

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CORDIPLAST 5 mg/24 h parches transdérmicos  
CORDIPLAST 10 mg/24 h parches transdérmicos  
CORDIPLAST 15 mg/24 h parches transdérmicos

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Cordiplast 5 mg/24 h parches transdérmicos:

Un parche de Cordiplast 5 mg contiene 18,7 mg de nitroglicerina en un parche de 9 cm<sup>2</sup>, que libera 5 mg de nitroglicerina cada 24 h.

#### Cordiplast 10 mg/24 h parches transdérmicos:

Un parche de Cordiplast 10 mg contiene 37,4 mg de nitroglicerina en un parche de 18 cm<sup>2</sup>, que libera 10 mg de nitroglicerina cada 24 h.

#### Cordiplast 15 mg/24 h parches transdérmicos:

Un parche de Cordiplast 15 mg contiene 56,2 mg de nitroglicerina en un parche de 27 cm<sup>2</sup>, que libera 15 mg de nitroglicerina cada 24 h.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Parches transdérmicos.

Los parches son flexibles, de blancos a traslúcidos, cuadrados con los extremos convexos y las esquinas redondeadas.

La matriz está cubierta por una capa protectora con una línea de separación en forma de S.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Normalmente, el tratamiento se inicia con un parche de nitroglicerina de 5 mg al día. Si es necesario, la dosis puede incrementarse a dos parches de 5 mg (aplicados simultáneamente) o uno de 10 mg al día, un parche de 15 mg o dos parches de 10 mg (aplicados simultáneamente). La dosis máxima diaria es de 20 mg. Tanto en el caso de aumento de dosis como de retirada del tratamiento, estas se deben realizar de forma gradual.

El tratamiento deberá ajustarse a las necesidades de cada paciente de acuerdo con la gravedad del proceso a tratar y con su respuesta al tratamiento.

### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Cordiplast en niños.

### *Pacientes de edad avanzada*

No hay evidencia de que se requiera ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

### Forma de administración

Como norma orientativa, ya sea en monoterapia o en combinación con otros antianginosos, se aplicará 1 parche de Cordiplast en una zona de piel sana, limpia, relativamente libre de arrugas y sin pelo. No se deben utilizar productos para el cuidado de la piel antes de aplicar el parche. No se utilizará el mismo lugar de aplicación transcurridos unos días.

Para evitar el desarrollo de tolerancia el parche sólo deberá permanecer sobre la piel por espacio de 12 a 16 horas, asegurando así un período libre de nitratos de 8 a 12 horas. Puede pensarse en un tratamiento antianginoso adicional con fármacos que no contengan nitroderivados durante los intervalos libres de parche.

Los parches no se deben cortar en trozos (ver también sección 6.6).

### **4.3. Contraindicaciones**

Los parches de nitroglicerina no deben utilizarse en casos de:

- Hipersensibilidad al principio activo, a otros nitrocompuestos, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia circulatoria aguda asociada con una marcada hipotensión (shock, colapso)
- Shock cardiogénico (a menos que se mantenga una presión final diastólica con las medidas adecuadas)
- Hipotensión grave (presión sistólica menor de 90 mm de Hg)
- Hipovolemia grave
- Anemia grave
- Miocardiopatía obstructiva hipertrófica
- Condiciones asociadas con una presión intracraneal elevada
- Insuficiencia miocárdica por obstrucción, tanto por estenosis aórtica o mitral o pericarditis constrictiva
- Taponamiento cardiaco
- Uso concomitante de inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), como el sildenafil, tadalafil, vardenafil, ya que pueden potenciar el efecto vasodilatador de Cordiplast, provocando una hipotensión grave.

Durante el tratamiento con nitratos, no se debe usar riociguat, un estimulador de la guanilato ciclasa soluble (ver sección 4.5).

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

La nitroglicerina debe usarse con especial cuidado y bajo supervisión médica en:

- Disminución de la presión de llenado, p. ej., infarto agudo de miocardio, daño en la función ventricular izquierda (fallo ventricular izquierdo). Se debe evitar la reducción de la presión sistólica por debajo de 90 mm Hg
- Hipotensión ortostática
- Se ha descrito el desarrollo de tolerancia y tolerancia cruzada a otros nitrocompuestos

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.

No se deben utilizar soluciones de nitroglicerina en pacientes que estén tomando medicamentos inhibidores de la fosfodiesterasa (p. ej. sildenafil, vardenafil, tadalafil) en 24 horas (48 horas para tadalafil). Se debe advertir a los pacientes en tratamiento con solución de nitroglicerina de no tomar medicamentos inhibidores de la fosfodiesterasa (p. ej. sildenafil, vardenafil, tadalafil) (ver secciones 4.3 y 4.5).

No se debe interrumpir el tratamiento con parches de nitroglicerina por la toma de medicamentos que contienen inhibidores de la fosfodiesterasa (p. ej. sildenafil, vardenafil, tadalafil), porque al hacer esto se incrementa el riesgo de un episodio de angina de pecho (ver secciones 4.3 y 4.5). Se debe informar a los pacientes que se encuentren bajo un tratamiento de mantenimiento con parches de nitroglicerina, que no deben utilizar medicamentos que contienen inhibidores de la fosfodiesterasa (p. ej., sildenafil, vardenafil, tadalafil).

Se debe evitar el alcohol durante el tratamiento con nitroglicerina ya que puede potenciar el efecto hipotensivo y vasodilatador de la nitroglicerina (ver sección 4.5).

### **Hipoxemia**

No se recomienda el uso de nitroglicerina en pacientes con hipoxemia arterial debida a anemia grave (incluyendo formas debidas a la deficiencia de G6PD), porque en estos pacientes la biotransformación de la nitroglicerina está reducida. En caso de que se utilice en estos pacientes se debe extremar la precaución.

De la misma forma, se debe tener precaución en pacientes con hipoxemia y alteración del equilibrio de ventilación/perfusión debida a enfermedad pulmonar o insuficiencia cardíaca isquémica. En pacientes con hipoventilación alveolar (como los pacientes con angina de pecho, infarto de miocardio o isquemia cerebral que padecen frecuentemente anomalías de las vías respiratorias pequeñas, especialmente hipoxia alveolar), se produce una vasoconstricción dentro del pulmón para desplazar la perfusión desde áreas de hipoxia alveolar a regiones mejor ventiladas del pulmón (mecanismo de Euler-Liljestrand; ver también sección 4.8). La nitroglicerina, un potente vasodilatador, puede revertir esta vasoconstricción protectora y así producir un incremento de la perfusión en las áreas pobremente ventiladas, empeorando el equilibrio ventilación/perfusión, y produciendo una disminución adicional en la presión arterial parcial de oxígeno.

### **Metahemoglobinemia**

Tras el tratamiento con nitroglicerina, se ha notificado metahemoglobinemia. El tratamiento de la metahemoglobinemia con azul de metileno está contraindicado en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato o deficiencia de metahemoglobina reductasa (ver también sección 4.9).

### **Miocardiopatía hipertrófica**

El tratamiento con nitratos puede empeorar la angina de pecho causada por miocardiopatía hipertrófica.

### **Aumento de la frecuencia de la angina de pecho**

Se tiene que tener en cuenta la posibilidad de un aumento de la frecuencia de la angina de pecho durante el intervalo de tiempo sin parche. En estos casos, se debe considerar otro tratamiento antianginoso concomitante.

### **Tolerancia a la nitroglicerina sublingual**

Como se desarrolla tolerancia a los parches de nitroglicerina, puede disminuir parcialmente el efecto de la nitroglicerina sublingual por la tolerancia desarrollada.

Los parches de nitroglicerina no son adecuados para el tratamiento del síndrome coronario agudo.

Cordiplast parches transdérmicos no contiene aluminio u otro metal, y por tanto no se considera necesario retirar el parche antes de practicar una resonancia magnética de imagen (RMI) o cardioversión, porque no existe riesgo de quemaduras en la piel debidas al parche adherido.

En caso de infarto de miocardio reciente o de insuficiencia cardíaca aguda, Cordiplast deberá utilizarse bajo estricto control clínico y/o monitorizando los parámetros hemodinámicos.

Como parte del tratamiento, en los pacientes que desarrollan hipotensión se debe considerar la retirada del parche.

Como cualquier otro medicamento con nitratos, cuando se cambia el tratamiento de larga duración del paciente por otro medicamento, se debe retirar gradualmente la nitroglicerina y se debe solapar con el nuevo tratamiento.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

El tratamiento simultáneo de fármacos con propiedades hipotensoras, p. ej., betabloqueantes, antagonistas de canales de calcio, vasodilatadores (p. ej., inhibidores de PDE-5 como sildenafil, tadalafil, vardenafil), inhibidores de la ECA, inhibidores de la monoamino-oxidasa, diuréticos, etc., y/o el alcohol pueden potenciar el efecto hipotensor de la nitroglicerina. Esto puede ocurrir también con neurolépticos y antidepresivos tricíclicos.

Se puede aumentar el efecto hipotensor de la nitroglicerina, si se usa junto con los inhibidores de fosfodiesterasa (p. ej. sildenafil, vardenafil, tadalafil) (ver secciones 4.3 y 4.4). Esto podría conducir a complicaciones cardiovasculares que ponen en riesgo la vida. Por tanto, los pacientes que hayan tomado recientemente inhibidores de la fosfodiesterasa (p. ej., sildenafil, vardenafil, tadalafil) no deben ser tratados con soluciones de nitroglicerina en las siguientes 24 horas (48 horas para tadalafil). Los pacientes que están en tratamiento con parches de nitroglicerina no deben usar, por tanto, inhibidores de fosfodiesterasa (por ejemplo, sildenafil, vardenafil, tadalafil).

El uso de Cordiplast con riociguat, un estimulador de la guanilato ciclasasoluble, está contraindicado (ver sección 4.3), ya que el uso simultáneo puede causar hipotensión.

Los informes sugieren que cuando se administra simultáneamente, la nitroglicerina, puede aumentar los niveles en sangre de la dihidroergotamina y sus efectos. Es necesaria una especial atención en pacientes con enfermedad arterial coronaria, porque la dihidroergotamina antagoniza el efecto de la nitroglicerina y puede conducir a una vasoconstricción coronaria.

La administración simultánea de nitroglicerina con ácido acetilsalicílico puede potenciar los efectos de la disminución de la presión sanguínea por la nitroglicerina.

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), excepto el ácido acetilsalicílico, pueden disminuir la respuesta terapéutica a Cordiplast.

La sapropterina (tetrahidrobiopterina, BH4) es un cofactor del óxido nítrico sintetasa. Se recomienda precaución durante el uso concomitante de medicamentos que contienen sapropterina con todas las sustancias que provoquen vasodilatación porque afecten al metabolismo del óxido nítrico (NO) o su acción, incluyendo donadores clásicos de NO (p. ej., nitroglicerina, isosorbida dinitrato (ISDN), isosorbida 5-mononitrato (5-ISMNS) y otros).

La administración simultánea de Cordiplast con amifostina y ácido acetilsalicílico puede potenciar los efectos reductores de la presión sanguínea de Cordiplast.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

Los estudios de reproducción y toxicidad del desarrollo realizado en ratas y conejos, usando varias vías de administración, no mostraron ningún efecto sobre los embriones, fetos o animales jóvenes, incluso a dosis tóxicas para la hembra.

Los estudios de reproducción realizados en ratas y conejos con nitroglicerina aplicada por vía tópica a dosis de hasta 80 mg/kg/día y 240 mg/kg/día, respectivamente, no han mostrado evidencia de daño para el feto debido a la nitroglicerina.

Sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Ya que los estudios en animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, la nitroglicerina solo debe usarse durante el embarazo si es claramente necesaria y solamente bajo la dirección y supervisión de un médico.

##### Lactancia

Hay información limitada sobre la secreción de la sustancia activa en la leche humana o animal. No se puede excluir el riesgo para los lactantes.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

##### Fertilidad

Los estudios de reproducción desarrollados en ratas y conejos, usando varias rutas de administración, no revelaron ningún efecto sobre el apareamiento, fertilidad y parámetros generales de la reproducción. No hay datos disponibles sobre el efecto de la nitroglicerina sobre la fertilidad en humanos.

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Cordiplast puede producir hipotensión ortostática y mareos, 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.

#### 4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran a continuación por órganos y sistemas, de acuerdo con las categorías de frecuencia siguientes: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Durante la administración de nitroglicerina, se pueden observar las siguientes reacciones adversas:

<b>Clasificación por órganos/sistemas</b>	<b>Muy frecuentes (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Frecuentes (<math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Poco frecuentes (<math>\geq 1/1.000</math> a <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Muy raras (<math>&lt; 1/10.000</math>)</b>	<b>Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles</b>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea	Mareos (incluyendo			

		mareo postural), somnolencia			
<b>Trastornos cardiacos</b>		Taquicardia	Aumento de los síntomas de la angina pectoris		Palpitaciones
<b>Trastornos vasculares</b>		Hipotensión ortostática	Colapso circulatorio (algunas veces acompañado por bradicardia y síncope)		Rubor, hipotensión
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			Náuseas, vómitos	Ardor de estómago	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			Reacciones alérgicas en la piel (p. ej., rash), dermatitis de contacto		Dermatitis exfoliativa, erupción generalizada
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Astenia	Prurito, prurito en el lugar de aplicación del parche, quemazón, eritema, irritación		
<b>Exploraciones complementarias</b>					Aumento de la frecuencia cardiaca

Como otros medicamentos con nitratos, con frecuencia Cordiplast provoca dolores de cabeza dosis dependientes debido a la vasodilatación cerebral. Estos desaparecen después de unos días a pesar del mantenimiento del tratamiento. Si el dolor de cabeza persiste durante el tratamiento intermitente, se debe tratar con analgésicos suaves. Los dolores de cabeza sin respuesta son una indicación para reducir la dosis de nitroglicerina o interrumpir el tratamiento.

Una vez eliminado el parche, normalmente cualquier ligero enrojecimiento de la piel desaparecerá en unas pocas horas. Se debe cambiar regularmente el lugar de aplicación para prevenir irritaciones locales. Se puede evitar un ligero incremento reflejo en la frecuencia cardiaca recurriendo, si es necesario, a un tratamiento combinado con un beta-bloqueante.

Para los nitrocompuestos se han notificado respuestas hipotensivas graves e incluido náuseas, vómitos, agitación, palidez y excesiva transpiración.

Durante el tratamiento con nitroglicerina, se puede producir hipoxemia temporal debido a una distribución relativa del flujo sanguíneo en las áreas alveolares hipoventiladas. Particularmente, se puede originar una hipoxia miocárdica en pacientes con enfermedad arterio-coronaria.

#### 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

Experiencia en animales:

En ratas y ratones, se observó una mortalidad significativa ( $LD_{50}$ ) al administrar una sola dosis intravenosa de 23,3 mg/kg y 10,6 mg/kg, respectivamente.

En ratas y ratones, se observó una mortalidad significativa ( $LD_{50}$ ) al administrar una sola dosis subcutánea de 94 mg/kg y 110 mg/kg, respectivamente.

Experiencia en humanos:

Síntomas:

- Hipotensión grave  $\leq 90$  mm Hg
- Palidez
- Sudoración
- Pulso débil
- Taquicardia refleja
- Colapso
- Síncope con mareo postural
- Cefalea
- Astenia
- Vértigo
- Náuseas
- Vómitos
- Diarrea
- Se ha notificado metahemoglobinemia en pacientes que reciben otros nitratos orgánicos. Durante la biotransformación de la nitroglicerina, se liberan iones nitrito, los cuales provocan metahemoglobinemia y cianosis con la consiguiente taquipnea, ansiedad, pérdida de consciencia y síndrome coronario agudo. No se puede descartar que una sobredosis de nitroglicerina pueda causar esta reacción adversa.
- En dosis altas, la presión intracraneal puede aumentar. Esto podría conducir a síntomas cerebrales.

Con el método de liberación transdérmico, es improbable que ocurra una sobredosis con nitroglicerina.

Procedimiento general:

- Interrupción de la liberación del medicamento (para los parches transdérmicos, quitando el parche)
- Procedimiento general en los acontecimientos de hipotensión relacionada con nitratos
  - Se debe colocar al paciente en posición horizontal con las piernas elevadas o, si es necesario, un vendaje de compresión en las piernas del paciente.
  - Aporte de oxígeno
  - Expansores del volumen plasmático (líquidos intravenosos)
  - Tratamiento específico para el shock (ingresar al paciente en una unidad de cuidados intensivos)

Procedimientos especiales:

- Aumentar la presión sanguínea si ésta es muy baja
- Administración adicional de un vasoconstrictor, p. ej. clorhidrato de norepinefrina
- Tratamiento de la metahemoglobinemia

- Reducción del tratamiento de elección con vitamina C, azul de metileno, o azul toluidina
- Administración de oxígeno (si es necesario)
- Iniciar la respiración artificial
- Hemodiálisis (si es necesario)

El tratamiento de la metahemoglobinemia con azul de metileno está contraindicado en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato o deficiencia de metahemoglobina-reductasa (ver también la sección 4.4). En aquellos casos donde el tratamiento está contraindicado o no sea efectivo, se recomienda realizar una transfusión sanguínea y/o una transfusión de un concentrado de hemáties.

Medidas de reanimación:

En casos de paro respiratorio y circulatorio, iniciar las medidas de reanimación inmediatamente.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vasodilatadores usados en enfermedades cardíacas.

Código ATC: C01DA02.

La nitroglicerina provoca una relajación vascular en la musculatura lisa, induciendo de esta forma vasodilatación.

#### Mecanismo de acción

Como todos los nitratos orgánicos, la nitroglicerina actúa como un donador de óxido nítrico (NO). El NO causa una relajación vascular de la musculatura lisa, vía estimulación de la guanilil-ciclasa y el posterior incremento de la guanosina monofosfato cíclica intracelular (cGMP). De esta forma se estimula una proteína quinasa cGMP dependiente, con la alteración resultante de la fosforilización de varias proteínas en la célula del músculo liso. Esto finalmente permite la desfosforilización de la pequeña cadena de miosina y la disminución en la contracción.

#### Efectos farmacodinámicos

Las arterias y venas periféricas se relajan con la nitroglicerina. Los últimos efectos provocan acumulación de sangre en las venas y disminución del retorno cardíaco, de esta forma se reduce la presión ventricular final diastólica y el volumen (precarga).

La acción sobre las arterias, y a mayor dosis en los vasos arteriales, reduce la resistencia vascular sistémica (postcarga). Esto provoca una reducción del trabajo cardíaco.

Los efectos sobre la precarga y postcarga permiten, posteriormente, una reducción del consumo de oxígeno por parte del corazón.

Además, la nitroglicerina causa redistribución del flujo sanguíneo a las regiones subendocardiales del corazón cuando la circulación coronaria está parcialmente ocluida por lesiones ateroscleróticas. Este último efecto es debido, frecuentemente, a una dilatación selectiva de los grandes vasos coronarios. La dilatación inducida por los nitratos de las arterias colaterales puede mejorar la perfusión en la postestenosis miocárdica. Los nitratos también dilatan en la estenosis excéntrica, así pueden contrarrestar la acción de los factores de constricción que actúan sobre el arco residual de distensibilidad del músculo liso en el lugar del estrechamiento coronario. Además, pueden relajarse con los nitratos los espasmos coronarios.

En este efecto beneficioso están incluidos varios mecanismos que incluyen una mejora de la regurgitación valvular (debido a una disminución de la dilatación ventricular) y la reducción de la demanda de oxígeno del miocardio.



El área de daño miocárdico se reduce por la disminución de la demanda de oxígeno y el incremento del suministro de oxígeno. Por tanto, la nitroglicerina puede ser útil en pacientes seleccionados que sufren de infarto de miocardio.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

El parche transdérmico libera su principio activo, nitroglicerina, con un perfil característico de liberación. Mientras el parche está en el lugar de aplicación, la media de dosis de nitroglicerina liberada a la piel por Cordiplast 5 mg es 5 mg durante 24 horas, lo que corresponde a 0,2 mg/hora, para Cordiplast 10 mg es 10 mg en 24 horas, que corresponde a 0,4 mg/hora y para Cordiplast 15 mg es 15 mg en 24 horas, que corresponde a 0,6 mg/hora.

### Biodisponibilidad

Después de la administración oral, la nitroglicerina está sujeta a un notable efecto de primer paso, que representa una biodisponibilidad de menos de un 1%.

Sin embargo, la nitroglicerina se absorbe a través de la piel, evitando el tracto gastrointestinal y el efecto de primer paso hepático. Como resultado, la biodisponibilidad es mayor (sobre un 55%) en comparación con la administración oral.

### Distribución

Las concentraciones efectivas de nitroglicerina se obtienen una hora después de la aplicación del parche de nitroglicerina, la concentración plasmática máxima se observa después de 2-4 horas de media. La concentración en el estado de equilibrio en el plasma depende de la dosis aplicada y la correspondiente tasa de absorción. Con una tasa de absorción de 0,4 mg/h, la media de la concentración en el estado de equilibrio se notifica en torno a 0,2 µg/l.

El sitio propuesto de aplicación del parche (parte superior del brazo, tórax, cadera) no influye en la concentración plasmática.

Si se interrumpe la medicación (esto puede hacerse en cualquier momento, retirando el parche) la concentración plasmática de nitroglicerina disminuye rápidamente.

La unión a las proteínas plasmáticas es alrededor del 60%.

### Biotransformación

El metabolismo de la nitroglicerina ocurre en el hígado, pero también en otros tejidos y células, p. ej. glóbulos rojos, que suponen el aclaramiento de uno o más grupos nitrato. La nitroglicerina es metabolizada muy rápidamente y casi completamente en el organismo. Los productos de degradación tienen poca o nula actividad vasodilatadora.

La nitroglicerina es desnitrada enzimáticamente, de forma escalonada, a dinitroglicerina, mononitroglicerina y, finalmente, a glicerol. La enzima necesaria para este proceso es la glutatión-S-transferasa. Esta enzima está presente en muchos tejidos y células. El glicerol se asimila como intermedio en el metabolismo (síntesis de proteínas, glucógeno, lípidos y ácido ribonucleico) y es parcialmente oxidado en forma de CO<sub>2</sub> y exhalado.

La dinitroglicerina y mononitroglicerina se glucuronizan también y se excretan en la orina y, en una pequeña cantidad, por los conductos biliares. Muchos de los datos del metabolismo de la nitroglicerina se han obtenido de los estudios en animales. Ha sido posible detectar mononitratos de la nitroglicerina en la orina humana.

No hay acumulación de la nitroglicerina o de sus metabolitos (1,2 dinitroglicerina y 1,3-dinitroglicerina).

### Eliminación

La semivida de eliminación es 2-4 minutos. A parte del metabolismo de la nitroglicerina, hay una eliminación renal de los metabolitos.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

#### **Toxicidad a dosis repetidas**

En estudios de toxicidad a dosis repetidas ( $\geq 12$  meses) por vía oral en perros, ratas y ratones, se observó metahemoglobinemia, la cual se observa frecuentemente con nitratos orgánicos, como la nitroglicerina.

La administración de nitroglicerina por vía intravenosa en ratas y perros y por vía dérmica en conejos, no produjo efectos tóxicos a nivel sistémico. Sin embargo, la administración dérmica de nitroglicerina al 10% causó irritación reversible y alteraciones histopatológicas en la piel de los animales tratados.

#### **Estudios de reproducción**

Se realizaron estudios de toxicidad reproductiva y de desarrollo empleando varias vías de administración. En ratas se administraron dosis orales de 4, 38 y 434 mg/kg/día (hasta 210 veces la dosis máxima recomendada en humanos) entre los días 6 y 15 de gestación, y se aplicaron dosis dermatológicas de 1000-4000 mg/kg/día (hasta unas 2000 veces la dosis máxima recomendada en humanos) entre los días 7 y 17 de gestación; en conejos: la nitroglicerina al 10% en pomada se aplicó a dosis de hasta 240 mg/kg/día (unas 235 veces la dosis recomendada en humanos) entre los días de gestación 6 y 18. En ratas, se observó una reducción en el tamaño de las camadas, supervivencia de las crías, peso al nacer y en el destete y en la viabilidad a las dosis más altas. Estos efectos se atribuyeron a la toxicidad materna. En cambio, no se observaron efectos adversos sobre la reproducción en conejos.

A ratas macho se les administraron dosis orales de nitroglicerina durante 13 semanas 5000 veces mayores que la dosis máxima recomendada en humanos, mostrando degeneración testicular y/o atrofia con azoospermia.

#### **Mutagenicidad**

La nitroglicerina ha demostrado carecer de potencial mutagénico en diversos estudios de genotoxicidad in vitro e in vivo.

#### **Carcinogenicidad**

Altas dosis de nitroglicerina en la dieta mostraron carcinogenicidad potencial en el hígado de los roedores, un hallazgo que no es relevante debido a la administración dérmica de Cordiplast.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Capa frontal: lámina de orientación biaxial de polipropileno (BOPP).  
Capa media: (matriz adhesiva): copolímero de acrilato-acetato de vinilo.

### **6.2. Incompatibilidades**

No se han demostrado incompatibilidades hasta el momento.

### **6.3. Periodo de validez**

4 años.

#### 6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.  
Conservar en el embalaje original.

#### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Acondicionamiento primario: los parches se acondicionan individualmente en una bolsa hermética y sellada.

Acondicionamiento secundario: envase original de cartón.

Envases de Cordiplast 5 mg/24 h parches transdérmicos: 30 parches transdérmicos.

Envases de Cordiplast 10 mg/24 h parches transdérmicos: 30 parches transdérmicos.

Envases de Cordiplast 15 mg/24 h parches transdérmicos: 30 parches transdérmicos.

#### 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

*¿En qué parte del cuerpo se debe colocar el parche de nitroglicerina?*

El parche de nitroglicerina es efectivo donde se aplique, mientras no sea sobre un área de piel muy delgada y que tenga una circulación escasa. Para evitar irritación en la piel, el parche de nitroglicerina debe aplicarse en un área diferente de la piel cada día. Un lugar de aplicación no debe reutilizarse en al menos de 2 a 3 días. Los mejores lugares para aplicar el parche de nitroglicerina son los fácilmente alcanzables, principalmente en las zonas estáticas del frente y laterales del pecho. Sin embargo, el parche de nitroglicerina puede aplicarse también en la parte superior del brazo, muslo, abdomen u hombro (**Figura 1**).

*La piel en el lugar de aplicación:*

La piel en el lugar de aplicación debe estar sana, sin heridas y relativamente libre de arrugas y sin pelo.

- El parche de nitroglicerina no se debe aplicar sobre piel con heridas o enferma.
- El parche de nitroglicerina se adhiere mejor si se aplica en una zona de la piel que no está sujeta a rozaduras cuando el paciente se mueve.

El parche de nitroglicerina no debe aplicarse a una piel muy velluda. Afeitarse la zona o recortar con tijeras no es aconsejable, porque cuando vuelva a crecer el vello, puede hacer caer el parche de la piel.

- El lugar de aplicación debe estar limpio y seco antes de aplicar el parche de nitroglicerina.
- Antes de aplicar el parche de nitroglicerina, la piel se debe limpiar con jabón de forma normal. No es necesario lavar la piel con agentes limpiadores fuertes, tales como alcohol.
- Tras la ducha o el baño, el parche de nitroglicerina no debe aplicarse hasta que el cuerpo se haya enfriado a la temperatura normal y la piel esté seca. Si el parche de nitroglicerina se ha colocado antes de que el paciente se duche o bañe o vaya a nadar, generalmente se adhiere firmemente a la piel y continúa funcionando con normalidad. Sin embargo, para estar seguros, el paciente no debe estar en el agua mucho tiempo.

No se deben utilizar productos protectores de la piel antes de aplicar el parche de nitroglicerina.

- Toallitas que contienen aceites o cremas, lociones, etc, no se deben usar en la zona de aplicación antes de aplicar el parche de nitroglicerina, porque los parches no se adhieren bien a la piel grasa. La indistinguible capa natural de grasa que protege la piel no tiene impacto sobre la fijación del parche de nitroglicerina.

*Aplicación del parche de nitroglicerina*

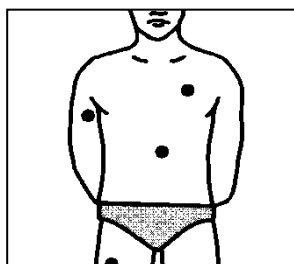
Cada parche está envasado en una bolsita unitaria y se debe dejar en ella hasta que sea necesario. La bolsita sellada es fácil de rasgar, para abrir por una hendidura en un extremo (**Figura 2**).

El parche se extrae de la bolsita y se sujeta con ambas manos, con la línea de liberación (capa protectora) hacia arriba. Una mitad del parche se gira hacia abajo y la línea de ruptura en S se abre en el medio (**Figura 3**).

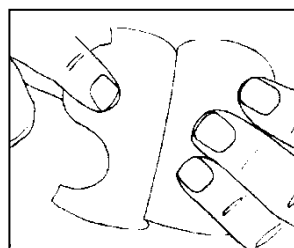
Entonces se aplica el parche sobre la zona de la piel preparada y la otra mitad de la capa protectora se retira (**Figura 4**).

Se presiona el parche fuerte con la palma de la mano para asegurar que toda la superficie adhesiva del parche se adhiere firmemente a la piel (**Figura 5**).

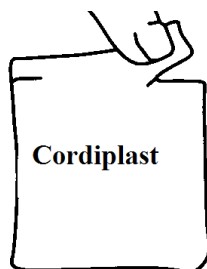
**Figura 1**



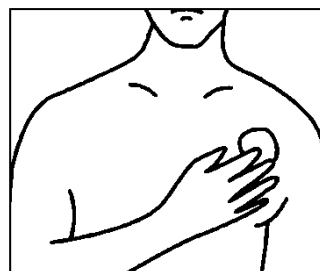
**Figura 4**



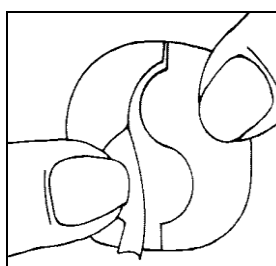
**Figura 2**



**Figura 5**



**Figura 3**



## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merus Labs Luxco II S.à.r.l.  
26-28, rue Edward Steichen  
L- 2540 Luxemburgo

## 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Cordiplast 5 mg/24 h parches transdérmicos: 60.313

Cordiplast 10 mg/24 h parches transdérmicos: 60.314

Cordiplast 15 mg/24 h parches transdérmicos: 62.265

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

Cordiplast 5 mg/24 h parches transdérmicos y Cordiplast 10 mg/24 h parches transdérmicos:

Fecha de la primera autorización: noviembre 1994.

Fecha de la última renovación: marzo 2009.

Cordiplast 15 mg/24 h parches transdérmicos:

Fecha de la primera autorización: marzo 1999.

Fecha de la última renovación: marzo 2009.

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

05/2019

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

<http://www.aemps.gob.es/>