



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 2344

BUENOS AIRES, 24 ABR 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004735-12-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto NITRODERM TTS 5 / NITROGLICERINA, forma farmacéutica y concentración: SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO, 25 mg, autorizado por el Certificado N° 37.056.

0
Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 118 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

7



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 2344

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 19 a 63, desglosando de fojas 19 a 33, para la Especialidad Medicinal denominada NITRODERM TTS 5 / NITROGLICERINA, forma farmacéutica y concentración: SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO, 25 mg, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 37.056 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos y prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-004735-12-1

DISPOSICIÓN N° 2344

nc

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

**PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO**

Novartis

NITRODERM TTS®**NITROGLICERINA****Sistema Terapéutico Transdérmico**

Venta bajo receta

Industria Suiza

FÓRMULA

Trinitrato de 1,2,3-propanetriol (=nitroglicerina), 25 ó 50 mg en un sistema terapéutico transdérmico (TTS). La nitroglicerina es un derivado de nitrito orgánico.

FORMA FARMACÉUTICA

Sistema plano de varias capas diseñado para ceder nitroglicerina a un ritmo constante a través de una membrana tras la aplicación sobre la piel. Dicha membrana limita la liberación del fármaco en los casos de hiperpermeabilidad cutánea. La sustancia activa penetra en la piel y queda directamente biodisponible en la circulación general a concentraciones relativamente constantes durante el período recomendado de aplicación. Están disponibles los dos sistemas siguientes:

Formas farmacéuticas de Nitroderm TTS®

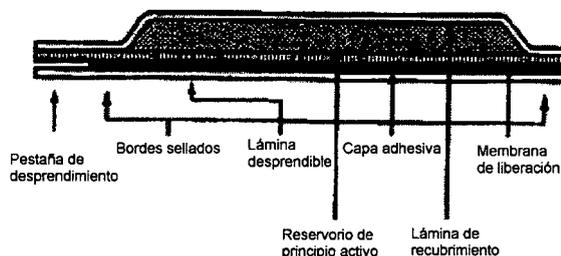
	NITRODERM TTS® 5	NITRODERM TTS® 10
Contenido de nitroglicerina	25 mg	50 mg
Superficie de cesión del medicamento	10 mc ²	20 cm ²
Rotulación (reverso)	CG DOD	CG DPD
Color de la hoja protectora		blanco mate a amarillento

El número en las designaciones TTS 5 y TTS 10 del producto indica la cantidad nominal de nitroglicerina (en mg) que el sistema libera por espacio de 24 horas.

El excedente de nitroglicerina en el depósito sirve de reserva y no es liberado durante el empleo normal. Después de 12 horas, por ejemplo, cada sistema ha liberado el 10% del contenido original de nitroglicerina. Dado que la nitroglicerina se libera de Nitroderm TTS® a velocidad constante por cm², la dosis administrada es proporcional a la superficie de liberación de principio activo. In vivo, la velocidad nominal de liberación de nitroglicerina varía entre 20 y 25 µg/cm² por hora.

El siguiente corte transversal de un parche indica la composición de Nitroderm TTS®.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



1 mm

2344

ORIGINAL



ACCIÓN TERAPÉUTICA

Vasodilatador. Código ATC C01D A02.

INDICACIONES

- Tratamiento de la angina de pecho

En régimen monoterapéutico o en combinación con otros antianginosos, como betabloqueantes y/o antagonistas del calcio.

- Tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva

A título complementario en los pacientes que no respondan adecuadamente a la terapéutica convencional con digital u otros fármacos inotrópico positivos y diuréticos.

- Prevención de la flebitis y la extravasación (sólo para Nitroderm TTS® 5)

Tratamiento profiláctico de la flebitis y la extravasación ocasionada por una canulación venosa efectuada para la administración intravenosa de fluidos y fármacos, cuando se espera que el tratamiento vaya a durar dos o más días.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Acción Farmacológica

Grupo farmacoterapéutico: Vasodilatadores utilizados en enfermedades cardíacas.

La nitroglicerina relaja el músculo liso en todo el organismo. En el sistema vascular la nitroglicerina actúa principalmente sobre las venas sistémicas y secundariamente sobre las grandes arterias coronarias.

En pequeñas dosis, la nitroglicerina es bioactivada por medio de la aldehído-deshidrogenasa mitocondrial y se convierte en nitritos y metabolitos desnitrados (1,2-dinitrato de glicerilo, 1,3-dinitrato de glicerilo) mediante la reductasa de nitratos orgánicos dependiente del glutatión. A su vez el nitrito es activado por la citocromo-oxidasa o por dismutación ácida en el espacio intermembranoso (H^+), para transformarse finalmente en óxido nítrico (NO) o en otro compuesto relacionado, que activa la guanilil-ciclase soluble e induce la vía de transducción de señales del cGMP (monofosfato cíclico de guanosina) por conducto de la proteína-cinasa dependiente de cGMP, lo cual causa relajación. El dinitrato de glicerilo, el mononitrato de glicerilo y la nitroglicerina, en dosis elevadas, son bioactivados por las enzimas del citocromo P450 en el retículo endoplásmico liso convirtiéndose directamente en NO, lo cual provoca relajación.

