

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NIGLINA 5 mg/24 ore cerotti transdermici

NIGLINA 10 mg/24 ore cerotti transdermici

NIGLINA 15 mg/24 ore cerotti transdermici

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

NIGLINA 5 mg/24 ore cerotti transdermici

Un cerotto di 6,670 cm² di superficie contiene:

Principio attivo: nitroglicerina mg 26,60 (rilascia 5 mg di nitroglicerina nelle 24 ore, circa 0,2 mg/ora)

Eccipienti con effetti noti: glicole propilenico, polietilene

NIGLINA 10 mg/24 ore cerotti transdermici

Un cerotto di 13,285 cm² di superficie contiene:

Principio attivo: nitroglicerina mg 53,00 (rilascia 10 mg di nitroglicerina nelle 24 ore, circa 0,4 mg/ora)

Eccipienti con effetti noti: glicole propilenico, polietilene

NIGLINA 15 mg/24 ore cerotti transdermici

Un cerotto di 20,035 cm² di superficie contiene:

Principio attivo: nitroglicerina mg 80,00 (rilascia 15 mg di nitroglicerina nelle 24 ore, circa 0,6 mg/ora)

Eccipienti con effetti noti: glicole propilenico, polietilene

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3 FORMA FARMACEUTICA

Cerotti transdermici.

Il cerotto è costituito da un sottile film trasparente di polietilene a bassa densità permeabile all'ossigeno ed ai vapori, ma non ai liquidi, ricoperto da una matrice adesiva acrilica in cui è dispersa la nitroglicerina. La matrice tridimensionale regola la velocità di cessione del principio attivo in modo uniforme.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento preventivo dell'angina pectoris in monoterapia o in associazione con altra terapia anti-anginosa.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il trattamento viene generalmente iniziato con un cerotto di NIGLINA 5 mg/24 ore applicato sulla cute una volta al giorno. NIGLINA 5 mg/24 ore rilascia 0,2 mg/ora di nitroglicerina. La dose deve essere adattata individualmente durante il trattamento per ottenere un effetto terapeutico ottimale, utilizzando eventualmente NIGLINA 10 mg/24 ore (che rilascia 0,4 mg/ora di nitroglicerina) o NIGLINA 15 mg/24 ore (che rilascia 0,6 mg/ora di nitroglicerina).

La dose massima giornaliera consentita è di 15 mg di nitroglicerina.

NIGLINA deve essere somministrato in maniera intermittente e cioè con un intervallo di sospensione giornaliero che eviti l'insorgenza di tolleranza ai nitrati. Tale intervallo deve corrispondere nel paziente ad un periodo privo di attacchi. Una terapia antianginosa concomitante (beta-bloccanti e/o calcio

antagonisti) deve essere prevista per mantenere una copertura terapeutica durante l'intervallo di sospensione da nitrati.

L'intervallo di sospensione da nitrati deve essere di almeno 8 ore.

Lo sviluppo di tolleranza ai nitrati è un fenomeno largamente conosciuto nel trattamento preventivo dell'angina ed un adeguato schema posologico che preveda un intervallo di sospensione da nitrati ne garantisce l'efficacia terapeutica.

I pazienti che soffrono di angina notturna possono beneficiare del trattamento notturno con un intervallo libero da nitrati durante il giorno. In questi pazienti, una terapia antianginosa addizionale può rendersi necessaria durante il giorno. I pazienti che soffrono di forme gravi di angina possono altresì necessitare una terapia addizionale antianginosa durante gli intervalli liberi da nitrati.

Popolazione pediatrica

NIGLINA non deve essere usato nei bambini.

La sicurezza e l'efficacia di NIGLINA nei bambini non sono state stabilite.

Modalità di somministrazione

Si raccomanda di applicare i cerotti transdermici di NIGLINA sulla pelle (pulita e asciutta, senza residui di pomate) del torace oppure della parte più esterna e superiore del braccio, priva di rossore o irritazione e di ruotare i siti di applicazione del cerotto.

L'area di applicazione può essere depilata se necessario. Devono essere evitate le aree che formano pieghe o che sono soggette a sfregamento durante i movimenti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità nota alla nitroglicerina e ai nitrati organici correlati, o ad uno qualsiasi degli eccipienti di NIGLINA 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 in presenza di stenosi aortica e cardiomiopia ipertrofica o tamponamento pericardico);
- l'uso concomitante di Niglina e inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5), come il sildenafil (Viagra®), è controindicato poiché gli inibitori della PDE5 possono amplificare gli effetti vasodilatatori di Niglina provocando grave ipotensione (vedere paragrafo 4.5);
- ipotensione grave (pressione sistolica inferiore a 90 mmHg);
- ipovolemia grave;
- durante la terapia con nitrati o donatori di ossido nitrico, lo stimolatore della guanilato ciclastasi solubile riociguat non deve essere usato (vedere paragrafo 4.5);

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

NIGLINA deve essere usato con particolare cautela e sotto controllo medico nelle seguenti condizioni:

- Bassa pressione di riempimento per es. nell'infarto miocardico acuto, in caso di alterata funzionalità ventricolare sinistra (insufficienza ventricolare sinistra)
- Stenosi aortica e/o mitralica
- Disfunzione ortostatica

NIGLINA deve essere impiegato sotto un attento monitoraggio clinico e/o emodinamico in pazienti con infarto miocardico acuto o insufficienza cardiaca congestizia.

