

# Nitroderm 5 mg TTS, Nitroderm 10 mg TTS

Nitriderm 10 mg TTS (entspricht Nitroderm 10 mg TTS)

Stand: 03.2019

## 1. Bezeichnung der Arzneimittel

**Nitroderm TTS 5 mg**, transdermales Pflaster

**Nitroderm TTS 10 mg**, transdermales Pflaster

**Nitriderm TTS 10 mg**, transdermales Pflaster  
Glyceroltrinitrat

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 transdermales Pflaster Nitroderm TTS 5 mg enthält:

25 mg Glyceroltrinitrat.

Die durchschnittliche Wirkstoff-Freigabe auf der Haut beträgt etwa 0,2 mg/Stunde.

1 transdermales Pflaster Nitroderm/Nitriderm TTS 10 mg enthält:

50 mg Glyceroltrinitrat.

Die durchschnittliche Wirkstoff-Freigabe auf der Haut beträgt etwa 0,4 mg/Stunde.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Transdermales Pflaster.

Transdermales therapeutisches System (TTS) mit 10 cm<sup>2</sup> bzw. 20 cm<sup>2</sup> Absorptionsfläche.

## 4. Klinische Angaben

### 4.1 Anwendungsgebiete

Prophylaxe und Langzeitbehandlung der Angina pectoris.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, wird 1-mal täglich ein transdermales Pflaster Nitroderm TTS 5 mg bzw. Nitroderm/Nitriderm TTS 10 mg auf die Haut geklebt.

Bei Bedarf kann die Dosis auf 1-mal täglich 2 transdermale Pflaster Nitroderm TTS 5 mg bzw. Nitroderm/Nitriderm TTS 10 mg erhöht werden.

Eine zusätzliche antianginöse Therapie mit Arzneimitteln, die keine Nitroverbindungen enthalten, sollte für das nitratfreie Intervall in Betracht gezogen werden.

Patienten, deren Angina-pectoris-Anfälle vorwiegend tagsüber auftreten, sollen morgens 1 transdermales Pflaster Nitroderm TTS<sup>\*</sup> aufkleben und dieses dann vor dem Zubettgehen entfernen. Am nächsten Morgen wird dann erneut ein transdermales Pflaster aufgeklebt.

Patienten mit vorwiegend nächtlichen Anfällen kleben Nitroderm TTS jeweils abends vor dem Schlafengehen auf und entfernen es am folgenden Morgen.

Bei Beendigung einer Behandlung mit Nitroderm TTS bei Patienten mit Angina pectoris ist ein plötzliches Absetzen zu vermeiden und bei Umstellung auf ein anderes Wirkprinzip eine überlappende Behandlung durchzuführen.

<sup>\*</sup> Nitroderm TTS steht für Nitroderm TTS 5 mg, Nitroderm TTS 10 mg und Nitriderm TTS 10 mg.

## Art der Anwendung

Zum Aufkleben auf die Haut.

Die Abziehfolie an der vorstehenden Lasche sorgfältig abziehen.

Das transdermale Pflaster an der ausgewählten Hautstelle (z. B. seitlich am Brustkorb oder am Oberarm) anbringen und etwa 10 Sekunden lang mit der Handfläche gut anpressen. (Weitere Hinweise siehe Abschnitt 6.6 „Hinweise zur Handhabung und Entsorgung“).

## Dauer der Anwendung

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Das Pflaster soll wegen möglicher Toleranzentwicklung täglich nur ca. 12 Stunden auf die Haut aufgeklebt werden, so dass ein therapiefreies Intervall von ca. 12 Stunden erreicht wird.

## 4.3 Gegenanzeigen

Nitroderm TTS darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff Glyceroltrinitrat, anderen Nitratverbindungen oder einem der sonstigen Bestandteile;
- akutem Kreislaufversagen (Schock, Kreislaufkollaps);
- Erkrankungen, die mit einem erhöhten Schädelinnendruck (intrakranieller Druck) einhergehen;
- hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, Aorten- und Mitralklappenstenose, konstriktiver Perikarditis und Perikardtamponade;
- kardiogenem Schock, sofern nicht durch intraaortale Gegenpulsation oder positiv inotrope Pharmaka ein ausreichend hoher linksventrikulärer enddiastolischer Druck gewährleistet ist;
- ausgeprägter Hypotonie (systolischer Blutdruck weniger als 90 mmHg);
- gleichzeitiger Einnahme von Phosphodiesterase-5-Hemmern, z. B. Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil, weil es in diesem Fall zu einem erheblichen blutdrucksenkenden Effekt kommen kann;
- ausgeprägter 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).

Bevor die Patienten magnetischen oder elektrischen Feldern ausgesetzt werden, wie z. B. bei der MRI (Magnetresonanztomographie), der Defibrillation, Kardioversion oder der diathermischen Behandlung, ist das transdermale Pflaster Nitroderm TTS zu entfernen.

Bei akutem Herzinfarkt und akuter Herzinsuffizienz darf Nitroderm TTS nur mit Vorsicht unter strenger medizinischer und hämodynamischer Überwachung angewendet werden.

Bei Patienten, bei denen ein signifikanter Blutdruckabfall auftritt, sollte die Entfernung des transdermalen Pflasters als Teil der notwendigen Maßnahmen in Erwägung gezogen werden.

### Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Hypoxämie

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit arterieller Hypoxämie aufgrund einer schweren Anämie (einschließlich der durch Glucose-6-Phosphat-Diesterase-Mangel induzierten Formen), da bei diesen Patienten die Bio-transformation von Glyceroltrinitrat vermindert ist. Ebenso ist Vorsicht angezeigt bei Patienten mit Hypoxämie und einem gestörten Ventilations-/Perfusionsgleichgewicht aufgrund einer Lungenerkrankung oder ischämischen Herzinsuffizienz. Bei Patienten mit alveolärer Hypoventilation tritt eine Vasokonstriktion in der Lunge auf, um die Perfusion von Arealen mit alveolärer Hypoxie in besser durchlüftete Regionen der Lunge zu verschieben (Euler-Liljestrand-Mechanismus). Patienten mit Angina pectoris, Myokardinfarkt oder zerebraler Ischämie leiden oft unter Abnormalitäten der kleinen Atemwege (insbesondere einer alveolären Hypoxie). Unter diesen Umständen tritt eine Vasokonstriktion in der Lunge auf zwecks Verschiebung der Perfusion von Arealen mit alveolärer Hypoxie zu besser belüfteten Teilen der Lunge. Als starke gefäßerweiternde Substanz könnte Glyceroltrinitrat diese protektive Vasokonstriktion umkehren, was zu einer erhöhten Perfusion der schlecht belüfteten Teile, einer Verschlechterung des Ventilations-/Perfusionsgleichgewichts und einer weiteren Abnahme des arteriellen Sauerstoff-Partialdrucks führt.

#### Hypertrophe Kardiomyopathie

Die Behandlung mit Nitrat kann die durch eine hypertrophe Kardiomyopathie hervorgerufene Angina pectoris verstärken.

#### Verstärkte Angina pectoris

Die Möglichkeit eines gehäuften Auftretens einer Angina pectoris während der pflasterlosen Zeiträume sollte erwogen werden. In solchen Fällen ist eine zusätzliche Therapie gegen Angina pectoris wünschenswert.

*Toleranz gegenüber sublingualem Glyceroltrinitrat*  
Da sich gegenüber Glyceroltrinitrat-Pflaster

## Nitroderm 5 mg TTS, Nitroderm 10 mg TTS

## Nitriderm 10 mg TTS (entspricht Nitroderm 10 mg TTS)

Stand: 03.2019

tern eine Toleranz entwickelt, kann die Wirkung von sublingual verabreichtem Glyceroltrinitrat bei bestehender Toleranz teilweise verringert sein.

