

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADESITRIN 5 mg/24 h cerotti transdermici
ADESITRIN 10 mg/24 h cerotti transdermici
ADESITRIN 15 mg/24 h cerotti transdermici

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Adesitrin 5 mg/24 h cerotti transdermici:
Ciascun cerotto rilascia 5 mg di nitroglicerina in 24 ore. Ciascun cerotto di 9 cm² contiene 18,7 mg di nitroglicerina.
Adesitrin 10 mg/24 h cerotti transdermici:
Ciascun cerotto rilascia 10 mg di nitroglicerina in 24 ore. Ciascun cerotto di 18 cm² contiene 37,4 mg di nitroglicerina.
Adesitrin 15 mg/24 h cerotti transdermici:
Ciascun cerotto rilascia 15 mg di nitroglicerina in 24 ore. Ciascun cerotto di 27 cm² contiene 56,2 mg di nitroglicerina
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 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 monoterapia o in associazione con altri farmaci, quali betabloccanti, calcioantagonisti etc., tanto in fase di stabilità che di instabilità conseguente o concomitante ad insufficienza coronarica, coronaropatie, sub-occlusione coronarica, infarto subacuto del miocardio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose giornaliera deve essere aggiustata in base alla gravità della sintomatologia. Si può iniziare con l'applicazione di un cerotto da 5 mg al giorno, prima di aumentare la dose se necessario. Possono essere usati due cerotti contemporaneamente. La dose giornaliera massima raccomandata è di 15 mg. L'aumento e la diminuzione del dosaggio deve essere effettuato gradualmente. Per la gestione di eventuali attacchi di angina è raccomandata la somministrazione concomitante di nitroglicerina ad azione rapida.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di nitroglicerina nei bambini non sono ancora state determinate.

Anziani

Non ci sono evidenze che suggeriscano la necessità di un aggiustamento del dosaggio nei pazienti anziani.

Modo di somministrazione

Ogni cerotto ADESITRIN è sigillato in un involucro di protezione da cui deve essere tolto al momento dell'uso. Lo strato adesivo interno è protetto da una membrana protettiva trasparente che presenta una linea di separazione predisposta a forma di S per facilitarne l'asportazione. Asportare la membrana protettiva trasparente piegando lievemente verso l'esterno il lato con la stessa, e applicare il cerotto ADESITRIN su una zona di cute sana, con scarso sviluppo di peli, relativamente priva di pieghe, asciutta e pulita (ad es. sul fianco del torace) e depilata se

necessario. Non devono essere usati prodotti per la cura della cute prima di applicare il cerotto ADESITRIN. Esercitare una pressione sul dorso del cerotto con il palmo della mano per fare aderire alla cute il cerotto ADESITRIN. Per evitare lo sviluppo di tolleranza il cerotto deve rimanere sulla cute solo per circa 10-14 ore per assicurare un intervallo libero da nitrati di 10-12 ore. Durante il periodo di tempo libero da nitrati deve essere considerata una terapia addizionale antianginosa con medicinali non contenenti nitroderivati. Dopo che è stato rimosso, il cerotto ADESITRIN deve essere gettato via in un luogo sicuro, fuori dalla portata dei bambini.

Il nuovo cerotto deve essere applicato in una differente zona della cute. La stessa sede non deve essere utilizzata di nuovo prima che siano trascorsi alcuni giorni. Il cerotto ADESITRIN aderisce bene alla cute e mantiene la sua adesività anche durante il bagno, la doccia o l'attività fisica.

Il cerotto non deve essere tagliato in pezzi. Per assicurare la corretta applicazione del prodotto, vedere anche il paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità nota alla nitroglicerina ed ai nitrati organici correlati, o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Adesitrin 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, collasso)
- 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 Adesitrin e inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5), come il sildenafil (Viagra), vardenafil e tadalafil è controindicato poiché gli inibitori della PDE5 possono amplificare gli effetti vasodilatatori della nitroglicerina provocando così grave ipotensione (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
 - Shock cardiogeno (a meno che, con appropriate misure, sia mantenuta una sufficiente pressione telediastolica)
 - Ipotensione grave (pressione sanguigna 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 utilizzato (vedere paragrafo 4.5).