NIGLINA non è indicato nel trattamento degli attacchi anginosi acuti, in caso di angina instabile ed infarto del miocardio.

Il cerotto deve essere rimosso in caso di collasso o shock.

Il dosaggio terapeutico ottimale deve essere raggiunto gradualmente poiché i nitrati possono provocare ipotensione e forte cefalea in alcuni pazienti, fatta eccezione per quelli che sostituiscono la via venosa con la transdermica.

E' stato descritto lo sviluppo di tolleranza e di tolleranza crociata con altri nitroderivati.

Come per tutti i preparati antianginosi, l'interruzione del trattamento deve essere graduale, in un periodo di 4-6 settimane, mediante sostituzione con dosi decrescenti di nitrati orali a lunga durata, per prevenire reazioni da sospensione improvvisa proprie di tutti i vasodilatatori.

NIGLINA deve essere rimosso prima di procedere a defibrillazione o cardioversione, per evitare la possibilità di un effetto elettrico ad arco, e prima di un trattamento di diatermia.

Negli intervalli liberi dal cerotto la frequenza delle crisi anginose può aumentare. In caso di attacco anginoso nell'intervallo di sospensione da nitrati, è estremamente importante procedere ad una rivalutazione della malattia coronarica e della terapia (trattamento farmacologico o rivascolarizzazione).

Alcuni pazienti, anche se trattati con dosi basse di nitroglicerina, possono manifestare ipotensione, particolarmente in posizione eretta; i pazienti devono essere avvertiti di evitare bruschi cambiamenti di posizione. NIGLINA deve quindi essere usato con cautela in pazienti che possono avere una perdita di liquidi in seguito a terapia con diuretici e in pazienti con bassa pressione sistolica (per es. al di sotto dei 90 mm Hg).

I pazienti con ipotensione indotta da nitroglicerina possono manifestare bradicardia paradossa e aumento degli episodi anginosi.

In pazienti con ipossia arteriosa, dovuta ad anemia grave, ed in pazienti con ipossia e con uno squilibrio ventilazione/perfusione, dovuti a malattie polmonari o a insufficienza cardiaca ischemica, NIGLINA deve essere somministrato con cautela poiché la biotrasformazione della nitroglicerina in questi pazienti può essere ridotta.

I nitrati possono peggiorare l'angina causata da miocardiopatia ipertrofica.

NIGLINA deve essere usato con estrema cautela in pazienti predisposti al glaucoma ad angolo chiuso.

Il trattamento combinato di nitrati (indipendentemente dal tipo di nitrato e dalla via di somministrazione) e sildenafil o con altri inibitori della 5-PDE può indurre una diminuzione improvvisa e grave della pressione sanguigna, che può provocare a sua volta lipotimia, sincope o un attacco coronarico acuto (vedere par. 4.3 e par. 4.5).

L'applicazione locale, specie se prolungata, del cerotto può dar luogo a fenomeni di sensibilizzazione; in tal caso occorre interrompere il trattamento e adottare idonee misure terapeutiche.

Durante il trattamento, l'assunzione di bevande alcoliche deve essere evitata o ridotta al minimo.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sildenafil o altri inibitori della 5-PDE: rischio di grave ipotensione (effetto sinergico); ciò può comportare un aumento dell'ischemia miocardica ed

indurre, in particolare, un episodio coronarico acuto (vedere par. 4.3 e par. 4.4).

Un trattamento concomitante con altri vasodilatatori, calcio antagonisti, ACE inibitori, beta-bloccanti, diuretici, antiipertensivi, antidepressivi triciclici e con i tranquillanti maggiori, nonché il consumo di alcool, possono potenziare gli effetti ipotensivi di NIGLINA.

La nitroglicerina può interferire con il dosaggio delle catecolamine o dell'acido vanil-mandelico nell'urina, aumentando l'escrezione di queste sostanze.

L'effetto di NIGLINA può essere diminuito dall'acido acetilsalicilico o da altri antinfiammatori non steroidei (per esempio indometacina).

