

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nitroderm TTS® 10 mg/24 h Depot-Pflaster

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Depot-Pflaster enthält in einem Reservoir 50 mg Nitroglyzerin, aus welchem beim Menschen während des Applikationszeitraumes von 24 Stunden durchschnittlich 10 mg Nitroglyzerin freigesetzt werden.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales-Pflaster (Transdermales Therapeutisches System zur Applikation auf die gesunde Haut)

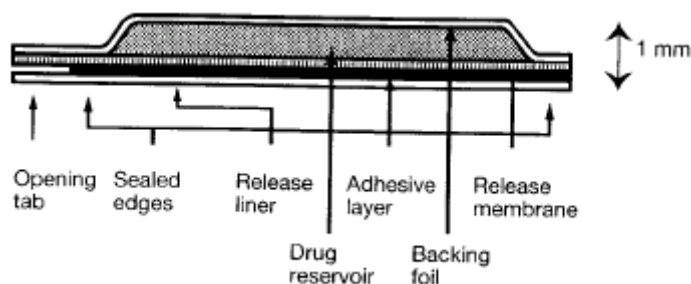
Das transdermale therapeutische System (TTS) ist eine neuartige Darreichungsform zur Erzielung einer protrahierten konstanten systemischen Wirkung.

Nitroderm TTS besteht aus einem Wirkstoffreservoir, das mittels einer speziellen hautfreundlichen Adhäsivschicht auf die Haut aufgebracht wird. Eine Kontrollmembran gewährleistet die kontinuierliche und gleichmäßige Abgabe von Nitroglyzerin durch die Haut in den systemischen Kreislauf. In Fällen, in denen die Permeabilität der Haut übermäßig hoch ist, wird die Wirkstoffabgabe durch diese Kontrollmembran begrenzt.

Tabelle 1 Nitroderm TTS Darreichungsform

	Nitroderm TTS 10
Nitroglyzerin Inhalt	50 mg
Freisetzende Fläche	20 cm ²
Aufdruck (Laufseite)	CG DPD
Farbe des Release liners	weißlich bis gelblich

Die nachfolgende Abbildung zeigt Nitroderm TTS im Querschnitt:



Abziehlasche (opening tab) - versiegelbarer Rand (sealed edges) - Abziehfolie (release liner) –

Wirkstoffreservoir (drug reservoir) - Klebeschicht (adhesive layer) -Abdeckfolie (backing foil) - Kontrollmembran (release membrane)

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Anfallsprophylaxe der Angina pectoris allein oder in Kombination mit anderen antianginösen Arzneimitteln (z.B. mit Betablockern und/oder Kalziumantagonisten). (Nitroderm TTS ist nicht geeignet zur Behandlung akuter Angina pectoris-Anfälle. Gegebenenfalls sind zur Anfallskupierung zusätzlich rasch wirkende Nitratpräparate indiziert).

Nitroderm TTS wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

DOSIERUNG

Die individuelle Ansprechbarkeit auf Nitratpräparate ist verschieden. Es soll die niedrigste wirksame Dosis verordnet werden.

Häufig führt langfristige oder oftmalige Anwendung von lang wirkenden Nitraten, einschließlich Nitroderm TTS und anderen transdermalen Systemen, zur Entstehung von Toleranz oder zur Abschwächung der therapeutischen Effekte. Es wird empfohlen, während 24 Stunden ein Intervall von 8-12 Stunden ohne Pflaster, in der Regel nachts, einzulegen, um eine Toleranzentwicklung zu vermeiden. Im Vergleich zu kontinuierlicher Verwendung hat sich die intermittierende Behandlung bei der Mehrzahl der Patienten als wirksamer erwiesen. Eine kontinuierliche Applikation kann sich als angemessen erweisen bei Patienten, deren klinische Ansprechbarkeit in der Langzeitbehandlung zuverlässig beurteilt werden kann.

Die Behandlung wird im Allgemeinen mit 1 Nitroderm TTS 5 mg/24 h Depot-Pflaster pro Tag begonnen.

Je nach Ansprechen des Patienten kann die tägliche Dosis auf 1-2 Nitroderm TTS 10 mg/24 h erhöht werden. Die normale Erhaltungsdosis beträgt 1 Nitroderm TTS 10 mg/24 h Depot-Pflaster, wobei die niedrigste individuell wirksame Dosis verwendet werden soll.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Spezielle Angaben über die Anwendung bei älteren Patienten stehen nicht zur Verfügung; es gibt jedoch keine Hinweise darauf, dass es erforderlich ist, die Dosierung bei älteren Patienten anzupassen.

Kinder und Jugendliche

Wegen ungenügender Kenntnisse über die Wirkung von Nitroderm TTS bei Kindern und Jugendliche kann die Anwendung in dieser Altersgruppe nicht empfohlen werden.

Art der Anwendung

Zur Anwendung auf der Haut.

Jedes Nitroderm TTS ist einzeln in ein Sachet eingeschiegelt.

Die Klebeschicht ist mit einer weißen Abziehfolie versehen.

- 1) Nitroderm TTS soll auf eine gesunde, wenig behaarte, trockene und saubere (z.B. keine Salbenreste) Hautstelle geklebt werden.
- 2) Anbringen von Nitroderm TTS:
 - a) die weiße Abziehfolie am vordersten Zipfel sorgfältig abziehen
(siehe Abbildung 1 + 2)



Abb.1



Abb.2

- b) Nitroderm TTS an der ausgewählten Hautstelle (z.B. seitlich am Brustkorb längs der Rippen) anbringen und etwa 10 Sekunden lang mit der Handfläche, besonders an den Rändern, gut anpressen (siehe Abbildung 3+ 4).

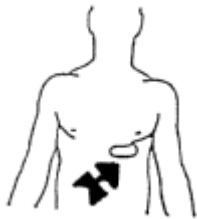


Abb. 3



Abb.4

- 3) Am Ende der Applikation Nitroderm TTS entfernen und wegwerfen (Missbrauch durch Kinder verhüten).
- 4) Neue Applikation auf eine andere Hautstelle (z.B. auf die Gegenseite des Brustkorbes oder einen Oberarm). Die gleiche Hautstelle soll erst nach einigen Tagen wieder benutzt werden.

Zur Entfernung von eventuellen Klebstoffrückständen auf der Haut wird ein geeignetes Lösungsmittel (z.B. Hautbenzin) empfohlen. Nitroderm TTS haftet gut an der Haut und seine Funktion bleibt auch beim Baden, Duschen oder bei körperlicher Aktivität erhalten.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere organische Nitroverbindungen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile von Nitroderm TTS.

Bei akutem Kreislaufversagen (Schock oder hypotonen Kollapszustände) sowie bei Erkrankungen, die mit erhöhtem intrakranialen Druck einhergehen, darf Nitroglycerin nicht verordnet werden.

Bei obstruktiven Kardiomyopathien, vor allem beim Vorliegen einer Aorten- oder Mitralstenose oder einer konstriktiven Perikarditis, ist Nitroderm TTS nicht angezeigt.

Die gleichzeitige Anwendung von Nitroderm TTS und Phosphodiesterase-Hemmer Typ 5 (PDE 5) wie Sildenafil ist kontraindiziert, da PDE5 - Hemmer die vasodilatatorischen Wirkungen von Nitroderm TTS verstärken können, was zu einer schweren Hypotension führen kann.

Schwere Hypotonie (systolischer Blutdruck unter 90mmHG).

Schwere Hypovolämie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Wie bei anderen Nitrat-Präparaten ist ein plötzliches Absetzen zu vermeiden. Wenn ein Patient unter Langzeittherapie auf eine andere Behandlung (anderes Wirkprinzip) umgestellt wird, ist Nitroderm TTS stufenweise abzusetzen und eine überlappende Behandlung durchzuführen (d.h. bei bisher 2 Pflastern täglich sollte vor Behandlungsende für einige Tage 1 Pflaster appliziert werden).

Nitroderm TTS enthält eine Aluminium-Schicht. Bevor eine MRI (Magnetresonanztomographie), Kardioversion oder Defibrillation oder eine Diathermiebehandlung durchgeführt wird, ist (sind) daher das (die) Depot-Pflaster zu entfernen.

