

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nitroglicerina Mylan 5 mg/24h parches transdérmicos EFG
Nitroglicerina Mylan 10 mg/24h parches transdérmicos EFG
Nitroglicerina Mylan 15 mg/24h parches transdérmicos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Nitroglicerina

Cada parche transdérmico de Nitroglicerina Mylan 5mg/24h contiene 20,7 mg de nitroglicerina en 7,4 cm² de superficie, y libera 0,2 mg de nitroglicerina por hora (4,8 mg/24 h).

Cada parche transdérmico de Nitroglicerina Mylan 10mg/24h contiene 41,4 mg de nitroglicerina en 14,8 cm² de superficie, y libera 0,4 mg de nitroglicerina por hora (9,6 mg/24 h).

Cada parche transdérmico de Nitroglicerina Mylan 15mg/24h contiene 62,2 mg de nitroglicerina en 22,2 cm² de superficie, y libera 0,6 mg de nitroglicerina por hora (14,4 mg/24 h).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Parche transdérmico

Parche rectangular translúcido con bordes redondeados, marcado con "Nitroglicerina" y la velocidad de liberación.

En cada parche aparece impreso lo siguiente:

“Nitroglicerina 0,2 mg/h (5 mg/24 h)”

“Nitroglicerina 0,4 mg/h (10mg/24 h)”

“Nitroglicerina 0,6 mg/h (15mg/24 h)”

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Para la profilaxis de la angina de pecho como monoterapia o en combinación con otros fármacos antianginosos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos, incluidos los pacientes de edad avanzada:

Nitroglicerina Mylan no está indicado para el tratamiento inmediato de las crisis de angina de pecho; si éstas se presentan, se recurrirá a nitratos de acción rápida (como aerosol).

Para evitar atenuación de los efectos, en pacientes tratados con preparaciones de nitratos de liberación prolongada se recomienda un tratamiento intermitente.

La dosis inicial recomendada de Nitroglicerina Mylan es de 0,2 mg/h, lo que equivale a la aplicación cutánea de un parche de 5 mg/24 h una vez al día durante un período aproximado de 12 horas. A continuación, se retira el parche para proporcionar un intervalo sin nitratos de al menos 8 horas que puede

aumentarse hasta a 12 horas, en función de las necesidades de cada paciente (período diario sin parche de 8-12 horas).

Si esta dosis no es lo suficientemente eficaz, puede incrementarse de forma progresiva hasta 0,4 mg/h de Nitroglicerina Mylan, lo que equivale a un parche de 10 mg/24 h una vez al día y, en caso necesario, hasta un máximo de 0,6 mg/h de Nitroglicerina Mylan, que equivale a un parche de 15 mg/24 h al día.

La dosis máxima es un parche de Nitroglicerina Mylan de 0,6 mg/h en cada período de 24 horas (15mg/24 h).

El intervalo sin nitratos debe corresponder con el período de tiempo en que el paciente habitualmente no experimenta crisis, y debe estar cubierto por otro tratamiento antianginoso (betabloqueante o antagonista del calcio). Esto puede ser de especial relevancia en pacientes con angina grave.

Los médicos deben mencionar claramente en la receta las horas de aplicación y retirada del parche.

La administración continua puede ser adecuada en los casos excepcionales en que el grado de respuesta clínica de un paciente se puede evaluar de forma fiable.

Es posible que los pacientes con angina nocturna se beneficien del tratamiento durante la noche, con un intervalo sin nitratos durante el día. Este grupo de pacientes podría necesitar un tratamiento antianginoso adicional durante el día.

Pacientes pediátricos:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de nitroglicerina en niños y adolescentes, por lo que no puede recomendarse su utilización en este grupo de edad.

Forma de aplicación

Nitroglicerina Mylan se puede aplicar en cualquier zona de la piel accesible; el lugar recomendado es el tórax o la parte superior externa del brazo. Los lugares de aplicación deben ir rotándose y, en caso necesario, el vello de las zonas correspondientes se puede recortar lo máximo posible, pero no rasurar.

Nitroglicerina Mylan no debe aplicarse en la parte distal de las extremidades.

Instrucciones de uso

Nitroglicerina Mylan se aplica únicamente en zonas de piel intacta una vez extraído del sobre protector. La capa protectora transparente y despegable que protege la cara adhesiva del parche tiene una hendidura que la divide en dos tiras. Se debe sujetar el parche con la impresión hacia abajo y la hendidura hacia arriba. Hay que doblar los bordes hacia afuera para despegar la capa protectora transparente. Las mitades de la capa protectora se despegan, con cuidado de no tocar la cara adhesiva del parche, y se aplica firmemente sobre la piel. Las manos se deben lavar cuidadosamente después de cada aplicación.

Se debe advertir a los pacientes que deben desechar los parches con precaución para evitar la aplicación o el uso accidental.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a nitratos orgánicos relacionados o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Anemia notable.
- Insuficiencia circulatoria aguda asociada a marcada hipotensión (shock).
- Hipotensión grave (tensión arterial sistólica inferior a 90 mmHg).
- Hipovolemia grave.
- Situaciones asociadas a presión intracraneal elevada, p. ej., hemorragia cerebral o traumatismo craneoencefálico.
- Insuficiencia miocárdica debida a obstrucción, como en caso de estenosis aórtica o mitral, estenosis aórtica del ventrículo izquierdo, miocardiopatía hipertrófica obstructiva, taponamiento cardíaco o pericarditis constrictiva.
- Glaucoma de ángulo estrecho.

El uso concomitante de Nitroglicerina Mylan e inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) como sildenafil, tadalafilo o vardenafilo está contraindicado, ya que los inhibidores de la PDE5 pueden potenciar los efectos vasodilatadores de Nitroglicerina Mylan y causar hipotensión grave.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Nitroglicerina Mylan no está indicado para el tratamiento de las crisis agudas de angina.

Al igual que con otros medicamentos nitrados, cuando se sustituya el tratamiento de larga duración con nitratos por otro medicamento se debe retirar gradualmente la nitroglicerina, y se debe solapar con el nuevo tratamiento.

Los parches de Nitroglicerina Mylan se deben retirar antes de aplicar campos magnéticos o eléctricos sobre el cuerpo durante la realización de técnicas como IRM (Imagen por Resonancia Magnética), cardioversión o desfibrilación eléctrica, o el tratamiento de diatermia.

Se debe proceder con cautela en pacientes que padezcan hipotiroidismo, malnutrición, insuficiencia renal o hepática graves, hipotermia o antecedentes recientes de infarto de miocardio.

En casos de infarto de miocardio reciente o de insuficiencia cardíaca aguda o congestiva, el tratamiento con Nitroglicerina Mylan debe llevarse a cabo con precaución y bajo estricta vigilancia médica y/o monitorización hemodinámica.

Algunos pacientes pueden experimentar hipotensión grave, especialmente en posición erguida, incluso con pequeñas dosis de nitroglicerina. Por tanto, Nitroglicerina Mylan se debe usar con precaución en pacientes que puedan presentar una hipovolemia por tratamiento diurético y en pacientes con una tensión arterial sistólica baja. Ver también la sección 4.3.

La hipotensión inducida por nitroglicerina puede ir acompañada de un aumento de la frecuencia de angina de pecho y bradicardia paradójica.

Se debe considerar la retirada del parche como parte de la administración en pacientes que presenten hipotensión significativa.

A menudo se observa hipotensión postural grave con vértigos y mareos después del consumo de alcohol en pacientes tratados con nitroglicerina.

Hipoxemia:

Deberá tenerse precaución en pacientes con hipoxemia arterial debida a anemia grave (incluidas las formas inducidas por una deficiencia de G6PD), ya que en tales pacientes la biotransformación de la nitroglicerina está reducida. De forma similar, se tendrá precaución en pacientes con hipoxemia y con desequilibrio 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 las áreas hipóxicas alveolares a regiones mejor ventiladas del pulmón (mecanismo de Euler-Liljestrand). Pacientes con angina de pecho, infarto de miocardio o isquemia cerebral padecen frecuentemente anomalías de las vías respiratorias menor (especialmente hipoxia alveolar). En estas circunstancias, se produce una vasoconstricción pulmonar para desplazar la perfusión desde las áreas hipóxicas alveolares a regiones mejor ventiladas del pulmón. 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:

La terapia con nitratos puede empeorar una angina de pecho causada por una cardiomiopatía hipertrófica.

Aumento en la frecuencia de la angina:

Deberá considerarse la posibilidad de un aumento en la frecuencia de angina de pecho durante los períodos libres de parche. En tales casos, es aconsejable la utilización de una terapia antianginosa concomitante.

Tolerancia a la nitroglicerina sublingual:

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

Este producto debe emplearse con extrema precaución en pacientes con predisposición al glaucoma de ángulo estrecho.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones que resultan en un uso concomitante contraindicado:

La administración concomitante de Nitroglicerina Mylan con otros vasodilatadores (p.ej., inhibidores de la PDE5 como sildenafil, tadalafil o vardenafil) potencia los efectos hipotensores de Nitroglicerina Mylan.

Interacciones a tener en cuenta:

El tratamiento concomitante con antagonistas del calcio, inhibidores de la ECA, betabloqueantes, diuréticos, antihipertensores, antidepresivos tricíclicos y tranquilizantes mayores, así como el alcohol pueden potenciar el efecto hipotensor de Nitroglicerina Mylan.

La administración simultánea de Nitroglicerina Mylan con dihidroergotamina puede aumentar la biodisponibilidad de ésta. Esto 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 fármacos antiinflamatorios no esteroideos, excepto el ácido acetilsalicílico, pueden disminuir la respuesta terapéutica de Nitroglicerina Mylan.

La administración concomitante de Nitroglicerina Mylan con amifostina y ácido acetilsalicílico puede potenciar los efectos hipotensores de Nitroglicerina Mylan.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No se dispone de datos sobre el efecto de Nitroglicerina Mylan sobre la fertilidad en humanos. Los estudios en animales no indican un riesgo de efectos adversos sobre la fertilidad.

Embarazo

Los resultados de los estudios de toxicidad para la reproducción en animales no indican un riesgo de efectos adversos para el desarrollo embrionario y fetal. Se desconoce si nitroglicerina en forma transdérmica puede afectar a la capacidad reproductora o causar daño fetal en seres humanos. Por tanto, Nitroglicerina Mylan solo debe administrarse a mujeres embarazadas si los beneficios potenciales para la madre compensan claramente los posibles riesgos para el feto. Se recomienda precaución durante el primer trimestre del embarazo.

Lactancia

Se desconoce si nitroglicerina es excretada en la leche materna. Por tanto, debe tener precaución cuando se administre Nitroglicerina Mylan a mujeres en período de lactancia.

Se debe decidir si es necesario discontinuar la lactancia o interrumpir/retirar el tratamiento con Nitroglicerina Mylan, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el bebé y el beneficio del tratamiento para la madre.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Nitroglicerina Mylan sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Especialmente al inicio del tratamiento o en caso de ajustes de dosis, Nitroglicerina Mylan puede afectar a la capacidad de reacción o, en raras ocasiones, causar hipotensión ortostática y mareos (así como de forma excepcional síncope tras una sobredosis). Los pacientes que experimenten estos efectos no deben conducir ni utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas están clasificadas conforme a la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC). Dentro de cada categoría de órganos, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, indicando primero la más frecuente. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Además, las correspondientes categorías de frecuencia siguen la siguiente convención (CIOMS III): 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).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea ¹			Mareos	
Trastornos cardíacos				Taquicardia ²		Palpitaciones ⁴
Trastornos vasculares				Hipotensión ortostática Rubefacción ²		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Vómitos					
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Dermatitis de contacto			Exantema generalizado ⁴
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Eritema en el lugar de la aplicación Prurito Quemazón Irritación ³			
Exploraciones complementarias				Aumento del ritmo cardíaco		

¹ Al igual que otros medicamentos con nitratos, Nitroglicerina Mylan frecuentemente produce cefaleas dosis-dependientes debido 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 ser tratadas con analgésicos suaves. Si no responden al tratamiento, deberá reducirse la dosis de nitroglicerina o interrumpir el tratamiento.

² Puede evitarse un ligero aumento del reflejo inducido de la frecuencia cardíaca recurriendo, si fuera necesario, al tratamiento combinado con un betabloqueante.

³ Después de quitar el parche, cualquier enrojecimiento ligero de la piel normalmente desaparecerá en unas pocas horas. El lugar de aplicación deberá cambiarse regularmente para prevenir la irritación local.

⁴ Las reacciones adversas se han obtenido de la experiencia poscomercialización con Nitroglicerina Mylan mediante notificaciones de casos espontáneas y casos publicados. Debido a que estas reacciones se

notifican de forma espontánea por una población de tamaño impreciso, no es posible calcular de forma fidedigna su frecuencia y por tanto se clasifican como desconocidas.

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.

Tratamiento

El efecto del nitrato de Nitroglicerina Mylan puede eliminarse rápidamente simplemente retirando el parche o reduciendo la dosis, según la gravedad.

La exfoliación en profundidad de la capa subyacente de la piel puede reducir más rápidamente la absorción tras la retirada. Es posible que se necesite una infusión intravenosa de solución salina isotónica o líquido similar para incrementar el volumen de fluido central. La hipotensión arterial o los signos del colapso que puedan ocurrir pueden ser tratados mediante medidas generales de apoyo o de reanimación. Por ejemplo elevando las piernas del paciente o, si fuera necesario, vendándolas con vendas compresivas. La adrenalina y productos afines no son eficaces para revertir los casos de hipotensión graves asociados a la sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vasodilatadores usados en enfermedades cardíacas, código ATC: C01D A02.

La nitroglicerina (al igual que otros nitratos orgánicos) es un dilatador potente de la musculatura lisa vascular. El efecto sobre las venas es mayor en 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 aumenta 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 alteran 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 podría explicar las cefaleas que a menudo se presentan. La rápida administración de dosis elevadas de nitroglicerina reduce la presión arterial y el gasto cardíaco ocasionando palidez, debilidad, mareos y activación de los reflejos simpáticos compensatorios. Es posible que se produzca un notable efecto hipotensor, especialmente en posición erguida.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La nitroglicerina se hidroliza rápidamente por acción de las enzimas hepáticas que constituyen un factor primordial en la biodisponibilidad. La administración por vía oral de nitroglicerina es ineficaz como agente terapéutico debido al metabolismo de primer paso y, por tanto, la administración se realiza habitualmente por vía sublingual evitando así inicialmente la circulación hepática. Las concentraciones máximas de nitroglicerina tras la administración sublingual se alcanzan en 4 minutos en el hombre, con una vida media de 1 a 3 minutos. Los sistemas de administración transdérmica proporcionan 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 2 horas tras la aplicación de Nitroglicerina Mylan y se mantienen durante 24 horas. La velocidad de absorción es controlada por la piel.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La nitroglicerina mostró actividad mutagénica frente a una cepa de *Salmonella typhimurium* y carcinogenicidad en un estudio a largo plazo de administración por vía oral en ratas, con una mayor incidencia de carcinomas hepatocelulares y tumores intersticiales de los testículos. Sin embargo, la carcinogenicidad en ratas se produjo a dosis elevadas, y la nitroglicerina no fue carcinogénica en ratones. Asimismo, no fue mutagénica frente a otras cepas bacterianas ni en otras pruebas, incluidos ensayos *in vivo*. El riesgo de carcinogenicidad como consecuencia del uso terapéutico del medicamento se considera insignificante.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

El adhesivo acrílico contiene 2-etilhexilacrilato, acetato de vinilo, ácido acrílico y (tris)acetilacetato de aluminio

Lámina de poliolefina

Tinta de impresión blanca

Lámina de poliéster siliconizado

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Los parches están envasados individualmente en sobres de papel/LDPE/lámina de aluminio/película de LDPE dentro de un estuche de cartón.

Tamaños de envases: 7, 10, 15, 28, 30 y 100 parches transdérmicos

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Nitroglicerina Mylan parches transdérmicos EFG se debe utilizar según las instrucciones de la sección 4.2.

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

Mylan Pharmaceuticals, S.L.

C/ Plom, 2-4, 5ª planta

08038 – Barcelona

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Diciembre de 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2013