Novartis Argentina S.A.

Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

En la angina de pecho, un modo de acción fundamental de la nitroglicerina es el aumento de la capacidad venosa (acumulación de sangre en las venas), lo cual lleva a un retorno reducido de la sangre al corazón. Debido a este fenómeno, la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo (precarga) y por ende el volumen de llenado disminuyen, lo cual da como resultado un menor requerimiento miocárdico de oxígeno en reposo y especialmente durante el ejercicio, con una mejoría en la capacidad del ejercicio.

En la circulación arterial coronaria la nitroglicerina dilata tanto los vasos de conductancia extramural como los pequeños vasos de resistencia. Todo indica que el fármaco redistribuye el flujo sanguíneo coronario hacia el subendocardio isquémico a través de una dilatación selectiva de los grandes vasos epicárdicos. Puede asimismo dilatar las estenosis que producen los ateromas excéntricos. Además, la nitroglicerina relaja el vasoespasmo, tanto el espontáneo como el inducido por ergonovina.

La nitroglicerina ejerce un efecto dilatador dependiente de la dosis sobre el lecho vascular arteriolar, como resultado de lo cual disminuyen la resistencia vascular sistémica (poscarga) y la tensión mural sistólica del ventrículo izquierdo, llevando a una reducción en el consumo miocárdico de oxígeno.

Si bien los regímenes posológicos para la mayoría de los fármacos de uso crónico están diseñados para proporcionar concentraciones plasmáticas que sean continuamente superiores a la concentración mínima efectiva, es probable que dicha estrategia sea inapropiada para los nitratos orgánicos. Ciertos ensayos clínicos adecuadamente controlados en los que se utilizaron pruebas de tolerancia al ejercicio indicaron que la eficacia se mantenía cuando los parches se aplicaban de forma ininterrumpida, no obstante, la mayoría de dichos estudios aportaron indicios de un desarrollo de tolerancia (es decir, de una atenuación del efecto del medicamento, valorado por medio de pruebas de esfuerzo) en el transcurso del primer día. Como cabe esperar del perfil farmacológico, también se observa tolerancia cuando se administran dosis transdérmicas elevadas, superiores a 4 mg/hora.

La eficacia de los nitratos orgánicos se restaura luego de un intervalo sin nitratos. No se ha definido cuál es el intervalo mínimo sin fármaco suficiente para restaurar la respuesta. Se sabe que intervalos de 8 a 12 horas bastan para restaurar la respuesta, aunque no se han estudiado completamente intervalos más cortos. Cuando se las administra siguiendo un régimen intermitente, las dosis de Nitroderm TTS[®] que liberan 0,4-0,8 mg/h (20-40 cm²) han demostrado aumentar la capacidad del ejercicio durante 8 a 12 horas.

Los datos de ensayos clínicos controlados sugieren que el uso intermitente de nitratos puede estar asociado con una reducción en la tolerancia al ejercicio en comparación con placebo durante la última parte del intervalo libre de nitratos; se desconoce la relevancia clínica de esta observación (Ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

En la insuficiencia cardíaca crónica, la acción venodilatadora de la nitroglicerina disminuye la elevada presión de llenado del ventrículo izquierdo, manteniendo o aumentando ligeramente el gasto cardíaco. En esta indicación, los efectos beneficiosos de la nitroglicerina están limitados a la insuficiencia cardíaca severa con síntomas predominantes de congestión venosa pulmonar debida a un aumento pronunciado en la presión de llenado del ventrículo izquierdo. En los casos donde se desea una mejoría en el volumen sistólico, se recomienda el tratamiento combinado con un vasodilatador arterial, por ejemplo, con hidralazina.

Farmacocinética

Nitroderm TTS[®]

Absorción

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Luego de la aplicación única de Nitroderm TTS[®], las concentraciones plasmáticas de nitroglicerina alcanzan una meseta (plateau) dentro de las 2 horas, la cual se mantiene durante el período de aplicación recomendado. La altura de esta meseta es directamente proporcional al tamaño del área de liberación de fármaco del sistema. Se logran los mismos niveles en plasma independientemente de si el sistema es aplicado sobre la piel en la parte superior del brazo, la pelvis o el tórax. Al retirar el parche de Nitroderm TTS[®], el nivel en plasma disminuye rápidamente. Luego de la aplicación repetida de Nitroderm TTS[®] no hay acumulación del fármaco.