La somministrazione contemporanea di diidroergotamina crea il rischio di vasocostrizione coronarica.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili sufficienti informazioni sull'uso della nitroglicerina nelle donne in gravidanza.

Gli studi condotti sugli animali sono insufficienti a stabilire gli effetti sulla gravidanza e-o sullo sviluppo fetale/embrionale e-o sul parto e-o sullo sviluppo postnatale.

Non sono noti possibili rischi per le pazienti. Di conseguenza, fatta eccezione per situazioni particolari, non si raccomanda l'uso della nitroglicerina durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se il principio attivo passa nel latte materno; durante il trattamento, l'allattamento non è perciò raccomandato.

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

Poiché alcuni eventuali effetti secondari (ipotensione ortostatica, nausea, vertigini) possono, all'inizio della terapia e specialmente sotto l'effetto concomitante dell'alcool attenuare le capacità di reazione, si consiglia prudenza nella guida di veicoli e nell'uso di macchine

4.8 Effetti indesiderati

La frequenza di comparsa di effetti indesiderati è definita come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10000$).

Durante la somministrazione di NIGLINA si possono osservare i seguenti effetti indesiderati:

Patologie del sistema nervoso:

Molto comuni: cefalea

Comuni: confusione mentale, capogiri; sonnolenza

Patologie cardiache:

Comuni: tachicardia riflessa

Non comuni: aumento dei sintomi dell'angina pectoris

Patologie vascolari:

Comuni: ipotensione in posizione eretta

Non comuni: collasso (talvolta accompagnato da bradiaritmia e sincope), tachicardia, palpitazioni, vampate di calore

Patologie gastrointestinali:

Non comuni: nausea, vomito

Molto rari: pirosi

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Comuni: Irritazione leggera e transitoria al sito di applicazione

Non comuni: reazioni allergiche cutanee (per es. eruzione cutanea, prurito o bruciore nel sito di applicazione, arrossamenti), dermatite allergica da contatto.

Non noti: dermatite esfoliativa.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comuni: sensazione di debolezza

All'inizio del trattamento può manifestarsi cefalea che, di norma, scompare dopo qualche giorno e che può essere controllata con la somministrazione di blandi analgesici.

Gli effetti sfavorevoli possono verificarsi con maggior frequenza in casi di sovradosaggio o ipersensibilità del paziente.

A volte è stata rilevata la comparsa di lieve senso di prurito e bruciore ed arrossamento cutaneo in sede di applicazione del cerotto, manifestazioni scomparse spontaneamente in seguito alla sua asportazione.

Gravi risposte ipotensive sono state riportate per i nitrati organici ed includono nausea, vomito, agitazione, pallore ed eccessiva sudorazione.

Durante il trattamento con NIGLINA può verificarsi una ipossemia temporanea, a causa della redistribuzione relativa del flusso sanguigno in aree alveolari ipoventilate. Questo può portare a ipossia miocardica, in particolare in pazienti con coronaropatia.

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Dosi elevate di nitroglicerina possono indurre:

- caduta della pressione ≤ 90 mmHg
- sincope
- pallore
- sudorazione
- polso debole
- tachicardia
- confusione mentale in posizione eretta
- cefalea
- cianosi
- coma
- convulsioni
- debolezza
- capogiri
- nausea

- vomito
- diarrea
- in pazienti trattati con altri nitrati organici è stata riportata metaemoglobinemia. Durante la biotrasformazione di nitroglicerina vengono rilasciati ioni nitrito, che possono indurre metaemoglobinemia e cianosi con conseguente tachipnea, ansia, perdita di coscienza e arresto cardiaco. Non si può escludere che questa reazione avversa sia causata da un sovradosaggio di nitroglicerina.
- a dosi molto alte può aumentare la pressione intracranica. Questo può portare a sintomi cerebrali.

Trattamento

Procedura generale

- sospendere o ridurre la somministrazione del farmaco a seconda della gravità dei sintomi. Un lavaggio energico della zona di applicazione del cerotto può ridurre più velocemente l'assorbimento dopo la rimozione.
- procedure generali in caso di ipotensione correlata ai nitrati:
 - il paziente deve essere tenuto in posizione orizzontale con la testa abbassata e le gambe sollevate
 - somministrare ossigeno
 - espandere il volume plasmatico
 - trattamento specifico per lo shock (ammissione del paziente in unità di terapia intensiva)

Procedura speciale

- aumentare la pressione sanguigna se è molto bassa
- somministrazione aggiuntiva di un vasocostrittore (l'adrenalina e sostanze analoghe sono inefficaci sull'ipotensione marcata dovuta a sovradosaggio)
 - trattamento della metaemoglobinemia
 - terapia riduttiva di scelta con vitamina C, blu di metilene o blu di toluidina
 - somministrazione di ossigeno (se necessario)
 - iniziare la ventilazione artificiale
 - emodialisi (se necessaria)
- misure di rianimazione, in caso di segni di arresto respiratorio e circolatorio.

5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

ATC C01DA02 – Categoria farmacoterapeutica: Vasodilatatore usato nelle malattie cardiache.

La nitroglicerina, come altri nitrati organici, è un potente vasodilatatore della muscolatura liscia vascolare. L'effetto sul sistema venoso prevale su quello arterioso riducendo così il precarico cardiaco. La resistenza vascolare sistemica non subisce variazioni di rilievo, la frequenza cardiaca non viene modificata o aumenta lievemente e la resistenza vascolare polmonare è notevolmente ridotta. In questo modo il reflusso venoso verso il cuore è ridotto, il riempimento ventricolare diastolico finale è diminuito e la pressione telediastolica è abbassata.

La nitroglicerina provoca inoltre un leggero abbassamento delle resistenze arteriolari periferiche e coronariche.

In base a questi effetti sul sistema cardio-circolatorio si ottiene un risparmio del lavoro cardiaco e una diminuzione del consumo di ossigeno da parte del miocardio.

L'abbassamento della pressione parietale migliora l'irrorazione della regione sotto-endocardica del miocardio.

L'effetto sul distretto coronarico si esercita anche sulle forme vasospastiche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La nitroglicerina è rapidamente idrolizzata dagli enzimi del fegato, che rappresentano uno dei fattori principali per la biodisponibilità. La concentrazione plasmatica massima di nitroglicerina dopo somministrazione per via sublinguale, si verifica nell'uomo entro 4 minuti dalla somministrazione; l'emivita è di 1-3 minuti. I sistemi transdermici rappresentano una via di somministrazione alternativa in grado di evitare la circolazione epatica e con un assorbimento graduale a lungo termine che fornisce una dose profilattica.

La biodisponibilità sistemica della nitroglicerina somministrata per via transdermica è compresa tra il 75 e il 90%. Il principio attivo e i suoi due metaboliti 1,2- GDN (1,2-gliceril dinitrato) e 1,3- GDN (1,3-gliceril dinitrato) si trovano nel plasma 30-60 minuti dopo l'applicazione del cerotto; le concentrazioni plasmatiche allo steady-state persistono dalle 2 alle 24 ore e non sono più quantificabili nel plasma 1 ora dopo la rimozione del cerotto

5.3 Dati di preclinici di sicurezza

La nitroglicerina è un nitrato organico impiegato da molti anni in terapia in diverse forme farmaceutiche ed è molto ben documentato nella letteratura scientifica. Studi di tollerabilità locale eseguiti sul coniglio hanno dimostrato la buona tollerabilità del cerotto transdermico dopo singole e ripetute applicazioni. Il cerotto non ha mostrato nessun potenziale sensibilizzante nella cavia. Nell'animale, studi eseguiti sui componenti non attivi che formano la matrice adesiva hanno dimostrato la loro sicurezza topica.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Copolimero dell'acido acrilico (durotak 87-2852), sorbitan oleato, glicole propilenico, polietilene a bassa densità, poliestere.

6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ciascun cerotto è sigillato in una bustina costituita da carta/alluminio/polietilene/copolimero polietilene-acido metacrilico.

Il lato adesivo del cerotto è ricoperto da un foglio protettivo che deve essere rimosso prima dell'uso.

Confezioni da 15 cerotti.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Aprire la bustina strappandola a partire dalla tacca segnata (non usare le forbici per evitare di danneggiare il cerotto) ed estrarre il cerotto. Tenere il cerotto fra il pollice e l'indice dall'angolo della tacca. Staccare il foglio protettivo con l'altra mano ed eliminarlo.

Non toccare il lato adesivo del cerotto. Applicare il cerotto sulla pelle tenendo fra il pollice e l'indice la parte ancora coperta dal foglio protettivo. Staccare la parte rimanente del foglio protettivo e premere fermamente per circa 10 secondi sull'intera superficie del cerotto. Passare un dito lungo i margini per assicurare una buona adesione.

Le mani devono essere lavate prima e dopo l'applicazione di NIGLINA.

Dopo l'uso, il cerotto deve essere piegato con la parte adesiva al suo interno ed eliminato.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

S.F. GROUP S.R.L. - Via Tiburtina, n° 1143 - 00156 Roma

8 NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

NIGLINA 5 mg/24 ore cerotti transdermici - 15 cerotti AIC

042734018

NIGLINA 10 mg/24 ore cerotti transdermici - 15 cerotti AIC

042734020

NIGLINA 15 mg/24 ore cerotti transdermici - 15 cerotti AIC

042734032

9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

12/12/2013

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO