

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

NITRODERM TTS 10 mg/24 ur transdermalni obliž

gliceriltrinitrat

1. IME ZDRAVILA

NITRODERM® TTS 10 mg/24 ur transdermalni obliž

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En transdermalen obliž z aktivno površino 20 cm² vsebuje 50 mg gliceriltrinitrata, kar ustreza hitrosti sproščanja zdravilne učinkovine 10 mg na 24 ur.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

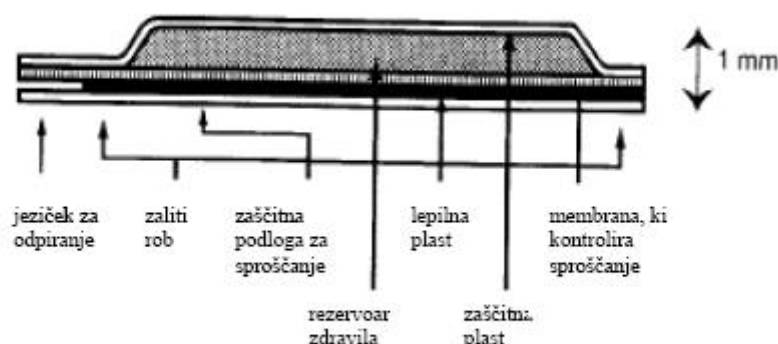
3. FARMACEVTSKA OBLIKA

transdermalni obliž

Ploščat, pravokoten obliž s folijo, ki ima zaliti rob, s polnjenjem podobnim beli pasti. Na eni strani je sivkasto-oranžna zaščitna plast z vtisnjeno oznako »CG DPD«, na drugi strani pa je sivo-bela zaščitna podloga za sproščanje. Jeziček za odpiranje omogoča, da se odstrani zaščitna podloga za sproščanje.

Sestavljajo ga jeziček za odpiranje, zaliti rob, zaščitna podloga za sproščanje, rezervoar zdravila, lepilna plast, zaščitna plast, membrana, ki kontrolira sproščanje.

Naslednji prikaz prereza kaže zgradbo transdermalnega obliža zdravila Nitroderm TTS.



4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje angine pectoris

Kot monoterapija ali v kombinaciji z drugimi antianginoznimi zdravili, na primer z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in/ali zaviralci kalcijevih kanalčkov.

Zdravljenje kongestivnega srčnega popuščanja

Kot dopolnilno zdravilo pri bolnikih, ki se ne odzivajo ustrezno na konvencionalno zdravljenje z digitalisom, drugimi sredstvi s pozitivnim inotropnim učinkom in diuretiki.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Splošne smernice

Zdravilo Nitroderm TTS ni primerno za takojšnje lajšanje akutnih napadov angine pektoris, v takih primerih je treba uporabiti hitro delujoče nitratne pripravke.

Odziv na nitratne pripravke je pri različnih bolnikih različen. Predpisati je treba najmanjši še učinkovit odmerek. Mesto za aplikacijo obliža je treba redno menjati, da bi preprečili lokalno draženje.

Razvoj tolerance ali slabitve zdravilnih učinkov se pogosto pojavlja pri dolgotrajni ali pogosti uporabi dolgo delujočih nitratov, med drugim tudi zdravila Nitroderma TTS in drugih transdermalnih sistemov. Da ne bi prišlo do tolerance, je priporočljivo 8 do 12-urno obdobje brez obliža (navadno ponoči) na vsakih 24 ur. V kliničnih preskušanjih se je pokazalo, da je zdravljenje v presledkih učinkovitejše kot neprekinjena uporaba. Neprekinjena aplikacija zdravila Nitroderm TTS je lahko primerna za tiste bolnike, pri katerih se da zanesljivo oceniti dolgoročno klinično odzivnost.

Vsak transdermalni obliž zdravila Nitroderm TTS je neprodušno zaprt v posamični vrečki z robom za lažje odpiranje. Po odstranitvi zaščitne podloge za sproščanje je treba transdermalni obliž zdravila Nitroderm TTS nalepiti na čist neporaščen predel suhe nepoškodovane kože na trupu ali nadlakti. Z dlanjo ga je treba pritisniti na kožo 10 do 20 sekund. Mesto aplikacije je treba menjati vsak dan. Isto mesto se sme ponovno uporabiti šele čez nekaj dni.

Odmerjanje

Zdravljenje angine pektoris

Zdravljenje je treba začeti z enim transdermalnim obližem zdravila Nitroderm TTS 5 na dan. Glede na bolnikov odziv lahko nato dnevni odmerek zvečamo do:

- enega transdermalnega obliža zdravila Nitroderm TTS 10 (običajni vzdrževalni odmerek);
- enega transdermalnega obliža zdravila Nitroderm TTS 15;
- enega transdermalnega obliža zdravila Nitroderm TTS 15 in enega transdermalnega obliža zdravila Nitroderm TTS 5 ali dveh transdermalnih obližev zdravila Nitroderm TTS 10.

Zdravili Nitroderm TTS 5 in Nitroderm TTS 15 nista na voljo na našem tržišču.

Zdravljenje kongestivnega srčnega popuščanja

Zdravljenje je priporočljivo začeti v bolnišnici in spremljati bolnikovo hemodinamično stanje.

Zdravljenje je treba v bolnišnici tudi nadaljevati do ustalitve potrebnega vzdrževalnega odmerka.

Optimalno odmerjanje je treba določiti glede na klinični odziv in stranske učinke; bolnike je treba skrbno spremljati glede znakov in simptomov prevelikega odmerjanja (na primer padec krvnega tlaka, tahikardija).

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Posebnih podatkov o uporabi zdravila pri starejših ni na voljo. Vendar nobeni podatki ne kažejo, da bi bilo treba pri starejših odmerjanje prilagajati.

Pediatrična populacija

Zaradi nezadostnih podatkov o učinkovitosti uporaba zdravila Nitroderm TTS pri otrocih ni priporočljiva.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino in sorodne organske nitratre ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- akutna odpoved krvnega obtoka z izrazito hipotenzijo (šok).
- stanja, povezana z zvišanim intrakranialnim tlakom.
- insuficienca srčne mišice zaradi obstrukcije (na primer aortna ali mitralna stenoza, konstriktivni perikarditis).
- sočasna uporaba zdravila Nitroderm TTS in zaviralcev fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5), kot je sildenafil, je kontraindicirana, ker zaviralci PDE5 lahko okrepijo vazodilatatorni učinek zdravila Nitroderm TTS, kar pripelje do hude hipotenzije.
- huda hipotenzija (sistolični tlak nižji od 90 mm Hg)
- huda hipovolemija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Podobno kot pri drugih nitratnih pripravkih je treba po dolgotrajnem zdravljenju pri prehodu na drugo obliko zdravila gliceriltrinitrat odtegovati postopoma in istočasno že uvajati drugo zdravilo.

V sestavi transdermalnega obliža zdravila Nitroderm TTS je tudi aluminijasta plast. Zato je obliž potrebno odstraniti pred izpostavitvijo telesa magnetnim ali električnim poljem med postopki, kot so MRI (magnetnoresonančno slikanje), kardioverzija, defibrilacija z enosmernim električnim tokom ali zdravljenje z diatermijo.

Pri bolnikih, ki so pred nedavnim preboleli miokardni infarkt ali akutno srčno popuščanje, je treba zdravljenje z zdravilom Nitroderm TTS izvajati previdno pod natančnim zdravniškim nadzorom in/ali hemodinamskim spremljanjem.

Pri bolnikih, pri katerih pride do pomembnega znižanja krvnega tlaka, je treba v sklopu zdravljenja pretehtati možnost odstranitve obliža.

Hipoksemija

Previdnost je potrebna pri bolnikih z arterijsko hipoksemijo zaradi hude anemije (vključno z oblikami anemije, ki jih povzroča pomanjkanje glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD), ker je pri takih bolnikih biotransformacija gliceriltrinitrata zmanjšana. Podobno je potrebna previdnost pri bolnikih s hipoksemijo in z neravnovesjem med ventilacijo in perfuzijo zaradi bolezni pljuč ali ishemičnega srčnega popuščanja. Pri bolnikih z alveolarno hipoventilacijo pride v pljučih do vazokonstrikcije, da se perfuzija premakne iz predelov alveolarne hipoksije v bolj ventilirane predele pljuč (Euler-Liljestrandov mehanizem). Bolniki z angino pectoris, miokardnim infarktom ali možgansko ishemijo imajo pogosto težave zaradi nenormalnosti malih zračnih poti (posebno alveolarno hipoksijo). V takih okoliščinah pride v pljučih do vazokonstrikcije, da se perfuzija pomakne iz predelov alveolarne hipoksije v bolj ventilirane predele pljuč. Gliceriltrinitrat, ki je močan vazodilatator, bi lahko deloval proti tej varovalni vazokonstrikciji in tako povzročil zvečano perfuzijo slabo ventiliranih predelov, poslabšanje neravnovesja med ventilacijo in perfuzijo in še dodatno znižanje arterijskega parcialnega tlaka kisika.

Hipertrofična kardiomiopatija

Zdravljenje z nitrati lahko poslabša angino, ki jo povzroča hipertrofična kardiomiopatija.

Zvečanje pogostosti angine

Upoštevati je treba možnost zvečane pogostosti angine v obdobjih brez obliža. V takih primerih je zaželeno dodatno protianginsko zdravljenje.

Toleranca za sublingvalni gliceriltrinitrat

Ko se razvije toleranca za gliceriltrinitratne obliže, se lahko delno zmanjša učinek sublingvalnega gliceriltrinitrata na toleranco za telesni napor.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije pri uporabi zdravil, katerih sočasna uporaba je kontraindicirana

Sočasna uporaba zdravila Nitroderm TTS in drugih vazodilatatorjev, npr. zaviralcev PDE5, kot je sildenafil, lahko okrepi hipotenzivne učinke zdravila Nitroderm TTS.

Interakcije, ki jih je potrebno upoštevati

Sočasna uporaba antagonistov kalcija, zaviralcev angiotenzinske konvertaze, zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta, diuretikov, antihipertenzivov, tricikličnih antidepresivov ali antipsihotikov, pa tudi uživanje alkohola lahko okrepi hipotenzivne učinke zdravila Nitroderm TTS.

Sočasno dajanje zdravila Nitroderm TTS in dihidroergotamina lahko zveča biološko uporabnost dihidroergotamina. Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih s koronarno boleznijo srca, ker dihidroergotamin deluje proti učinkom gliceriltrinitrata in lahko povzroči koronarno vazokonstrikcijo.

Nesteroidna protivnetna zdravila (z izjemo acetilsalicilne kisline) lahko zmanjšajo terapevtski odziv na zdravilo Nitroderm TTS.

Sočasna uporaba amifostina in acetilsalicilne kisline z zdravilom Nitroderm TTS lahko okrepi hipotenzivne učinke zdravila Nitroderm TTS.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Posebni priporočila za ženske v rodni dobi ni mogoče postaviti, ker za to ni na voljo nobenih podatkov.

Nosečnost

Tako kot druga zdravila je treba tudi zdravilo Nitroderm TTS v času nosečnosti uporabljati previdno, še posebno v prvih 3 mesecih.

Dojenje

Podatkov o izločanju zdravilne učinkovine v materino oziroma živalsko mleko je malo. Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja ali prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Nitroderm TTS, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

O vplivu zdravila Nitroderm TTS na plodnost pri ljudeh ni na voljo nobenih podatkov.

Pri podganah, pri odmerkih do približno 38 mg/kg/dan, niso opazili nobenega vpliva na plodnost, viabilnost, rast in razvoj mladičev (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Posebno v začetku zdravljenja ali pri prilagajanju odmerka lahko zdravilo Nitroderm TTS poslabša bolnikove reakcije ali pa v redkih primerih povzroča ortostatsko hipotenzijo in omotičnost (v primeru prevelikega odmerjanja pa izjemoma tudi sinkopo). Bolniki, pri katerih prihaja do navedenih učinkov, naj opustijo upravljanje vozil in strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki v preglednici 1 so navedeni po organskih sistemih in nato po pogostnosti, pri čemer so najpogostejši učinki navedeni najprej, in sicer po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti..

Preglednica 1: Neželeni učinki zdravila

Bolezni živčevja	
pogosti	glavobol ¹
zelo redki	omotica
Srčne bolezni	
redki	tahikardija ²
Žilne bolezni	
redki	ortostatska hipotenzija, napadi rdečice ²
Bolezni prebavil	
zelo pogosti	navzea, bruhanje
Bolezni kože in podkožja	
občasni	kontaktni dermatitis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
občasni	rdečina, srbenje, pekoč občutek in/ali draženje na mestu aplikacije ³
Preiskave	
redki	zvišanje srčne frekvenca

¹ Tako kot druga nitratna zdravila, zdravilo Nitroderm TTS pogosto povzroči od velikosti odmerka odvisen glavobol, ki nastane zaradi vazodilatacije možganskih žil. Glavobol se čez nekaj dni navadno umiri kljub nadaljevanju zdravljenja. Če glavoboli med intermitentim zdravljenjem ne izzvenijo, jih je treba zdraviti z blagimi analgetiki. Neodzivni glavoboli so indikacija za zmanjšanje odmerjanja gliceriltrinitrata ali ukinitve zdravljenja.

² Rahlemu refleksnemu zvišanju srčne frekvenca se da izogniti s sočasnim zdravljenjem z zaviralcem adrenergičnih receptorjev beta, če je potrebno.

³ Po odstranitvi sistema morebitna rahla pordečitev kože navadno v nekaj urah izgine. Mesto za obliž je treba redno menjati, da bi se izognili lokalnemu draženju.

Podatki o naslednjih neželenih učinkih izvirajo iz izkušenj z zdravilom Nitroderm TTS po njegovem prihodu na trg na podlagi spontanih poročil in primerov iz literature. Ker gre za spontano sporočene neželene učinke iz populacije nedoločljive velikosti, ni mogoče zanesljivo oceniti njihove

pogostnosti, zato so navedeni v kategoriji neznane pogostnosti. V posamezni skupini organskega sistema so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

- Srčne bolezni: palpitacije
- Bolezni kože in podkožja: generaliziran izpuščaj

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Veliki odmerki gliceriltrinitrata lahko povzročijo izrazit padec krvnega tlaka in refleksno tahikardijo ali kolaps in sinkopo. Po naključnem prevelikem odmerjanju gliceriltrinitrata so poročali tudi o methemoglobinemiji. Vendar pa je pri zdravilu Nitroderm TTS membrana, ki kontrolira sproščanje gliceriltrinitrata in tako zmanjša verjetnost prevelikega odmerjanja.

Nitratni učinek zdravila Nitroderm TTS se da hitro odpraviti, in sicer preprosto z odstranitvijo sistema.

Padec krvnega tlaka in znake kolapsa se da zdraviti z dvigom ali kompresijskim povijanjem bolnikovih nog.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: vazodilatatorji za zdravljenje koronarne ishemije, organski nitrati, oznaka ATC: C01DA02

Mehanizem delovanja

Gliceriltrinitrat relaksira gladke mišice po vsem telesu. V žilnem sistemu deluje predvsem na sistemske vene in manj na velike koronarne arterije. Bioaktivacija gliceriltrinitrata v nizkih odmerkih poteka z delovanjem mitohondrijske aldehidne dehidrogenaze, od glutationa odvisna organska nitratna reduktaza pa ga pretvori v nitrite in denitrirane presnovke (1,2-gliceril dinitrat, 1-3-gliceril dinitrat). Nitrit se nadalje aktivira s citokrom oksidazo ali z disproporcijacijo kisline v medmembranskem prostoru (H⁺), tako da končno nastane dušikov oksid (NO) ali sorodne spojine, ki aktivirajo topno gvanilat ciklazo in sprožijo signaliziranje s cikličnim gvanozin monofosfatom (cGMP) s pomočjo od cGMP odvisne protein kinaze, kar povzroči relaksacijo. Bioaktivacija gliceril dinitrata, mononitrata in gliceriltrinitrata v visokih odmerkih poteka s pomočjo enega ali več encimov P450 v gladkem endoplazmatskem retikulumu, pri čemer nastane neposredno dušikov oksid NO, ki povzroča relaksacijo.

Pri angini pectoris je osnovni mehanizem delovanja gliceriltrinitrata večanje venske kapacitivnosti (zastajanje krvi v venah), kar zmanjša vračanje krvi v srce. Zato se zmanjša tlak ob koncu diastole v levem prekatu (predobremenitev) in s tem tudi polnitveni volumen, kar posledično zmanjša potrebe miokarda po kisiku v mirovanju in posebno pri naporu, tako da se sposobnost za napor zveča.

Farmakodinamični učinki

V obtoku koronarnih arterij gliceriltrinitrat razširi tako ektramuralne dovodne žile kot tudi majhne upornostne žile. Izgleda, da zdravilo prerazporedi koronarni pretok krvi v ishemični subendokard s selektivnim širjenjem velikih epikardialnih žil. Zdravilo lahko celo razširi aterosklerotične stenoze, v katerih aterom leži ekscentrično. Gliceriltrinitrat tudi odpravlja vazospazem, tako spontanega kot tistega, ki ga sproži ergometrin.

V odvisnosti od odmerka gliceriltrinitrat dilatira žilno mrežo arteriol in s tem zmanjša sistemske žilne upornost (tlačno obremenitev srca, afterload) in napetost stene levega prekata med sistolo, kar še dodatno zmanjša porabo kisika v srčni mišici.

Sheme odmerjanja za večino zdravil, ki se uporabljajo za dolgoročno zdravljenje angine pectoris, so oblikovane tako, da vzdržujejo plazemske koncentracije, ki so stalno večje od najmanjše še učinkovite koncentracije, vendar taka strategija za organske nitratre verjetno ni primerna. Nekatera kontrolirana klinična preskušanja, pri katerih so uporabljali testiranje tolerance za telesni napor, so pokazala ohranjeno učinkovitost pri stalnem nošenju obližev, vendar se je v večini takih kontroliranih raziskav pokazal razvoj tolerance (t.j. pojevanje učinka, izmerjeno z obremenitvenim testiranjem) že prvi dan. Kot bi lahko pričakovali iz farmakoloških razlogov, se toleranca pojavi tudi pri velikih transdermalnih odmerkih, ki presegajo 4 mg/h).

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost organskih nitratov se po obdobju brez nitrata obnovi. Najkrajšega intervala brez zdravila, ki bi zadostoval za obnovev odziva, še niso določili. Znano je, da intervali od 8 do 12 ur zadostujejo, krajših intervalov pa še niso podrobno proučili. Ob uporabi po shemi zdravljenja s presledki so odmerki zdravila Nitroderm TTS, iz katerih se sprošča od 0,4-0,8 mg/h (20-40 cm²), zvečali sposobnost za telesni napor za 8 do 12 ur.

Rezultati kontroliranih kliničnih preskušanj nakazujejo, da bi bila lahko intermitentna uporaba nitratov v zadnjem obdobju intervala brez nitratov povezana z zmanjšanjem tolerance za telesni napor v primerjavi s placebom. Klinični pomen tega opažanja ni znan (glejte poglavje 4.4).