Nitroderm TTS ist nicht geeignet zur Behandlung plötzlicher Herzschmerzen (z. B. akuter Angina-pectoris-Anfall, akuter Myokardinfarkt).

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.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

##### Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, deren gleichzeitige Anwendung kontraindiziert ist

Die gleichzeitige Anwendung von Nitroderm TTS und anderen Vasodilatoren, z. B. die gleichzeitige Anwendung von Phosphodiesterase-5-Hemmern wie Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil, verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung von Nitroderm TTS (siehe Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“).

##### Wechselwirkungen folgender Arzneimittel müssen beachtet werden

Die gleichzeitige Einnahme von Antihypertensiva, ACE-Hemmern,  $\beta$ -Rezeptorenblockern, Kalzium-Antagonisten, Diuretika, Neuroleptika, starken Beruhigungsmitteln oder trizyklischen Antidepressiva und Alkohol kann die blutdrucksenkende Wirkung von Nitroderm TTS verstärken.

Nitroderm TTS kann bei gleichzeitiger Anwendung von Dihydroergotamin zum Anstieg des DHE-Spiegels führen und damit dessen blutdrucksteigernde Wirkung verstärken.

Dies ist vor allem bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit zu beachten, weil Dihydroergotamin die Wirkung von Glyceroltrinitrat vermindern und zu einer koronaren Vasokonstriktion führen kann.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Einnahme von nicht steroidalen Entzündungshemmern (außer Acetylsalicylsäure) die therapeutische Wirksamkeit von Nitroderm TTS vermindert.

Die gleichzeitige Anwendung von Nitroderm TTS mit Amifostin und Acetylsalicylsäure kann die blutdrucksenkende Wirkung von Nitroderm TTS verstärken.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Heparin und Nitroderm TTS kommt es zu einer Wirkungsabschwächung von Heparin.

Unter engmaschigen Kontrollen der Blutgerinnungsparameter ist die Heparin-Dosis entsprechend anzupassen. Nach Absetzen von Glyceroltrinitrat kann es zu einer deutlich verminderten Blutgerinnung (sprunghafter Anstieg der PTT) kommen, so dass eine Reduktion der Heparin-Dosis erforderlich sein kann.

Bei mit organischen Nitratverbindungen, z. B. Isosorbiddinitrat, Isosorbid-5-Mononitrat, vorbehandelten Patienten kann eine höhere Dosierung von Glyceroltrinitrat zur Erzielung der gewünschten hämodynamischen Wirkung erforderlich sein.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen lang wirkenden Nitratpräparaten ist zu beachten, dass dadurch möglicherweise einer Toleranzentwicklung Vorschub geleistet werden kann.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Frauen in gebärfähigem Alter

Es sind keine Daten vorhanden, die spezielle Empfehlungen für Frauen in gebärfähigem Alter unterstützen.

##### Schwangerschaft

In der Schwangerschaft und Stillzeit sollte Glyceroltrinitrat aus Gründen besonderer Vorsicht nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Es liegen für den Menschen keine ausreichenden Erfahrungen, insbesondere für das erste Trimester der Schwangerschaft, vor.

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

##### Stillzeit

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Glyceroltrinitrat in die Muttermilch oder beim Tier in die Milch übergeht. Ein Risiko für das zu stillende Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Nitroderm TTS verzichtet werden soll/die Behandlung mit Nitroderm TTS zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

##### Fertilität

Es sind keine Daten zum Einfluss von Nitroderm TTS auf die Fertilität des Menschen verfügbar.

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

Nitroderm TTS kann insbesondere zu Behandlungsbeginn oder nach Dosiserhöhung das Reaktionsvermögen beeinträchtigen oder zu orthostatischer Hypotension und Schwindelgefühl (sowie in außergewöhnlichen Fällen zu Synkopen nach Überdosierung) führen. Patienten, die diese Wirkungen verspüren, sollten nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen werden nach der MedDRA System-Organ Class (SOC) eingeteilt. Innerhalb jeder System-Organ Class werden die Nebenwirkungen nach Häufigkeit aufgelistet, mit der häufigsten an erster Stelle. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad aufgelistet. Zusätzlich werden bei der Bewertung von Nebenwirkungen folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt (CIOMS III-Einteilung):

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).

##### Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen („Nitratkopfschmerzen“), vor allem zu Behandlungsbeginn.<sup>1</sup> Diese klinischen erfahrungsgemäß meistens nach einigen Tagen bei weiterer Anwendung ab.

Sehr selten: Schwindel

##### Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems

Häufig: Bei Erstanwendung, aber auch bei einer Dosiserhöhung, Blutdruckabfall und/oder orthostatische Hypotonie<sup>2</sup>, die mit einer reflektorischen Erhöhung der Pulsfrequenz, Benommenheit sowie einem Schwindel- und Schwächegefühl einhergehen.

Gelegentlich: Starker Blutdruckabfall mit Verstärkung der Angina-Pectoris-Symptomatik, Kollapszustände, häufig mit bradykarden Herzrhythmusstörungen und Synkopen.

Selten: Tachykardie<sup>2</sup>

##### Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Flüchtige Hautrötungen (Flush)

##### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen

##### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Allergische Hautreaktionen, Kontaktdermatitis

Sehr selten: Exfoliative Dermatitis

##### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Erytheme an der Applikationsstelle, Pruritus, brennendes Gefühl, Hautirritation.<sup>3</sup> Eine leichte

## Nitroderm 5 mg TTS, Nitroderm 10 mg TTS

## Nitroderm 10 mg TTS (entspricht Nitroderm 10 mg TTS)

Stand: 03.2019

Hautrötung verschwindet in der Regel ohne Gegenmaßnahmen nach Entfernen des Pflasters.

Untersuchungen

Selten: Erhöhung der Pulsfrequenz

<sup>1</sup> Wie andere Nitrat-haltige Arzneimittel verursacht Nitroderm TTS dosisabhängig häufig Kopfschmerzen aufgrund der Erweiterung der Blutgefäße im Gehirn. Diese verschwinden meistens wieder nach ein paar Tagen trotz Fortführung der Therapie. Wenn die Kopfschmerzen während der Behandlung andauern, sollten sie mit schwachen Analgetika behandelt werden. Kopfschmerzen, die für die Behandlung unempfindlich sind, sind ein Hinweis darauf, dass die Dosis von Glyceroltrinitrat verringert oder die Behandlung abgebrochen werden sollte.

<sup>2</sup> Eine leichter reflexinduzierter Anstieg der Herzfrequenz kann, wenn erforderlich, durch eine gleichzeitige Behandlung mit Betablockern vermieden werden.

<sup>3</sup> Nach Entfernung des Pflasters kann eine leichte Rötung der Haut auftreten, die gewöhnlich innerhalb weniger Stunden wieder verschwindet. Die Stelle, auf die das Pflaster aufgeklebt wird, sollte regelmäßig gewechselt werden, um lokale Irritationen zu vermeiden.

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.

Die folgenden Nebenwirkungen stammen von Erfahrungen mit Nitroderm TTS aus spontanen Fallberichten und aus Literaturfällen nach der Zulassung. Da diese Nebenwirkungen freiwillig von einer Personengruppe berichtet werden, deren Größe nicht genau bekannt ist, ist es nicht möglich, die Häufigkeit der Nebenwirkungen verlässlich zu bestimmen und sie wird deshalb als nicht bekannt eingestuft.

Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems:

Nicht bekannt: Palpitationen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Nicht bekannt: Generalisierter Hautausschlag

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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**Symptome einer Überdosierung

Blutdruckabfall mit orthostatischen Regulationsstörungen, reflektorische Tachykardie und Kopfschmerzen, Schwächegefühl, Schwindel, Benommenheit, Kollaps, Synkope, Flush, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall können auftreten.

Bei hohen Dosen (>20 mg/kg Körpergewicht) ist infolge des beim Abbau von Glyceroltrinitrat entstehenden Nitritions mit Methämoglobinämie, Zyanose, Atemnot und Tachypnoe zu rechnen.

Bei sehr hohen Dosen kann es zur Erhöhung des intrakraniellen Druckes mit zerebralen Symptomen kommen.

Bei chronischer Überdosierung wurden erhöhte Methämoglobinspiegel gemessen, deren klinische Relevanz umstritten ist.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Unterbrechung der Wirkstoffzufuhr durch Entfernen des Pflasters.

Neben allgemeinen Maßnahmen, wie Horizontallage des Patienten mit Hochlegen der Beine, müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht und gegebenenfalls korrigiert werden.

Hypotonie oder Kollaps können durch Hochlegen der Beine des Patienten oder, wenn nötig, durch Anlegen von Kompressionsbandagen an die Beine des Patienten behandelt werden.

Bei ausgeprägter Hypotonie und/oder Schock sollte eine Volumensubstitution erfolgen; in Ausnahmefällen kann zur Kreislauftherapie Norepinephrin und/oder Dopamin infundiert werden.

Die Gabe von Epinephrin und verwandter Substanzen ist kontraindiziert.

Je nach Schweregrad bieten sich bei Methämoglobinämie folgende Antidote an:

**1. Vitamin C:**

1 g p.o. oder als Natriumsalz i.v.

**2. Methylenblau:**

Bis zu 50 ml einer 1 %igen Methylenblaulösung i.v.

**3. Toluidinblau:**

Initial 2 – 4 mg/kg Körpergewicht streng intravenös; falls erforderlich, mehrfache Wiederholung in einstündigem Abstand mit 2 mg/kg Körpergewicht möglich.

**4. Sauerstoffbehandlung, Hämodialyse, Blutaustausch.****5. Pharmakologische Eigenschaften****5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

*Pharmakotherapeutische Gruppe:* Organisches Nitrat; ATC-Code: C01D A02

Wirkungsweise

Glyceroltrinitrat wirkt direkt relaxierend auf die glatte Gefäßmuskulatur und führt zu einer Vasodilatation.

Auf molekularer Ebene wird niedrig dosiertes Glyceroltrinitrat über mitochondriale Aldehyddehydrogenase-Aktivität bioaktiviert und von Glutathion-abhängiger organischer Nitratreduktase zu Nitriten und denitrierten Metaboliten (1,2-Glyceryldinitrat, 1,3-Glyceryldinitrat) umgewandelt. Nitrit wird dann von Cytochromoxidase oder azidischer Disproportionierung im Intermembranraum (H<sup>+</sup>) aktiviert und bildet Stickoxid (NO) oder eine verwandte Spezies, die lösliche Guanylylzyklase aktivieren und die Signaltransduktion mittels zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) über cGMP-abhängige Proteinkinase auslösen, das die Relaxation bewirkt. In hoher Dosierung werden Glyceroltrinitrat, Glyceroldinitrat und Glycerolmononitrat über P450-Enzyme im glatten endoplasmatischen Retikulum bioaktiviert und erzeugen direkt Stickoxid (NO), das die Relaxation bewirkt.

Die postkapillären Kapazitätsgefäße und die großen Arterien – insbesondere die noch reagiblen Teile von Koronararterien – sind hierbei stärker betroffen als die Widerstandsgefäße. Die Vasodilatation in der Strombahn führt zur Zunahme der venösen Kapazität („pooling“), der Rückstrom zum Herzen wird vermindert, Ventrikelvolumina und Füllungsdrücke sinken („preload“-Senkung). Verkleinerter Ventrikelradius und verminderte systolische Wandspannung senken den myokardialen Energie- bzw. O<sub>2</sub>-Bedarf.

Die Abnahme der kardialen Füllungsdrücke begünstigt die Perfusion ischämiegefährdeter, subendokardialer Wandschichten, regionale Wandbewegung und Schlagvolumen können verbessert werden.

Die Dilatation der großen herznahen Arterien führt zu einer Abnahme sowohl des systemischen („afterload“-Senkung) als auch des pulmonalen Auswurfwiderstandes.

Glyceroltrinitrat bewirkt eine Relaxation der Bronchialmuskulatur, der ableitenden Harnwege, der Muskulatur der Gallenblase, des Gallenganges sowie des Ösophagus, des Dün- und Dickdarmes einschließlich der Sphinkteren.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften****Nitroderm TTS**Resorption

Bei einmaliger Applikation von Nitroderm TTS erreichen die Plasmakonzentrationen von Glyceroltrinitrat (GTN) innerhalb von 2 Stunden ein Plateau, das über die empfoh-

## Nitroderm 5 mg TTS, Nitroderm 10 mg TTS

### Nitriderm 10 mg TTS (entspricht Nitroderm 10 mg TTS)

Stand: 03.2019

lene Anwendungszeit bestehen bleibt. Die Höhe dieses Plateaus ist direkt proportional zur Größe des Bereichs der Wirkstoff-Freigabe des Systems. Die gleichen Plasmalevel werden unabhängig davon erreicht, ob das System auf der Haut des Oberarms, des Beckens oder der Brust angewendet wird. Die Spiegel nehmen nach Entfernen des Pflasters rasch ab. Akkumulation tritt bei wiederholter Anwendung von Nitroderm TTS nicht auf.

#### Glyceroltrinitrat (GTN)

##### Verteilung

Die Plasmaproteinbindung beträgt 61 – 64 % für Glyceroltrinitrat und 23 % bzw. 11 % für 1,2-Glyceroldinitrat bzw. 1,3-Glyceroldinitrat.

##### Metabolismus

Glyceroltrinitrat (GTN) unterliegt einem extensiven hepatischen First-pass-Metabolismus (Biotransformation zu Glyceroldinitraten- und -monitrat) sowie einer Spontanhydrolyse im Blut. Außerdem erfolgt eine hohe Erythrozytenbindung sowie eine Anreicherung in der Gefäßwand.

Der First-pass-Effekt von GTN wird nach sublingualer und topischer Applikation in unterschiedlichem Ausmaß beobachtet. So trägt die absolute Bioverfügbarkeit bei sublingualer Gabe ca. 39 % und nach topischer Anwendung als Pflaster ca. 55 %.

##### Elimination

Der GTN-Abbau, der in der Leber, aber auch in vielen anderen Zellen, z. B. in den Erythrozyten erfolgt, beinhaltet die Abspaltung einer oder mehrerer Nitratgruppen.

Neben der Verstoffwechslung des GTN findet eine renale Elimination von GTN und der Metabolite statt. Die Eliminationshalbwertszeit für GTN beträgt 10 Minuten, für 1,2-Glyceroldinitrat 30 – 60 Minuten und für Glycerolmononitrat 5 – 6 Minuten.

Therapeutischer Blutspiegelbereich: 0,1 ng/ml bis 3 (– 5) ng/ml.

##### Toleranz

Trotz gleich bleibender Dosierung und bei konstanten Nitratspiegeln wurde ein Nachlassen der Wirksamkeit beobachtet. Eine bestehende Toleranz klingt nach Absetzen der Therapie innerhalb von 24 Stunden ab.

Bei entsprechend intermittierender Verabreichung wurde keine Toleranzentwicklung beobachtet.

#### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

##### Mutagenität

Standard-Mutagenitätstests zeigten widersprüchliche Resultate in vitro.

Die Prüfung von Glyceroltrinitrat in Zellkulturen und in vivo ergaben keinen Hinweis auf mutagene Aktivität von Glyceroltrinitrat und

daher wird davon ausgegangen, dass die Anwendung beim Menschen im therapeutischen Dosisbereich kein genotoxisches Potenzial aufweist.

##### Karzinogenität

Diätetische Studien in Nagetieren führten zu der Aussage, dass Glyceroltrinitrat keine für den therapeutischen Dosisbereich relevanten kanzerogenen Wirkungen besitzt.

##### Reproduktionstoxizität

Teratologische Tierstudien mit GTN-transdermalen Systemen wurden nicht durchgeführt. Konventionelle Reproduktionsstudien an Tieren wurden mit oraler, intravenöser, intraperitonealer und dermalen Gabe (als Salbe) bei Ratten und Kaninchen durchgeführt. Glyceroltrinitrat zeigte bei diesen Spezies kein teratogenes Potenzial. In Studien zur Embryotoxizität und Fertilität ergaben sich bis in einen für die Elterntiere toxischen Dosisbereich keine Hinweise auf eine Beeinflussung des Embryos oder auf Fertilitätsstörungen. Insbesondere fanden sich keine Anhaltspunkte für teratogene Eigenschaften. Dosen oberhalb von 1 mg/kg/Tag (i.p.) und 28 mg/kg/Tag (dermal) zeigten fetotoxische Wirkungen (verminderte Geburtsgewichte) nach Anwendung während der Fetalentwicklung bei trächtigen Ratten. Untersuchungen zur Bestimmung der Wirkstoffkonzentrationen in der Muttermilch sind nicht bekannt.

#### 6. Pharmazeutische Angaben

##### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Die sonstigen Bestandteile von Nitroderm TTS 5 mg und Nitroderm TTS 10 mg sind: Hochdisperses Siliciumdioxid, Lactose, Silikonöl.

Die sonstigen Bestandteile von Nitriderm TTS 10 mg sind:

Aluminium; Silikonöl; hochdisperses Siliciumdioxid; Lactose; Polyethylenterephthalat; Polyvinylacetat; Poly(ethylen-co-vinylacetat); Silikonkleber; Polyvinylchlorid.

##### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

##### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

##### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über +25 °C aufbewahren!

##### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Papier/Polyethylen/Aluminium/Surlyn-Siegelbeutel

10, 30, 40 und 100 transdermale Pflaster

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

- Jedes transdermale Pflaster muss unmitttelbar vor Gebrauch aus der Einzelpackung entnommen werden (Aufreißen an der Markierungsstelle).
- Das transdermale Pflaster sollte auf eine gesunde, unverletzte, faltenarme und wenig behaarte Hautstelle aufgeklebt werden.
- Die gewählte Stelle soll frisch gereinigt und trocken sein.
- Die Haut soll nicht mit Pflegemitteln behandelt sein.
- Dieselbe Hautstelle sollte erst nach einigen Tagen wieder benutzt werden. Das neue transdermale Pflaster sollte auf einer neuen Hautstelle (z. B. andere Brustkorbseite) angebracht werden.
- Das transdermale Pflaster haftet gut an der Haut und seine Funktion bleibt auch beim Baden, Duschen oder bei körperlicher Aktivität erhalten.
- Das gebrauchte Pflaster ist so zu beseitigen, dass ein Missbrauch (z. B. durch Kinder) verhindert wird.

#### 7. Inhaber der Zulassung

kohlpharma GmbH  
Im Holzhau 8  
66663 Merzig

#### 8. Zulassungsnummern

Nitroderm TTS 5 mg: 39016.00.00  
Nitroderm TTS 10 mg: 39016.01.00  
Nitriderm TTS 10 mg: 20882.01.00

#### 9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Nitroderm TTS 5 mg/10 mg: 26.05.1998/  
20.06.2005

Nitriderm TTS 10 mg: 12.10.1990

#### 10. Stand der Information

März 2019

#### 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig