1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DIAFUSOR 5 mg/24 h, parche transdérmico
DIAFUSOR 10 mg/24 h, parche transdérmico
DIAFUSOR 15 mg/24 h, parche transdérmico

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada parche transdérmico de:
DIAFUSOR 5 mg/24 h contiene 40 mg de nitroglicerina (en forma de trinitrato de glicerilo) para un parche de 10 cm^2, que libera una tasa nominal de 0,2 mg/hora.
DIAFUSOR 10 mg/24 h contiene 80 mg de nitroglicerina (en forma de trinitrato de glicerilo) para un parche de 20 cm^2, que libera una tasa nominal de 0,4 mg/hora.
DIAFUSOR 15 mg/24 h contiene 120 mg de nitroglicerina (en forma de trinitrato de glicerilo) para un parche de 30 cm^2, que libera una tasa nominal de 0,6 mg/hora.

Para la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Parche transdérmico.
Parche redondo con una cara (por unidad) formada por una película de color canela que lleva escrito el nombre de DIAFUSOR, la dosis en 24 horas (5, 10 ó 15 mg, respectivamente) y el área del parche (10, 20 ó 30 cm^2 según corresponda).

4. DATOS CLINICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

4.2. Posología y forma de administración

Adultos, incluyendo ancianos:
La dosis inicial recomendada es de un parche de DIAFUSOR 5mg/24 h (0,2 mg/h) al día. En algunos pacientes puede ser necesario aumentar o disminuir la dosis para alcanzar un óptimo efecto terapéutico. DIAFUSOR puede emplearse de manera continua o intermitente. Los pacientes bajo tratamiento continuo de 24 horas con nitratos, sin signos de tolerancia a estos fármacos pueden proseguir con este régimen siempre que se mantenga la respuesta clínica. Sin embargo, se ha observado atenuación del efecto en algunos pacientes tratados con formulaciones de liberación prolongada. En pacientes de este tipo puede ser más apropiado instaurar un tratamiento intermitente. Bajo estas circunstancias, DIAFUSOR se aplica diariamente durante un período de aproximadamente 12 h. A continuación se retira el parche para permitir un intervalo libre de nitratos de 12 horas, que puede oscilar entre 8 y 12 horas, según los pacientes.

En enfermos con angina nocturna puede ser beneficioso un tratamiento durante toda la noche con un intervalo libre de nitratos durante el día. En este grupo de pacientes puede requerirse un tratamiento antianginoso adicional durante el día.

Los pacientes con angina grave pueden requerir otros tratamientos antianginosos durante los intervalos libres de nitratos.

Para la aplicación de DIAFUSOR cualquier zona de la piel puede ser adecuada siempre que esté intacta: la zona recomendada es el tórax o la cara externa del brazo. Las zonas de aplicación deben rotarse diariamente y rasurarse, si fuese necesario. Los parches de DIAFUSOR no deberán aplicarse en la parte distal de las extremidades.

Los parches de DIAFUSOR se aplican sólo sobre la piel intacta una vez retirados de su envoltura protectora. Con las líneas marrones de la cubierta orientadas hacia la persona que los aplica, se doblan los bordes para romper la cubierta a lo largo de la línea marrón. Se separan ambas mitades de la cubierta y se aplica el parche firmemente sobre la piel. Después de cada aplicación las manos deberán lavarse cuidadosamente. Se indicará a los pacientes que tomen la precaución de retirar los parches cuidadosamente y que eviten su aplicación o empleo accidental.

Niños
No se recomienda el empleo de parches transdérmicos de DIAFUSOR en niños.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Pacientes con anemia grave.
- En caso de sufrir hipotensión grave.
- Pacientes con hipertensión endocraneal e insuficiencia miocárdica debida a obstrucción valvular o del flujo de salida del ventrículo izquierdo.
- Pacientes en tratamiento con sildenafilo para la disfunción eréctil (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

DIAFUSOR sólo se empleará bajo estricta vigilancia clínica y/o monitorización hemodinámica en pacientes con infarto agudo de miocardio o insuficiencia cardíaca congestiva. DIAFUSOR no está indicado para el tratamiento de urgencia de las crisis agudas de angina.
DIAFUSOR debe retirarse antes de proceder a la desfibrilación o cardioversión, para evitar la formación de arcos, y antes de la diatermia.

El tratamiento con nitratos puede agravar la angina provocada por la cardiomiopatía hipertrófica.

Deberá tenerse en cuenta la posibilidad de un aumento de la frecuencia de angina durante los períodos en los que el parche no está colocado. En tales casos, es aconsejable el empleo de tratamiento antianginoso concomitante.

En algunos pacientes puede ocurrir hipotensión grave, sobre todo en la posición de pie, incluso con la administración de pequeñas dosis de nitroglicerina (trinitrato de glicerilo). Así pues, DIAFUSOR habrá de emplearse con precaución en pacientes con una posible depleción de volumen como consecuencia de tratamiento con diuréticos y en aquellos con baja presión arterial sistólica (es decir, inferior a 90 mm Hg). Junto con la hipotensión inducida por nitroglicerina (trinitrato de glicerilo) puede presentarse bradicardia paradójica y aumento de la angina de pecho.

Deben extremarse las precauciones en pacientes con hipoxemia arterial por anemia grave y en pacientes con hipoxemia y un desequilibrio ventilación/perfusión por enfermedad pulmonar o insuficiencia cardíaca isquémica, en los cuales puede estar reducida la biotransformación de nitroglicerina (trinitrato de glicerilo).

Es posible observar la tolerancia cruzada con otros nitratos.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso concomitante de nitratos con otros fármacos vasodilatadores, alcohol, diuréticos, compuestos antihipertensivos, betabloqueantes, inhibidores de la ECA, calcioantagonistas o fenotiacinas, puede originar efectos hipotensores aditivos.

El sildenafilo ha demostrado potenciar los efectos hipotensores cuando se administra con fármacos dadores de óxido nítrico (como el nitrito de amilo) o con nitratos, de acuerdo con sus conocidos efectos sobre la vía óxido nítrico/guanosina-monofosfato cíclico (GMPc). Los pacientes en tratamiento con este preparado, no deben recibir simultáneamente preparados con sildenafilo (ver sección 4.3.).

4.6 Embarazo y lactancia

No se sabe si el parche transdérmico de DIAFUSOR puede afectar la capacidad reproductora o provocar daño fetal. Por esta razón, sólo debe administrarse a las embarazadas si los beneficios potenciales para la madre compensan claramente los posibles riesgos para el feto.

Se desconoce si la nitroglicerina (trinitrato de glicerilo) se excreta en la leche materna; por lo tanto, deben extremarse las precauciones cuando se administra DIAFUSOR a madres en períodos de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducción y utilizar máquinas

La influencia de DIAFUSOR sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante en pacientes con hipotensión arterial que puede producir mareos o debilidad.

4.8 Reacciones adversas

Frecuencias no conocidas. No puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Trastornos cardíacos
Taquicardia refleja.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Pueden ocurrir episodios transitorios de debilidad que posiblemente están relacionados con los cambios de la presión sanguínea.
La irritación en el lugar de administración raramente puede llegar a ser grave.

Trastornos del sistema inmunológico
Reacciones de hipersensibilidad.

Trastornos del sistema nervioso
La reacción adversa más común es la cefalea, particularmente a dosis elevadas y al inicio del tratamiento.

Trastornos vasculares
Enrojecimiento facial.
Pueden ocurrir episodios transitorios de vértigo que posiblemente están relacionados con los cambios de la presión sanguínea.
La hipotensión es rara y puede ser lo suficientemente grave como para justificar la interrupción del tratamiento.
Síncope.

4.9 Sobredosis

No es probable la aparición de síntomas por sobredosificación debido al tipo de formulación del parche transdérmico DIAFUSOR. Además, en caso de que aparecieran los síntomas, pueden ser rápidamente eliminados con la retirada del parche.

Las dosis altas de nitroglicerina (trinitrato de glicerilo) pueden producir hipotensión grave, síncope y metahemoglobinemia. También puede producirse hipertensión endocraneal acompañada de síntomas cerebrales.

El tratamiento consiste en la retirada del parche o en la reducción de la dosis en función de la gravedad. La limpieza minuciosa de la piel subyacente puede reducir la absorción más rápidamente después de quitar el parche.

La disminución de la presión arterial o los signos de shock que pudieran producirse pueden controlarse con medidas generales de apoyo o de reanimación. La adrenalina o productos similares no son eficaces para hacer revertir las crisis hipotensoras graves que se presentan como consecuencia de la sobredosificación.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vasodilatadores usados en enfermedades cardíacas, nitratos orgánicos.
Código ATC: C01DA02.

La nitroglicerina (trinitrato de glicerilo) (como otros nitratos orgánicos) es un dilatador potente de la musculatura lisa vascular. El efecto sobre las venas es mayor que el producido sobre el de 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 disminuye ligeramente y la resistencia vascular pulmonar disminuye consecuentemente.

En individuos normales o con arteriopatía coronaria (sin insuficiencia cardíaca) la nitroglicerina (trinitrato de glicerilo) disminuye ligeramente el gasto cardíaco. Las dosis que no modifican la presión arterial sistémica producen a menudo dilatación arteriolar en la cara y en el cuello lo que origina rubor. La dilatación de las arteriolas meníngeas puede explicar las cefaleas que a menudo se presentan. La administración de dosis altas de nitroglicerina (trinitrato de glicerilo) reduce la presión arterial y el flujo cardíaco ocasionando palidez, debilidad, mareos y activación de los reflejos simpáticos compensadores. A veces, puede presentarse un notable efecto hipotensor, especialmente en la bipedestación.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La nitroglicerina (trinitrato de glicerilo) se hidroliza rápidamente por acción de enzimas hepáticas que constituyen un factor primordial en la biodisponibilidad. Las concentraciones máximas de nitroglicerina (trinitrato de glicerilo) después de la administración sublingual se alcanzan en 4 minutos en el hombre, con una vida media de 1 a 3 minutos. La administración transdérmica, en un principio con preparados en pomada y más recientemente con sistemas de liberación prolongada, proporciona 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 dos horas de la aplicación del parche transdérmico DIAFUSOR de 20 cm^2 y se mantienen durante las 24 horas en las que el parche se mantiene aplicado sobre la piel. La propia piel controla la velocidad de absorción.

La nitroglicerina (trinitrato de glicerilo) se metaboliza rápidamente, particularmente por efecto de la glucotionitrato reductasa, con la formación de metabolitos de nitrato de glicerina (nitroglicerina) y nitrato inorgánico. Dos metabolitos activos, el 1,2- y el 1,3-dinitrogliceroles, productos de la hidrólisis, parecen ser menos potentes como vasodilatadores que la nitroglicerina (trinitrato de glicerilo) aunque poseen vidas medias más largas. Los dinitratos se metabolizan posteriormente a mononitratos (biológicamente inactivos respecto al sistema cardiovascular) y finalmente a glicerina y dióxido de carbono. La eliminación se produce casi completamente por vía urinaria.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Se ha empleado piel de cadáver humano para determinar la cinética de difusión in vitro (penetración cutánea) de DIAFUSOR. El estudio sugiere que el parche de nitroglicerina (trinitrato de glicerilo) actúa como reservorio de este compuesto y que la propia piel del paciente contiene el mecanismo de control de la velocidad de liberación hacia el órgano diana.

En un estudio de irritación dérmica realizado en conejos se aplicó el parche transdérmico DIAFUSOR, polímero A, polímero B, polímero C o polímero D en una zona rasurada intacta y en otra abrasionada de la piel de los animales. Estos cuatro polímeros constituyen el adhesivo polimérico acrílico de DIAFUSOR. El eritema, las escaras y el edema se evaluaron a las 24 y 72 horas después de la aplicación y se calculó la puntuación de irritación primaria para cada prueba mediante la metodología de Draize convencional.

Estudios de irritación dérmica con DIAFUSOR

Material de prueba	Puntuación de irritación primaria	Irritación potencial
DIAFUSOR	0,0	No irritante
Polímero A (poliacrilato de sodio)	0,0	No irritante
Polímero B (resina de melamina formaldehído) 100%	2,5	Ligeramente irritante
Polímero C (homopolímero butilacrilato de baja viscosidad)	0,5	Mínimamente irritante
Polímero D (homopolímero butilacrilato de baja viscosidad)	0,3	Mínimamente irritante

Intervalos de puntuación
0,0 - 0,09 : no irritante
0,1 - 0,50 : mínimamente irritante
0,51 - 1,50 : ligeramente irritante
3,01 - 5,00* : levemente irritante
5,01 - 6,50 : intensamente irritante
6,51 - 8,00 : (escala máxima) muy irritante

*5,00 o más = Irritante cutáneo primario según FHSA (CPSC)

Se observó que ninguno de estos materiales de ensayo eran irritantes cutáneos primarios. Se encontró que el propio DIAFUSOR no era irritante, mientras que los polímeros no eran irritantes o lo eran ligeramente. Estos datos permiten sugerir que DIAFUSOR posee un bajo potencial de irritación cutánea en su utilización clínica.

El potencial hipersensibilizante de DIAFUSOR y sus polímeros (A, B, C y D) fue verificado mediante métodos de bioensayo convencionales en cobayas. DIAFUSOR y los polímeros A y B se evaluaron mediante el test de Maguire modificado y los polímeros C y D por medio de la prueba de Buehler modificada. Otros grupos de animales fueron sensibilizados mediante un alergeno conocido (es decir, control positivo empleando los mismos métodos para verificar la sensibilidad del sistema de prueba).

Los resultados de estos estudios de sensibilización indican que no existen pruebas de hipersensibilidad de contacto retardada producida por DIAFUSOR o cualquiera de sus componentes del adhesivo polimérico.
Carcinogénesis y mutagénesis: no se han efectuado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de nitroglicerina (trinitrato de glicerilo) ni tampoco se ha estudiado su potencial mutagénico.

6. DATOS FARMACEUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Componentes del adhesivo: Polímero C de butilacrilato, polímero D de butilacrilato, poliacrilato de sodio (polímero A), resina de melamina/formaldehído (polímero B), agua purificada.

Transportador: Saranex de color canela
La superficie adhesiva de DIAFUSOR está cubierta por una capa de liberación de cloruro de polivinilo siliconado y encerrado en una bolsa sellada de laminado de papel/polietileno/aluminio/ ácido etilen acrílico - polietileno.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar entre 15 °C y 30 °C. No refrigerar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Los sistemas de liberación farmacológica transdérmica de DIAFUSOR se acondicionan individualmente en bolsas de laminado de papel/polietileno/aluminio/ ácido etilen acrílico - polietileno y se envasan en cajas.

Envase con 30 parches.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Los parches de DIAFUSOR se aplican sólo sobre la piel intacta una vez retirados de su envoltura protectora. Con las líneas marrones de la cubierta orientadas hacia la persona que los aplica, se doblan los bordes para romper la cubierta a lo largo de la línea marrón. Se separan ambas mitades de la cubierta y se aplica el parche firmemente sobre la piel. Después de cada aplicación las manos deberán lavarse

cuidadosamente. 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

PIERRE FABRE IBÉRICA, S.A.
C/ Ramón Trias Fargas, 7-11
08005 BARCELONA (España)
Teléfono: 93 483 30 00
Fax: 93 483 30 59

8. NÚMEROS(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

DIAFUSOR 5 mg/24 h, parche transdérmico: 57.942
DIAFUSOR 10 mg/24 h, parche transdérmico: 57.943
DIAFUSOR 15 mg/24 h, parche transdérmico: 60.274

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

RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN: DIAFUSOR 5 mg/24 h, parche transdérmico: 03/2008
RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN: DIAFUSOR 10 mg/24 h, parche transdérmico: 03/2008
RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN: DIAFUSOR 15 mg/24 h, parche transdérmico: 09/2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2011.