Nitroglicerina

Distribución

La fracción unida a proteínas plasmáticas es del 61-64% para la nitroglicerina, y del 23% y el 11% para el 1,2-dinitrato de glicerilo y el 1, 3-dinitrato de glicerilo, respectivamente.

Metabolismo

La sustancia activa es rápidamente biotransformada en mono y dinitratos de glicerilo en el hígado por una reductasa de nitrato orgánico glutatión dependiente. Además, y probablemente más importante, los estudios con eritrocitos humanos *in vitro* han demostrado que el eritrocito es además un sitio de biotransformación de la nitroglicerina mediante un proceso enzimático sulfhidrilo dependiente y de la interacción con la hemoglobina reducida. La concentración de hemoglobina reducida en los eritrocitos humanos parece desempeñar un rol importante en la actividad metabólica, por lo que se debe actuar con cautela en los pacientes anémicos. En estudios realizados con animales se ha hallado que los tejidos vasculares extrahepáticos (vena femoral, vena cava inferior, aorta) juegan también un rol importante en el metabolismo de la nitroglicerina, un hallazgo que coincide con el extenso *clearance* sistémico observado con los nitratos. Se ha observado además que *in vitro*, la biotransformación de la nitroglicerina ocurre simultáneamente con la relajación del músculo liso vascular; esta observación es consistente con la hipótesis de que la biotransformación de la nitroglicerina está involucrada en el mecanismo de la vasodilatación inducida por la nitroglicerina.

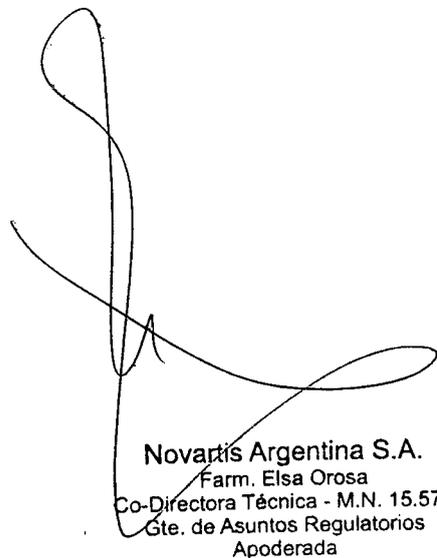
Eliminación

La nitroglicerina se elimina por vía renal en forma de los metabolitos dinitrato y mononitrato, conjugados glucurónidos y glicerol. Los valores de vida media de eliminación de la nitroglicerina, el dinitrato de 1,2-glicerilo y los mononitratos de glicerilo son de 10, 30-60 y 5-6 minutos, respectivamente.

Estudios clínicos

Nitroderm TTS[®] es un producto establecido.

Datos de seguridad preclínica



Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Mutagenicidad

Se han obtenido resultados contradictorios en los ensayos convencionales de mutagenicidad, efectuados *in vitro*. Los cultivos celulares y los estudios *in vivo* no han arrojado indicios de actividad mutágena por parte de la nitroglicerina, por lo que la utilización de dicha sustancia se considera exenta de potencial genotóxico en exposiciones relevantes para el ser humano.

Carcinogenicidad

Los estudios con administración de alimentos en roedores permiten concluir que la nitroglicerina no ejerce efectos cancerígenos relevantes cuando se administra en el rango de dosis terapéuticas del ser humano.

Toxicidad en la Reproducción

No se han llevado a cabo estudios teratogénicos con los parches transdérmicos de la nitroglicerina. Los estudios convencionales de la función reproductora en los que la nitroglicerina se administró por vía oral, intravenosa, intraperitoneal y dérmica (como ungüento) se llevaron a cabo en ratas y conejos. El fármaco no presentó potencial teratogénico en estos animales.

POSOLOGÍA /DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Reglas Generales

Nitroderm TTS® no es adecuado para el alivio inmediato de los ataques agudos de angina de pecho; si éstos se producen, se recurrirá a los preparados de nitratos de acción rápida.

Varía la respuesta individual a los preparados con nitratos, por lo que se prescribirá la dosis mínima eficaz. Se cambiará regularmente el lugar de aplicación para prevenir la irritación local.

La aparición de tolerancia o la atenuación del efecto terapéutico suele ocurrir durante la administración continua o frecuente de nitratos de efecto prolongado, inclusive Nitroderm TTS® u otros sistemas transdérmicos. Se recomienda un período exento de parches de 8-12 horas, de ordinario por la noche, cada 24 horas para superar tal tolerancia. Los ensayos clínicos han mostrado que el tratamiento intermitente es más eficaz que la administración continua en la mayoría de los pacientes. La aplicación ininterrumpida de Nitroderm TTS® puede ser apropiada para los enfermos en los que puede evaluarse confiablemente la respuesta clínica a largo plazo.

Tratamiento de la angina de pecho

El tratamiento se iniciará con un Nitroderm TTS® 5 al día. Según la respuesta clínica, la dosis diaria se puede aumentar a:

- un Nitroderm TTS® 10 (dosis normal de mantenimiento),
- un Nitroderm TTS® 10 junto con un Nitroderm TTS® 5,
- dos Nitroderm TTS® 10.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva

Se recomienda comenzar la medicación en el hospital y controlar el estado hemodinámico del paciente; la terapéutica deberá proseguirse en el hospital hasta que se haya establecido la dosis de sostén necesaria.

La dosis óptima se determinará teniendo en cuenta la respuesta clínica. La aparición de efectos secundarios y el control cuidadoso de los fenómenos de sobredosificación, como caída de la tensión arterial y taquicardia.

Prevención de la flebitis y la extravasación

(Handwritten signature)

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Elsa Orosa
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada

Se aplicará un Nitroderm TTS[®] 5 en posición distal pero cercana a la canulación intravenosa cuando se haya punzado la vena. Es aconsejable reemplazar el parche a diario. Sin embargo, en un estudio el parche se reemplazó cada 3-4 días manteniéndose la eficacia. El tratamiento con Nitroderm TTS[®] se interrumpirá cuando se dé por terminada la terapéutica intravenosa.

Poblaciones especiales

Uso en ancianos

No se dispone de información específica para el empleo en las personas de edad; sin embargo, no hay pruebas que sugieran que la dosificación deba ajustarse en pacientes de edad.

Uso en niños

No se sabe lo suficiente acerca de los efectos de Nitroderm TTS[®] en los niños, lo que significa que no se puede recomendar su empleo en este grupo de edad.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a la nitroglicerina y a nitratos orgánicos afines o a cualquier excipiente de Nitroderm TTS[®].

Insuficiencia circulatoria aguda asociada con marcada hipotensión (shock).

Afecciones que se acompañan de presión intracraneal elevada.

Insuficiencia miocárdica debida a obstrucción mecánica, como en la estenosis aórtica o mitral o en la pericarditis constrictiva.

Está contraindicado el uso concomitante de Nitroderm TTS[®] con inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE5) tales como el sildenafil, dado que los inhibidores de la PDE5 pueden potenciar los efectos vasodilatadores de Nitroderm TTS[®] y producir una grave hipotensión.

ADVERTENCIAS

Al igual que con otros nitropreparados, cuando el tratamiento prolongado se cambie por otra forma de medicación, la nitroglicerina se suspenderá gradualmente y se instituirá al mismo tiempo el otro tratamiento.

Se retirará Nitroderm TTS[®] antes de efectuar una resonancia magnética nuclear, cardioversión o desfibrilación eléctrica y de aplicar diatermia debido a que el parche tiene una capa de aluminio.

En presencia de infarto de miocardio reciente o de insuficiencia cardíaca aguda, el tratamiento con Nitroderm TTS[®] se llevará a cabo con cautela, bajo estricta vigilancia médica y/o control hemodinámico.

PRECAUCIONES

Hipoxemia

Se tendrá cuidado en los pacientes con hipoxemia arterial debida a anemia grave, ya que en tales sujetos está reducida la biotransformación de la nitroglicerina.

De modo similar, se impone cautela en los enfermos con hipoxemia y desequilibrio ventilación/perfusión a causa de una afección pulmonar o insuficiencia cardíaca isquémica. Los pacientes con angina de pecho, infarto de miocardio o isquemia cerebral suelen presentar anormalidades en las vías respiratorias menores (especialmente hipoxia alveolar). En tales circunstancias se produce una vasoconstricción pulmonar para desplazar la perfusión de las zonas de hipoxia alveolar hacia regiones mejor ventiladas de los pulmones. Por ser un vasodilatador potente, la nitroglicerina podría revocar dicha vasoconstricción protectora,



dando lugar a un incremento de la perfusión de las zonas escasamente ventiladas, a un empeoramiento del desequilibrio ventilación/perfusión y a un descenso suplementario de la presión arterial parcial de oxígeno.

Cardiomiopatía hipertrófica

La nitroglicerina puede agravar la angina causada por cardiomiopatía hipertrófica.

Aumento de la angina

Ha de tenerse en cuenta la posibilidad de que aumente la frecuencia de la angina durante los períodos sin parche. En tales casos es conveniente recurrir al mismo parche y a una terapéutica antianginosa adicional.

Tolerancia a la nitroglicerina sublingual

En cuanto aparezca tolerancia a los parches de nitroglicerina, cabe que disminuya parcialmente el efecto de la nitroglicerina sublingual sobre la tolerancia al esfuerzo.

Empleo de Nitroderm TTS® 5 en la prevención de la flebitis

El punto de infusión se examinará regularmente. Si se desarrolla una flebitis, se tratará adecuadamente.

Mujeres en edad fértil, embarazo, lactancia y fertilidad

Mujeres en edad de procrear (edad fértil)

No se dispone de datos que sugieran recomendaciones especiales para las mujeres en edad de procrear.

Embarazo

Al igual que cualquier otro medicamento, Nitroderm TTS® se empleará con precaución durante la gestación, especialmente en los 3 primeros meses.

Lactancia

Se desconoce si la sustancia activa pasa a la leche materna. Se ponderarán los beneficios para la madre frente a los riesgos para la criatura.

Fertilidad

No se dispone de datos acerca de los efectos de Nitroderm TTS® sobre la fertilidad en humanos.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinarias

A la hora de conducir o utilizar máquinas, los pacientes deben estar al tanto de que Nitroderm TTS® puede causar mareos, particularmente al principio del tratamiento.

Interacciones

Interacciones por las que no se recomienda el uso concomitante

La administración concomitante de Nitroderm TTS® con otros vasodilatadores, como el sildenafil, un inhibidor de la PDE 5, potencia el efecto hipotensivo de Nitroderm TTS®.

Interacciones que se deben tomar en consideración

El tratamiento concomitante con antagonistas del calcio, IECA, betabloqueantes, diuréticos,

antihipertensores, antidepresivos tricíclicos y los tranquilizantes más importantes puede potenciar el efecto hipotensor de Nitroderm TTS[®], al igual que las bebidas alcohólicas. La administración simultánea de Nitroderm TTS[®] y dihidroergotamina puede aumentar la biodisponibilidad de dihidroergotamina. Este punto merece una especial atención en los pacientes con enfermedad arterial coronaria, dado que la dihidroergotamina antagoniza el efecto de la nitroglicerina y puede producir una vasoconstricción coronaria. No cabe excluir la posibilidad de que la toma de ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroides disminuya quizá la respuesta terapéutica al Nitroderm TTS[®].

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, dichas reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia y en cada grupo de frecuencia, se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, se indica la categoría de frecuencia respectiva utilizando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes (>1/10); frecuentes (>1/100, <1/10); poco frecuentes (>1/1000, <1/100); raras (>1/10,000, <1/1000); muy raras (<1/10,000), incluidos los informes aislados.

Tabla 1: Reacciones adversas

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Cefalea ¹ .
Muy raras:	Mareo.
Trastornos cardíacos	
Raras:	Taquicardia ² .
Trastornos vasculares	
Raras:	Hipotensión ortostática, rubor ² .
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Náusea, vómitos.
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos	
Poco frecuentes:	Dermatitis de contacto.
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración	
Poco frecuentes:	Eritema en el sitio de aplicación, prurito, ardor, irritación ³ .
Pruebas complementarias	
Raras:	Aumento de la frecuencia cardíaca.

¹ Como otros preparados nitrados, Nitroderm TTS[®] produce usualmente cefaleas proporcionales a la dosis debido a la vasodilatación cerebral. Con frecuencia éstas revierten en pocos días, incluso en las terapias de mantenimiento. Si la cefalea persiste durante la terapia intermitente, entonces debe contrarrestarse con analgésicos suaves. Las cefaleas rebeldes son una indicación de la necesidad de reducir la dosis de nitroglicerina o de suspender el tratamiento.

² En caso necesario, el leve aumento reflejo de la frecuencia cardíaca puede evitarse mediante un tratamiento combinado con un betabloqueante.

³ Cualquier ligero enrojecimiento cutáneo desaparecerá generalmente a las pocas horas de retirar el parche. Se debe cambiar periódicamente la zona de aplicación para evitar la irritación local.

Desde la comercialización de Nitroderm TTS[®] se han notificado las siguientes reacciones adversas a través de comunicaciones espontáneas y de casos publicados en la literatura

específica. Como dichas reacciones las comunica de forma voluntaria una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que esta última se considera "desconocida". En cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

- Trastornos cardíacos: palpitaciones.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: exantema generalizado.

SOBREDOSIFICACIÓN

Signos

Las dosis altas de nitroglicerina pueden provocar hipotensión grave y taquicardia refleja o colapso y síncope. También se ha comunicado la aparición de metahemoglobinemia tras la sobredosis accidental de nitroglicerina. No obstante, la membrana de control que posee Nitroderm TTS® reduce la probabilidad de que se produzca una sobredosificación.

Tratamiento

El efecto del nitrato que contiene Nitroderm TTS® puede terminarse rápidamente retirando el (los) sistema(s).

La hipotensión o el colapso pueden contrarrestarse elevando las piernas del paciente o vendándolas, si fuera necesario.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

INSTRUCCIONES DE USO/MANIPULACIÓN

Cada Nitroderm TTS® está sellado en una bolsita separada. Dicha bolsita tiene un extremo marcado para facilitar la extracción del Nitroderm TTS® que contiene.

Tras retirar la lámina protectora blanca, el parche de Nitroderm TTS® se aplicará en una zona de la piel limpia, desprovista de vello, seca e intacta situada en el tronco o un brazo.

El parche se mantendrá en posición durante 10-20 segundos presionando con la palma de la mano.

Cada día se elegirá un punto de aplicación distinto. Se dejarán pasar varios días hasta emplear la misma zona.

INFORMACION PARA EL PACIENTE

NITRODERM TTS®

Antes de emplear este medicamento, por favor lea cuidadosamente esta importante información.

Conserve este prospecto. Puede que deba leerlo otra vez.

Si tiene alguna duda consulte con su médico o farmacéutico.

Este medicamento ha sido prescrito sólo para usted. No lo dé a nadie ni lo utilice para curar otras enfermedades.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



Si alguno de los efectos adversos le afecta gravemente, o nota algún efecto adverso no mencionado en este prospecto, por favor informe a su médico.

¿QUE ES NITRODERM TTS® Y PARA QUE SE USA?

Qué es Nitroderm TTS®

Nitroderm TTS® está disponible en dos tamaños de parche:

- Nitroderm TTS® 5, contiene 25 mg de nitroglicerina.
- Nitroderm TTS® 10, contiene 50 mg de nitroglicerina.

Nitroderm TTS® es un parche adhesivo cuyo principio activo, la nitroglicerina, pasa a través de la piel al torrente sanguíneo.

Para qué se usa Nitroderm TTS®

Nitroderm TTS® pertenece a la clase de los nitratos orgánicos, unas sustancias que dilatan los vasos sanguíneos.

Este medicamento se utiliza para prevenir o reducir la frecuencia de las crisis de angina de pecho (dolor o molestia en el pecho). Nitroderm TTS® produce una dilatación de los vasos sanguíneos y ello facilita el trabajo del corazón. También sirve para tratar otras afecciones, siempre que lo determine el médico.

Si la crisis de angina de pecho ya ha comenzado, usted debe utilizar un nitrato orgánico de acción rápida (aerosol o comprimidos sublinguales) en vez de los parches de Nitroderm TTS®.

ANTES DE USAR NITRODERM TTS®

Siga cuidadosamente las instrucciones de su médico. Las mismas pueden diferir de la información general contenida en este prospecto.

Nitroderm TTS® sólo debe emplearse después de un examen médico completo.

No use Nitroderm TTS® y comuníquese a su médico si:

- Si usted es alérgico (hipersensible) a la nitroglicerina, a cualquier excipiente de Nitroderm TTS® o a los nitratos o nitritos.
- Si usted sufre de colapso circulatorio con presión sanguínea muy baja, como en el shock.
- Presenta un aumento de la presión intracraneal (situación que su médico conocerá y le explicará)
- Si usted sufre de una enfermedad de las válvulas cardíacas o de una enfermedad inflamatoria del corazón.
- Si usted está tomando un medicamento contra la disfunción eréctil del grupo de los denominados 'inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5' (por ejemplo, sildenafil).

Si usted se encuentra en cualquiera de estas situaciones, **dígasele al médico y no utilice Nitroderm TTS®.**

Tenga especial cuidado con Nitroderm TTS®:

- Si usted padece anemia.
- Si usted padece una enfermedad pulmonar.

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Elsa Orosa
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada

- Si usted padece una enfermedad cardíaca o una afección de los vasos sanguíneos que no sea angina.
- Si ha sufrido recientemente un ataque cardíaco, accidente vascular o herida en la cabeza.

Si usted se encuentra en cualquiera de estas situaciones, **dígaselo al médico antes de utilizar Nitroderm TTS®.**

Antes de una cirugía, hospitalización, consulta en la sala de guardia o tomografía, informe a todos los médicos y enfermeras que tiene un parche de Nitroderm TTS® que contiene una capa de aluminio.

Otros medicamentos o sustancias que pueden interferir con las acciones de Nitroderm TTS®

Avise a su médico o farmacéutico si usted está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, además de Nitroderm TTS®, incluidos los de venta sin receta.

Podría ser necesario modificar la dosis y, en algunos casos, suspender el uso de alguno de esos medicamentos. Es particularmente importante que su médico sepa si usted está utilizando:

- medicamentos empleados para disminuir la presión sanguínea,
- medicamentos que dilatan los vasos sanguíneos, como otros nitratos o hidralazina,
- medicamentos empleados para tratar la depresión o trastornos del estado de ánimo,
- medicamentos empleados para tratar trastornos mentales (tranquilizantes de uso corriente),
- medicamentos empleados para tratar la migraña (dihidroergotamina),
- medicamentos para el tratamiento de la impotencia sexual (inhibidores de una enzima que se llama 'fosfodiesterasa de tipo 5', como por ejemplo, sildenafil).

Uso de Nitroderm TTS® con alimentos y bebidas

Sea prudente a la hora de consumir bebidas alcohólicas, ya que su presión arterial puede disminuir más de lo habitual.

Pacientes de edad avanzada (65 años o más)

Los pacientes de edad avanzada (65 años o más) pueden ser más sensibles a los efectos de los nitratos. Su médico le advertirá al respecto.

Niños y adolescentes

Los parches de Nitroderm TTS® no están indicados para uso pediátrico.

Embarazo y lactancia

Se tienen pocos antecedentes del uso de Nitroderm TTS® en mujeres embarazadas. Usted debe avisar al médico si está embarazada o ha pensado quedar embarazada. El médico le explicará cuáles son los posibles riesgos de utilizar Nitroderm TTS® durante el embarazo.

No se sabe si la nitroglicerina pasa a la leche materna. Usted debe avisar al médico si está dando el pecho.

Conducción de vehículos y manejo de maquinarias

Nitroderm TTS® puede hacer que se sienta aturdido, sobre todo al comienzo del tratamiento. Por lo tanto, debe tener cuidado al conducir un coche o manejar maquinaria; así como al hacer otras actividades que requieran atención.

COMO USAR NITRODERM TTS®

El médico determinará qué tipo de parche debe usted utilizar (Nitroderm TTS® 5, 10 o 15) y cuántos parches debe usted aplicarse según cuales sean sus necesidades. También le indicará el

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

momento y la frecuencia de cambio de los parches. Siga escrupulosamente las indicaciones de su médico. No sobrepase la cantidad prescrita.

Cantidad de parches que se deben utilizar

El tratamiento suele comenzar con el parche de menor tamaño (Nitroderm TTS® 5), que luego se aumenta de forma paulatina. Para la mayoría de las personas el parche de Nitroderm TTS® 10 es suficiente. No utilice más de dos parches de Nitroderm TTS® 10 al mismo tiempo. Normalmente debe emplear un parche nuevo cada día, generalmente por la mañana. Su médico puede decirle que se quite el parche por espacio de 8-12 horas cada 24 horas, generalmente por la noche (denominado período sin el parche colocado (“patch off”)). Si Ud. siente que el medicamento no le está ayudando, dígaselo a su médico.

Según cómo responda usted al tratamiento, su médico podrá indicarle una dosis mayor o menor.

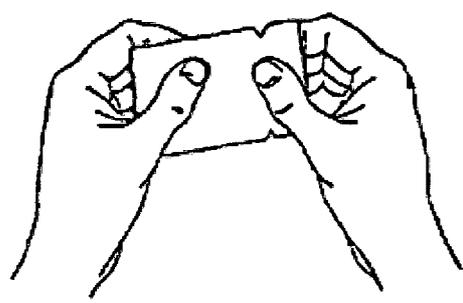
Cuándo y cómo aplicar Nitroderm TTS®

Dónde aplicar el parche

Elija cualquier área de la piel en el torso o la zona superior del brazo. La piel no debe encontrarse inflamada, agrietada o irritada. Para ayudar a que el parche se adhiera, la piel debe encontrarse limpia, sin vello, seca y sin cremas, lociones, aceites o polvos. Debe elegir cada día un área distinta de la piel. Espere varios días antes de elegir la misma área otra vez.

Apertura de la bolsita

Cada parche Nitroderm TTS® está empaquetado individualmente en una bolsita sellada. La superficie adhesiva está cubierta con una lámina protectora de plástico blanco.

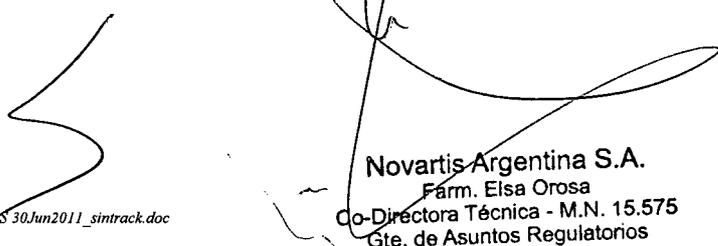


Abra la bolsita por la marca y saque el parche. Sujete el parche con cuidado de modo que la lengüeta quede hacia arriba y lámina protectora blanca se encuentre mirando hacia Ud.



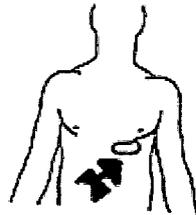
Separación de la lámina protectora

Tome firmemente la lengüeta y dóblela hacia adelante con el pulgar. Separe la lámina protectora blanca del parche comenzando por la lengüeta. No toque la superficie adhesiva del parche.



Aplicación del parche

Presione firmemente, empleando la palma de la mano, la parte adhesiva del parche en el lugar de la piel elegido (por ej.: el torso o zona superior del brazo). Manténgalo apretado durante 10-20 segundos. Asegúrese de que está bien adherido, sobre todo los bordes del parche, pero no intente asegurarse despegándolo una vez que esté adherido a la piel.



Cuándo y cómo despegar el parche

Mantenga el parche adherido a la piel el tiempo que le haya dicho su médico. Pasado este tiempo despeguelo y dóblelo por la mitad uniendo los dos lados adhesivos. No lo corte o rompa. Tire el parche viejo, asegurándose que no se encuentra al alcance de niños. Si quedan restos del adhesivo sobre la piel pueden eliminarse con alcohol. Aplique un parche nuevo en una zona distinta de la piel.

¿Importa si el parche se moja?

No. El bañarse, nadar, tomar una ducha o hacer ejercicio no afecta normalmente al parche si se ha aplicado correctamente.

¿Qué hacer en caso de que se despegue?

No suele ocurrir que el parche se despegue, pero si sucede, descártelo y aplique uno nuevo tan pronto como sea posible. El siguiente parche debe ser colocado a la hora habitual.

Si se olvida de aplicar el parche Nitroderm TTS®

Si se le olvida hacer el cambio de Nitroderm TTS® a la hora apropiada no se preocupe. Reemplácelo tan pronto como sea posible, respetando los períodos sin el parche colocado (períodos "patch off") que le hayan sido prescritos. Aplique el siguiente parche a la hora correcta.

Si usted utiliza más parches de Nitroderm TTS® de lo debido

Si ha utilizado por accidente más parches de los que el médico le ha prescrito, póngase en contacto con un médico de inmediato. Usted puede necesitar atención médica.

Efectos de suspender el tratamiento con Nitroderm TTS®

Si usted ha estado utilizando Nitroderm TTS® asiduamente durante varias semanas, **no interrumpa el tratamiento de forma brusca**. La suspensión brusca puede traer aparejada una crisis de angina de pecho. El médico le indicará cuál es la mejor forma de suspender el tratamiento.

POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS

Nitroderm TTS®, como todos los demás medicamentos, además de sus efectos beneficiosos puede causar algunos efectos indeseados. Los siguientes efectos secundarios pueden aparecer y desaparecer durante el tratamiento. Normalmente no necesitan atención médica, pero consulte a su médico en caso de que duren más de unos pocos días o sean graves.

Efectos secundarios muy frecuentes

Pueden afectar a más de 10 de cada 100 pacientes.



- Náuseas
- Vómitos

Efectos secundarios frecuentes

Pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes.

- Dolor de cabeza, que puede requerir tratamiento con un analgésico leve.

Efectos secundarios poco frecuentes

Pueden afectar como máximo a 1 de cada 100 pacientes.

- Irritación de la piel. La piel debajo del parche puede volverse ligeramente rojiza y picar. Ello se producirá en un plazo de 24 horas tras despegar el parche.
- Alergias de la piel: La piel debajo el parche puede volverse muy rojiza, hinchada y desarrollar ampollas. Si usted observa un sarpullido generalizado que cubre amplias zonas del cuerpo tal vez sea prudente llamar al médico.

Efectos secundarios raros

Pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 10000 pacientes.

- Rubor facial. Sensación de mareo al estar acostado o sentado y ponerse rápido de pie, debido a la tensión arterial baja. En esos casos, puede que le ayude levantarse despacio. Si siente mareos, siéntese o acuéstese.
- Latido acelerado del corazón.

Efectos secundarios extremadamente raros

Pueden afectar como máximo a 1 de cada 10000 pacientes.

- Mareo.

Otros efectos adversos

El número de pacientes afectados no puede ser calculado a partir de los datos disponibles.

Palpitaciones: sensación anormal del latido cardíaco. Contacte a su médico si esto le afecta de forma severa.

Avise al médico si siente que estos efectos son graves.

Si nota algún otro efecto secundario no mencionado en este prospecto, por favor, comuníquelos al médico.

INFORMACION ADICIONAL

No utilice Nitroderm TTS® después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

- Conservar por debajo de los 25°C.
- Conservar en su envase original.
- Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños, antes y después de su utilización.

Salvo precisa indicación del médico, no debe utilizarse ningún medicamento durante el embarazo

"Mantener fuera del alcance de los niños"

Es un riesgo para su salud interrumpir el tratamiento o modificar la dosis indicada por su médico sin consultarlo

PRESENTACIONES

Nitroderm TTS® 5: Envases con 10, 20 y 30 sistemas terapéuticos transdérmicos. Hospitalarios con 100 sistemas.

Nitroderm TTS® 10: Envases con 10, 20 y 30 sistemas terapéuticos transdérmicos. Hospitalarios con 100 sistemas.

Nitroderm TTS® 5: Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 37.056

Nitroderm TTS® 10: Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 37.057

®Marca Registrada

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic - Químico, Farmacéutico.

CDS 30/06/2011



Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada