

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

EPINITRIL 15 mg/24 h parche transdérmico.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un parche transdérmico contiene 47,04 mg de trinitrato de glicerilo/19,12 cm² que liberan 15 mg de trinitrato de glicerilo en 24 horas (0,6 mg/hora).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Parche transdérmico.

Cada parche es circular, de color amarillo claro y transparente, con el código de identificación (NR15) impreso, cubierto por sus dos caras por una lámina cuadrada de aluminio y lleva un recubrimiento protector de silicona en ambos lados.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento preventivo de la angina de pecho solo o en combinación con otra terapia antianginosa.

4.2. Posología y forma de administración

Están disponibles diferentes presentaciones de EPINITRIL.

El tratamiento normalmente se inicia con un EPINITRIL 5 mg/24 h aplicado en la piel una vez al día. EPINITRIL 5 mg/24 h libera 0,2 mg/h de trinitrato de glicerilo.

La dosis se ajustará individualmente durante el tratamiento para lograr el efecto terapéutico óptimo.

La dosis máxima diaria de EPINITRIL es de 15 mg de trinitrato de glicerilo.

EPINITRIL se administra de forma intermitente, con un intervalo diario sin nitrato, para evitar el desarrollo de tolerancia a nitrato. Este intervalo libre corresponderá para el paciente a un período sin ataques. Se establecerá el calendario de administración de antianginosos concomitantes (beta-bloqueantes o antagonistas del calcio) para ofrecer una cobertura terapéutica durante el intervalo sin nitratos.

El intervalo libre de nitratos debe durar al menos 8 horas.

El desarrollo de tolerancia al nitrato es un episodio perfectamente descrito durante el tratamiento preventivo de la angina. Una prescripción adecuada, con un intervalo libre de nitratos, garantiza la eficacia terapéutica de los nitratos.

Los pacientes que sufran angina nocturna pueden beneficiarse de un tratamiento durante la noche, con un intervalo libre de nitratos durante el día. En estos pacientes, puede que sea necesario un tratamiento antianginoso adicional durante el día.

Los pacientes con angina grave también pueden necesitar un tratamiento antianginoso complementario durante los intervalos libres de nitratos.

Información complementaria sobre poblaciones especiales

Ancianos

No se recomienda ajustar la dosis en ancianos ya que no se han realizado estudios en estos pacientes.

Insuficiencia renal y/o hepática

Puesto que no se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, no pueden darse recomendaciones posológicas.

Población pediátrica

EPINTRIL no está recomendado en niños ni adolescentes menores de 18 años.

Forma de administración

Cada parche transdérmico de EPINTRIL está metido en un sobre cerrado. La capa adhesiva está cubierta por un film protector, el cual debe de ser retirado antes de su aplicación. El parche transdérmico de EPINTRIL se adhiere fácilmente a la piel, y también permanece en su sitio mientras se baña o se practica ejercicio físico.

Se recomienda aplicar EPINTRIL parches transdérmicos en la piel del pecho o la parte superior externa del brazo, libre de enrojecimiento o irritación, y rotar los puntos de aplicación. No se deben de aplicar sucesivos parches transdérmicos en la misma zona de la piel hasta que hayan pasado varios días. Si es necesario puede rasurarse la zona adecuada. Se evitarán las zonas que formen pliegues o estén sujetas a roces durante el movimiento.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia circulatoria aguda asociada a una marcada hipotensión (shock).
- Condiciones asociadas a presión intracraneal elevada, incluyendo las causadas por traumatismo craneal.
- Insuficiencia miocárdica debida a obstrucción, como en la estenosis aórtica o mitral o en la pericarditis constrictiva.
- Uso concomitante de EPINTRIL e inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), como el sildenafil, ya que los inhibidores de la PDE5 pueden potenciar los efectos vasodilatadores de EPINTRIL causando hipotensión grave.
- Uso concomitante de EPINTRIL con riociguat, estimulador de la guanilato-ciclasa soluble.
- Hipotensión grave (presión arterial sistólica menor de 90 mmHg).
- Hipovolemia grave.
- Anemia grave.

Edema pulmonar tóxico.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

Al igual que con otros preparados de nitrato, cuando el paciente en tratamiento a largo plazo pasa a otras formas de medicación, el trinitrato de glicerilo se debe retirar gradualmente, solapándola al comienzo con el otro tratamiento.

Los parches de EPINTRIL deben retirarse antes de aplicar campos magnéticos o eléctricos sobre el cuerpo del paciente durante procedimientos como una resonancia magnética, desfibrilación cardiaca (DC) o cardioversión, o un tratamiento de diatermia.

En caso de un reciente infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca aguda, el tratamiento con EPINTRIL debe llevarse a cabo bajo estricta vigilancia médica y / o monitorización hemodinámica.

Para aquellos pacientes que desarrollen hipotensión significativa, debe considerarse retirar el parche.

EPINTRIL no es un tratamiento para los ataques agudos de angina que requieran un alivio rápido, angina inestable e infarto de miocardio. En caso de colapso o shock, el parche debe retirarse.

Se aconseja valorar la dosis gradualmente hasta lograr el efecto óptimo: si se comienza por una dosis demasiado alta, se puede producir en algunos pacientes fuerte dolor de cabeza o hipotensión. Estos efectos indeseados se presentan menos cuando se pasa de los nitratos intravenosos a las formulaciones transdérmicas.

Se puede producir una tolerancia cruzada con otros nitratos.

El uso de productos de aplicación tópica, especialmente si es prolongado, puede dar lugar a fenómenos de sensibilización, en cuyo caso el tratamiento debe de ser suspendido y adoptarse medidas terapéuticas idóneas.

En pacientes con hipotensión inducida por trinitrato de glicerilo se puede producir bradicardia paradójica y aumento de angina de pecho.

EPINITRIL debe utilizarse con mucha precaución en pacientes predispuestos al glaucoma de ángulo cerrado.

Precauciones

Hipoxemia

Se debe tener precaución en pacientes con hipoxemia arterial debido a anemia grave (incluyendo formas inducidas de deficiencia de G6PD), ya que en estos pacientes la biotransformación del trinitrato de glicerilo se reduce. Del mismo modo, se debe tener precaución en pacientes con hipoxemia y con desequilibrio en la ventilación / perfusión debido a una enfermedad pulmonar o a insuficiencia cardíaca isquémica. En pacientes con hipoventilación alveolar se produce una vasoconstricción en el pulmón para llevar la perfusión de las zonas de hipoxia alveolar a las áreas mejor ventiladas del pulmón (mecanismo de Euler-Liljestrand). Los pacientes con angina de pecho, infarto de miocardio o isquemia cerebral sufren con frecuencia alteraciones de las vías aéreas pequeñas (especialmente hipoxia alveolar). Bajo estas circunstancias, se produce una vasoconstricción en el pulmón para llevar la perfusión de las zonas de hipoxia alveolar a las regiones mejor ventiladas del pulmón. El trinitrato de glicerilo, como potente vasodilatador, podría invertir esta vasoconstricción protectora, lo que resultaría en un aumento de la perfusión de las áreas mal ventiladas, en un empeoramiento del desequilibrio ventilación / perfusión, y en una posterior disminución de la presión arterial parcial de oxígeno.

Miocardiopatía hipertrófica

El tratamiento con nitratos puede agravar la angina causada por cardiomiopatía hipertrófica

Aumento de la angina de pecho

Durante los períodos sin parches, se debe tener en cuenta la posibilidad de que se produzca un incremento de la angina de pecho. En tales casos, se recomienda el uso de terapia adicional contra la angina.

Tolerancia al trinitrato de glicerilo sublingual

Dado que se desarrolla tolerancia a los parches de trinitrato de glicerilo, el efecto del trinitrato de glicerilo sublingual sobre la tolerancia al ejercicio puede disminuir parcialmente.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones resultantes de un uso concomitante contraindicado

La administración concomitante de EPINITRIL y otros vasodilatadores (por ejemplo, inhibidores de la PDE5, tales como sildenafil) potencia el efecto hipotensor de EPINITRIL.

El uso de EPINITRIL con riociguat, estimulador de la guanilato-ciclasa soluble, está contraindicado (ver sección 4.3), ya que el uso concomitante puede causar hipotensión.

Interacciones a tener en cuenta

El tratamiento concomitante con antagonistas del calcio, inhibidores de la ECA, betabloqueantes, diuréticos, antihipertensivos, antidepresivos tricíclicos, neurolepticos y tranquilizantes mayores puede potenciar el efecto reductor de la presión sanguínea de EPINTRIL, igual que el alcohol.

La administración simultánea de EPINTRIL con dihidroergotamina puede aumentar la biodisponibilidad de la dihidroergotamina. Ello merece especial atención en pacientes con enfermedad arterial coronaria, ya que la dihidroergotamina antagoniza el efecto del trinitrato de glicerilo y ello puede conducir a una vasoconstricción coronaria.

La respuesta terapéutica de EPINTRIL puede disminuir con la toma de antiinflamatorios no esteroideos, excepto el ácido acetilsalicílico.

La administración concomitante de EPINTRIL con ácido acetilsalicílico y amifostina puede potenciar el efecto reductor sobre la presión arterial de EPINTRIL.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Al igual que cualquier medicamento, EPINTRIL no debe de ser prescrito durante el embarazo, especialmente durante los primeros 3 meses, a menos que haya razones de peso para hacerlo. Los beneficios para la madre deben de ser valorados frente al riesgo para el niño.

Lactancia

Puesto que la información sobre si la sustancia activa se excreta en la leche materna es limitada, no se puede excluir un posible riesgo en el lactante.

Debe tomarse la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir / abstenerse del tratamiento con EPINTRIL teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

No hay datos del efecto de EPINTRIL sobre la fertilidad en humanos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Especialmente al comienzo del tratamiento con EPINTRIL o durante el ajuste de la dosis, puede disminuir la capacidad de reacción o producirse raramente hipotensión ortostática y mareo (así como excepcionalmente un síncope tras sobredosificación). Los pacientes que experimentan estos efectos deben abstenerse de conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo al sistema MedDRA (SOC). Las reacciones adversas se clasifican por frecuencia dentro de cada grupo de sistemas/órganos, comenzando por la más frecuente. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se clasifican en orden decreciente de gravedad.

Clasificación por sistema/órgano	<u>Muy frecuente</u> ($\geq 1/10$)	Frecuente ($\geq 1/100$ a $\leq 1/10$)	Poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $\leq 1/100$)	<u>Raro</u> ($\geq 1/10000$ a $\leq 1/1000$)	Muy raro ($\leq 1/10000$)
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>		- Dolor de cabeza ¹			- Mareo - Síncope
<u>Trastornos cardiacos</u>				- Taquicardia ²	
<u>Trastornos vasculares</u>				-Hipotensión ortostática -Enrojecimiento de la piel ³	
<u>Trastornos gastro-intestinales</u>	- Nausea - Vómitos				
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>			- Dermatitis de contacto		
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la aplicación</u>			- Eritema en el lugar de aplicación - Prurito - Ardor - Irritación ³		
<u>Exploraciones complementarias</u>				- Aumento de frecuencia cardiaca	

1 Como con otros preparados de nitrato, EPINITRIL causa comúnmente dolores de cabeza dosis-dependientes debido a la vasodilatación cerebral. Estos a menudo remiten a los pocos días a pesar del mantenimiento de la terapia. Si los dolores de cabeza persisten durante la terapia intermitente, deben ser tratados con analgésicos suaves. Si los dolores de cabeza no remiten, se debe reducir la dosis de trinitrato de glicerilo o interrumpir el tratamiento.

2 La taquicardia refleja leve puede evitarse recurriendo en caso necesario a tratamiento combinado con un betabloqueante.

3 Después de retirar el parche, cualquier ligero enrojecimiento de la piel suele desaparecer a las pocas horas. El lugar de aplicación debe cambiarse regularmente para prevenir la irritación local.

Las siguientes reacciones adversas han derivado de la experiencia post-comercialización a través de los informes de casos espontáneos y casos de la literatura. Debido a que estas reacciones son notificadas voluntariamente en una población de tamaño desconocido, no es posible estimar su frecuencia y ésta por lo tanto se clasifica como no conocida.

- Trastornos cardíacos: palpitaciones.
- Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo: erupción cutánea 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 del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

Signos

Dosis elevadas de trinitrato de glicerilo pueden provocar hipotensión grave y taquicardia refleja, o conducir a un colapso y a un síncope. Tras una sobredosis accidental también puede producirse metahemoglobinemia.

Tratamiento

Quitando el parche se pueden eliminar rápidamente los efectos de EPINITRIL.

En caso de hipotensión o colapso, se aconseja elevar las piernas del paciente, o si fuera necesario, aplicar un vendaje compresivo en las piernas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vasodilatadores usados en cardiopatías, nitratos orgánicos; código ATC: C01DA02

El trinitrato de glicerilo, igual que otros nitratos orgánicos, es un potente dilatador de la musculatura vascular lisa. El efecto en las venas predomina sobre el de las arterias provocando una reducción de la precarga cardíaca. La resistencia vascular sistémica se ve relativamente no afectada, la frecuencia cardíaca no cambia o aumenta ligeramente y la resistencia vascular pulmonar disminuye de forma uniforme.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

El trinitrato de glicerilo se hidroliza rápidamente por las enzimas hepáticas, que son un factor principal en la biodisponibilidad. Las concentraciones máximas de trinitrato de glicerilo tras la administración sublingual se producen en 4 minutos en el hombre, con una semi-vida de 1 a 3 minutos. Los sistemas de liberación transdérmica son una vía alternativa para desviar la circulación hepática, con una absorción gradual a largo plazo que ofrece una posología preventiva. La biodisponibilidad sistémica de la trinitrato de glicerilo oscila entre el 75 y el 90 % tras la administración del parche. El fármaco y sus dos metabolitos 1,2-GDN (1,2-gliceril dinitrato) y 1,3-GDN (1,3-gliceril dinitrato) se detectan en plasma 30 a 60 minutos después de la aplicación del parche; las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se mantienen desde alrededor de 2 a 24 horas, no detectándose el fármaco en plasma en la hora siguiente a la retirada del parche. Tras la administración de un parche transdérmico EPINITRIL 15 mg/ 24 h las concentraciones plasmáticas medias de trinitrato de glicerilo, 1,2-GDN y 1,3-GDN son de alrededor de 361, 2406 y 430 pg/ml, respectivamente.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

El trinitrato de glicerilo es un nitrato orgánico usado desde hace muchos años como tratamiento clínico en una diversidad de formas farmacéuticas y está muy bien documentado en la bibliografía científica. Los estudios de tolerabilidad local realizados en conejos han mostrado la buena tolerabilidad del parche transdérmico tras aplicaciones únicas y repetidas. El parche no mostró ninguna posible sensibilización en cobayas.

Los estudios realizados en animales con los ingredientes no activos que forman la matriz adhesiva demostraron la seguridad por vía tópica de estos componentes.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

- Copolímero acrilato-vinilacetato (Durotak 387-2516)
- ftalato de hidroabietilo (Cellolyn 21 E)
- polímero butiltitanato
- lámina de polipropileno lacada

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Tres años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase inmediato:

El lado adhesivo del parche se cubre con un cuadrado de aluminio en ambos lados y un recubrimiento protector de silicona que se retira antes de usarlo; cada parche está sellado en un sobre formado por Surlyn, material termosoldable, lámina de aluminio, polietileno y papel.

Embalaje exterior:

Caja de cartón.

Cada caja de cartón contiene 15 ó 30 parches.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Rompa el sobre por la línea de puntos (no utilice tijeras para evitar dañar el parche) y saque el parche. El parche debe usarse inmediatamente después de abrir el sobre.

Sostenga el parche entre el pulgar y el dedo índice por la esquina de la etiqueta para tirar.

Quite el recubrimiento protector con la otra mano y deséchelo.

No toque el lado adhesivo del parche. Aplique el parche a la piel sosteniendo entre el pulgar y el dedo índice la parte todavía cubierta por el recubrimiento protector. Quite la parte restante del recubrimiento protector y apriete con fuerza durante unos 10 segundos sobre la superficie entera del parche. Pase un dedo por los bordes para asegurarse de que la adhesión sea adecuada.

Lávese las manos antes y después de aplicar EPINITRIL.
Después de usar el parche, dóblelo con la parte adhesiva hacia dentro y deséchelo.

Cualquier producto no usado o material de desecho se eliminará conforme a las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate, Dublín 13
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

63.678

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

Febrero 2001/Octubre 2009.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

02/ 2017

DOSIMETRÍA

No procede.

INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACIÓN DE RADIOFÁRMACOS

No procede.