

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

KERITRINA 5 mg/24 ore cerotti transdermici  
KERITRINA 10 mg/24 ore cerotti transdermici  
KERITRINA 15 mg/24 ore cerotti transdermici

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### • KERITRINA 5 mg/24 ore cerotti transdermici

Un cerotto transdermico con superficie da 7 cm<sup>2</sup> che libera in vivo 5 mg di nitroglicerina nelle 24 ore contiene:

Principio attivo: Nitroglicerina 22,4 mg

#### • KERITRINA 10 mg/24 ore cerotti transdermici

Un cerotto transdermico con superficie da 14 cm<sup>2</sup> che libera in vivo 10 mg di nitroglicerina nelle 24 ore contiene:

Principio attivo: Nitroglicerina 44,8 mg

#### • KERITRINA 15 mg/24 ore cerotti transdermici

Un cerotto transdermico con superficie da 21 cm<sup>2</sup> che libera in vivo 15 mg di nitroglicerina nelle 24 ore contiene:

Principio attivo: Nitroglicerina 67,2 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Cerotti transdermici

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Angina pectoris: come monoterapia o in associazione ad altri farmaci antianginosi quali beta-bloccanti e/o calcioantagonisti.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

Poiché la risposta ai nitroderivati differisce da paziente a paziente, appare utile la scelta del dosaggio di nitroglicerina sulla base della quantità minima efficace.

Si consiglia comunque l'applicazione di un dispositivo transdermico al giorno.

Il dispositivo dovrà essere collocato su di una superficie dove il tessuto cutaneo sia sano, preventivamente pulito e dove i peli siano scarsi (per esempio la parte laterale del torace).

Per la buona adesività dovrà essere effettuata una pressione per qualche secondo con il palmo della mano.

Sono stati evidenziati livelli ematici attivi dopo circa 30' dalla applicazione del cerotto.

La durata dell'applicazione giornaliera dovrà essere stabilita dal medico curante, secondo il caso potrà essere per tutte le 24 ore o discontinuata per qualche ora (per esempio durante la notte), al fine di evitare l'insorgenza di tolleranza verso il farmaco.

Dopo l'utilizzazione prescritta dal medico, rimuovere il dispositivo e gettarlo. Applicare il nuovo dispositivo su un'altra regione cutanea.

Onde evitare i fenomeni d'irritazione locale conviene attendere qualche giorno prima di utilizzare nuovamente la stessa area di applicazione.

In caso di scollamento spontaneo, dovrà essere applicato un nuovo dispositivo in altra sede.

#### 4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità nota alla nitroglicerina e ai nitrati organici correlati, o ad uno qualsiasi degli eccipienti di KERITRINA elencati al paragrafo 6.1.
- anemia grave;

- condizioni associate ad elevata pressione intracranica, emorragia cerebrale, trauma cranico, glaucoma ad angolo chiuso;
- Insufficienza circolatoria acuta associata a marcata ipotensione (shock).
- 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 contemporaneo di KERITRINA 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 KERITRINA 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.

#### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Avvertenze

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 KERITRINA contiene una lamina di alluminio. Pertanto, KERITRINA deve essere rimosso prima di applicare campi magnetici o elettrici al corpo durante 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 KERITRINA 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'augmentata 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 KERITRINA nel trattamento profilattico delle flebiti**

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

#### 4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

##### Interazioni che comportano una controindicazione per un uso concomitante

La somministrazione concomitante di KERITRINA e altri vasodilatatori, quali gli inibitori della PDE5 come il sildenafil (Viagra®), potenzia l'effetto ipotensivo di KERITRINA (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 KERITRINA, così come il consumo di alcool.

La contemporanea somministrazione di KERITRINA 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 KERITRINA.

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

#### 4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

##### **Fertilità**

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

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

##### **Gravidanza**

Come qualsiasi medicinale, KERITRINA 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 KERITRINA tenendo in considerazione i benefici dell'allattamento materno per il bambino ed i benefici della terapia per la donna.

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

KERITRINA, 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.

#### 4.8. 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 ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), inclusi casi isolati.

#### Tabella 1 Reazioni avverse al farmaco

Patologie del sistema nervoso
Comune: Cefalea <sup>1</sup>
Molto raro: Capogiri

<b>Patologie cardiache</b> Raro: Tachicardia <sup>2</sup>
<b>Patologie vascolari</b> Raro: Ipotensione ortostatica, vampate <sup>2</sup>
<b>Patologie gastrointestinali</b> Molto comune: Nausea, vomito
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b> Non comune: Dermatite da contatto
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> Non comune: Eritema al sito di applicazione, prurito, bruciore, irritazione <sup>3</sup>
<b>Esami diagnostici</b> Raro: Aumento della frequenza cardiaca

<sup>1</sup> Come altri preparati a base di nitrati, KERITRINA 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.

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

<sup>3</sup> 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.

Le seguenti reazioni avverse derivano dall'esperienza post-marketing con KERITRINA attraverso segnalazioni spontanee e casi segnalati in letteratura. Poichè 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 classificata come non nota. All'interno di ciascuna classe di sistema-organo, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

- 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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

### **4.9. Sovradosaggio**

#### **Sintomi**

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

#### **Trattamento**

L'effetto della nitroglicerina contenuta nel KERITRINA 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.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: vasodilatatori usati nelle malattie cardiache, codice ATC: C01DA02.

La nitroglicerina produce un effetto dilatante sul sistema venoso, riducendone le resistenze e determinando una riduzione del flusso venoso verso il cuore. Questo provoca una diminuzione del volume e della pressione telediastolici nel ventricolo sinistro, con riduzione quindi della domanda di ossigeno.

La riduzione della pressione della parete ventricolare produce inoltre un miglioramento nella distribuzione del sangue ai tessuti subendocardici.

La nitroglicerina induce inoltre un effetto dose-dipendente di riduzione delle resistenze del sistema vascolare arterioso, sia periferico che a livello coronarico.

Questo effetto si traduce quindi in una diminuzione del lavoro cardiaco da una parte, ed in un aumento di apporto di ossigeno dall'altra.

## 5.2. Proprietà farmacocinetiche

KERITRINA è un dispositivo terapeutico di liberazione transdermica, nel quale la nitroglicerina è impregnata in una particolare matrice polimerica, che ne consente una liberazione lenta e controllata nel tempo. Il tutto è ricoperto da un sottile film acrilico e da una pellicola che va tolta prima dell'uso.

Dopo l'applicazione sulla pelle, la nitroglicerina penetra direttamente nella circolazione ematica. La velocità di liberazione della nitroglicerina dal cerotto transdermico consente concentrazioni stabili del principio attivo da 2 a 24 ore dopo l'applicazione.

Dopo la rimozione del dispositivo, il livello plasmatico di nitroglicerina si abbassa rapidamente nel giro di 1-2 ore. Ciò permette, nei casi di riduzione di efficacia del nitroderivato per lo sviluppo di tolleranza, la possibilità di effettuare una efficace "finestra terapeutica".

L'eliminazione avviene preferibilmente per via urinaria.

## 5.3. Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta: la DL<sub>50</sub> della nitroglicerina nel ratto è di 17,5 g/kg e nel *Mus musculus* di 12,33 g/kg.

Tossicità cronica: la somministrazione di nitroglicerina 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, della crasi ematica e di altri parametri biologici presi in esame. Non si sono verificate nemmeno alterazioni istologiche dei principali organi.

Studi effettuati con somministrazioni topiche di KERITRINA sia nell'animale da esperimento che nell'uomo, non hanno evidenziato problemi di sensibilizzazioni topiche o sistemiche.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1. Elenco degli eccipienti

Copolimero acrilico, sorbitan monooleato. *Composizione del cerotto*: poliestere siliconato, polietilene a bassa densità.

### 6.2. Incompatibilità

La nitroglicerina può interferire con i tests di laboratorio per le catecolamine fornendo valori superiori al reale o false positività.

### 6.3. Periodo di validità

3 anni

### 6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

### 6.5. Natura e contenuto del contenitore

- Astuccio contenente 15 cerotti transdermici con superficie da 7 cm<sup>2</sup> liberanti in vivo 5mg/24h di nitroglicerina contenuti in bustine di alluminio politenato.
- Astuccio contenente 15 cerotti transdermici con superficie da 14 cm<sup>2</sup> liberanti in vivo 10mg/24h di nitroglicerina contenuti in bustine di alluminio politenato.
- Astuccio contenente 15 cerotti transdermici con superficie da 21 cm<sup>2</sup> liberanti in vivo 15mg/24h di nitroglicerina contenuti in bustine di alluminio politenato.

### Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

A) Estrarre il cerotto dalla bustina

B) Afferrare una linguetta e tirare con cautela

- C) Applicare sulla zona prescelta la parte adesiva liberata dalla linguetta
- D) Afferrare la restante linguetta e tirare con cautela
- E) Fare aderire esercitando per circa 10 secondi una leggera pressione sul cerotto fino a perfetta adesione

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

CRINOS S.p.A., Via Pavia, 6 – 20136 Milano  
Su licenza LAVIPHARM S.A.

#### **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Cerotti transdermici con superficie da 7 cm<sup>2</sup> liberanti in vivo 5mg/24h di nitroglicerina  
A.I.C. n. 032784011  
Cerotti transdermici con superficie da 14 cm<sup>2</sup> liberanti in vivo 10mg/24h di nitroglicerina  
A.I.C. n. 032784023  
Cerotti transdermici con superficie da 21 cm<sup>2</sup> liberanti in vivo 15mg/24h di nitroglicerina  
A.I.C. n. 032784035

#### **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Prima autorizzazione: 23.10.1998  
Rinnovo autorizzazione: 23.10.2003

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**