

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nitro-Dur 5 mg/24 h, parche transdérmico
Nitro-Dur 10 mg/24 h, parche transdérmico
Nitro-Dur 15 mg/24 h, parche transdérmico

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada parche transdérmico de:

Nitro-Dur 5 mg/24 h contiene 40 mg de nitroglicerina (en forma de trinitrato de glicerilo) para un parche de 10 cm², que libera una tasa nominal de 0,2 mg/hora.

Nitro-Dur 10 mg/24 h contiene 80 mg de nitroglicerina (en forma de trinitrato de glicerilo) para un parche de 20 cm², que libera una tasa nominal de 0,4 mg/hora.

Nitro-Dur 15 mg/24 h contiene 120 mg de nitroglicerina (en forma de trinitrato de glicerilo) para un parche de 30 cm², que libera una tasa nominal de 0,6 mg/hora.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Parche transdérmico tópico que libera las siguientes cantidades de nitroglicerina:

Nitro-Dur 5, parche redondo de 10 cm², que consiste en una película de plástico flexible recubierto con un adhesivo y adherido a un soporte de plástico rígido. La película flexible es beige y lleva escrito "Nitro-Dur® 0,2 mg/hr" en marrón. El soporte de PVC rígido lleva impreso dos líneas de color marrón y está partido entre las líneas. El parche contiene 40 mg de nitroglicerina, liberando 5 mg/24 horas.

Nitro-Dur 10, parche redondo de 20 cm², que consiste en una película de plástico flexible recubierto con un adhesivo y adherido a un soporte de plástico rígido. La película flexible es beige y lleva escrito "Nitro-Dur® 0,4 mg/hr" en marrón. El soporte de PVC rígido lleva impreso dos líneas de color marrón y está partido entre las líneas. El parche contiene 80 mg de nitroglicerina, liberando 10 mg/24 horas.

Nitro-Dur 15, parche redondo de 30 cm², que consiste en una película de plástico flexible recubierto con un adhesivo y adherido a un soporte de plástico rígido. La película flexible es beige y lleva escrito "Nitro-Dur® 0,6 mg/hr" en marrón. El soporte de PVC rígido lleva impreso dos líneas de color marrón y está partido entre las líneas. El parche contiene 120 mg de nitroglicerina, liberando 15 mg/24 horas.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento preventivo de la angina de pecho ya sea en monoterapia o en combinación con otros tratamientos antianginosos.

4.2 Posología y forma de administración

Adultos, incluyendo ancianos

La dosis inicial recomendada es un parche de Nitro-Dur 5 (0,2 mg/h) al día. En algunos pacientes puede ser necesario aumentar o disminuir la dosis para alcanzar un efecto terapéutico óptimo. Nitro-Dur puede emplearse de manera continua o intermitente. Los pacientes bajo tratamiento continuo de 24 horas con nitratos, sin signos de tolerancia a estos fármacos, pueden proseguir con este régimen siempre que se mantenga la respuesta clínica. Sin embargo, se ha observado atenuación del efecto en algunos pacientes tratados con formulaciones de nitratos de liberación prolongada. En pacientes de este tipo puede ser más apropiado instaurar un tratamiento intermitente. Bajo estas circunstancias, Nitro-Dur se aplica diariamente

durante un periodo de aproximadamente 12 h. A continuación se retira el parche para permitir un intervalo libre de nitratos de 12 horas, que puede oscilar entre 8 y 12 horas, según los pacientes.

En enfermos con angina nocturna puede ser beneficioso un tratamiento durante toda la noche con un intervalo libre de nitratos durante el día. En este grupo de pacientes puede requerirse un tratamiento antianginoso adicional durante el día.

Los pacientes con angina grave pueden requerir otros tratamientos antianginosos durante los intervalos libres de nitratos.

Para la aplicación de Nitro-Dur cualquier zona de la piel puede ser adecuada siempre que esté intacta; la zona recomendada es el tórax o la cara externa del brazo. Las zonas de aplicación deben rotarse diariamente y, si fuese necesario, rasurarse. Los parches de Nitro-Dur no deberán aplicarse en la parte distal de las extremidades.

Los parches de Nitro-Dur se aplican sólo sobre la piel intacta una vez retirados de su envoltura protectora. Con las líneas marrones de la cubierta orientadas hacia la persona que los aplica, se doblan los bordes para romper la cubierta a lo largo de la línea marrón. Se separan ambas mitades de la cubierta y se aplica el parche firmemente sobre la piel. Después de cada aplicación las manos se deben lavar cuidadosamente. Se indicará a los pacientes que tomen la precaución de retirar los parches cuidadosamente y que eviten su aplicación o empleo accidental.

Niños

No se recomienda el empleo de parches transdérmicos de Nitro-Dur en niños.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida a la nitroglicerina, a los nitratos orgánicos relacionados o a alguno de los excipientes de Nitro-Dur.
- Insuficiencia circulatoria aguda asociada a hipotensión grave (shock).
- Enfermedades asociadas a hipertensión intracraneal.
- Insuficiencia miocárdica debida a obstrucción, como en la estenosis aórtica o mitral, o a pericarditis constrictiva.
- Pacientes que están tomando inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE) (como sildenafil, tadalafilo o vardenafilo) para el tratamiento de la disfunción eréctil o la hipertensión arterial pulmonar. El uso concomitante puede provocar descensos graves de la presión arterial.
- Pacientes que están tomando riociguat, estimulador de la guanilato-ciclasa soluble, para el tratamiento de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica o la hipertensión arterial pulmonar. El uso concomitante puede provocar hipotensión.
- Hipotensión grave (presión sistólica menor de 90 mm Hg).
- Hipovolemia grave.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Nitro-Dur sólo se empleará bajo estricta vigilancia clínica y/o monitorización hemodinámica en pacientes con infarto agudo de miocardio reciente o insuficiencia cardiaca congestiva. Nitro-Dur no está indicado para el tratamiento de las crisis agudas de angina.

En algunos pacientes puede producirse hipotensión grave, sobre todo en la posición de pie, incluso con la administración de pequeñas dosis de nitroglicerina. Así pues, Nitro-Dur se utilizará con precaución en pacientes que puedan tener una depleción de volumen como consecuencia de tratamiento con diuréticos. Junto con la hipotensión inducida por nitroglicerina puede presentarse bradicardia paradójica y aumento de la angina de pecho. Debe considerarse la retirada del parche en el caso de pacientes que desarrollen hipotensión significativa.

Al igual que con otros preparados nitrados, cuando se cambie a los pacientes en tratamiento de larga duración a otro tipo de medicamento, se debe retirar gradualmente la nitroglicerina solapándola con el tratamiento que se ha iniciado.

Para evitar una posible reacción de retirada de nitratos, la supresión del tratamiento no se hará nunca bruscamente, sino que se disminuirá progresivamente la dosis y se alargarán los intervalos de administración.

En casos de administración repetida o continua de nitratos de actuación prolongada, entre ellos Nitro-Dur y otros sistemas transdérmicos, puede aparecer tolerancia (descenso o pérdida de eficacia) al medicamento y tolerancia cruzada con otros nitratos. Para evitarlo, se recomienda mantener bajos los niveles de nitroglicerina en plasma, durante un cierto periodo de intervalo de regulación de la dosis, y por ello es preferible el tratamiento terapéutico intermitente.

En casos de infarto de miocardio reciente o insuficiencia cardiaca aguda, el tratamiento con Nitro-Dur deberá llevarse a cabo con precaución bajo rigurosa supervisión médica y/o control hemodinámico.

El parche de Nitro-Dur debe retirarse antes de procedimientos como cardioversión o desfibrilación eléctrica.

Hipoxemia

Se debe tener precaución en pacientes con hipoxemia arterial debida a anemia grave (incluyendo formas inducidas por una deficiencia de G6PD) porque en estos pacientes se reduce la biotransformación de nitroglicerina. Del mismo modo, se requiere precaución en pacientes con hipoxemia y alteración del equilibrio ventilación/perfusión debido a enfermedad pulmonar o insuficiencia cardiaca isquémica. En pacientes con hipoventilación alveolar, se produce vasoconstricción en el pulmón lo que origina que la perfusión cambie de áreas con hipoxia alveolar a regiones del pulmón mejor ventiladas (mecanismo Euler-Liljestrand). Los pacientes con angina de pecho, infarto de miocardio o isquemia cerebral frecuentemente sufren anomalías de vías respiratorias pequeñas (especialmente hipoxia alveolar). Bajo estas circunstancias, se produce vasoconstricción en el pulmón para desplazar la perfusión de áreas de hipoxia alveolar a regiones del pulmón mejor ventiladas. Al ser un potente vasodilatador, la nitroglicerina puede revertir esta vasoconstricción protectora y, por tanto, provocar un aumento de la perfusión de áreas pobremente ventiladas, empeorando el desequilibrio ventilación/perfusión y un mayor descenso en la presión arterial parcial de oxígeno.

Cardiomiopatía hipertrófica

El tratamiento con nitratos puede agravar la angina provocada por la cardiomiopatía hipertrófica.

Angina empeorada

Debe tenerse en cuenta la posibilidad de un aumento de la frecuencia de angina durante los periodos en los que el parche no está colocado. En tales casos, es aconsejable el empleo de tratamiento antianginoso concomitante.

Tolerancia a la nitroglicerina sublingual

Como se desarrolla tolerancia a los parches de nitroglicerina, el efecto de la nitroglicerina sublingual en la tolerancia al ejercicio puede disminuir parcialmente.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones que tienen como consecuencia un uso concomitante contraindicado

Está contraindicado el uso concomitante de Nitro-Dur con cualquier formulación de inhibidores de la fosfodiesterasa (ver sección 4.3 Contraindicaciones). La administración concomitante de Nitro-Dur con otro vasodilatador (por ejemplo, los inhibidores de la PDE5 como sildenafil, tadalafilo, vardenafilo) potencia el efecto hipotensor de Nitro-Dur.

Está contraindicado el uso concomitante de Nitro-Dur con estimuladores de la guanilato-ciclasa soluble (ver sección 4.3 Contraindicaciones).

Interacciones que deben considerarse

El tratamiento concomitante con antagonistas del calcio, inhibidores de la ECA, betabloqueantes, diuréticos, antihipertensivos, antidepresivos tricíclicos y neurolépticos puede potenciar el efecto hipotensor de Nitro-Dur, así como el alcohol.

Sildenafil ha demostrado potenciar los efectos hipotensores de los nitratos cuando se administra con fármacos dadores de óxido nítrico (como el nitrito de amilo) o con nitratos. El uso de nitroglicerina junto con inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) puede causar complicaciones cardiovasculares que pongan en riesgo la vida del paciente. Interrumpir el tratamiento con nitroglicerina por la toma de medicamentos que contienen inhibidores de la PDE5 incrementa el riesgo de un episodio de angina de pecho. Los pacientes que están en tratamiento con parches de nitroglicerina no deben usar inhibidores de PDE5 (por ejemplo, sildenafil, vardenafil y tadalafil).

No se han estudiado las medidas de soporte apropiadas, pero parece razonable tratarlo como una sobredosis de nitratos, con elevación de las extremidades y con expansión del volumen central.

La administración simultánea de Nitro-Dur con dihidroergotamina puede aumentar la biodisponibilidad de la dihidroergotamina. Esto requiere especial atención en pacientes con enfermedad arterial coronaria, dado que la dihidroergotamina antagoniza el efecto de la nitroglicerina y puede conducir a una vasoconstricción coronaria.

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, excepto el ácido acetilsalicílico, pueden disminuir la respuesta terapéutica a Nitro-Dur.

La administración concomitante de Nitro-Dur con amifostina y ácido acetilsalicílico puede potenciar los efectos hipotensores de Nitro-Dur.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos adecuados sobre el uso de nitratos en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes con respecto a los efectos del embarazo y/o el desarrollo embrio/fetal, el parto o el desarrollo post-natal. Se desconoce el posible riesgo en humanos. Por esta razón, sólo debe administrarse a mujeres embarazadas si los beneficios potenciales para la madre compensan claramente los posibles riesgos para el feto.

Como cualquier medicamento, Nitro-Dur debe utilizarse con precaución durante el embarazo, especialmente en los primeros 3 meses.

Lactancia

La experiencia sobre la excreción del principio activo en la leche humana o de animales es limitada. No puede excluirse un riesgo para el lactante.

Se debe tomar la decisión sobre si discontinuar la lactancia o interrumpir/retirar el tratamiento con Nitro-Dur, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el bebé y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre el efecto de Nitro-Dur sobre la fertilidad en humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Nitro-Dur puede alterar las reacciones o raramente podría provocar hipotensión ortostática y mareos (así como, excepcionalmente síncope después de sobredosis), especialmente al inicio del tratamiento o en los ajustes de dosis. Por lo tanto, se recomienda precaución en caso de conducir o manejar máquinas peligrosas. Los pacientes que experimenten estos efectos deben evitar conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican en orden descendente de frecuencia, como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1

Sistema nervioso Frecuentes: cefalea Muy raras: mareos
Trastornos cardíacos Raras: taquicardia
Trastornos vasculares Raras: hipotensión postural, rubor
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes: náuseas, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Poco frecuentes: dermatitis de contacto
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Poco frecuentes: eritema, prurito, escozor, irritación
Exploraciones complementarias Raras: aumento de la frecuencia cardíaca

- Como otros preparados nitrados, Nitro-Dur frecuentemente produce cefaleas dosis-dependientes debido a vasodilatación cerebral. A menudo desaparecen después de unos días a pesar de mantener el tratamiento. Si las cefaleas persisten durante el tratamiento intermitente, deberían tratarse con analgésicos suaves. Las cefaleas que no responden al tratamiento son un indicio para reducir la dosis de nitroglicerina o interrumpir el tratamiento.
- Después de quitar el parche, cualquier enrojecimiento ligero de la piel normalmente desaparecerá en unas pocas horas. El lugar de aplicación deberá cambiarse de forma regular para evitar la irritación local.
- Puede evitarse un ligero aumento del reflejo inducido de la frecuencia cardíaca recurriendo, si es necesario, al tratamiento combinado con un betabloqueante.

Las siguientes reacciones adversas se han obtenido a partir de datos de la experiencia post-comercialización, a través de casos de notificación espontánea y casos de publicaciones científicas. Debido a que estas reacciones son notificadas por una población de tamaño incierto, no es posible estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles, por lo tanto se clasifican como frecuencia desconocida.

- Trastornos cardíacos: palpitaciones.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción generalizada.

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

Signos

No es probable la aparición de síntomas por sobredosis debido al tipo de formulación del parche transdérmico de Nitro-Dur. Además, en caso de que aparecieran, los síntomas pueden ser rápidamente eliminados con la retirada del parche.

Dosis elevadas de nitroglicerina pueden producir hipotensión grave y taquicardia refleja o colapso y síncope. Tras la sobredosis accidental, también se ha comunicado metahemoglobinemia.

Tratamiento

El efecto nitrato de Nitro-Dur puede ser rápidamente eliminado simplemente retirando el parche.

La hipotensión o el síncope pueden tratarse por elevación o, si es necesario, vendaje por compresión de las piernas del paciente.

En caso de sobredosis, el parche se debe retirar inmediatamente y la piel subyacente limpiada a fondo. Puede ser necesario realizar una infusión intravenosa de solución salina u otro fluido similar para incrementar el volumen de fluido central.

La adrenalina no es efectiva para revertir los efectos hipotensores graves asociados a la sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vasodilatadores usados en enfermedades cardíacas. Código ATC: C01DA02.

La nitroglicerina (como otros nitratos orgánicos) es un dilatador potente de la musculatura lisa vascular. El efecto sobre las venas es mayor que el producido sobre las arterias, lo que conduce a una disminución de la precarga cardíaca. La resistencia vascular sistémica apenas se modifica, la frecuencia cardíaca no cambia o disminuye ligeramente y la resistencia vascular pulmonar disminuye consecuentemente.

En individuos normales o aquellos con arteriopatía coronaria (sin insuficiencia cardíaca) la nitroglicerina disminuye ligeramente el gasto cardíaco. Las dosis que no modifican la presión arterial sistémica a menudo producen dilatación arteriolar en la cara y en el cuello, lo que origina rubor. La dilatación de las arteriolas meníngeas puede explicar las cefaleas que a menudo se presentan. La rápida administración de dosis altas de nitroglicerina reduce la presión arterial y el gasto cardíaco ocasionando palidez, debilidad, mareos y activación de los reflejos simpáticos compensadores. A veces, puede presentarse un notable efecto hipotensor, especialmente en la bipedestación.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La nitroglicerina se hidroliza rápidamente por acción de las enzimas hepáticas que constituyen un factor primordial en la biodisponibilidad. Las concentraciones máximas de nitroglicerina después de la administración sublingual se alcanzan en 4 minutos en el hombre, con una vida media de 1 a 3 minutos. La administración transdérmica, inicialmente con preparados en pomada y más recientemente con sistemas de liberación prolongada, proporciona una vía alternativa para evitar la circulación hepática, con una absorción gradual a más largo plazo, proporcionando una dosificación profiláctica. Las concentraciones

plasmáticas en estado de equilibrio de alrededor de 200 pg/ml se alcanzan en aproximadamente dos horas después de la aplicación de Nitro-Dur 20 cm² y se mantienen durante 24 horas si el parche se mantiene aplicado sobre la piel. La piel controla la velocidad de absorción.

La nitroglicerina se metaboliza rápidamente, principalmente por la glucotionitrato reductasa, con la formación de metabolitos de nitrato de glicerina y nitrato inorgánico. Dos metabolitos activos, el 1,2- y el 1,3-dinitrogliceroles, productos de la hidrólisis, parecen ser menos potentes como vasodilatadores que la nitroglicerina, aunque poseen vidas medias más largas. Los dinitratos se metabolizan posteriormente a mononitratos (biológicamente inactivos respecto al sistema cardiovascular) y finalmente a glicerina y dióxido de carbono. La eliminación se produce casi completamente por vía urinaria.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se ha empleado piel de cadáver humano para determinar la cinética de difusión *in vitro* (penetración cutánea) de Nitro-Dur. El estudio sugiere que el parche de nitroglicerina actúa como reservorio de este compuesto y que la piel del paciente contiene el mecanismo de control de la velocidad de liberación hacia el órgano diana.

En un estudio de irritación dérmica realizado en conejos se aplicó el parche transdérmico Nitro-Dur, polímero A, polímero B, polímero C o polímero D en una zona rasurada intacta y en otra abrasionada de la piel de los animales. Estos cuatro polímeros constituyen el adhesivo polimérico acrílico de Nitro-Dur. El eritema, las escaras y el edema se evaluaron a las 24 y 72 horas después de la aplicación y se calculó la puntuación de irritación primaria para cada prueba mediante la metodología de Draize convencional.

Estudios de irritación dérmica con Nitro-Dur

MATERIAL DE PRUEBA	PUNTUACIÓN DE IRRITACIÓN PRIMARIA	IRRITACIÓN POTENCIAL
Nitro-Dur	0,0	No irritante
Polímero A (poliacrilato de sodio)	0,0	No irritante
Polímero B (resina de melamina formaldehído) - 100%	2,5	Ligeramente irritante
Polímero C (homopolímero butilacrilato de baja viscosidad)	0,5	Mínimamente irritante
Polímero D (homopolímero butilacrilato de baja viscosidad)	0,3	Mínimamente irritante

Intervalos de puntuación

0,0 - 0,09: no irritante

0,1 - 0,50: mínimamente irritante

0,51 - 1,50: ligeramente irritante

3,01 - 5,00*: levemente irritante

5,01 - 6,50: intensamente irritante

6,51 - 8,00: (escala máxima) muy irritante

* 5,00 o más = Irritante cutáneo primario según FHSA (CPSC)

Se observó que ninguno de estos materiales de prueba eran irritantes cutáneos primarios. Se encontró que el propio Nitro-Dur no era irritante, mientras que los polímeros no eran irritantes o lo eran ligeramente. Estos datos sugieren que Nitro-Dur posee un bajo potencial de irritación cutánea en su utilización clínica.

El potencial hipersensibilizante de Nitro-Dur y sus polímeros (A, B, C y D) fue verificado mediante métodos de bioensayo convencionales en cobayas. Nitro-Dur y los polímeros A y B se evaluaron mediante el test de Maguire modificado y los polímeros C y D por medio de la prueba de Buehler modificada. Un grupo separado de animales fue sensibilizado mediante un alérgeno conocido (es decir, control positivo empleando los mismos métodos para verificar la sensibilidad del sistema de prueba).

Los resultados de estos estudios de sensibilización indican que no existen pruebas de hipersensibilidad de contacto retardada producida por Nitro-Dur o cualquiera de sus componentes del adhesivo polimérico.

Carcinogénesis y mutagénesis: no se han efectuado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de la nitroglicerina ni tampoco se ha estudiado su potencial mutagénico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

- Polímero C de butilacrilato
- Polímero D de butilacrilato
- Poliacrilato de sodio (polímero A)
- Resina de melamina/formaldehído (polímero B)
- Agua purificada.

Transportador: Saranex de color canela

La superficie adhesiva de Nitro-Dur está cubierta por una capa de liberación de cloruro de polivinilo siliconado y encerrado en una bolsa sellada de laminado de papel/polietileno/aluminio.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura entre 15°C y 30°C. No refrigerar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Los sistemas de liberación farmacológica transdérmica de Nitro-Dur se acondicionan individualmente en bolsas de laminado de papel/polietileno/aluminio y se envasan en cajas.

Nitro-Dur 5, parches de 10 cm², conteniendo 40 mg de nitroglicerina y liberando 5 mg/24 horas. Envase con 30 parches.

Nitro-Dur 10, parches de 20 cm², conteniendo 80 mg de nitroglicerina y liberando 10 mg/24 horas. Envase con 30 parches.

Nitro-Dur 15, parches de 30 cm², conteniendo 120 mg de nitroglicerina y liberando 15 mg/24 horas. Envase con 30 parches.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Nitro-Dur se aplica sólo sobre la piel intacta una vez retirados de su envoltura protectora. Con las líneas marrones de la cubierta orientadas hacia la persona que los aplica, se doblan los bordes para romper la cubierta a lo largo de la línea marrón. Se separan ambas mitades de la cubierta y se aplica el parche firmemente sobre la piel. Después de cada aplicación las manos se deben lavar cuidadosamente. Se indicará a los pacientes que tomen la precaución de desechar los parches y que eviten su aplicación o empleo accidental.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
C/ Josefa Valcárcel, 38
28027 Madrid
Tel.: 91 3210600

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nitro-Dur 5 mg/24 h: 57.748
Nitro-Dur 10 mg/24 h: 57.747
Nitro-Dur 15 mg/24 h: 60.080

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

Enero 1994

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2015