienti che sviluppano grave ipotensione.

In caso di sospensione del trattamento nei pazienti anginosi, la dose e la frequenza delle applicazioni vanno ridotte gradualmente in un periodo di 4-6 settimane, per prevenire improvvise reazioni da sottrazione, caratteristiche di tutti i vasodilatatori.

Durante il trattamento è opportuno evitare o limitare al massimo il consumo di bevande alcoliche.

TOP-NITRO non è indicato per l'interruzione delle crisi acute di angina, dato l'inizio ritardato della sua attività.

Negli studi clinici su pazienti con angina, si sono verificati rari attacchi anginosi molto probabilmente dovuti ad effetti emodinamici rebound dopo la sospensione del nitrato. L'importanza di tali osservazioni per l'uso clinico routinario non è nota.

Grave ipotensione, in particolare in posizione eretta, può verificarsi anche con basse dosi di nitroglicerina. Il medicinale pertanto deve essere usato con cautela in pazienti che hanno perdita di liquidi o sono ipotesici. Bradicardia paradossa e aumento dell'angina pectoris può accompagnare l'ipotensione indotta da nitroglicerina.

Si raccomanda cautela nell'uso di TOP-NITRO nel caso di gravidanza o di allattamento. L'impiego, specie se prolungato, di prodotti per uso topico può dar luogo a fenomeni di sensibilizzazione.

In tal caso sospendere il trattamento ed istituire una terapia idonea. Non sono segnalati fenomeni di assuefazione o di dipendenza dal farmaco. Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Precauzioni

Si deve usare cautela in pazienti con ipossiemia arteriosa dovuta a grave anemia (comprese le forme indotte da carenza di G6PD), poiché in questi pazienti è ridotta la biotrasformazione della nitroglicerina. Similmente, si richiede cautela in pazienti con ipossiemia e squilibrio ventilazione/perfusione dovuto a patologia polmonare o insufficienza cardiaca ischemica. In pazienti con ipoventilazione alveolare, si verifica una vasocostrizione all'interno del polmone che sposta la perfusione dalle aree di ipossia alveolare alle regioni del polmone meglio ventilate (meccanismo di Euler-Liliestrand). Pazienti con angina pectoris, infarto miocardico o ischemia cerebrale sono frequentemente affetti da anomalie delle piccole vie aeree (specialmente ipossia alveolare). In queste circostanze si verifica vasocostrizione nel polmone che sposta la perfusione dalle aree di ipossia alveolare alle regioni del polmone meglio ventilate. Come potente vasodilatatore, la nitroglicerina potrebbe invertire questa vasocostrizione protettiva e quindi dare luogo ad un aumento della perfusione delle aree scarsamente ventilate, peggioramento dello squilibrio ventilazione/perfusione, e ad un'ulteriore diminuzione della pressione parziale arteriosa di ossigeno.

Cardiomiopatia ipertrofica

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

Aumento dell'angina

Nei periodi in cui il cerotto non è applicato si deve tenere in considerazione la possibilità di un aumento della frequenza degli attacchi anginosi, in tali casi è auspicabile l'uso di una concomitante terapia antianginosa.

Tolleranza alla nitroglicerina sublinguale

Nel caso in cui si sviluppi tolleranza ai cerotti di nitroglicerina, l'effetto della nitroglicerina sublinguale sulla tolleranza all'esercizio può essere parzialmente ridotto.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Interazioni che danno luogo a controindicazione all'uso concomitante

La somministrazione concomitante di TOP-NITRO con altri vasodilatatori (ad esempio inibitori della PDE5 come il sildenafil) potenzia l'effetto ipotensivo di TOP-NITRO e può causare una grave riduzione della pressione arteriosa e complicazioni serie (vedere anche 4.3). L'evolversi e la dipendenza dalla dose di questa interazione non è stata studiata. Trattamenti di supporto adeguati non sono stati studiati, ma sembra ragionevole trattare tali manifestazioni come un sovradosaggio da nitrati, con innalzamento delle estremità e con un aumento del volume centrale.

Interazioni da considerare

Il trattamento concomitante con calcio antagonisti, ACE inibitori, beta-bloccanti, diuretici, antipertensivi, antidepressivi triciclici e tranquillanti maggiori può potenziare l'effetto ipotensivo di TOP-NITRO, così come pure l'alcol.

La somministrazione concomitante di TOP-NITRO con diidroergotamina può aumentare la biodisponibilità della diidroergotamina. Questo richiede un'attenzione particolare nei pazienti con coronaropatia, perché la diidroergotamina antagonizza l'effetto della nitroglicerina e può causare vasocostrizione coronarica.

I medicinali antinfiammatori non steroidei eccetto l'acido acetilsalicilico possono diminuire la risposta terapeutica di TOP-NITRO.

La somministrazione concomitante di TOP-NITRO con amifostina e acido acetilsalicilico può potenziare gli effetti ipotensivi di TOP-NITRO.

In presenza di crisi anginose acute si possono somministrare contemporaneamente nitroderivati ad azione rapida.

La somministrazione contemporanea di fenobarbital può aumentare il metabolismo, abbassando i livelli plasmatici, senza tuttavia influire sulla risposta emodinamica.

L'etanolo può bloccare i processi metabolici, con conseguente esaltazione della attività della nitroglicerina.

L'indometacina può inibire la vasodilatazione periferica, probabilmente a causa di un meccanismo di inibizione della sintesi delle prostaglandine.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Non ci sono dati disponibili sull'effetto di TOP-NITRO sulla fertilità nell'uomo.

Gravidanza

Come altri medicinali TOP-NITRO deve essere impiegato con cautela durante la gravidanza, specialmente nei primi 3 mesi.

Allattamento

Le informazioni sull'escrezione del principio attivo nel latte umano o animale sono limitate. Non è possibile escludere un rischio per il lattante.

Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con TOP-NITRO tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

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

TOP-NITRO, specialmente all'inizio del trattamento o agli aggiustamenti della dose, può compromettere le reazioni o potrebbe raramente causare ipotensione ortostatica, nausea e capogiri (e eccezionalmente sincope in seguito a sovradosaggio). I pazienti che manifestano questi effetti devono astenersi dalla guida di veicoli e dall'uso di macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA. All'interno di ogni classe le reazioni avverse sono classificate in ordine decrescente di frequenza. All'interno di ogni gruppo di frequenza le reazioni avverse sono classificate in ordine decrescente di gravità. Inoltre, la corrispondente categoria di frequenza usa la seguente convenzione (CIOMS III): molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), comprese segnalazioni isolate.

Tabella 1 Reazioni avverse

Patologie del sistema nervoso

Comune: Cefalea¹

Molto raro: Capogiri

Patologie cardiache

Raro: Tachicardia riflessa

Patologie Vascolari

Raro: Vampate di calore², ipotensione posturale specie nei pazienti anziani, (di ciò devono essere avvertiti i pazienti affinché evitino bruschi cambiamenti di posizione)

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, prurito, bruciore, irritazione³ nel punto di applicazione

Esami diagnostici

Raro: Aumento della frequenza cardiaca

Altri effetti indesiderati sono ipotensione arteriosa, spossatezza, sensazione di stordimento, lipotimia. Raramente si sono manifestate sincope, angina instabile e ipertensione rebound.

¹Come altre preparazioni a base di nitrati, TOP-NITRO comunemente causa cefalee dose dipendenti dovute a vasodilatazione cerebrale. Queste spesso regrediscono dopo pochi giorni nonostante il mantenimento della terapia. Se le cefalee persistono durante la terapia intermittente, i pazienti devono essere trattati con analgesici lievi. Cefalee che non rispondono alla terapia sono una indicazione per la riduzione della dose di nitroglicerina o per l'interruzione del trattamento.

²Un leggero aumento riflesso della frequenza cardiaca può essere evitato ricorrendo, se necessario, ad un trattamento associato con un beta-bloccante.

³Alla rimozione del cerotto, qualsiasi lieve arrossamento della cute generalmente scomparirà entro alcune ore. La sede di applicazione deve essere cambiata con regolarità per prevenire un'irritazione locale.

Le seguenti reazioni avverse da medicinale sono derivate dall'esperienza post-marketing con TOP-NITRO attraverso segnalazioni spontanee e casi di letteratura. Poiché queste reazioni sono state segnalate volontariamente da una popolazione di dimensioni non definite, non è possibile stimare in modo attendibile la loro frequenza che pertanto viene classificata come non nota. Nella classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse da medicinale sono elencate in ordine decrescente di gravità.

- Patologie cardiache: palpitazione.
- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: eruzione cutanea generalizzata.

4.9. Sovradosaggio

Il dosaggio idoneo deve essere valutato in base alla risposta clinica. Con il TOP-NITRO, grazie alla liberazione controllata della nitroglicerina, il rischio di sovradosaggio è raro.

Segni

Dosi elevate di nitroglicerina possono determinare grave ipotensione e tachicardia riflessa o collasso e sincope, cefalea persistente e pulsante, vertigini, palpitazioni, disturbi visivi, blocco cardiaco, aumento della pressione intracranica con sintomi cerebrali e metaemoglobinemia, convulsioni/crisi epilettiche, nausea e vomito, arrossamento cutaneo oppure sudori freddi, morte.

Gestione

L'effetto dei nitrati di TOP-NITRO può essere rapidamente soppresso, asportando il sistema dalla cute. L'eventuale caduta della pressione arteriosa ed i sintomi del collasso possono essere trattati sollevando o, se necessario, fasciando con un bendaggio compressivo gli arti inferiori del paziente.

In caso di sovradosaggio si deve rimuovere immediatamente il cerotto e sfregare accuratamente la superficie di pelle sottostante. Per aumentare il volume sanguigno potrebbero essere necessari un'infusione endovenosa di soluzione salina o liquido similare. L'epinefrina non è efficace nell'annullare la grave ipotensione associata all'overdose. Nei pazienti con disturbi renali o scompenso cardiaco congestizio, l'aumento del volume centrale non è privo di rischio e può essere utile il monitoraggio.

In caso di metaemoglobinemia, può essere necessaria la somministrazione di blu di metilene. La metaemoglobinemia deve essere trattata con blu di metilene se il paziente manifesta sintomi cardiaci o del SNC da ipossia. La dose iniziale è di 1-2 mg/kg per infusione e.v. della durata di 5 minuti. Controllare i livelli di metaemoglobina dopo 30 minuti e ripetere una dose di 0,5 – 1,0 mg/kg se i livelli restano elevati ed il paziente è ancora sintomatico. Le controindicazioni relative per il blu di metilene comprendono una nota deficienza di NADH metaemoglobina riduttasi o di G-6-PD. I bambini sotto i 4 mesi di età possono non rispondere al blu di metilene a causa della NADH metaemoglobina riduttasi immatura. L'exanguinotrasfusione è stata utilizzata con successo in pazienti gravemente malati quando la metaemoglobinemia è refrattaria al trattamento.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vasodilatatori coronarici

Codice ATC: C01DA02.

TOP-NITRO è costituito da nitroglicerina dispersa in un adesivo a base acrilica che ha la funzione di liberare in maniera regolare e continua il principio attivo.

Il TOP-NITRO è disponibile in 5 formati differenti che liberano in vivo, rispettivamente 2,5, 5, 7,5, 10 e 15 mg di nitroglicerina nelle 24 ore.

Quando si applica sulla cute TOP-NITRO, la nitroglicerina viene assorbita in modo continuo, attraverso la pelle stessa direttamente nel torrente circolatorio; in tal modo il principio attivo arriva agli organi bersaglio (cuore ed estremità) prima di essere inattivato parzialmente dal fegato.

La nitroglicerina così assorbita esplica gli abituali effetti farmacodinamici quali vasodilatazione coronarica e sistemica, sia arteriosa sia venosa. Di conseguenza, si ha una riduzione del consumo di ossigeno ed un migliorato apporto di sangue al miocardio ischemico, con una efficace prevenzione dell'angina pectoris sia a riposo che da sforzo.

Come dimostrato dalla più recente letteratura, gli effetti emodinamici sulla circolazione sistemica si rivelano utili nel trattamento di gravi forme di insufficienza cardiaca congestizia, non controllabili con le abituali terapie a base di cardiocinetici e diuretici.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Studi di biodisponibilità dimostrano che l'assorbimento transdermico di nitroglicerina induce livelli plasmatici costanti che perdurano per tutto il tempo di applicazione del sistema, con un massimo di 24 ore. L'effetto terapeutico si raggiunge 30 minuti dopo l'applicazione del cerotto e si protrae fino a 30 minuti dopo la rimozione.

La somministrazione protratta di nitrati a lunga durata d'azione può indurre attenuazione dell'effetto protettivo in pazienti affetti da angina da sforzo e controllati con il test da sforzo.

Tale fenomeno può insorgere sia con la terapia transdermica sia quando i nitrati vengono somministrati per altre vie (orale e iniettiva).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

La DL₅₀ della nitroglicerina nel ratto è di 17,5 g/kg e nel topo è di 12,33 g/kg.

Tossicità cronica

Studiata nel ratto albino in accrescimento alla dose di 300 mg/kg per 180 giorni per via epicutanea, non ha determinato alcuna significativa modifica dell'accrescimento corporeo, né della crasi ematica, né di altri parametri biologici presi in esame, né alterazioni istologiche dei principali organi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Copolimero acrilato di butile, acido acrilico, acetato di vinile; Sodio poliacrilato; Resina melammina/formaldeide; Acqua depurata.

6.2. Incompatibilità

Non ci sono incompatibilità assolute con altri farmaci.

6.3. Periodo di validità

A confezionamento integro il prodotto è stabile in tutte le sue confezioni per 2 anni.

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare ad una temperatura compresa tra 15 e 30°C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

TOP-NITRO 2,5 mg/die cerotto transdermico: scatola da 15 cerotti da 5 cm² che liberano in vivo 2,5 mg di nitroglicerina nelle 24 ore

TOP-NITRO 5 mg/die cerotto transdermico: scatola da 15 cerotti da 10 cm² che liberano in vivo 5 mg di nitroglicerina nelle 24 ore

TOP-NITRO 7,5 mg/die cerotto transdermico: scatola da 15 cerotti da 15 cm² che liberano in vivo 7,5 mg di nitroglicerina nelle 24 ore

TOP-NITRO 10 mg/die cerotto transdermico: scatola da 15 cerotti da 20 cm² che liberano in vivo 10 mg di nitroglicerina nelle 24 ore

TOP-NITRO 15 mg/die cerotto transdermico: scatola da 10 cerotti da 30 cm² che liberano in vivo 15 mg di nitroglicerina nelle 24 ore

6.6. Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Vedere 4.2

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MSD Italia S.r.l., Via Vitorchiano, 151 – 00189 Roma

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TOP-NITRO [®] 2,5 mg/die cerotto transdermico	AIC 028564019
TOP-NITRO [®] 5 mg/die cerotto transdermico	AIC 028564021
TOP-NITRO [®] 7,5 mg/die cerotto transdermico	AIC 028564033
TOP-NITRO [®] 10 mg/die cerotto transdermico	AIC 028564045
TOP-NITRO [®] 15 mg/die cerotto transdermico	AIC 028564058

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 15 novembre 1994

Rinnovo dell'autorizzazione: 15 novembre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Aprile 2013