

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NITROGLICERINA ZENTIVA 5 mg/24 ore cerotti transdermici  
NITROGLICERINA ZENTIVA 10 mg/24 ore cerotti transdermici  
NITROGLICERINA ZENTIVA 15 mg/24 ore cerotti transdermici

### 2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*Nitroglicerina Zentiva 5 mg/24 ore cerotti transdermici*

Un cerotto di 6,670 cm<sup>2</sup> di superficie contiene:

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

*Nitroglicerina Zentiva 10 mg/24 ore cerotti transdermici*

Un cerotto di 13,285 cm<sup>2</sup> di superficie contiene:

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

*Nitroglicerina Zentiva 15 mg/24 ore cerotti transdermici*

Un cerotto di 20,035 cm<sup>2</sup> di superficie contiene:

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

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

### 3 FORMA FARMACEUTICA

Cerotti transdermici.

### 4 INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Profilassi e trattamento dell'angina pectoris sia da sforzo che a riposo, associata o conseguente ad insufficienza coronarica.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La risposta ai nitrati varia da soggetto a soggetto ed in ogni caso occorre prescrivere la minima dose efficace. Si raccomanda di iniziare il trattamento con un cerotto di Nitroglicerina Zentiva 5 mg al giorno, con successivo aumento della dose: Nitroglicerina Zentiva 10 mg o eventualmente Nitroglicerina Zentiva 15 mg se necessario. L'applicazione può essere sia continua per un periodo di 24 ore, sia intermittente, con intervallo libero (di solito notturno).

In alcuni pazienti trattati con preparazioni di nitrati a lento rilascio si è verificata una attenuazione dell'effetto. In questi casi, sulla base di recenti studi clinici, si raccomanda di applicare Nitroglicerina Zentiva quotidianamente con un intervallo libero di 8-12 ore.

**Uso negli anziani:** non ci sono informazioni particolari sull'uso negli anziani, tuttavia non c'è evidenza che suggerisca la necessità di variazioni nella dose.

**Uso nei bambini:** la sicurezza e l'efficacia di Nitroglicerina Zentiva nei bambini non è stata ancora stabilita.

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.

Ogni cerotto di Nitroglicerina Zentiva è contenuto in una bustina sigillata. Lo strato adesivo è ricoperto da un foglio protettivo che viene tolto ed eliminato prima dell'uso.

Il cerotto va applicato su un'area pulita, asciutta e sana della pelle del torace o delle braccia, senza peli o residui di pomate.

I cerotti successivi possono essere applicati nella stessa area solo molti giorni dopo la precedente applicazione. Nitroglicerina Zentiva aderisce facilmente alla pelle e rimane perfettamente adeso durante il bagno o gli esercizi sportivi.

### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità nota alla nitroglicerina e ai nitrati organici correlati, o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Nitroglicerina Zentiva 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);
- shock cardiogeno, a meno che, con appropriate misure, sia mantenuta un'adeguata pressione telediastolica;
- insufficienza cardiaca da stenosi mitralica, pericardite costrittiva o da qualsiasi ostruzione al deflusso, ad esempio stenosi aortica e cardiomiopatia ipertrofica o tamponamento pericardico;
- generalmente controindicato in gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6);
- generalmente controindicato in età pediatrica;
- l'uso concomitante di Nitroglicerina Zentiva e inibitori delle fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE-5), come il sildenafil (Viagra®), è controindicato poiché gli inibitori della PDE-5 possono amplificare gli effetti vasodilatatori di Nitroglicerina Zentiva 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.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

#### Avvertenze

Nitroglicerina Zentiva è indicato in casi di attacchi acuti di angina che richiedano una risoluzione rapida.

Come con altri preparati a base di nitrati, quando un paziente in terapia a lungo termine passa ad altre forme di trattamento, la terapia con nitroglicerina deve essere interrotta gradualmente e la nuova terapia va contemporaneamente introdotta durante la riduzione graduale di Nitroglicerina Zentiva.

In caso di sospensione del trattamento, nei pazienti anginosi, la dose e la frequenza delle applicazioni di Nitroglicerina Zentiva vanno ridotte gradualmente per prevenire le reazioni da sospensione caratteristiche dei vasodilatatori di questa classe.

In caso di recente infarto miocardico o insufficienza cardiaca acuta, il trattamento con Nitroglicerina Zentiva deve essere effettuato con cautela sotto stretto controllo medico e/o con monitoraggio emodinamico.

L'uso, specie se prolungato, di prodotti per applicazione topica, può dar luogo a fenomeni di sensibilizzazione; in tal caso occorre interrompere il trattamento e adottare idonee misure terapeutiche.

Il cerotto di Nitroglicerina Zentiva deve essere rimosso prima dell'applicazione di campi magnetici o elettrici sul corpo durante procedure come la MRI (Risonanza Magnetica per Imaging), cardioversione o defibrillazione DC, o trattamento diatermico.

Poiché il medicinale può determinare ipotensione ortostatica, specie nei pazienti anziani, i pazienti devono essere avvisati di questa possibilità in modo tale che evitino bruschi cambiamenti di posizione all'inizio del trattamento.

Qualora si verifichi una ipotensione significativa, la rimozione del cerotto deve essere parte integrante della gestione del paziente.

La comparsa di assuefazione (cioè di diminuzione o scomparsa di efficacia) al medicinale e di assuefazione crociata con altri nitroderivati può verificarsi con somministrazione ripetuta o continua di nitrati a lunga durata d'azione, incluso Nitroglicerina Zentiva o altri cerotti transdermici. Ciò può essere prevenuto mantenendo bassi i

livelli plasmatici di nitroglicerina per un certo periodo dell'intervallo fra le dosi e per questa ragione è preferibile una terapia intermittente (vedere paragrafo 4.2).

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

## **Precauzioni**

### **Ipossiemia**

Bisogna procedere con cautela nei pazienti con ipossiemia arteriosa causata da anemia grave (incluse le forme indotte da deficienza di G6PD), perché in tali pazienti la biotrasformazione della nitroglicerina è ridotta. Analogamente, Nitroglicerina Zentiva va usata con cautela in pazienti con ipossiemia o alterazioni del rapporto ventilazione/perfusione dovute a patologia polmonare o insufficienza cardiaca di origine ischemica. In pazienti con ipoventilazione alveolare si verifica una vasocostrizione all'interno del polmone per spostare la perfusione dalle aree di ipossia alveolare a regioni del polmone meglio ventilate (meccanismo di Euler-Liljestrand). I pazienti con angina pectoris, infarto del miocardio oppure ischemia cerebrale soffrono frequentemente di anomalie delle piccole vie aeree (specialmente ipossia alveolare). La potente attività vasodilatatrice della nitroglicerina potrebbe invertire questa vasocostrizione protettiva e determinare quindi un aumento della perfusione nelle aree in cui la ventilazione è scarsa, un peggioramento dello squilibrio ventilazione/perfusione, ed un'ulteriore riduzione della pressione parziale arteriosa di ossigeno.

### **Cardiomiopatia ipertrofica**

Una terapia a base di nitrati può peggiorare l'angina causata da cardiomiopatia ipertrofica.

### **Aumento degli episodi di angina**

E' possibile che la frequenza degli attacchi anginosi aumenti durante i periodi in cui il cerotto non è applicato; in questi casi è consigliabile l'uso di una terapia anti-anginosa aggiuntiva.

### **Tolleranza alla nitroglicerina sublinguale**

Nel caso in cui si sviluppi tolleranza ai cerotti di nitroglicerina, l'effetto della nitroglicerina sublinguale sulla tolleranza all'esercizio potrebbe risultare parzialmente diminuito.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

### **Interazioni che determinano controindicazione all'uso concomitante**

L'uso contemporaneo di Nitroglicerina Zentiva e di altri vasodilatatori, (ad es. inibitori PDE-5 come il sildenafil [Viagra®]), potenzia gli effetti ipotensivi di Nitroglicerina Zentiva e, pertanto, è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

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

### **Interazioni da tenere in considerazione**

Calcio antagonisti, beta bloccanti, ACE-inibitori, neurolettici, diuretici, antiipertensivi, antidepressivi triciclici e tranquillanti maggiori, così come il consumo di alcool, possono aumentare l'effetto ipotensivo di Nitroglicerina Zentiva.

La somministrazione contemporanea di Nitroglicerina Zentiva con diidroergotamina può aumentare la biodisponibilità di quest'ultima. Questo richiede una particolare attenzione nei pazienti con coronaropatie, perché la diidroergotamina antagonizza l'effetto della nitroglicerina e può indurre vasocostrizione a livello delle arterie coronarie.

I farmaci antiinfiammatori non steroidei, ad eccezione dell'acido acetilsalicilico, possono diminuire la risposta terapeutica a Nitroglicerina Zentiva.

La somministrazione contemporanea di Nitroglicerina Zentiva con amifostina e acido acetilsalicilico può potenziare l'effetto ipotensivo di Nitroglicerina Zentiva.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Fertilità

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

### Gravidanza

Nitroglicerina Zentiva, come tutti gli altri medicinali, non dovrebbe essere somministrato in gravidanza, specialmente durante il primo trimestre, a meno che non esistano ragioni importanti per farlo.

Se durante l'uso regolare di Nitroglicerina Zentiva si instaura la gravidanza, bisogna darne notizia immediata al medico.

### Allattamento

Sono disponibili poche informazioni relative all'escrezione del principio attivo nel latte umano od animale. Non è possibile escludere che vi siano rischi per il lattante.

Si deve decidere se interrompere l'allattamento al seno o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Nitroglicerina Zentiva, 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

Nitroglicerina Zentiva, specialmente all'inizio del trattamento o dopo variazioni della dose, può compromettere la capacità di reazione, nonché causare raramente ipotensione ortostatica e capogiri (oltre che, eccezionalmente, una sincope da sovradosaggio). I pazienti che presentano questi effetti non devono guidare o utilizzare macchinari.

### 4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono elencate qui di seguito in base alla classificazione per sistemi e 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 ( $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ), molto raro ( $<1/10.000$ ), inclusi casi isolati.

Tabella 1 Reazioni avverse al farmaco

<b>Sistema nervoso:</b> Comune: cefalea <sup>1</sup> Molto raro: capogiro
<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, Nitroglicerina Zentiva causa comunemente cefalea dosedipendente, dovuta a vasodilatazione cerebrale, che spesso scompare dopo pochi giorni nonostante la prosecuzione della terapia. Se la cefalea persiste durante una terapia intermittente, deve essere trattata con blandi analgesici. Se la cefalea è refrattaria al trattamento è necessario diminuire la dose di nitroglicerina o interrompere il trattamento.

<sup>2</sup> Un modesto aumento riflesso della frequenza cardiaca può essere evitato associando, se necessario, un beta-bloccante.

<sup>3</sup> Dopo la rimozione del cerotto, gli effetti di leggero arrossamento cutaneo scompaiono generalmente in poche ore. La sede di applicazione va cambiata regolarmente per evitare fenomeni di irritazione locale. Relativamente agli effetti indesiderati a carico dell'apparato cardio-vascolare, ipotensione (specialmente ortostatica), tachicardia, lipotimie, palpitazioni, vampate di calore e vertigini sono effetti indesiderati che si manifestano soprattutto all'inizio del trattamento.

Le seguenti reazioni avverse derivano dall'esperienza post-marketing con Nitroglicerina Zentiva tramite segnalazioni spontanee e casi di letteratura. Poiché queste reazioni vengono segnalate volontariamente da una popolazione di dimensione incerta, non è possibile stimare in modo attendibile la loro 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**

In considerazione della formulazione a lento rilascio di Nitroglicerina Zentiva, un sovradosaggio è raro.

##### **Sintomi**

Alte dosi di nitroglicerina possono causare grave ipotensione e tachicardia riflessa o collasso e sincope, cianosi, coma e convulsioni.

In seguito a sovradosaggio accidentale sono stati segnalati anche casi di metaemoglobinemia.

##### **Trattamento**

L'effetto dei nitrati di Nitroglicerina Zentiva può essere rapidamente interrotto semplicemente rimuovendo il cerotto.

L'ipotensione o un collasso possono essere trattati innalzando le gambe del paziente oppure, ove necessario, tramite bende che le comprimono.

La metaemoglobinemia grave può essere trattata con una iniezione di metiltionina o tolonio.

## **5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: vasodilatatori utilizzati in malattie cardiache, nitrati organici. Codice ATC: C01DA02.

La nitroglicerina provoca per effetto diretto una dilatazione delle vene e una riduzione della resistenza nel sistema venoso (pooling venoso). 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 sottoendocardica del miocardio.

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La matrice tridimensionale del cerotto, in cui è dispersa la nitroglicerina, regola la velocità di cessione del principio attivo in modo uniforme: rispettivamente 0,2 mg, 0,4 mg e 0,6 mg all'ora per le tre diverse confezioni disponibili (5mg, 10 mg e 15 mg).

In base agli studi di farmacocinetica condotti con cerotti transdermici di nitroglicerina da soli e/o in confronto con preparati analoghi, la nitroglicerina ceduta dal cerotto è risultata ben assorbita: essa è rilevabile nel plasma già 30 minuti dopo l'applicazione e il picco di concentrazione viene raggiunto dopo 2 ore.

La velocità media di rilascio della nitroglicerina dal cerotto è tale da consentire concentrazioni plasmatiche costanti nelle 24 ore e sempre proporzionali alla dose.

## 5.3 Dati di preclinici di sicurezza

Assenza di elementi di rilievo.

## 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 note.

### 6.3 Periodo di validità

3 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). Estrarre il cerotto dalla bustina e tenerlo con entrambe le mani con lo strato protettivo (lo strato lucido) rivolto verso l'alto. Piegare il cerotto in modo tale che la linea di apertura centrale ondulata si apra. Staccare una metà dello strato protettivo senza toccare con le dita la superficie adesiva. Applicare il cerotto sull'area di pelle preparata e rimuovere l'altra metà dello strato protettivo. Premere il cerotto con decisione con il palmo della mano per assicurare che tutta la superficie adesiva (del cerotto) sia saldamente adesa alla pelle.

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

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

Zentiva Italia S.r.l. – Viale L. Bodio n. 37/B, 20158 Milano

## 8 NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Nitroglicerina Zentiva 5 mg/24 ore cerotti transdermici – 15 cerotti AIC 042738017

Nitroglicerina Zentiva 10 mg/24 ore cerotti transdermici – 15 cerotti AIC 042738029

Nitroglicerina Zentiva 15 mg/24 ore cerotti transdermici – 15 cerotti AIC 042738031

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

12 Dicembre 2013

## 10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO