

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

NITRO-DUR 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

NITRO-DUR 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

NITRO-DUR 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

NITRO-DUR 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

NITRO-DUR 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 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 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 NITRO-DUR, 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.

NITRO-DUR 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 NITRO-DUR sulle porzioni distali degli arti, sulle cicatrici e sulle zone ustionate od irritate.

Iniziando il trattamento con NITRO-DUR 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
- È controindicato l'uso concomitante di NITRO-DUR e inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5) come il sildenafil, perché gli inibitori della PDE5 possono amplificare gli effetti vasodilatatori di NITRO-DUR 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 di impiego

Avvertenze

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

Rimuovere il cerotto NITRO-DUR prima della cardioversione o di una defibrillazione.

NITRO-DUR deve essere utilizzato sotto stretto controllo medico e/o monitoraggio emodinamico in pazienti con infarto miocardico recente o insufficienza cardiaca acuta.

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.

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

Si deve prendere in considerazione di rimuovere il cerotto nell'ambito della gestione dei pazienti che sviluppano grave ipotensione, che può verificarsi in particolare in posizione eretta, 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 NITRO-DUR 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.

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-Liljestrand). Pertanto si deve usare cautela nei pazienti con angina pectoris, infarto miocardico e ischemia cerebrale poiché sono frequentemente affetti da anomalie delle piccole vie aeree (specialmente ipossia alveolare). 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 ed altre forme di interazione

Interazioni che danno luogo a controindicazioni con l'uso concomitante

La somministrazione concomitante di NITRO-DUR con altri vasodilatatori (per esempio inibitori della PDE5 come il sildenafil) potenzia l'effetto ipotensivo di NITRO-DUR e può causare una grave riduzione della pressione arteriosa e complicazioni serie (vedere anche 4.3). L'evolversi e la dipendenza dalle dosi 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, antiipertensivi, antidepressivi triciclici e tranquillanti maggiori può potenziare l'effetto ipotensivo di NITRO-DUR, così come l'alcol.

La somministrazione concomitante di NITRO-DUR con diidroergotamina può aumentare la biodisponibilità della diidroergotamina. Particolare attenzione deve essere posta nei pazienti con coronaropatia, perché la diidroergotamina antagonizza l'effetto della nitroglicerina e può portare a vasocostrizione coronarica.

I medicinali antinfiammatori non steroidei eccetto l'acido acetilsalicilico possono diminuire la risposta terapeutica di NITRO-DUR. La somministrazione concomitante di NITRO-DUR con amifostina e acido acetilsalicilico può potenziare gli effetti ipotensivi di NITRO-DUR.

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 dell'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 NITRO-DUR sulla fertilità nell'uomo.

Gravidanza

Come tutti i medicinali, NITRO-DUR deve essere impiegato con cautela durante la gravidanza specialmente nei primi tre 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 al seno o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con NITRO-DUR, 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

NITRO-DUR, 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: Capogiro

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, NITRO-DUR comunemente causa cefalee dose dipendenti dovute a vasodilatazione cerebrale. Queste spesso regrediscono 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 usualmente scomparirà entro alcune ore. La sede di applicazione deve essere cambiata con regolarità per prevenire un'irritazione locale.

Le seguenti reazioni avverse da farmaco sono derivate dall'esperienza post-marketing con NITRO-DUR 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.

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/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

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

Segni

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

E' stata segnalata metaemoglobinemia in seguito a sovradosaggio accidentale.

Gestione

L'effetto dei nitrati di NITRO-DUR 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 simile. 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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vasodilatatori coronarici, codice ATC: C01DA02.

NITRO-DUR 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. NITRO-DUR 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 NITRO-DUR, 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 di 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 (47.000 daltons), copolimero acrilato di butile, acido acrilico, acetato di vinile (65.000 daltons), sodio poliacrilato, resina melammina/formaldeide, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non si conoscono 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 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

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

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

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

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alfasigma S.p.A. - Viale Sarca, n. 223 - 20126 Milano (MI)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

NITRO-DUR 2,5 mg cerotto transdermico AIC n. 025224104
NITRO-DUR 5 mg cerotto transdermico AIC n. 025224116
NITRO-DUR 7,5 mg cerotto transdermico AIC n. 025224128
NITRO-DUR 10 mg cerotto transdermico AIC n. 025224130
NITRO-DUR 15 mg cerotto transdermico AIC n. 025224142

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: marzo 1984
Data del rinnovo più recente: giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agosto 2017

ST 133