I cerotti alla nitroglicerina non sono adatti al trattamento di attacchi acuti di angina pectoris.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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 idonea terapia.

Nei casi di infarto miocardico recente o insufficienza cardiaca acuta, il trattamento con ADESITRIN deve essere effettuato con cautela sotto stretto controllo medico e/o monitoraggio emodinamico.

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

- Bassa pressione di riempimento per es. nell'infarto miocardico acuto, in caso di compromessa funzionalità ventricolare sinistra (insufficienza ventricolare sinistra). Evitare che la pressione sistolica scenda al di sotto di 90mmHg.
- Disfunzione ortostatica

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

I pazienti devono essere avvertiti di non sospendere o interrompere la terapia con ADESITRIN per usare prodotti contenenti inibitori della fosfodiesterasi (es. sildenafil, vardenafil e tadalafil).

Durante il trattamento, l'assunzione di bevande alcoliche deve essere evitata in quanto può potenziare l'effetto ipotensivo e vasodilatatorio di ADESITRIN (vedere paragrafo 4.5).

Come con altri medicinali a base di nitrati, quando un paziente in trattamento a lungo termine passa ad un'altra forma di trattamento, la nitroglicerina deve essere interrotta gradualmente mentre si inizia il nuovo trattamento.

In caso di sospensione del trattamento nei pazienti anginosi, le dosi e la frequenza delle applicazioni dei cerotti devono essere ridotte gradualmente, in un periodo di 4-6 settimane, per prevenire reazioni da sospensione improvvisa proprie di tutti i vasodilatatori.

Il cerotto di nitroglicerina non contiene alluminio o altri metalli elementari, e pertanto non viene considerato necessario rimuovere il cerotto prima della risonanza magnetica o della cardioversione perché non c'è rischio di ustionare la cute con un cerotto applicato.

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

Ipossiemia

Usare con cautela in pazienti con ipossiemia arteriosa dovuta a grave anemia (incluse le forme indotte di carenza di G6PD), poiché in tali pazienti la biotrasformazione della nitroglicerina è ridotta. Analogamente, è richiesta cautela nei pazienti con ipossiemia e squilibrio di ventilazione/perfusione dovuto a malattia polmonare o a insufficienza cardiaca ischemica. I pazienti con angina pectoris, infarto miocardico o ischemia cerebrale sono affetti frequentemente da anomalie delle piccole vie aeree (specialmente ipossia alveolare). In questi casi la vasocostrizione che si manifesta all'interno del polmone sposta la perfusione dalle aree di ipossia alveolare alle regioni meglio ventilate del polmone (meccanismo di Euler-Liljestrand vedere anche paragrafo 4.8). Come potente vasodilatatore, la nitroglicerina potrebbe opporsi a questa vasocostrizione protettiva e provocare quindi un aumento della perfusione delle aree scarsamente ventilate, un peggioramento dello squilibrio ventilazione/perfusione ed un'ulteriore diminuzione della pressione parziale arteriosa di ossigeno.

Metaemoglobinemia

È stata riportata metaemoglobinemia a seguito di trattamento con nitroglicerina. Il trattamento della metaemoglobinemia con il blu di metilene è controindicato nei pazienti con deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi o di metaemoglobina reductasi. (vedere paragrafo 4.9)

Cardiomiopatia ipertrofica

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

Attacchi anginosi

Deve essere considerata la possibilità di aumento della frequenza di attacchi anginosi durante i periodi in cui il cerotto non è applicato. In tali casi è auspicabile una terapia antianginosa concomitante.

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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'assunzione contemporanea di altri farmaci vasodilatatori (ad esempio inibitori della PDE5, quali sildenafil, vardenafil, e tadalafil, vedere paragrafi 4.3 e 4.4), calcio antagonisti, ACE inibitori, inibitori delle monoamino-ossidasi, beta bloccanti, diuretici, antipertensivi, antidepressivi triciclici, neurolettici, tranquillanti maggiori, così come il consumo di alcool può potenziare l'effetto ipotensivo della nitroglicerina. Questo può portare a complicanze cardiovascolari con pericolo di vita. Pertanto pazienti in terapia con ADESITRIN non devono usare inibitori della fosfodiesterasi (es. sildenafil, vardenafil e tadalafil).

L'uso di nitroglicerina con riociguat, stimolatore della guanilato ciclasi solubile, è controindicato (vedere paragrafo 4.3) poiché l'uso concomitante può causare ipotensione.

La contemporanea somministrazione di nitroglicerina e diidroergotamina può aumentare i livelli plasmatici della diidroergotamina ed il suo effetto. Particolare attenzione deve essere posta nei pazienti affetti da arteriopatia coronarica, poiché la diidroergotamina antagonizza l'effetto della nitroglicerina e può portare a vasocostrizione coronarica.

La somministrazione contemporanea di nitroglicerina con acido acetilsalicilico può potenziare gli effetti di abbassamento della pressione sanguigna dovuti alla nitroglicerina.

La somministrazione contemporanea di nitroglicerina con amifostina ed acido acetilsalicilico può potenziare gli effetti di abbassamento della pressione sanguigna dovuti alla nitroglicerina.

I medicinali antinfiammatori non steroidei, ad eccezione dell'acido acetilsalicilico, possono diminuire la risposta terapeutica alla nitroglicerina.

La sapropterina (tetraidrobiopterina (BH4)) è un cofattore della sintesi dell'ossido nitrico. Si raccomanda cautela nell'uso concomitante di medicinali contenenti sapropterina e tutti gli agenti che causano vasodilatazione per interazione o azione sul metabolismo dell'ossido nitrico (NO), inclusi i tradizionali donatori di NO (ad esempio nitroglicerina (GTN), isosorbide dinitrato (ISDN), isosorbide mononitrato ed altri).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Gli studi di tossicità sulla riproduzione condotti nel ratto e nel coniglio, utilizzando diverse vie di somministrazione, non hanno mostrato alcun effetto sull'accoppiamento, sulla fertilità e sui parametri riproduttivi generali.

Non ci sono dati disponibili sull'effetto di ADESITRIN sulla fertilità nell'uomo.

Gravidanza

Come tutti i medicinali ADESITRIN deve essere somministrato con cautela durante la gravidanza, soprattutto nei primi 3 mesi.

Studi di tossicità inerenti lo sviluppo condotti nel ratto e nel coniglio, utilizzando diverse vie di somministrazione, non hanno mostrato alcun effetto sugli embrioni, sui feti o sugli animali giovani anche a dosi tossiche per le madri.

Tuttavia non vi sono studi adeguati e ben controllati nelle donne in gravidanza.

Dato che gli studi negli animali non sempre sono predittivi della risposta nell'uomo, ADESITRIN deve essere usato in gravidanza solo se strettamente necessario e dietro prescrizione e continua supervisione medica.

Allattamento

I dati disponibili sono inconclusivi o inadeguati per determinare il rischio nel lattante quando ADESITRIN viene utilizzato durante l'allattamento al seno. E'

stato dimostrato che i nitrati sono escreti nel latte materno e possono causare metaemoglobinemia negli infanti. L'entità di escrezione di nitroglicerina nel latte materno umano non è stata determinata. Non può essere escluso un rischio per il lattante. Deve essere presa una decisione se interrompere l'allattamento al seno o se sospendere/astenersi dall'iniziare la terapia con ADESITRIN, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino ed il beneficio della terapia per la donna.

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

ADESITRIN, soprattutto all'inizio del trattamento o in occasione di aggiustamenti della dose, può alterare le capacità di reazione o può raramente causare ipotensione ortostatica, nausea, vertigini, capogiro (ed eccezionalmente sincope in caso di sovradosaggio), specialmente sotto l'effetto concomitante dell'alcool. I pazienti che manifestano questi effetti devono astenersi dal guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Durante la somministrazione della nitroglicerina si possono osservare i seguenti effetti indesiderati:

Classificazione per sistemi e organi:	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 ($< 1/10.000$)	non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiro (incluso capogiro posturale), sonnolenza				
Patologie cardiache		Tachicardia	Aumento dei sintomi dell'angina pectoris			Palpitazione
Patologie vascolari		Ipotensione ortostatica	Collasso circolatorio (talvolta accompagnato da bradiaritmia e sincope)	Rossore		Ipotensione

Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito				Pirosi	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Reazioni cutanee allergiche (per esempio eruzione cutanea), dermatite allergica da contatto, eruzione cutanea generalizzata			Dermatite esfoliativa
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia	In sede di applicazione: eritema, prurito, bruciore, irritazione*			
Esami diagnostici				Aumento della frequenza cardiaca		

* Dopo rimozione del cerotto transdermico, eventuali lievi arrossamenti cutanei, senso di prurito o bruciore scompaiono in genere dopo qualche ora. La sede di applicazione va cambiata regolarmente per prevenire l'irritazione locale.

Come altri preparati a base di nitrati, ADESITRIN causa comunemente cefalee dose-dipendenti dovute a vasodilatazione cerebrale che, di norma, scompaiono in pochi giorni senza interrompere la terapia. Se le cefalee persistono in corso di terapia intermittente, devono essere trattate con analgesici blandi. Nel caso in cui la cefalea non risponda a questo tipo di trattamento, è opportuno ridurre il dosaggio della nitroglicerina o interrompere il trattamento.

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

Durante il trattamento con ADESITRIN può verificarsi una ipossiemia 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.

Un lieve aumento riflesso della frequenza cardiaca può essere evitato ricorrendo, se necessario, al trattamento combinato con un beta-bloccante.

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
<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Sintomi:

- Caduta della pressione sanguigna ≤ 90 mmHg
- Pallore
- Sudorazione
- Polso debole
- Tachicardia riflessa
- Collasso
- Sincope
- Capogiro posturale
- Cefalea
- Astenia
- Capogiro
- Nausea
- Vomito
- Diarrea
- È stata segnalata metaemoglobinemia in seguito a sovradosaggio accidentale. 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 un sovradosaggio di nitroglicerina possa causare questa reazione avversa.
- A dosi molto elevate può aumentare la pressione intracranica. Questo può portare a sintomi cerebrali.

Con la modalità di rilascio transdermico è improbabile che si verifichi un sovradosaggio della nitroglicerina.

Trattamento

Procedura generale:

- Sospendere la somministrazione del farmaco. Poiché ADESITRIN è applicato sulla cute, la rimozione del cerotto blocca immediatamente il rilascio del farmaco.
- Procedure generali in caso di ipotensione o di collasso correlati ai nitrati:
 - il paziente deve essere tenuto in posizione orizzontale con la testa abbassata e le gambe sollevate
 - o, se necessario, mediante bendaggi di compressione delle gambe del paziente
 - somministrare ossigeno
 - espandere il volume plasmatico (somministrazione endovenosa di fluidi)
 - 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, per es. norepinefrina HCl.
- 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)

- Il trattamento della metaemoglobinemia con blu di metilene è controindicato nei pazienti con deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi o di metaemoglobina-reduttasi (vedere anche paragrafo 4.4). Laddove tale trattamento sia controindicato o non efficace si raccomanda di effettuare una trasfusione sostitutiva e/o una trasfusione di globuli rossi.
- Misure di rianimazione
 - In caso di segni di arresto respiratorio e circolatorio, iniziare immediatamente le misure di rianimazione.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

La nitroglicerina induce vasodilatazione attraverso un'azione rilassante sulla muscolatura liscia dei vasi sanguigni.

L'azione rilassante interessa sia le arterie che le vene periferiche. Quest'ultimo effetto promuove il *pooling* venoso del sangue e diminuisce il ritorno venoso al cuore, riducendo quindi la pressione ed il volume ventricolare diastolico (precarico).

L'azione sui vasi arteriosi e, a dosaggi più alti, sui vasi arteriolari, riduce le resistenze vascolari sistemiche (postcarico). Questo a sua volta riduce il lavoro cardiaco.

Gli effetti sul precarico e postcarico inducono, quale conseguenza, ad un ridotto consumo di ossigeno da parte del cuore.

La nitroglicerina, inoltre, determina una ridistribuzione del flusso sanguigno alle regioni subendocardiche del cuore quando la circolazione coronarica è parzialmente occlusa da lesioni arteriosclerotiche. Quest'ultimo effetto è probabilmente dovuto alla dilatazione selettiva dei grossi vasi coronarici. La dilatazione delle arterie collaterali indotta dai nitrati può migliorare la perfusione del miocardio post-stenotico. I nitrati dilatano anche le stenosi eccentriche dato che possono contrastare possibili fattori costringenti attivi sull'arco residuo di muscolatura liscia funzionante nel punto del restringimento coronarico. Inoltre i nitrati sono in grado di agire sugli spasmi coronarici.

Si è visto che i nitrati migliorano l'emodinamica a riposo e sotto sforzo in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia. In questo effetto benefico sono coinvolti diversi meccanismi, fra cui un miglioramento del rigurgito valvolare (dovuto alla diminuzione della dilatazione ventricolare) e la riduzione della domanda miocardica di ossigeno.

Diminuendo la domanda di ossigeno e aumentando l'apporto di ossigeno, l'area di danno miocardico viene ridotta.

Meccanismo d'azione:

Come tutti i nitrati organici, la nitroglicerina agisce come donatore di ossido nitrico (NO). L'ossido nitrico causa un rilassamento della muscolatura liscia vascolare attraverso la stimolazione della guanilil-ciclasa e il successivo aumento della concentrazione intracellulare di guanosina monofosfato ciclico (cGMP). Viene quindi stimolata una proteina chinasi cGMP-dipendente, con conseguente alterazione della fosforilazione di diverse proteine nelle cellule muscolari lisce. Questo porta infine alla defosforilazione della catena leggera della miosina e alla diminuzione della contrattilità.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il cerotto transdermico rilascia il principio attivo nitroglicerina con un caratteristico profilo di rilascio. Durante il periodo di applicazione del cerotto la dose media di nitroglicerina rilasciata alla cute da ADESITRIN 5 è di 5 mg in 24 ore che corrisponde a 0,2 mg/ora, da ADESITRIN 10 è di 10 mg in 24 ore che corrisponde a 0,4 mg/ora e da ADESITRIN 15 è di 15 mg in 24 ore che corrisponde a 0,6 mg/ora.

Biodisponibilità

Dopo somministrazione orale la nitroglicerina è soggetta ad un notevole effetto di primo passaggio, determinando una biodisponibilità inferiore all'1%.

Al contrario, con i cerotti transdermici, la nitroglicerina è assorbita attraverso la cute bypassando il tratto gastrointestinale e dunque l'effetto di primo passaggio epatico. Di conseguenza la biodisponibilità è più alta (circa il 55%) rispetto a quella che si ottiene dopo somministrazione orale

Distribuzione

Concentrazioni efficaci di nitroglicerina si ottengono già un'ora dopo l'applicazione del cerotto ADESITRIN. La concentrazione plasmatica massima è osservata in media dopo circa 2-4 ore.

La concentrazione plasmatica allo steady-state dipende dalla dose applicata e dal corrispondente tasso di assorbimento. Al tasso di assorbimento di 0,4 mg/ora la concentrazione media allo steady-state è di circa 0,2 µg/l.

La sede di applicazione proposta (parte superiore del braccio, torace, anca) del cerotto non influenza la concentrazione plasmatica.

Se il trattamento viene interrotto (questo può essere effettuato in qualsiasi momento rimuovendo il cerotto), la concentrazione plasmatica della nitroglicerina decresce rapidamente.

Il legame con le proteine plasmatiche è di circa il 60%.

Biotrasformazione

Il metabolismo della nitroglicerina, che si verifica nel fegato ma anche in molti altri tessuti e cellule, per esempio i globuli rossi, comporta l'eliminazione di uno o più gruppi nitrati. La nitroglicerina viene metabolizzata molto rapidamente e quasi completamente nell'organismo. I prodotti di degradazione hanno poca o nessuna attività vasodilatatoria. La nitroglicerina viene denitrata gradualmente per via enzimatica a gliceril dinitrato, a gliceril mononitrato e infine a glicerolo. L'enzima necessario per questo processo è il glutatione S-transferasi. Questo enzima è presente in molti tessuti e cellule. Il glicerolo viene assimilato nel metabolismo intermedio (sintesi delle proteine, del glicogeno, dei lipidi e dell'acido ribonucleico) ed è in parte ossidato fino a CO₂ ed espirato.

Il gliceril dinitrato e il gliceril mononitrato vengono anche glucuronati ed escreti nelle urine e, in piccola parte, nei dotti biliari. La maggior parte dei dati metabolici sulla nitroglicerina sono stati ottenuti da studi su animali. E' stato possibile rilevare gliceril mononitrato nell'urina umana. Non c'è accumulo di nitroglicerina o dei suoi metaboliti (1,2- gliceril dinitrato e 1,3 -gliceril dinitrato).

Eliminazione

L'emivita di eliminazione è di 2-4 minuti. Oltre al metabolismo della nitroglicerina c'è l'eliminazione renale dei metaboliti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati effettuati studi preclinici di sicurezza con cerotto transdermico di nitroglicerina.

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, mutagenesi, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo, condotti nel ratto e nel coniglio con altre vie di somministrazione. La nitroglicerina non ha mostrato potenziale teratogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Copolimero acrilico-vinilacetato (matrice adesiva)
Foglio di BOPP (strato di supporto)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni cerotto è confezionato singolarmente in una bustina sigillata ermeticamente
ADESITRIN 5mg/24h cerotti transdermici: confezione da 15 cerotti
ADESITRIN 10mg/24h cerotti transdermici: confezione da 15 cerotti
ADESITRIN 15mg/24h cerotti transdermici: confezione da 15 cerotti

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il cerotto di ADESITRIN è efficace ovunque venga applicato purchè non venga applicato su un'area della cute molto spessa (per esempio i piedi) e con scarsa circolazione. Per evitare l'irritazione della cute, il cerotto deve essere applicato ogni giorno in una differente zona della cute. Una sede di applicazione non deve essere riutilizzata per almeno 2 -3 giorni. Le zone migliori sulle quali applicare il cerotto sono quelle facilmente raggiungibili cioè aree piuttosto statiche sulla parte anteriore o laterale del torace. Tuttavia, il cerotto può anche essere applicato sulla parte superiore del braccio, coscia, addome o spalla. **(Figura 1)**

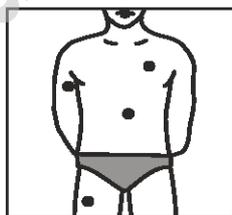


Figura 1

Cute nella sede di applicazione

La cute nella sede di applicazione deve essere sana, intatta e relativamente senza pieghe e senza peli.

- Il cerotto non deve essere applicato sulla cute danneggiata o malata.
- Il cerotto aderirà meglio se applicato su una regione della cute che non è soggetta a movimenti significativi quando il paziente si muove.
- Il cerotto non deve essere applicato sulla cute molto pelosa. E' sconsigliato radere l'area o tagliare i peli con le forbici poiché i peli quando ricrescono possono sollevare il cerotto dalla cute.

La sede di applicazione deve essere pulita ed asciugata prima di applicare il cerotto.

- Prima di applicare il cerotto la cute deve essere lavata con sapone in modo normale. Non è necessario lavare la cute con detergenti forti come l'alcol.
- Il cerotto non deve essere applicato dopo la doccia o il bagno, prima che il corpo sia tornato ad una temperatura normale e prima che il corpo sia

asciutto. Se il cerotto è stato già applicato prima di fare la doccia, il bagno o di andare in piscina, esso generalmente aderisce saldamente alla cute e continua ad agire. In ogni caso, per essere sicuri, non si deve rimanere in acqua troppo a lungo.

Prodotti per la cura della cute non devono essere utilizzati prima di applicare il cerotto.

- Prodotti che contengono oli, creme o lozioni non devono essere utilizzati nella sede di applicazione (cute) prima di utilizzare il cerotto, poiché il cerotto non aderisce bene alla cute unta. Lo strato impercettibile di grasso che protegge la cute non influenza l'adesione del cerotto.

Applicazione del cerotto di ADESITRIN:

Ciascun cerotto è confezionato in una bustina separata e deve essere lasciato in questa fino al suo utilizzo. La bustina sigillata è facilmente apribile tramite uno dei tagli sul bordo della bustina stessa. **(Figura 2)**



Figura 2

Estrarre il cerotto dalla bustina e tenerlo con entrambe le mani con lo strato protettivo rivolto verso l'alto. Piegare il cerotto in modo tale che la linea di apertura centrale a forma di S si apra. **(Figura 3)**

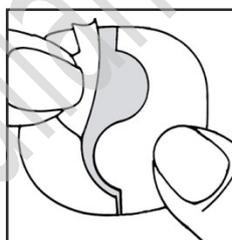


Figura 3

Staccare una metà dello strato protettivo e non toccare con le dita la superficie adesiva.

Applicare il cerotto sull'area di cute preparata e rimuovere l'altra metà dello strato protettivo **(Figura 4)**

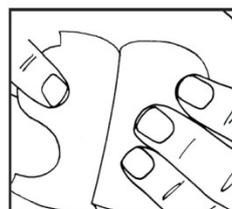


Figura 4

Premere il cerotto con decisione con il palmo della mano per assicurare che tutta la superficie adesiva (del cerotto) sia saldamente adesa alla pelle. **(Figura 5)**

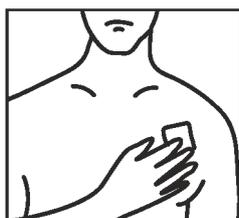


Figura 5

Non tagliare il cerotto in pezzi.

Per evitare lo sviluppo di tolleranza il cerotto deve rimanere sulla cute solo per circa 10-14 ore per assicurare un intervallo libero da nitrati di 10-12 ore. Durante il periodo di tempo libero da nitrati deve essere considerata una terapia addizionale antianginosa con medicinali non contenenti nitroderivati. Dopo che è stato rimosso il cerotto di ADESITRIN deve essere gettato via in luogo sicuro, fuori dalla portata dei bambini.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MERUS LABS LUXCO II S.A.R.L
26-28 Rue Edward Steichen
L-2540 Lussemburgo (Lussemburgo)

8. NUMERO D'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ADESITRIN 5 mg/24 h cerotti transdermici - 15 cerotti: AIC n. 026068015
ADESITRIN 10 mg/24 h cerotti transdermici - 15 cerotti: AIC n. 026068027
ADESITRIN 15 mg/24 h cerotti transdermici - 15 cerotti: AIC n. 026068039

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

ADESITRIN 5 mg/24 h cerotti transdermici: 30 luglio 1987 /31 maggio 2010
ADESITRIN 10 mg/24 h cerotti transdermici: 30 luglio 1987 /31 maggio 2010
ADESITRIN 15 mg/24 h cerotti transdermici: 22 ottobre 1998/31 maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO