

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

VERNIES 0,4 mg comprimidos sublinguales

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido sublingual contiene 22,96 mg de nitroglicerina estabilizada, equivalente a 0,4 mg de nitroglicerina.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido sublingual contiene 6,83 mg de lactosa monohidrato.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos sublinguales.

Los comprimidos son verdes, redondos y biconvexos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

VERNIES está indicado en:

- Tratamiento de los ataques agudos de angina de pecho.
- Tratamiento de la angina de pecho asociada con insuficiencia coronaria.
- Prevención de los ataques de angina de pecho, si se emplea antes de emprender una actividad física o bien cuando el paciente, por propia experiencia, ya conoce aquellas situaciones que pueden provocarle una crisis anginosa aguda.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

-Tratamiento: la dosis habitual es 1 comprimido ante la manifestación del primer síntoma o signo clínico de un ataque agudo de angina. Si tras la administración de 1 comprimido no se obtiene alivio, se pueden administrar dosis adicionales a intervalos de 5 minutos. Si el dolor persiste tras un total de 3 comprimidos en un intervalo de 15 minutos, se recomienda atención médica inmediata.

-Prevención: 1 comprimido, entre 5 y 10 minutos antes de emprender/exponerse a actividades/situaciones conocidas de riesgo.

Forma de administración

VERNIES se administra por vía sublingual.

Los comprimidos deben colocarse debajo de la lengua hasta su completa disolución, indicándose al paciente que no ingiera saliva durante, al menos, un minuto. Se puede producir una sensación de ardor u hormigueo. El paciente debe mantenerse en reposo sentado a fin de evitar la hipotensión postural sintomática.

Población pediátrica:

No se dispone de datos sobre el uso de nitroglicerina en niños.

Pacientes de edad avanzada:

La experiencia clínica no ha identificado diferencias entre las respuestas de los pacientes de edad avanzada y los jóvenes. En general, la selección de dosis para los pacientes ancianos debe hacerse con cuidado, empezando normalmente con la dosis más baja, considerando una mayor frecuencia de reducción de la función hepática, renal o cardíaca y las enfermedades o tratamientos farmacológicos concomitantes en esta población. La hipotensión y el síncope pueden ser un problema grave en pacientes de edad avanzada tratados con nitratos.

4.3 Contraindicaciones

- Antecedentes de hipersensibilidad a nitroglicerina (o a otros nitratos o nitritos) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Shock cardiogénico secundario a infarto de miocardio.
- Angina provocada por cardiomiopatía obstructiva hipertrófica ya que puede exagerar la obstrucción del flujo.
- Anemia severa.
- Hipertensión intracraneal (por ejemplo, hemorragia cerebral o traumatismo craneal).
- Pacientes tratados con inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (por ejemplo, sildenafil, vardenafil, tadalafil) (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos hemodinámicos:

Nitroglicerina debe utilizarse con precaución en pacientes en los que es importante una precarga adecuada para mantener el gasto cardíaco (por ejemplo, shock circulatorio agudo, incluyendo shock hipovolémico o shock cardiogénico con presiones de llenado diastólico inadecuadas, estenosis mitral grave, taponamiento pericárdico, pericarditis constrictiva, disfunción ortostática) ya que la administración de un vasodilatador en estos pacientes puede empeorar el estado clínico.

Nitroglicerina debe utilizarse con precaución en pacientes con hipotensión grave (con presión arterial sistólica inferior a 90 mm Hg) y en pacientes con shock cardiogénico, a menos que se garantice una presión telediastólica ventricular izquierda suficientemente alta mediante una contrapulsación intraaórtica o con fármacos inotrópicos positivos.

Nitroglicerina debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades cerebrovasculares ya que los síntomas pueden precipitarse por hipotensión.

Nitroglicerina puede empeorar la hipoxemia en pacientes con enfermedad pulmonar o cor pulmonale.

No se han establecido los beneficios de nitroglicerina sublingual en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o que hayan padecido infarto agudo de miocardio. La administración de VERNIES a estos pacientes requiere la monitorización clínica y hemodinámica, debido al riesgo de hipotensión y taquicardia.

Se recomienda precaución en pacientes que presenten depleción de volumen o presión sanguínea diastólica baja, debido a que puede presentarse hipotensión severa (sobre todo en posición ortostática), incluso con pequeñas dosis de nitroglicerina.

El uso de nitroglicerina podría comprometer teóricamente el flujo sanguíneo miocárdico en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda asociada a estenosis aórtica debido a los efectos perjudiciales de la taquicardia y la presión diastólica aórtica disminuida.

Estudios hemodinámicos detallados realizados sobre un reducido número de pacientes con estenosis aórtica valvular con y sin enfermedad arterial coronaria significativa concomitante, estudiados en posición supina, no han demostrado efectos adversos con nitroglicerina sublingual. No obstante, conviene ser prudentes al tratar pacientes ambulatorios con una combinación de angina y estenosis aórtica valvular de moderada a grave.

Efectos cardíacos:

La hipotensión inducida por nitroglicerina puede acompañarse de bradicardia paradójica e incremento de la angina de pecho.

Si no se resuelven los síntomas de la angina después de un total de tres dosis, deberá indicarse al paciente que busque atención médica inmediata (ver sección 4.2).

Dependencia y tolerancia a los nitratos:

Se debe evitar el uso excesivo de VERNIES para prevenir el desarrollo de tolerancia.

Puede producirse tolerancia a los efectos vasculares y antianginosos de nitroglicerina, así como tolerancia cruzada a otros nitratos y nitritos. Cuando se produce tolerancia a otras formas de nitroglicerina, los efectos de nitroglicerina sublingual sobre la tolerancia al ejercicio, aunque aún observables, se enmascaran en cierta medida. Raramente se ha desarrollado tolerancia en trabajadores que han estado expuestos a dosis desconocidas (y posiblemente elevadas) de nitratos orgánicos a largo plazo. En estos trabajadores se ha producido dolor de pecho, infarto de miocardio agudo e incluso muertes repentinas durante la retirada temporal de los nitratos, demostrando la existencia de una dependencia física real. Para evitar una posible reacción de retirada del tratamiento, la supresión de éste no debe realizarse bruscamente

General:

VERNIES debe ser empleado a la dosis más baja posible que permita un alivio eficaz del ataque agudo de angina. Dosis muy altas de nitroglicerina pueden producir fuertes dolores de cabeza.

El tratamiento con nitratos debe administrarse con precaución en pacientes con predisposición a glaucoma de ángulo cerrado.

Lactosa:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5): En consonancia con sus efectos ya conocidos sobre la vía del óxido nítrico/guanosín monofosfato cíclico (cGMP), se ha demostrado que los inhibidores PDE5 (por ejemplo, sildenafil, vardenafil y tadalafil) potencian los efectos hipotensores de los nitratos, por lo tanto, su administración concomitante con nitroglicerina está contraindicada (ver sección 4.3).

Alcohol: la administración concomitante de alcohol con nitratos puede producir hipotensión y síncope.

Medicamentos hipotensores: el tratamiento con otros medicamentos con efectos hipotensores (por ejemplo, vasodilatadores, antihipertensivos, betabloqueantes, bloqueantes del canal del calcio y neurolépticos, antidepresivos tricíclicos y sapropterina u otros medicamentos que se sabe pueden causar hipotensión) puede potenciar el efecto hipotensor de nitroglicerina. Puede ser necesario ajustar la dosis de alguno de los medicamentos.

N-acetilcisteína: puede potenciar los efectos vasodilatadores de nitroglicerina.

Ácido acetilsalicílico: la administración concomitante de ácido acetilsalicílico con nitroglicerina, puede disminuir el aclaramiento de nitroglicerina y aumentar sus efectos hemodinámicos.

Nitratos: el empleo de nitratos de acción prolongada puede disminuir el efecto terapéutico de nitroglicerina (ver sección 4.4).

Alteplasa: está demostrado que la administración de nitroglicerina por vía intravenosa disminuye la acción trombolítica de la alteplasa, un activador tisular del plasminógeno, por lo que se recomienda precaución en pacientes que estén recibiendo nitroglicerina sublingual durante la terapia con alteplasa.

Heparina: se ha evidenciado que los nitratos sistémicos, entre ellos nitroglicerina, disminuyen la acción anticoagulante de la heparina. Se recomienda una supervisión temprana y frecuente de la anticoagulación (el tiempo parcial de la tromboplastina activada) en pacientes que estén recibiendo nitratos sistémicos y heparina. Se desconoce si este efecto ocurre con la administración de dosis únicas de nitroglicerina sublingual.

Medicamentos anticolinérgicos: los medicamentos anticolinérgicos y los antidepresivos tricíclicos (ej: amitriptilina, desipramina, doxepina, etc) pueden disminuir la secreción de saliva y producir sequedad bucal, pudiendo dificultar la disolución de los comprimidos sublinguales. La masticación de chicle o el uso de saliva artificial puede facilitar la disolución de los comprimidos sublinguales.

Derivados ergotamínicos: la administración de nitroglicerina por vía oral disminuye marcadamente el metabolismo de primer paso de la dihidroergotamina (derivado ergotamínico), incrementando su biodisponibilidad oral. Dado que la ergotamina puede desencadenar angina de pecho, se recomienda no administrar ergotamina y fármacos relacionados a los pacientes que estén recibiendo nitroglicerina sublingual. Si no es posible evitar su administración, se recomienda la monitorización de los síntomas y signos clínicos del ergotismo.

Pruebas de laboratorio: los nitratos pueden interferir con la reacción colorimétrica Zlatkis-Zak, provocando una falsa disminución de los valores de colesterol sérico.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad y embarazo:

No hay datos suficientes del efecto de nitroglicerina sobre la fertilidad. Tampoco hay datos suficientes sobre la utilización de nitroglicerina en mujeres embarazadas. Por tanto, VERNIES debería ser administrado a mujeres gestantes sólo si el beneficio potencial para la madre supera claramente el riesgo potencial para el feto.

Lactancia:

Se desconoce si nitroglicerina o sus metabolitos se excretan a través de la leche materna. Sin embargo, dado que muchos fármacos son excretados a través de esta vía, debe tenerse precaución cuando se

administre VERNIES a mujeres en período de lactancia. No puede excluirse un riesgo para los lactantes. Deberá tomarse la decisión de seguir o no con la lactancia materna, o de seguir o no con el tratamiento con nitroglicerina sopesando los beneficios de la lactancia para el niño y los beneficios del tratamiento para la madre.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

VERNIES puede producir mareos, vértigo y síncope, especialmente al inicio del tratamiento. Por lo tanto, se recomienda precaución en caso de conducir o manejar máquinas peligrosas.

4.8 Reacciones adversas

A continuación se detallan las reacciones adversas clasificadas por grupo de órganos y sistemas y frecuencia. Las categorías de frecuencias vienen definidas por la siguiente convención: muy frecuentes $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$); frecuentes $\geq 1/100$ y $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$); poco frecuentes $\geq 1/1.000$ y $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$); raras $\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$ ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$); muy raras $< 1/10.000$ ($< 0,01\%$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy raras: metahemoglobinemia

Trastornos psiquiátricos:

Muy raras: inquietud

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentes: cefaleas** (pueden ser severas y persistentes; pueden aparecer inmediatamente tras su uso)

Frecuentes: mareo**, somnolencia

Poco frecuentes: síncope

Muy raras: isquemia cerebral

Trastornos cardiacos:

Frecuentes: taquicardia

Poco frecuentes: empeoramiento de angina de pecho, bradicardia, cianosis

Frecuencia no conocida: palpitaciones

Trastornos vasculares:

Frecuentes: hipotensión ortostática*

Poco frecuentes: congestión facial, colapso circulatorio,

Frecuencia no conocida: palidez

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuencia no conocida: vértigo

Trastornos gastrointestinales:

Poco frecuentes: náuseas, vómitos

Muy raras: ardor de estómago, halitosis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Muy raras: alteración de la respiración

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Muy raras: dermatitis exfoliativa, exantema medicamentoso,

Frecuencia no conocida: hiperhidrosis, urticaria,

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: astenia

Exploraciones complementarias:

Frecuentes: presión arterial disminuida

* Especialmente al inicio de la terapia y después de un incremento de la dosis

** Cefalea y mareo, persistentes tras el alivio de la angina, pueden minimizarse eliminando el comprimido de nitroglicerina antes de que se haya disuelto por completo. La hipotensión inducida por nitroglicerina puede provocar isquemia cerebral.

Dosis elevadas de nitroglicerina pueden producir vómitos, cianosis, inquietud, metahemoglobinemia y alteración de la respiración.

Durante el tratamiento con nitroglicerina, puede producirse hipoxemia temporal debido a una redistribución relativa del flujo sanguíneo en las áreas alveolares hipoventiladas.

Estas reacciones adversas se presentan con menor frecuencia una vez que el paciente ya se ha acostumbrado al uso del producto.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

La provocación del vómito y la administración de carbón activado no son de utilidad tras la administración sublingual de nitroglicerina. El tratamiento debe ser sintomático y de soporte, centrándose en la hipotensión y en la posible metahemoglobinemia.

Efectos hemodinámicos:

El cuadro clínico asociado a una sobredosis de nitroglicerina se debe, normalmente, a su capacidad para producir vasodilatación, hipotensión, acumulación de sangre venosa y reducción del gasto cardiaco.

Una sobredosis de nitratos puede cursar con varias manifestaciones, tales como, fiebre moderada, náuseas, vómitos (posiblemente acompañados de dolor cólico e incluso diarrea sanguinolenta), disnea (seguida de una reducción del esfuerzo ventilatorio), hiperhidrosis (acompañada de enrojecimiento de la piel o, por el contrario, la piel está fría y húmeda), palpitaciones, taquicardia, bradicardia, bloqueo cardiaco, alteraciones visuales, aumento de la presión intracraneal con síntomas cerebrales (con dosis muy altas), cefalea pulsátil y persistente, confusión, vértigo, síncope (sobre todo en posición ortostática), parálisis, convulsiones, coma, metahemoglobinemia e incluso la muerte.

Se desconoce si las maniobras fisiológicas (por ejemplo, modificación del pH urinario) o la hemodiálisis aceleran la eliminación de nitroglicerina y sus metabolitos activos.

No se conoce un antagonista específico para los efectos vasodilatadores de nitroglicerina.

Debido a que la hipotensión asociada con la sobredosis de nitroglicerina es el resultado de la venodilatación y la hipovolemia arterial, la terapia debe ir dirigida hacia la expansión del volumen central. La elevación pasiva de las extremidades inferiores del paciente puede ser suficiente, aunque puede ser necesaria, además, la perfusión intravenosa de suero salino u otro fluido electrolítico similar.

La administración de epinefrina u otros vasoconstrictores arteriales, en esta situación, puede resultar más perjudicial que beneficiosa.

En pacientes con enfermedad renal o insuficiencia cardiaca congestiva, la terapia dirigida hacia la expansión del volumen central conlleva riesgos. En estos pacientes, el tratamiento puede ser delicado y requerir una monitorización invasiva.

En caso de sobredosis, debe evaluarse el estado clínico del paciente incluidas sus constantes vitales y su estado mental y deberá suministrarse un tratamiento de apoyo para los sistemas cardiovascular y respiratorio según se indique clínicamente o según recomiende el centro nacional de toxicología, si procede.

Metahemoglobinemia:

Se debe realizar una estimación de gases en sangre arterial en aquellos pacientes que muestren signos de impedimento en la distribución de oxígeno, aún cuando el gasto cardíaco y la presión de oxígeno arterial sean adecuadas, y si hubiera acidosis o el paciente se pone cianótico debe sospecharse la presencia de metahemoglobinemia grave.

La sangre metahemoglobinémica se describe, tradicionalmente, como sangre achocolatada que no sufre cambio de color al ser expuesta al aire.

La metahemoglobinemia puede ser tratada con oxigenoterapia y azul de metileno (1-2 mg/kg de peso corporal) por vía intravenosa.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vasodilatadores usados en enfermedades cardiacas: Nitratos orgánicos.

Código ATC: C01DA02

La principal acción farmacológica de nitroglicerina (un nitrato orgánico) es la relajación de la musculatura lisa vascular. Nitroglicerina produce la dilatación tanto de los lechos venosos como arteriales, de una forma dosis-dependiente. No obstante, la acción predominante es la venodilatadora.

La dilatación de los vasos postcapilares, incluyendo las grandes venas, promueve la acumulación periférica de sangre venosa, lo que permite disminuir el retorno venoso al corazón y, en consecuencia, reducir la presión diastólica final sobre el ventrículo izquierdo (precarga). Por otra parte, la relajación arteriolar disminuye la presión arterial y la resistencia vascular sistémica, lo que permite reducir la postcarga cardiaca. Así pues, en conjunto, la dilatación de las arterias y venas producida por nitroglicerina permite disminuir la demanda miocárdica de oxígeno (medida por el producto tensión-velocidad, índice tensión-tiempo e índice latido-trabajo), permitiendo así una relación demanda-suministro más favorable.

Nitroglicerina también dilata las grandes arterias coronarias epicárdicas. Sin embargo, aún no se conoce la influencia que puede tener esta acción en el alivio de la angina de esfuerzo.

Nitroglicerina, a dosis terapéuticas, puede disminuir la presión sistólica, la diastólica y la arterial media. Sin embargo, la eficacia de la presión de perfusión coronaria no se ve comprometida, a no ser que los valores de la presión sanguínea disminuyan excesivamente o que el aumento de la frecuencia cardíaca reduzca el tiempo de llenado diastólico. Nitroglicerina, a dosis terapéuticas, también disminuye los valores elevados de la presión venosa central y de la presión a nivel de los capilares pulmonares, así como también la resistencia vascular pulmonar y sistémica. Normalmente, la frecuencia cardíaca se incrementa ligeramente, como una respuesta refleja a la disminución de la presión sanguínea. El índice cardíaco puede aumentar, disminuir o bien no sufrir modificaciones. Sin embargo, en aquellos pacientes en los que la resistencia vascular sistémica y los valores de presión de llenado ventricular izquierdo son elevados, el índice cardíaco suele experimentar una mejora. Por otra parte, si las presiones de llenado y la resistencia vascular sistémica son normales, el índice cardíaco puede verse ligeramente reducido por nitroglicerina intravenosa.

Mecanismo de acción:

Nitroglicerina da lugar a la formación de óxido nítrico, un radical libre que activa la enzima guanilato ciclasa, produciéndose un aumento de los niveles de GMP cíclico (guanosin 3' 5' monofosfato) en la musculatura lisa y en otros tejidos. El aumento en los niveles de GMP cíclico conduce a la defosforilación de las cadenas ligeras de la miosina (que intervienen en la regulación del estado contráctil de la musculatura lisa) produciéndose la vasodilatación.

En consonancia con el alivio sintomático de la angina, la pletismografía digital indica que el establecimiento de la acción vasodilatadora tiene lugar aproximadamente entre 1 y 3 minutos tras la administración sublingual de nitroglicerina y alcanza un máximo a los 5 minutos postadministración. Los efectos farmacológicos están presentes durante al menos 25 minutos tras la administración.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Nitroglicerina se absorbe rápidamente tras la administración sublingual. La máxima concentración plasmática de nitroglicerina se alcanza, aproximadamente, a los 6-7 minutos postadministración. Tanto la máxima concentración plasmática de nitroglicerina como el área bajo la curva (ABC) aumentan de forma proporcional a la dosis con la administración de 0,3 a 0,6 mg del principio activo. La biodisponibilidad absoluta de los comprimidos sublinguales de nitroglicerina está en torno al 40%, aunque puede variar debido a que depende de factores que influyen en la absorción del fármaco, tales como el grado de hidratación sublingual y el metabolismo de la mucosa..

Distribución

Nitroglicerina, cuando se administra por vía intravenosa, presenta un volumen de distribución de 3,3 litros/kg. A concentraciones plasmáticas de nitroglicerina entre 50 y 500 ng/ml, su tasa de unión a proteínas plasmáticas está en torno al 60%, mientras que la tasa de unión de la 1,2 y 1,3-dinitroglicerina es del 60% y 30%, respectivamente.

Metabolismo o Biotransformación

Nitroglicerina se metaboliza rápidamente, teniendo una vida media corta estimada entre 1 y 4 minutos. Una reductasa hepática es de gran importancia en el metabolismo de nitroglicerina, transformándola primero en los metabolitos glicerol di- y mononitrato y, finalmente, en los metabolitos glicerol y nitrato orgánico. Nitroglicerina también es metabolizada extrahepáticamente a nivel de los eritrocitos y las paredes

vasculares. En el plasma sanguíneo, además de nitroglicerina, se encuentran presentes 2 metabolitos principales: 1,2 y 1,3-dinitroglicerina. Las máximas concentraciones plasmáticas de 1,2 y 1,3-dinitroglicerina se alcanzan aproximadamente a los 15 minutos postadministración y sus semividas de eliminación son de 36 y 32 minutos, respectivamente. La 1,2 y 1,3-dinitroglicerina poseen en torno a un 2-10% de la actividad farmacológica de nitroglicerina. El hecho de que las concentraciones plasmáticas de los metabolitos dinitro sean más elevadas y que sus semividas de eliminación sean casi 10 órdenes de magnitud superior (respecto a nitroglicerina) puede contribuir, de forma significativa, a la duración del efecto farmacológico. Los metabolitos glicerol mononitrato de nitroglicerina son biológicamente inactivos.

Eliminación

La concentración plasmática de nitroglicerina disminuye rápidamente, teniendo una semivida de eliminación entre 1,5 y 7,5 minutos. Su aclaramiento es de 13,6 litros/minuto, lo que sobrepasa en gran medida el flujo sanguíneo hepático. El metabolismo es su principal ruta de eliminación.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis:

No se han realizado estudios en animales para evaluar el potencial carcinogénico de los comprimidos sublinguales de nitroglicerina.

Se ha evaluado el potencial carcinogénico en ratas, que recibieron una dosis de hasta 434 mg/kg/día de nitroglicerina incluida en la dieta, durante 2 años, se desarrollaron cambios neoplásicos y fibróticos a nivel hepático, relacionados con la dosis, así como también carcinomas y tumores de las células intersticiales a nivel testicular. A dosis elevadas, la incidencia de carcinomas hepatocelulares fue del 48% en machos y del 33% en hembras tratadas, en comparación con una incidencia del 0% en los controles no tratados. La incidencia de tumores testiculares fue del 52% en machos tratados, frente al 8% en los controles no tratados. En ratones, la administración de dosis de hasta 1.058 mg/kg/día de nitroglicerina incluida en la dieta, a lo largo de su ciclo vital, no fue tumorigénica.

Mutagénesis:

Nitroglicerina fue mutagénica en los test de Ames desarrollados en dos laboratorios diferentes. Sin embargo, no hubo evidencia de mutagenicidad en un ensayo letal dominante *in vivo* con ratas macho tratadas por vía oral con dosis de hasta aproximadamente 363 mg/kg/día, así como tampoco en test citogenéticos *ex vivo* realizados con tejidos de perro y rata.

Teratogenicidad:

No se han realizado estudios en animales para evaluar el efecto sobre la reproducción y teratogenicidad con los comprimidos sublinguales de nitroglicerina. Los estudios de teratogenicidad en ratas y conejos, no obstante se han realizado con una pomada de nitroglicerina que se aplicaba tópicamente a dosis de hasta 80 mg/kg/día y 240 mg/kg/día, respectivamente. No se observaron efectos tóxicos en las hembras ni en los fetos con ninguna de las dosis ensayadas. En un estudio que abarcaba 3 generaciones no se observó clara evidencia de teratogenicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cada comprimido sublingual de VERNIES contiene los siguientes excipientes:

Almidón de maíz.

Celulosa microcristalina.
Lactosa monohidrato.
Povidona (E-1201).
Estearato de calcio.
Amarillo de quinoleína (E-104).
Indigotina (E-132).

6.2 Incompatibilidades

Nitroglicerina puede difundir desde la superficie de los comprimidos sublinguales hacia la superficie de otros medicamentos y/o hacia el material de envasado con los que se encuentre en contacto directo (ver sección 6.4).

6.3 Periodo de validez

9 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C .
Conservar en el envase original.No refrigerar.

Conservar preferentemente en el envase original. Una vez abierto el frasco, desechar el tapón de algodón. El frasco debe mantenerse perfectamente cerrado, para proteger los comprimidos de la humedad. Después de cada utilización, debe cerrarse el frasco rápidamente. Para extraer un comprimido del frasco, no depositar varios sobre la palma de la mano (pueden humedecerse y descomponerse).

Si el paciente utiliza otro envase para llevar consigo una pequeña cantidad de comprimidos, éste debe ser apropiado para comprimidos de nitroglicerina y no deben mezclarse con otros medicamentos en el mismo, ya que la potencia de los comprimidos de nitroglicerina puede verse reducida.

Debe evitarse llevar el frasco cerca del cuerpo, para impedir que el medicamento se vea afectado por el calor corporal.

El incumplimiento de estas precauciones especiales de conservación impediría que el medicamento mantuviese su actividad hasta la fecha de caducidad indicada en el envase. En tal caso, su caducidad se limitaría a 3-6 meses.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de plástico de polipropileno, de color blanco y opaco.
Tapón de plástico de polietileno, de color blanco.

Frasco con 30 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna en especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PARKE-DAVIS S.L.
Avda. de Europa 20B
Parque Empresarial La Moraleja

28108 Alcobendas (Madrid)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

54.272

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

11 noviembre 1978/febrero 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2015