Pri kroničnem popuščanju srca venodilatorijsko delovanje gliceriltrinitrata zmanjša zvišani polnitveni tlak v levem prekatu, pri tem minutni volumen srca ostane nespremenjen ali se rahlo zveča. Pri tej indikaciji so koristni učinki gliceriltrinitrata omejeni na težko popuščanje srca s prevladujočimi simptomi pljučne venske kongestije zaradi izrazitega zvišanja polnitvenega tlaka v levem prekatu. Kadar je zaželeno izboljšanje utripnega volumna, priporočamo kombinirano zdravljenje z arterijskim vazodilatatorjem (na primer s hidralazinom).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo Nitroderm TTS

Absorpcija

Po enkratni namestitvi obliža zdravila Nitroderm TTS doseže koncentracija gliceriltrinitrata v plazmi plato po 2 urah. Ta plato se vzdržuje ves čas priporočenega obdobja aplikacije. Višina platoja je neposredno sorazmerna velikosti površine sistema, skozi katero se sprošča zdravilo. Dosežena koncentracija v plazmi pa je enaka ne glede na to, ali je sistem nalepljen na kožo nadlakti, medenice

ali prsnega koša. Po odstranitvi obliža koncentracija hitro pade. Ob ponavljanju se uporabi zdravila Nitroderm TTS ne pride do kopičenja.

Gliceriltrinitrat

Porazdelitev

Na beljakovine v plazmi se veže 61-64 % gliceriltrinitrata, 23 % 1,2-gliceril dinitrata in 11 % 1,3-gliceril dinitrata.

Presnova

Zdravilna učinkovina se hitro biotransformira v gliceril dinitrate in mononitrate z od glutationa odvisno reduktazo organskih nitratov v jetrih. Poleg tega in verjetno še bolj pomembno so študije *in vitro* pokazale, da se odvija biotransformacija tudi v človeških eritrocitih z encimskim procesom, odvisnim od sulfhidrilnih skupin, in interakcijo z reduciranim hemoglobinom. Izgleda, da ima v človeških eritrocitih največji pomen za presnovno aktivnost količina reduciranega hemoglobina, zato je pri bolnikih z anemijo potrebna previdnost. V raziskavah na živalih so ugotovili, da imajo ekstrahepatična vaskularna tkiva (femoralna vena, spodnja vena kava, aorta) prav tako pomembno vlogo v presnovi gliceriltrinitrata. Ta ugotovitev se sklada z velikim sistemskim očistkom, ki ga opazamo pri nitratih. Raziskave *in vitro* so tudi pokazale, da biotransformacija gliceriltrinitrata poteka sočasno z relaksacijo gladkih mišic v žilah. To opažanje je v skladu s hipotezo, da je biotransformacija gliceriltrinitrata vpletena v mehanizem vazodilatacije, ki jo povzroča gliceriltrinitrat.

Izločanje

Gliceriltrinitrat se izloča preko ledvic v obliki dinitratnih in mononitratnih presnovkov, glukuronidnih konjugatov in glicerola. Razpolovni čas izločanja gliceriltrinitrata je 10 minut, 1,2-gliceril dinitrata 30-60 minut, glicerilmononitrata pa 5-6 minut.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Mutagenost

S standardnimi testi mutagenosti *in vitro* so prišli do nasprotujočih si rezultatov. V raziskavah celičnih kultur in raziskavah *in vivo* ni bilo nobenih znakov za mutageno delovanje gliceriltrinitrata, zato velja da njegova uporaba pri izpostavljenosti, do kakršne prihaja pri ljudeh, nima genotoksičnega vpliva.

Kancerogenost

Na podlagi rezultatov prehranskih raziskav na glodalcih je mogoče zaključiti, da gliceriltrinitrat v okviru terapevtskih odmerkov pri ljudeh ni kancerogen.

Toksičnost za razmnoževanje

S transdermalnim sistemom gliceriltrinitrata niso raziskovali teratogenosti na živalih. Na podganah in kuncih so izvajali standardne študije vpliva na razmnoževanje, in sicer s peroralnim, z intravenskim, z intraperitonealnim in z dermalnim vnosom (z mazilom) gliceriltrinitrata. Pri teh živalih gliceriltrinitrat ni pokazal nikakršnega teratogenega potenciala.

Plodnost

Na podganah so izvedli trigeneracijsko študijo vpliva na plodnost. Podganam so v tej študiji dajali nitroglicerol s hrano, samcem v odmerkih do 363 mg/kg/dan, samicam pa do 434 mg/kg/dan, in sicer šest mesecev pred parjenjem generacije F0, nato pa so z odmerjanjem nadaljevali v naslednjih dveh generacijah (F1 in F2).

V generaciji F0 niso opazili posebnega vpliva na plodnost. Neplodnost, ki so jo opazili v naslednjih generacijah, pa so pripisali povečanju volumna intersticijskega tkiva in aspermatogenezi pri samcih, ki so prejeli visoke odmerke. Pri odmerkih do približno 38 mg/kg/dan niso opazili nobenega vpliva

na plodnost, viabilnost, rast in razvoj mladičev. Slednje so potrdili tudi rezultati študije vpliva na plodnost z intraperitonealnim odmerjanjem pri podganah, ki so jim 63 dni dajali nitroglicer in v odmerkih do 20 mg/kg/dan (glejte poglavje 4.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Zaščitna plast

zunanja plast: polietilen tereftalat

srednja plast: aluminij

notranja plast: kopolimer etilen-vinil acetat

Rezervoar zdravila

laktoza monohidrat

silikonsko olje 360

brezvodni koloidni silicijev dioksid (Aerosil 200)

Membrana, ki kontrolira sproščanje

Kopolimer etilen-vinil acetat, 9% VA

Lepilna plast

Medicinsko lepilo CH 15

Zaščitna podloga za sproščanje (pred uporabo jo odstranimo)

polivinilklorid z zarezi

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Nitroderm TTS 10 je pakirano posamezno v neprodušno zaprtih Alu-vrečkah: papir/PE/Al/Surlyn (zunaj papir, znotraj surlyn; škatla z 10 vrečkami).

Ploščat večplasten sistem, namenjen neprekinjenemu sproščanju gliceriltrinitrata skozi membrano, ki kontrolira sproščanje po namestitvi na kožo. Membrana, ki kontrolira sproščanje zdravila omeji sproščanje, kadar je prepustnost kože povečana. Zdravilna učinkovina prehaja preko kože in je tako biološko uporabna v sistemske krvnem obtoku v sorazmerno stalnih koncentracijah ves čas priporočenega obdobja uporabe. Na voljo je naslednji sistem:

Preglednica 2 Farmacevtska oblika zdravila Nitroderm TTS

	Nitroderm TTS 10
vsebnost gliceriltrinitrata	50 mg
velikost površine za sproščanje zdravila	20 cm ²
napis (na hrbtni strani)	CG DPD
barva zaščitne podloge za sproščanje	sivo bela do rumenkasta

Številčni del imena v imenu zdravila TTS pomeni navedeno količino gliceriltrinitrata, ki jo sistem sprosti v 24 urah (v mg).

Preostanek gliceriltrinitrata v vsakem sistemu ima vlogo rezerve in se normalno ne sprosti. Tako na primer po 12 urah vsak sistem sprosti 10% svoje originalne vsebine gliceriltrinitrata. Ker se gliceriltrinitrat iz zdravila Nitroderm TTS sprošča s stalno hitrostjo na cm², je prejeti odmerek odvisen od velikosti površine za sproščanje zdravila. Navedena hitrost sproščanja gliceriltrinitrata in vivo je približno 20-25 mikrogramov/cm².h.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

Novartis Pharma Services Inc.
Podružnica v Sloveniji
Verovškova ul. 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/92/01116/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17.07.1992
Datum zadnjega podaljšanja: 21.06.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

29. 6. 2019