

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nitroderm TTS 5 parches transdérmicos  
Nitroderm TTS 10 parches transdérmicos  
Nitroderm TTS 15 parches transdérmicos

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Nitroderm TTS 5: Nitroglicerina (DCI) 25 mg, por parche transdérmico de 10 cm<sup>2</sup>.  
Nitroderm TTS 10: Nitroglicerina (DCI) 50 mg, por parche transdérmico de 20 cm<sup>2</sup>.  
Nitroderm TTS 15: Nitroglicerina (DCI) 75 mg, por parche transdérmico de 30 cm<sup>2</sup>.

La velocidad de liberación tiene un valor nominal de aproximadamente 20-25 microgramos/ cm<sup>2</sup>.h para las tres dosificaciones.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Parches transdérmicos.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

##### Angina de pecho

Como monoterapia o en combinación con otros fármacos antianginosos tales como betabloqueantes y/o antagonistas del calcio.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### Normas generales

Nitroderm TTS no está indicado para el alivio inmediato de las crisis de angina de pecho; si éstas se presentan, se recurrirá a nitratos de acción rápida.

La respuesta a los nitratos varía de paciente a paciente; deberá prescribirse la dosis eficaz más baja. El lugar de aplicación deberá cambiarse regularmente para prevenir una irritación local.

En general, se desarrolla una tolerancia o atenuación de los efectos terapéuticos durante la administración continua de nitratos de acción prolongada, incluyendo Nitroderm TTS u otros parches transdérmicos. Para evitar esta tolerancia, se recomienda un período sin parche de 8-12 horas, generalmente por la noche, cada 24 horas. Los ensayos clínicos han demostrado que, en la mayoría de pacientes, la terapia intermitente es más efectiva que la administración continua. La aplicación continua de Nitroderm TTS puede ser la adecuada cuando se pueda garantizar su eficacia clínica a largo plazo.

##### Angina de pecho

El tratamiento suele iniciarse con un parche transdérmico de Nitroderm TTS 5 al día. Según la respuesta clínica, la dosis diaria podrá aumentarse a:

- un parche de Nitroderm TTS 10 (dosis normal de mantenimiento)
- un parche de Nitroderm TTS 15

- un parche de Nitroderm TTS 15 + un parche de Nitroderm TTS 5 ó dos parches de Nitroderm TTS 10.

### **Utilización en ancianos**

No se dispone de información específica sobre la utilización en ancianos; sin embargo, no hay evidencia que indique que la dosis deba ajustarse en los mismos.

### **Utilización en niños**

No se conocen suficientemente los efectos de Nitroderm TTS en niños, por lo que no puede recomendarse su utilización en este grupo de edad.

### **Forma de aplicación**

#### *Precauciones que deben tomarse antes de aplicar este medicamento*

Cada parche de Nitroderm TTS se halla en un sobre sellado. Dicho sobre posee una muesca para facilitar la extracción del parche. Tras retirar la hoja desprendible, se aplicará en una zona de piel limpia, con poco vello, seca e intacta en el tronco o en la parte superior del brazo. Se deberá presionar el parche con la palma de la mano en el lugar de aplicación durante 10-20 segundos. Cambiar el lugar de aplicación cada día y dejar transcurrir varios días antes de volver a utilizar de nuevo el mismo lugar de aplicación. En caso que el parche se desprendiera, éste se descartará y se colocará uno nuevo en otro lugar de la piel.

En el prospecto para el paciente figura una descripción detallada del uso del parche.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad conocida a la nitroglicerina, a nitratos orgánicos o a alguno de los excipientes de Nitroderm TTS.
- Insuficiencia circulatoria aguda asociada a marcada hipotensión (shock).
- Situaciones asociadas a presión intracraneal elevada.
- Insuficiencia cardíaca debida a obstrucción, como en caso de estenosis aórtica o mitral, o pericarditis constrictiva.
- Uso concomitante de inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) como sildenafil, vadalafilo o tadalafilo (ver Sección 4.5), ya que los inhibidores de la PDE5 pueden potenciar los efectos vasodilatadores de Nitroderm TTS causando hipotensión intensa.
- Hipotensión intensa
- Hipovolemia grave

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

#### **Advertencias**

Al igual que con otros medicamentos nitrados, cuando se sustituya un tratamiento crónico con nitratos por otra forma de medicación, la nitroglicerina se retirará gradualmente, y se debe solapar con el nuevo tratamiento, para evitar una posible reacción de retirada de nitratos

En casos de infarto de miocardio reciente o de insuficiencia cardíaca aguda, el tratamiento con Nitroderm TTS debe realizarse bajo estricta vigilancia médica y/o control hemodinámico.

El medicamento puede generar hipotensión postural y es, por tanto, aconsejable avisar al paciente de esta posibilidad, para que evite cambios repentinos de postura, al iniciar el tratamiento. En el manejo de los pacientes que desarrollan una hipotensión significativa debe considerarse retirar el parche.

En casos de administración repetida o continua de nitratos de actuación prolongada, puede aparecer tolerancia (descenso o pérdida de eficacia) al medicamento y de 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 (ver sección 4.2).

Los parches de Nitroderm TTS contienen una lámina de aluminio. Por lo tanto, antes de aplicar campos magnéticos o eléctricos sobre el cuerpo durante la realización de técnicas como Resonancia Magnética (RMN), cardioversión o desfibrilación eléctrica o diatermia, se retirará el/los parche/s.

## **Precauciones**

### **Hipoxemia**

Debe tenerse precaución en pacientes con hipoxemia arterial debida a anemia grave (incluido las formas inducidas de deficiencia G6PD), ya que en estos pacientes la biotransformación de la nitroglicerina está reducida. De forma similar, se debe tener precaución en pacientes con hipoxemia y con alteración del equilibrio ventilación/perfusión debido a enfermedad pulmonar o a miocardiopatía isquémica. En pacientes con hipoventilación alveolar se produce una vasoconstricción pulmonar para desplazar la perfusión desde áreas con hipoxia alveolar a regiones mejor ventiladas del pulmón (mecanismo de Euler-Liljestrand). Los pacientes con angina de pecho, infarto de miocardio o isquemia cerebral padecen frecuentemente anomalías de las vías respiratorias menores (especialmente hipoxia alveolar). Al ser un potente vasodilatador, la nitroglicerina puede invertir esta vasoconstricción protectora y dar como resultado una perfusión aumentada de las áreas débilmente ventiladas, empeorando el desequilibrio ventilación/perfusión y una posterior disminución de la presión arterial parcial de oxígeno.

### **Cardiomiopatía hipertrófica**

El tratamiento con nitratos puede empeorar una angina secundaria a una cardiomiopatía hipertrófica.

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

Debe considerarse la posibilidad de un aumento en la frecuencia de la angina durante los períodos libres de parche. En tales casos, es aconsejable la utilización de un tratamiento antianginoso adicional.

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

Cuando se desarrolle una tolerancia a los parches de nitroglicerina, el efecto de la nitroglicerina sublingual sobre la tolerancia al ejercicio puede estar parcialmente disminuido.

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

### **Interacciones que resultan en un uso concomitante contraindicado**

El tratamiento concomitante con otros vasodilatadores (p.ej. inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) como sildenafil, vardenafil o tadalafil), potencia el efecto hipotensor de Nitroderm TTS

El sildenafil ha demostrado potenciar los efectos hipotensores cuando se administra con fármacos dadores de óxido nítrico (como el nitrito de amilo) o con nitratos. El uso de Nitroderm TTS 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, tadalafil), ni durante los periodos sin parche.

### **Interacciones a tener en cuenta**

El tratamiento concomitante con antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), betabloqueantes, diuréticos, antihipertensivos, antidepressivos tricíclicos y neurolépticos, así como el consumo de alcohol, puede potenciar el efecto hipotensor de Nitroderm TTS.

La administración simultánea de Nitroderm TTS con dihidroergotamina puede aumentar la biodisponibilidad de la dihidroergotamina y por lo tanto, incrementar sus niveles plasmáticos. Ello es

especialmente importante en pacientes con enfermedad arterial coronaria, dado que la dihidroergotamina antagoniza el efecto de la nitroglicerina y puede conducir a una vasoconstricción coronaria.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), a excepción del ácido acetil salicílico, puede disminuir la respuesta terapéutica a Nitroderm TTS.

La administración concomitante de Nitroderm TTS con amifostina y ácido acetil salicílico puede potenciar los efectos hipotensores de Nitroderm TTS.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Sólo debe administrarse a mujeres embarazadas si los beneficios potenciales para la madre compensan claramente los posibles riesgos para el feto.

Como con cualquier medicación, Nitroderm TTS deberá emplearse con precaución durante el embarazo, especialmente durante los 3 primeros meses.

##### Lactancia

No se dispone de información suficiente relativa a la excreción del principio activo en leche materna o animal. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

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

##### Fertilidad

No se dispone de datos relativos a los efectos de Nitroderm TTS sobre la fertilidad en humanos.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales sobre la fertilidad o la viabilidad de los embriones a dosis de aproximadamente 38 mg/kg/día (ver sección 5.3).

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

Nitroderm TTS 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 están clasificadas de acuerdo con el sistema establecido por MEdDRA y según frecuencia por orden decreciente. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se clasifican por gravedad de mayor a menor. Además, la clasificación por frecuencia tiene en cuenta la siguiente convención (CIOMS III): *muy frecuente*: ( $\geq 1/10$ ); *frecuentes* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); *poco frecuentes* ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); *raras* ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); *muy raras* ( $\geq 1/10000$ ), *frecuencia no conocida* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

##### **Tabla**

|  |                                      |
|--|--------------------------------------|
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                                   |                                      |
| Frecuente:   | Cefaleas <sup>1</sup>                |
| Muy raro:  | Mareos                               |
| <b>Trastornos cardíacos</b>  |                                      |
| Raro:  | Taquicardia <sup>2</sup>             |
| <b>Trastornos vasculares</b>   |                                      |
| Raro:  | Hipotensión ortostática, rubefacción |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                                     |                                      |
| Muy frecuente:   | Náuseas, vómitos                     |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>                     |                                      |
| Poco frecuente:  | Dermatitis de contacto               |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> |                                      |

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| Poco frecuente:                      | Eritema en el lugar de aplicación, prurito quemazón, irritación <sup>3</sup> |
| <b>Exploraciones complementarias</b> |  |
| Raro:                                | Aumento del ritmo cardíaco   |

1. Al igual que otros nitratos, Nitroderm TTS causa frecuentemente cefaleas dosis-dependientes que son debidas a vasodilatación cerebral. Éstas suelen remitir a los pocos días a pesar de mantener el tratamiento. Si las cefaleas persisten durante la terapia intermitente deberán tratarse con analgésicos suaves. Si no responden al tratamiento, debe reducirse la dosis de nitroglicerina o interrumpir el tratamiento.
2. El ligero aumento del ritmo cardíaco reflejo, puede evitarse recurriendo, si fuera necesario, al tratamiento combinado con un betabloqueante.
3. Una vez retirado el parche, cualquier pequeño enrojecimiento de la piel desaparecerá normalmente en pocas horas. El lugar de aplicación del parche deberá cambiarse regularmente para prevenir la irritación local.

Las siguientes reacciones adversas provienen de la experiencia postcomercialización con Nitroderm TTS ya sea a través de notificaciones espontáneas o casos descritos en la bibliografía. Puesto que estas reacciones se notican de forma espontánea a partir de una población de tamaño desconocido, no es posible estimar su frecuencia que, por consiguiente, se considera desconocida. En cada grupo sistema- órgano, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

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

#### 4.9. Sobredosis

##### Signos

Dosis elevadas de nitroglicerina pueden producir hipotensión grave y taquicardia refleja o colapso y síncope. También se ha informado de metahemoglobinemia tras una sobredosificación accidental. No obstante, con Nitroderm TTS, la membrana de liberación reduce la probabilidad de sobredosificación.

##### Tratamiento

El efecto del nitrato con Nitroderm TTS puede desaparecer rápidamente simplemente retirando el/los parche(s) transdérmico(s).

La hipotensión arterial o desmayo pueden ser tratados elevando las piernas del paciente y, si fuera necesario, o mediante vendaje compresivo en las piernas.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vasodilatadores usados en enfermedades cardíacas, código ATC: C01DA02.

La nitroglicerina relaja la musculatura lisa corporal. En el sistema vascular actúa principalmente sobre las venas sistémicas y secundariamente sobre las grandes arterias coronarias. A dosis bajas, la nitroglicerina se activa gracias a la aldehído deshidrogenasa mitocondrial y se transforma en nitritos y metabolitos denitrados (dinitrato de 1,2-diglicerilo, dinitrato de 1,3-diglicerilo) mediante una nitrato reductasa orgánica dependiente de glutatión. Los nitritos se activan gracias a la citocromo oxidasa o por desequilibrio ácido en el espacio intermembrana ( $H^+$ ), dando finalmente óxido nítrico (NO) o compuestos relacionados, que activan la guanilil ciclasa soluble y desencadenan el sistema de señales monofosfato guanosina cíclica (cGMP) mediante la proteína quinasa cGMP-dependiente, que provoca relajación. Los dinitratos de glicerilo,

mononitratos y nitroglicerina a dosis altas se activan a través del citocromo P450 del retículo endoplasmático liso, liberando NO directamente y provocando relajación.

El mecanismo fundamental de acción de la nitroglicerina en la angina de pecho es un aumento de la capacitancia venosa que conduce a una disminución del retorno venoso. Esto disminuye la presión telediastólica ventricular izquierda (precarga) y, consecuentemente, el volumen de llenado ventricular izquierdo, dando como resultado una disminución de la demanda de oxígeno miocárdico en reposo y, especialmente, en ejercicio, con una mejora en la capacidad de ejercicio.

Por otra parte, los nitratos son potentes vasodilatadores de las arterias coronarias extramurales y de los vasos coronarios colaterales. El fármaco produce una redistribución del flujo sanguíneo coronario hacia el subendocardio isquémico mediante una dilatación selectiva de los grandes vasos epicárdicos. También es capaz de dilatar las estenosis causadas por ateroma excéntrico. Además, la nitroglicerina produce relajación del vasoespasmo, tanto espontáneo como inducido por ergonovina.

La nitroglicerina dilata el lecho vascular arteriolar de forma dosis-dependiente, de ese modo disminuye la resistencia vascular sistémica (postcarga) y la tensión sistólica ventricular izquierda, reduciendo así el consumo de oxígeno miocárdico.

Si bien las pautas posológicas de la mayoría de tratamientos crónicos pretenden obtener concentraciones plasmáticas que excedan de forma continuada la concentración mínima eficaz, esta estrategia no resulta probablemente adecuada para los nitratos orgánicos. Aunque en algunos ensayos clínicos bien controlados, en los cuales se determinaba la capacidad de esfuerzo, se demostró que la eficacia se mantiene cuando los parches transdérmicos se aplican de forma continua; en la mayoría de estos ensayos controlados se observó un desarrollo de tolerancia (es decir, una atenuación del efecto medido por la capacidad de esfuerzo) el primer día. Tal como es de esperar teniendo en cuenta el perfil farmacológico, también se ha observado tolerancia con dosis transdérmicas elevadas, superiores a los 4 mg/h.

La eficacia de los nitratos orgánicos se recupera tras un intervalo libre de nitratos. Si bien no se ha definido el intervalo libre de nitratos menor que permite restablecer la respuesta, se sabe que intervalos de 8 a 12 horas son suficientes, aunque no se han estudiado exhaustivamente intervalos más cortos. Cuando se administran dosis de Nitroderm TTS de 0,4-0,8 mg/h (20-40 cm<sup>2</sup>) según una pauta intermitente, se produce un aumento en la capacidad de ejercicio durante 8 a 12 horas.

Los ensayos clínicos controlados sugieren que la utilización intermitente de nitratos puede asociarse a un descenso, en comparación con placebo, de la tolerancia al ejercicio, al final del intervalo libre de nitratos; se desconoce, sin embargo, la relevancia clínica de esta observación (ver Precauciones especiales de empleo).

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Nitroderm TTS

#### *Características de liberación del parche*

Parche transdérmico multilaminado, plano, diseñado para liberar nitroglicerina de forma continua a través de una membrana tras su aplicación sobre la piel. Dicha membrana limita la cesión de fármaco en casos de hiperpermeabilidad cutánea. La sustancia activa penetra a través de la piel y de esta forma resulta directamente biodisponible a la circulación sistémica, a concentraciones relativamente constantes, durante el período de aplicación recomendado.

Existen los tres parches transdérmicos siguientes:

**Tabla Formas farmacéuticas de Nitroderm TTS**

|              | Nitroderm TTS 5 | Nitroderm TTS 10 | Nitroderm TTS 15 |
|--------------|-----------------|------------------|------------------|
| Contenido de | 25 mg           | 50 mg            | 75 mg            |

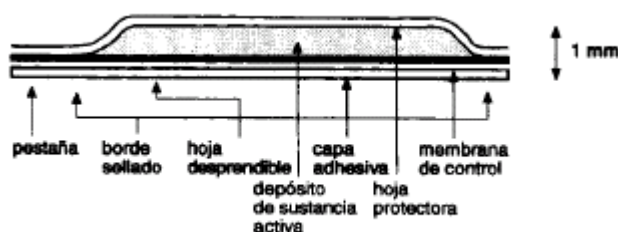


|                               | Nitroderm TTS 5           | Nitroderm TTS 10   | Nitroderm TTS 15   |
|-------------------------------|---------------------------|--------------------|--------------------|
| Nitroglicerina                |                           |                    |                    |
| Area de liberación            | 10 cm <sup>2</sup>        | 20 cm <sup>2</sup> | 30 cm <sup>2</sup> |
| Impresión (hoja protectora)   | CG<br>DOD                 | CG<br>DPD          | CG<br>EJE          |
| Color de la lámina protectora | Blanquecino o amarillento |                    |                    |

Las cifras en los términos de TTS 5, TTS 10, TTS 15 en la denominación del producto indican la cantidad nominal de nitroglicerina en mg liberada por el parche transdérmico durante 24 horas.

El resto de fármaco en el depósito constituye una reserva y no se libera en condiciones de utilización normales. Después de 12 horas, por ejemplo, cada parche transdérmico ha liberado un 10 % de su contenido inicial de nitroglicerina. Dado que la nitroglicerina se libera a una tasa constante por cm<sup>2</sup>, la dosis administrada depende de la superficie de liberación del fármaco. La velocidad de liberación de nitroglicerina "in vivo" tiene un valor nominal de aproximadamente 20-25 microgramos// cm<sup>2</sup>.h.

En el siguiente diagrama se muestra la sección del parche y las correspondientes capas:



Nitroderm TTS

### Absorción

Tras aplicación única de Nitroderm TTS, las concentraciones plasmáticas de nitroglicerina alcanzan el estado de equilibrio en 2 horas, nivel que se mantiene durante el período de aplicación recomendado. Este nivel es directamente proporcional al área de liberación de nitroglicerina del parche transdérmico. Los mismos niveles plasmáticos se alcanzan indiferentemente de si el parche transdérmico se aplica sobre la piel de la parte superior del brazo, la pelvis o el tórax. Al retirar Nitroderm TTS, el nivel plasmático disminuye rápidamente. Tras aplicación repetida de Nitroderm TTS no se produce acumulación.

### Nitroglicerina

#### Distribución

La fracción de medicamento que se une a las proteínas plasmáticas es del 61-64 % para nitroglicerina, y 23 % y 11 % para dinitrato de 1,2-glicerilo y dinitrato de 1,3-glicerilo, respectivamente.

#### Metabolismo

El principio activo se metaboliza rápidamente en el hígado en dinitratos de glicerilo y mononitratos mediante una nitrato reductasa orgánica, glutatión dependiente. Además, y probablemente más importante, estudios *in vitro* han demostrado que el eritrocito humano es también un lugar de biotransformación, mediante un proceso enzimático sulfhidrilo-dependiente y mediante una interacción con la hemoglobina reducida. En eritrocitos humanos, el reducido nivel de hemoglobina, parece jugar un importante papel en la actividad metabólica y se deberá, por tanto, actuar con cautela en pacientes con anemia. En estudios con animales, se ha observado que los tejidos vasculares extrahepáticos (vena femoral, vena cava inferior, aorta) juegan asimismo un importante papel en el metabolismo de la nitroglicerina, hallazgo que concuerda con el elevado aclaramiento sistémico observado con los nitratos. También se ha evidenciado *in vitro* que

la biotransformación de la nitroglicerina tiene lugar al mismo tiempo que la relajación de la musculatura lisa vascular; esta observación está de acuerdo con la hipótesis de que la biotransformación de la nitroglicerina está implicada en el mecanismo de vasodilatación inducido por la nitroglicerina.

### *Excreción*

La nitroglicerina se excreta por vía renal en forma de dinitratos y mononitratos, conjugados glucurónidos y glicerina. Las semividas de eliminación de la nitroglicerina, dinitrato de 1,2-glicerilo y mononitratos de glicerilo son 10, 30-60 minutos y 5-6 horas, respectivamente.

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

### **Mutagenicidad**

Los ensayos de mutagenicidad estándar han producido resultados contradictorios, considerando la capacidad de los donadores de nitratos para producir mutaciones puntuales in vitro. Sin embargo, los estudios realizados ex vivo e in vivo no han revelado actividad mutagénica aparente de la nitroglicerina.

### **Carcinogenicidad**

No se han realizado estudios de carcinogenicidad por vía intradérmica. En estudios realizados en ratas a las que se les administró nitroglicerina vía oral, 363 mg/kg/día a los machos y 434 mg/kg/día a las hembras durante dos años, se observó desarrollo de carcinomas hepatocelulares y tumores testiculares de células intersticiales. Ratonos que recibieron 1022 mg/kg/día (machos) ó 1058 (hembras) y ratas que recibieron 31,5 mg/kg/día (machos) ó 38,1 mg/kg/día (hembras) durante el mismo periodo de tiempo no presentaron tumores relacionados con el tratamiento. Se desconocen las exposiciones sistémicas equivalentes en humanos y, por lo tanto, no puede descartarse riesgo carcinogénico para el hombre.

### **Teratogenicidad**

No se han realizado estudios de teratogenicidad con los parches transdérmicos de nitroglicerina, aunque sí se han realizado estudios de reproducción convencionales en ratas y conejos utilizando distintas vías de administración tales como la vía oral, intravenosa, intraperitoneal y cutánea (en forma de pomada). En estos estudios, la nitroglicerina no evidenció potencial teratogénico en dosis similares a las previstas en humanos.

### **Fertilidad**

Se ha realizado un estudio de reproducción en tres generaciones de ratas. En este estudio, las ratas recibieron dosis de nitroglicerina por vía oral de hasta 363 mg/kg/día en machos y de hasta 434 mg/kg/día en hembras, equivalentes a 35,21 y 42,10 veces la dosis máxima administrada en humanos, respectivamente. La administración se inició seis meses antes del apareamiento de la generación F0 y se continuó en las siguientes generaciones F1 y F2. No se observó ningún efecto específico sobre la fertilidad de la generación F0. La infertilidad se observó en las generaciones posteriores, atribuida a un aumento del tejido celular intersticial y aspermatogénesis de los machos a dichas dosis.

No se observaron efectos sobre la fertilidad en un estudio en ratas que recibieron dosis de nitroglicerina por vía intraperitoneal de hasta 20 mg/kg/día.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

Lactosa  
Dimeticona  
Copolímero de etileno-acetato de vinilo  
Adhesivo médico CH 15



## **6.2. Incompatibilidades**

No se han descrito.

## **6.3. Periodo de validez**

3 años

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Nitroderm TTS 5, Nitroderm TTS 10, Nitroderm TTS 15: envasados individualmente en sobres termosellados de papel/PE/Al/Surllyn.

Número de unidades por envase:

Nitroderm TTS 5 y Nitroderm TTS 10: 7 y 30 parches transdérmicos.

Nitroderm TTS 15: 30 parches transdérmicos.

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

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona

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

Nitroderm TTS 10 parches transdérmicos, N° Reg. 57.359

Nitroderm TTS 15 parches transdérmicos, N° Reg. 61.449

Nitroderm TTS 5 parches transdérmicos, N° Reg. 57.358

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

Nitroderm TTS 10 parches transdérmicos: 21 julio 1987 / julio 2011

Nitroderm TTS 15 parches transdérmicos: 12 mayo1997/ julio 2011

Nitroderm TTS 5 parches transdérmicos: 21 julio 1987/ julio 2011

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

Abril 2015