Bei frischem Myokardinfarkt oder akuter Herzinsuffizienz soll Nitroderm TTS nur unter sorgfältiger ärztlicher und/oder klinischer hämodynamischer Überwachung angewandt werden.

Vorsichtsmaßnahmen

Hypoxämie

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit arterieller Hypoxämie durch eine schwere Anämie (einschließlich der durch Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel induzierte Formen), da bei diesen Patienten die Biotransformation von Nitroglycerin vermindert ist. Ebenso ist Vorsicht geboten bei Patienten mit Hypoxämie und gestörtem Ventilations-/Perfusions-Gleichgewicht durch eine schwere ischämische Herzinsuffizienz oder schwere Lungenfunktionsstörung.

Patienten mit Angina pectoris, Myokardinfarkt oder zerebraler Ischämie leiden häufig unter einer Abnormalität der kleinen Luftwege (speziell unter alveolärer Hypoxie). Dadurch kommt es zu einer Vasokonstriktion innerhalb der Lunge, um die Durchblutung von Arealen mit alveolärer Hypoxie zu besser ventilierten Arealen zu verschieben (Euler-Liljestrand-Mechanismus). Als potenter Vasodilatator kann Nitroglycerin diese schützende Vasokonstriktion umkehren und dadurch zu einer erhöhten Durchblutung von schlecht durchbluteten Arealen führen, was das Verhältnis zwischen Ventilation und Durchblutung verschlechtert und zu einem weiteren Abfall des arteriellen Sauerstoff-Partialdrucks führt.

Hypertrophische Kardiomyopathie

Nitrate können eine infolge einer hypertrophischen Kardiomyopathie entstandene Angina pectoris verschlimmern.

Erhöhte Häufigkeit von Angina pectoris

Möglicherweise wird während behandlungsfreier Intervalle die Häufigkeit von Angina pectoris Anfällen erhöht. In diesen Fällen wird eine zusätzliche antianginöse Therapie empfohlen.

Toleranz von sublingualem Nitroglycerin

Wenn sich Toleranz gegenüber Nitroglycerinpflaster entwickelt, kann sich der Effekt von sublingualem Nitroglycerin auf die Belastungstoleranz teilweise verringern.

Im Gegensatz zu lang wirkenden oralen Präparaten kann die Nitratwirkung durch Entfernung des Systems rasch beendet werden.

Bei Patienten, die eine schwere Hypotonie entwickeln, sollte das Pflaster gegebenenfalls entfernt werden.

Gewöhnungseffekte:

Eine häufig beobachtete Toleranz bzw. Abschwächung der therapeutischen Effekte kann durch Abnehmen des Pflasters während der Nacht vermieden werden (siehe auch Abschnitt 5.1).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der gleichzeitige Einsatz von anderen Vasodilatoren (z.B. PDE5-Hemmer wie Sildenafil), Kalziumantagonisten, ACE-Hemmern, β -Blockern, Diuretika, Antihypertonika, trizyklischen Antidepressiva, Neuroleptika sowie der Genuss von Alkohol können die blutdrucksenkende Wirkung von Nitroderm TTS verstärken.

Eine gleichzeitige Verabreichung von Nitroderm TTS mit Dihydroergotamin erhöht möglicherweise die Bioverfügbarkeit von Dihydroergotamin. Dieser Umstand ist bei Patienten mit Koronarerkrankungen besonders zu beachten, da hier Dihydroergotamin der Wirkung von Nitroglycerin entgegenwirken und zu einer koronaren Vasokonstriktion führen kann.

Eine mögliche Abschwächung des therapeutischen Nutzens von Nitroderm TTS durch die Einnahme von nichtsteroidalen Antiphlogistika (außer Acetylsalicylsäure) ist nicht auszuschließen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen lang wirkenden Nitratpräparaten ist zu beachten, dass dadurch möglicherweise einer Toleranzentwicklung Vorschub geleistet werden kann.

Gleichzeitige Anwendung von Nitroderm TTS mit Amifostine und Acetylsalicylsäure kann die blutdrucksenkende Wirkung von Nitroderm TTS erhöhen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine Anwendung soll vor allem in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft nur bei zwingender Indikation erfolgen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob der Wirkstoff in die Muttermilch von Mensch oder Tier übertritt, es ist daher vorsichtshalber abzustillen, da sonst ein Risiko für den Säugling nicht ausgeschlossen werden kann.

Es müssen die Vorteile des Stillens des Kindes und der Therapie der Mutter gegeneinander abgewogen werden, um entweder für einen Abbruch des Stillens oder einen Abbruch der Behandlung mit Nitroderm TTS zu entscheiden.

Fertilität

Es liegen keine Daten vor zur Wirkung von Nitroderm TTS auf die Fertilität beim Menschen.

In Ratten zeigten sich keine Wirkungen auf die Fertilität, die Lebensfähigkeit, das Wachstum oder die Entwicklung der Nachkommen bei Dosierungen, die bis etwa 38 mg/kg/Tag betragen (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Besonders am Beginn der Behandlung oder auch während der Anpassung der Dosis kann es zum Auftreten von Schwindel, Übelkeit, beeinträchtigtem Reaktionsvermögen oder selten orthostatischer Hypotonie kommen (ebenso wie in Ausnahmefällen Bewusstlosigkeit nach Überdosis). Daher sollten Tätigkeiten, die erhöhte Aufmerksamkeit erfordern, wie Lenken eines Fahrzeuges oder Bedienen von Maschinen, solange unterlassen werden bis diese Symptome abgeklungen sind.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen, die in Spontanmeldungen nach der Markteinführung, Literaturberichten und anderen Literaturfällen beschrieben wurden, werden gemäß MedDRA Konvention aufgeführt. Innerhalb jeder System-Organ-Klasse (SOC) werden die Nebenwirkungen nach Häufigkeit gereiht, die häufigste zuerst. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad gereiht. Die entsprechende Häufigkeitskategorie wurde unter Verwendung der folgenden Einteilung festgelegt(CIOMS III: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $<1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2 Nebenwirkungen

Erkrankungen des Nervensystems	Häufig: Kopfschmerzen ¹ Sehr selten: Schwindel
Herzerkrankungen	Selten: Tachycardie ² Nicht bekannt: Palpitationen

Gefäßerkrankungen	Selten: orthostatische Blutdrucksenkung, Flush
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich: Kontaktdermatitis Selten: allergische Hautreaktionen Nicht bekannt: generalisierter Hautausschlag
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich: Erythem am Verabreichungsort, Juckreiz, Brennen, Irritation ³
Untersuchungen	Selten: Erhöhung der Herzfrequenz

¹Wie bei anderen Nitratpräparaten kann es zu den durch im Allgemeinen dosisabhängigen zerebralen Vasodilatation bedingten Kopfschmerzen sowie zu Flush kommen, die sich aber im Allgemeinen nach einigen Tagen trotz Weiterbehandlung zurückbilden. Die Möglichkeit andauernder Kopfschmerzen während intermittierender Therapie ist nicht auszuschließen. Sollten die Kopfschmerzen während intermittierender Therapie weiter anhalten, sollten diese mit leichten Analgetika behandelt werden. Bei Nichtansprechen sollte die Nitroglycerin-Dosis reduziert oder die Behandlung abgebrochen werden.

²Eine fallweise auftretende, leichte reflektorische Erhöhung der Pulsfrequenz kann, wenn gewünscht, durch eine Kombination mit β -Blockern vermieden werden (diesbezüglich siehe auch Abschnitt 4.5).

Orthostatische Blutdrucksenkung, Schwindelgefühl, Übelkeit und Erbrechen können zu Beginn der Therapie die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.7).

Methämoglobinbildung mit Zyanose ist bei der Anwendung von Nitroderm TTS nicht beobachtet worden.

³Eine mögliche, leichte Hautrötung verschwindet ohne Gegenmaßnahmen meist einige Stunden nach Entfernung des Pflasters.

Die Applikationsstelle sollte regelmäßig gewechselt werden um lokale Irritationen zu verhindern.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 AT-1200 WIEN
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Überdosierung (durch mehrere Nitratpflaster oder bei Aufbringen auf eine stark entzündete Hautfläche) kann zur Verstärkung der systemischen Nebenwirkungen, besonders zu Blutdruckabfall bis zur Bewusstlosigkeit oder Kollaps, Tachykardie (eventuell paradoxe Bradykardie durch Vagusreizung), Kopfschmerzen, Hautrötung, Erbrechen, sowie zu Methämoglobinämie (Cyanose) führen.

Aufgrund der kontrollierten Abgabe von Nitroglycerin aus dem Depot-Pflaster ist jedoch die Gefahr der Überdosierung sehr gering.

Therapie: Sofortiges Entfernen des Pflasters, Abwaschen des Hautareals, gegebenenfalls Hochlagerung bzw. Kompressionsverband der Beine.

Bei Methämoglobinämie können folgende Antidote verwendet werden:

Toluidinblau: 3 – 4 mg/kg KG streng und langsam (über 5 min.) i.v., bei Bedarf Wiederholung nach 30 min.

Methylenblau: 1 – 2 mg/kg KG der 1%igen Lösung streng und langsam (über 5 min.) i.v., bei Bedarf Wiederholung 4-stündlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Bei Herzerkrankungen eingesetzte Vasodilatoren, Organische Nitrate, ATC code: C01DA02

Nitroglycerin in niedrigen Dosen wird von der mitochondrialen Aldehyddehydrogenase-bioaktiviert und von der Glutathion-abhängigen organischen Reduktase in Nitrite und denitrierte Metaboliten (1,2-Glyzeryldinitrat, 1-3-Glyzeryldinitrat) umgewandelt. Nitrit wird ferner durch Cytochromoxidase oder saure Disproportionierung im Intermembranraum (H⁺) aktiviert, schlussendlich ergibt sich daraus Stickoxid (NO) oder eine verwandte Art, die lösliche Guanylylcyclase aktiviert und zyklische Guanosinmonophosphat-Signalisierung (cGMP) auslöst über eine cGMP-abhängige Proteinkinase, die Entspannung verursacht. Glyzeryldinitrat, -mononitrat und Nitroglycerin in hohen Dosen werden durch P450 Enzym(e) im glatten Endoplasmatischen Retikulum bioaktiviert, was direkt NO ergibt und Entspannung verursacht.

Bei Angina pectoris beruht der grundlegende Wirkungsmechanismus primär auf einer Erhöhung der venösen Kapazität (venöses Pooling), was den Blutrückstrom zum Herzen vermindert. Dieses Phänomen bewirkt eine Abnahme des linksventrikulären enddiastolischen Drucks (= Vorlast) und im Zusammenhang damit auch des Füllungsvolumens. Dies führt über eine Verringerung der Wandspannung zu einer Senkung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs in Ruhe und vor allem unter Belastung, wodurch sich die Belastungsfähigkeit von Patienten mit Angina pectoris verbessert. Nitroglycerin vermag auch atherosklerotische Stenosen zu erweitern, sofern die Atherosklerose exzentrisch liegt. Nitroglycerin löst außerdem spontane oder durch Ergonovin hervorgerufene Spasmen.

Nitroglycerin erweitert darüber hinaus dosisabhängig das arterielle Gefäßbett, wodurch sich eine Verminderung des systemischen vaskulären Widerstandes (Nachlast) und eine Verringerung der linksventrikulären systolischen Wandspannung ergibt. Dies führt zu einer Reduktion des

myokardialen Sauerstoffverbrauchs.

Dosierungsschemas für die meisten chronisch verabreichten Arzneimittel streben Plasmakonzentrationen an, die kontinuierlich die minimale effektive Konzentration überschreiten, doch diese Strategie ist wahrscheinlich für organische Nitrate nicht geeignet. Obwohl einige gut kontrollierte klinische Studien, die Belastungsfähigkeitstests verwenden, zeigen, dass die Wirksamkeit aufrechterhalten wird wenn die Pflaster kontinuierlich getragen werden, haben die meisten über die Entwicklung von Toleranz (d.h. Abschwächung der Wirkung, gemessen mittels Belastungstests) innerhalb des ersten Tages berichtet. Wie aus pharmakologischer Sicht zu erwarten, wird Toleranz auch bei hohen transdermalen Dosen, die 4 mg/Stunde überschreiten, beobachtet.

Die Wirksamkeit von organischen Nitraten ist nach einem Nitrat-freien Intervall wiederhergestellt. Das kürzeste Arzneimittel-freie Intervall, das ausreicht um das Ansprechen ausreichend zu erneuern, wurde noch nicht definiert. Intervalle von 8 bis 12 Stunden sind bekannterweise ausreichend, kürzere Intervalle wurden nicht vollständig untersucht. Dosen von Nitroderm TTS, die 0,4 – 0,8 mg/Stunde (20 – 40 cm²) freisetzen, haben eine höhere Belastbarkeit für 8 bis 12 Stunden gezeigt, wenn Nitroderm nach einem intermittierenden Schema verabreicht wird.

Daten aus kontrollierten klinischen Studien lassen vermuten, dass eine intermittierende Verwendung von Nitraten mit einer herabgesetzten Belastungstoleranz verbunden ist, verglichen mit Placebo während dem letzten Teil des Nitrat-freien Intervalls; die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nitroderm TTS

Resorption

Der Überschuss an Nitroglycerin im System dient als Wirkstoffreservoir und wird normalerweise nicht abgegeben. Da die aus dem Nitroderm TTS pro cm² freigegebene Menge an Nitroglycerin konstant ist, hängt die verabreichte Dosis allein von der Kontaktfläche des Systems ab. Die Nominalrate der Nitroglycerin-Freigabe in vivo beträgt ungefähr 20 – 25 µg/cm²/Stunde.

Die gleichen Plasmaspiegel werden erreicht, egal ob das System auf die Haut des Oberarmes, des Beckens oder der Brust appliziert wird. Durch Umgehung der Leberpassage (First-pass-Effekt) wird die rasche Metabolisierung des Wirkstoffs vermieden. Das transdermale therapeutische System ist in der Lage, die innerhalb von 2 Stunden erreichte Plasmakonzentration während der gesamten Klebedauer aufrechtzuerhalten.

Nach Entfernung des Pflasters sinkt der Plasmaspiegel innerhalb einer Stunde rasch ab. Bei wiederholter Verabreichung ist eine Kumulation von Nitroglycerin nicht zu befürchten.

Nitroglycerin

Verteilung

Die Plasmaprotein-bindende Fraktion beträgt für Nitroglycerin 61 – 64%, bzw. 23% und 11% für 1,2-Glyzerindinitrat beziehungsweise 1,3-Glyzeryldinitrat.

Biotransformation

Die aktive Substanz wird rasch zu Glyzeryldinitrate und -mononitrate durch die Glutathion-

abhängige organische Nitratreduktase in der Leber biotransformiert. Zusätzlich, und möglicherweise wichtiger, haben in vitro Studien gezeigt, dass der humane Erythrozyt auch ein Ort der Biotransformation via Sulfhydryl – abhängigen enzymatischen Prozess und Interaktion mit reduziertem Hämoglobin ist. Bei humanen Erythrozyten scheint der Spiegel von reduziertem Hämoglobin eine Hauptrolle in der metabolischen Aktivität zu spielen, und daher sollte bei Patienten mit Anämie Vorsicht angewendet werden. Bei Tierstudien stellte sich heraus, dass extrahepatische vaskuläre Gewebe (Vena femoralis, Vena cava inf., Aorta) ebenfalls eine wichtige Rolle im Nitroglycerinmetabolismus spielen, was übereinstimmt mit der hohen systemischen Clearance, die bei Nitraten gesehen wurde. Es hat sich auch in vitro gezeigt, dass die Biotransformation von Nitroglycerin gleichzeitig mit der Relaxation der vaskulären glatten Muskulatur stattfindet; diese Beobachtung stimmt überein mit der Hypothese, dass die Nitroglycerin-Biotransformation an der Nitroglycerin-induzierten Vasodilatation beteiligt ist.

Elimination

Nitroglycerin wird renal ausgeschieden als Dinitrat- und Mononitratmetaboliten, Glucuronidkonjugate und Glycerin. Die Eliminationshalbwertszeit von Nitroglycerin, 1,2-Glyceryldinitrat und Glycerylmononitrat betragen 10, bzw. 30-60 und 5-6 Minuten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität:

Im Tierversuch ergaben sich mit humantherapeutischer Dosis keine Hinweise auf chronische Toxizität.

Mutagenität

Standard Mutagenitätstests lieferten widersprüchliche Resultate in vitro. Zellkulturen und in vivo Studien zeigten keine Evidenz einer mutagenen Aktivität von Nitroglycerin, und daher wird seine Verwendung als frei von gentotoxischem Potenzial bei Expositionen, die relevant sind für Menschen, betrachtet.

Karzinogenität

Diätetische Studien an Nagern zeigten, dass Nitroglycerin keine karzinogenen Effekte, die relevant sind für den therapeutischen Dosisbereich beim Menschen, hat.

Reproduktionstoxizität

Teratologische Studien an Tieren wurden mit dem Nitroglycerin Transdermalen System nicht durchgeführt. Konventionelle Reproduktionsstudien, die orale, intravenöse, intraperitoneale und dermale (als Salbe) Verabreichungswege von Nitroglycerin umfassen, wurden bei Ratten und Kaninchen durchgeführt. Nitroglycerin hat kein teratogenes Potenzial bei diesen Tieren gezeigt.

Fertilität

Eine Reproduktionsstudie über 3 Generationen wurde mit CD-Ratten durchgeführt. In dieser Studie erhielten die Ratten mit der Nahrung Nitroglycerin in Dosierungen bis zu 363 mg/kg/Tag für männliche und bis zu 434 mg/kg/Tag für weibliche Ratten (d.h. 0,01, 0,1 oder 1% Nitroglycerin) für sechs Monate vor der Paarung der F₀ Generation, wobei die Behandlung in den nachfolgenden F₁- und F₂-Generationen fortgesetzt wurde. Die Kontrollgruppen erhielten Nitroglycerin-freie Nahrung. Zehn (10) männliche und zwanzig (20) weibliche Tiere

aus jeder Dosierungsgruppe der F₀ Generation wurden verpaart. Aus den zweiten Würfen wurden stichprobenartig 20 bis 24 Jungtiere in jeweils gleicher Anzahl aus jeder Behandlungsgruppe ausgewählt und in jedem entsprechenden Behandlungsschema weitergeführt. Im Alter von 3 Monaten wurde jedes männliche Tier mit einem weiblichen aus jeder Gruppe gepaart, und wiederum wurden nur die Nachkommen der zweiten Generation für die Fortsetzung der Behandlung ausgewählt. Diese Vorgangsweise wurde wiederholt bis die Tiere der dritten Generation entwöhnt waren.

Bei der Fertilität der F₀ Generation wurde keine spezifische Wirkung festgestellt. Die in den nachfolgenden Generationen beobachtete Infertilität wurde allerdings dem vermehrten interstitiellen Zellgewebe und einer Aspermatogenese bei den männlichen Tieren mit Hochdosierung zugeordnet. Für Dosierungen bis zu etwa 38 mg/kg/Tag gab es bei den Nachkommen keine Wirkungen auf die Fertilität, die Lebensfähigkeit, das Wachstum oder die Entwicklung. Letzteres wurde mit einer intraperitonealen Fertilitätsstudie an Ratten bestätigt, die Nitroglycerin in Dosierungen bis zu 20 mg/kg/Tag über 63 Tage erhalten haben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Laktose, Silikonöl 360, Hochdisperses Siliziumdioxid, Polyethylen-Terephthalat, Aluminium, Ethylen-Vinylacetat-Copolymerisat, Polyvinylchlorid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Laminierte (PAP/PE/AL/EAA) Papierbeutel mit 5 Stück, 20 Stück und 30 Stück
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise für die Handhabung

siehe Abschnitt 4.2 für Handhabungshinweise.

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Pharma GmbH, Wien

Vertrieb: Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-18011

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11.04.1985

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25.03.2019

10. STAND DER INFORMATION

03/2019

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rp, apothekenpflichtig