

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	NITROGLICERINA
Forma farmacéutica:	Tableta sublingual
Fortaleza:	0,5 mg
Presentación:	Estuche por 1 frasco de vidrio ámbar con 30 tabletas sublinguales.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	ALFARMA S.A., Ciudad de Panamá, Panamá.
Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):	CIRON DRUGS & PHARMACEUTICALS PVT., Thane, India.
Número de Registro Sanitario:	M-23-069-C01
Fecha de Inscripción:	17 de noviembre de 2023.
Composición:	
Cada tableta sublingual contiene:	
Nitroglicerina (eq. a 5,0 mg de nitroglicerina diluida 10%)	0,5 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

NITROGLICERINA es un vasodilatador nitrato indicado para el alivio de un ataque agudo o profilaxis aguda debida a enfermedad coronaria arterial.

Contraindicaciones:

Nitroglicerina tabletas está contraindicada en:

Pacientes que toman Inhibidores PDE-5, tales como clorhidrato de avanafil, sildenafil, tadalafil y vardenafil, ya que su uso concomitante puede causar hipotensión severa, síncope o isquemia miocárdica [ver Interacciones Medicamentosas 9 (9.1)].

Pacientes que toman estimuladores guanilato ciclasa soluble, tal como riociguat. Su uso concomitante puede causar hipotensión.

Pacientes con anemia severa (dosis elevadas de nitroglicerina pueden causar oxidación de la hemoglobina a metahemoglobina y puede exacerbar la anemia).

Pacientes con posible incremento de la presión intracraneal (e.j., hemorragia cerebral o lesión traumática cerebral) ya que esta puede precipitar o agravar la presión intracraneal.

Pacientes que son alérgicos a la nitroglicerina, otros nitratos o nitritos o cualquier excipiente de este producto.

Pacientes con fallo circulatorio agudo o shock.

Pacientes con incremento de la presión intraocular.

Precauciones:

Pacientes con hipotiroidismo, desnutrición, enfermedad renal o hepática grave; hipotermia y en pacientes con predisposición al glaucoma de ángulo cerrado.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Tolerancia

El uso excesivo puede llevar al desarrollo de la tolerancia. Administrar solamente la dosis más pequeña requerida para un alivio eficaz del ataque agudo de angina. Una disminución del efecto terapéutico de la nitroglicerina sublingual puede resultar del uso de nitratos acción prolongada.

Hipotensión

Puede ocurrir hipotensión severa, particularmente con postura vertical, con pequeñas dosis de nitroglicerina particularmente en pacientes con pericarditis constrictiva, estenosis aórtica o mitral, pacientes con volumen depletado o que ya son hipotensos. La hipotensión inducida por la nitroglicerina se puede acompañar por bradicardia paradójica y angina de pecho creciente. Los síntomas de la hipotensión severa (náusea, vómito, debilidad, palidez, transpiración y derrumbamiento/síncope) pueden ocurrir incluso con las dosis terapéuticas.

Cardiomiopatía Hipertrófica Obstructiva

La terapia con nitrato puede agravar la angina causada por cardiomiopatía hipertrófica.

Dolor de cabeza

Nitroglicerina produce Dolores de cabeza relacionados con la dosis, especialmente al inicio de la terapia. Estos pueden ser severos y persistir, pero generalmente disminuyen con el uso continuo.

Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la nitroglicerina en pacientes pediátricos.

Uso Geriátrico

Los estudios clínicos de las tabletas de nitroglicerina no incluyeron suficiente número de sujetos de 65 años o más para determinar si responden diferentemente de sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica divulgada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y más jóvenes. Generalmente la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, comenzando generalmente en extremo inferior del rango de dosificación, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal, o cardíaca y de enfermedad concomitante o de terapia con otros fármacos.

Para evitar una posible reacción de retirada del tratamiento la supresión de éste no debe realizarse bruscamente.

Excipientes

Este producto contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp, o mala absorción de glucosagalactosa no deben tomar este medicamento.

Efectos indeseables:

Clase de Órgano del Sistema	Reacciones Adversas
<i>Trastornos del Sistema Linfático y Sangre</i>	Metahemoglobinemia.
<i>Trastorno del Sistema Nervioso</i>	Dolor de cabeza#, vértigo, mareos, síncope, incremento en la presión intracraneal con síntomas cerebrales de confusión y fiebre moderada, parálisis, coma, convulsiones clónicas y anorexia.
<i>Trastornos Oculares</i>	Disturbio visual
<i>Trastornos Cardíacos</i>	Palpitaciones, bloqueo cardíaco, cianosis, lentitud del pulso (dicrótico e intermitente), incremento en los síntomas de angina pectoris, bradicardia paradójica.
<i>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales</i>	Disnea, respiración lenta, hiperpnea inicial.
<i>Trastornos Vasculares</i>	Enrojecimiento, hipotensión postural, colapso circulatorio, diaforesis*, hipotensión
<i>Trastornos Gastrointestinales</i>	Náusea*, vomito*, diarrea.
<i>Trastornos del Metabolismo y Nutrición</i>	Anorexia.
<i>Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo</i>	Rash por el fármaco, dermatitis exfoliativa, palidez*
<i>Trastornos del Sistema Inmune</i>	Hipersensibilidad
<i>Trastornos Generales y Complicaciones Administrativas del Sitio</i>	Debilidad*

Generalmente mejoran con el uso continuado.

* Síntomas de marcada sensibilidad a los efectos hipotensivos de los nitratos.

Posología y modo de administración:

Tratamiento de Ataques Agudos de Angina Pectoris

Administrar una tableta debajo de la lengua o en la bolsa bucal en la primera muestra de un ataque anginoso agudo. Permitir que la tableta disuelva sin tragar. Una tableta adicional se puede administrar cada 5 minutos hasta que se obtenga el alivio. No más de tres tabletas se recomiendan dentro de un período 15 minutos. Si el dolor persiste después de un total de 3 tabletas en un período de 15 minutos, o si el dolor es diferente del que típicamente ha experimentado, buscar la atención médica urgente.

Profilaxis de Angina Pectoris

NITROGLICERINA puede usarse profilácticamente 5 a 10 minutos antes de realizar actividades que pudieran precipitar un ataque agudo.

Método de Administración

Colocar la NITROGLICERINA debajo de la lengua (es decir, administrarla sublingualmente) y retenerla en la boca hasta que la tableta se disuelva o se deseche.

Para pacientes con xerostomia, un sorbo de agua pequeño antes de colocar la tableta debajo de la lengua puede ayudar a mantener la hidratación de la mucosa y ayudar a la disolución de la tableta.

Administrar la NITROGLICERINA en descanso, preferiblemente en posición sentado.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Inhibidores -PDE-5 y Estimuladores- sGC

NITROGLICERINA está contraindicada en pacientes que estén usando un inhibidor selectivo de guanosina monofosfato cíclica (cGMP)-específica fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5). Se ha observado que los inhibidores PDE-5, tales como avanafil, sildenafil, vardenafil, y tadalafil potencian el efecto hipotensivo de los nitratos orgánicos.

NITROGLICERINA está contraindicada en pacientes que están tomando guanilato ciclase soluble (sGC). Su uso concomitante puede provocar hipotensión.

La dependencia de la dosis y del tiempo de estas interacciones no se ha estudiado, y el uso dentro de algunos días de uno u otro no se recomienda. Las medidas de apoyo apropiadas para la hipotensión severa no se han estudiado, pero parece razonable tratar éstas como sobredosis de nitrato, con la elevación de las extremidades y con expansión del volumen central.

Ergotamina

La administración oral de la nitroglicerina disminuye marcadamente el metabolismo de primer paso del dihidroergotamina y subsecuentemente aumenta su biodisponibilidad oral. Se conoce que la ergotamina precipita la angina pectoris. Por lo tanto, los pacientes que reciben la nitroglicerina sublingual deben evitar la ergotamina y los fármacos relacionados o ser supervisados para síntomas de ergotismo si esto no es posible.

Aspirina

La coadministración de nitroglicerina con dosis altas de aspirina (1000 mg) resulta en un incremento en la exposición a la nitroglicerina. Los efectos vasodilatadores y hemodinámicos de la nitroglicerina pueden aumentar por la administración concomitante de la nitroglicerina y con dosis altas de aspirina.

Evitar la ingesta excesiva de alcohol.

El tratamiento concomitante con otros medicamentos como los antagonistas del calcio, betabloqueantes, diuréticos, antihipertensivos, antidepresivos tricíclicos y tranquilizantes mayores puede potenciar el efecto hipotensor de la nitroglicerina

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

Los datos publicados sobre el uso de la nitroglicerina son escasos y limitados para determinar un riesgo asociado al fármaco sobre defectos importantes al nacimiento o de aborto involuntario.

Lactancia

Nitroglicerina sublingual no se ha estudiado en mujeres lactantes. Se desconoce si la nitroglicerina se encuentra presente en la leche humana o si tiene efecto en la producción de leche.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, DETERIORO DE LA FERTILIDAD

No se han realizado estudios en animales con administración sublingual de nitroglicerina.

El potencial de carcinogenicidad de la nitroglicerina fue evaluado en ratas que recibían hasta 434 mg/kg/día de nitroglicerina en la dieta por 2 años. Las ratas desarrollaron cambios fibróticos y neoplásicos en hígado, incluyendo carcinomas, y tumores intersticiales relativos a la dosis de la célula en testículos. En la dosis alta, las incidencias de carcinomas

hepatocelulares en varones eran los 48% y en hembras eran 33%, comparado hasta el 0% en controles no tratados. Las incidencias de tumores testiculares eran 52% contra 8% en controles. La administración dietética del curso de la vida de hasta 1058 mg/kg/día de nitroglicerina no era tumorigénico en ratones.

La nitroglicerina fue mutágena en las pruebas de Ames realizadas en 2 laboratorios diferentes. Sin embargo, no había evidencia de la mutagenicidad en un análisis de dominantes letales *in vivo* con ratas masculinas tratadas con las dosis hasta cerca de 363 mg/kg/día, PO, o en los ensayos citogenéticos *ex vivo* en células de rata y de perro.

En un estudio de reproducción de 3 generaciones, las ratas recibieron la nitroglicerina dietética en las dosis hasta cerca de 434 mg/kg/día por 6 meses antes del acoplamiento de la generación F0, con el tratamiento continuando a través de las generaciones sucesivas F1 y F2. La alta dosis fue asociada a la disminución de la ingesta de pienso y la ganancia de peso corporal en ambos sexos en todos los acoplamientos. No se consideró ningún efecto específico sobre la fertilidad de la generación F0. La infertilidad observada en generaciones subsecuentes, sin embargo, fue atribuida al incremento del tejido intersticial y a la aspermatogenesis en los varones de la alta-dosis. En este estudio de 3 generaciones, no había evidencia clara de teratogenicidad.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Debido a que la nitroglicerina puede causar vértigos, los pacientes deben cerciorarse de no estar afectados antes de conducir o de usar maquinarias. Este efecto aparece ser acentuado por el alcohol.

Sobredosis:

Síntomas y Tratamiento

La sobredosificación de nitrato puede dar lugar a: hipotensión severa, dolor de cabeza con palpitación persistente, vértigo, palpitación, disturbio visual, enrojecimiento de la piel y transpiración (que puede llegar a ser frío y cianótico), náusea y vómito (posiblemente con cólico e incluso diarrea sanguinolenta), síncope (especialmente en la postura vertical), metahemoglobinemia con cianosis y anorexia, hiperpnea inicial, disnea y respiración lenta, pulso lento (dicrótico e intermitente), bloqueo cardiaco, aumento de la presión intracraneal con síntomas cerebrales de confusión y fiebre moderada, parálisis y coma seguida por convulsiones clónicas, y posiblemente muerte debido al colapso circulatorio.

Los informes de casos clínicos de metahemoglobinemia significativos son raros en las dosis convencionales de nitratos orgánicos. La formación de metahemoglobina está relacionada con la dosis y en el caso de las anomalías genéticas de la hemoglobina que favorecen la formación de la metahemoglobina, incluso las dosis convencionales de nitratos orgánicos podrían producir concentraciones dañinas de metahemoglobina.

Debido a que la hipotensión asociada a la sobredosis de la nitroglicerina es el resultado de la venodilatación y de la hipovolemia arterial, la terapia prudente en esta situación se debe dirigir hacia el aumento del volumen fluido central. No se conoce a ningún antagonista específico a los efectos vasodilatadores de la nitroglicerina. Mantener al paciente reclinado una posición de shock y confortablemente caliente. El movimiento pasivo de las extremidades puede ayudar al retorno venoso. La infusión intravenosa de salino normal o un fluido similar también puede ser necesario. Si fuera necesario administrar oxígeno y ventilación artificial. Si la metahemoglobinemia está presente, puede requerirse la administración del azul de metileno (solución 1%), 1-2 mg por kilogramo de peso corporal intravenoso, a no ser que se conozca que el paciente tiene deficiencia de G-6-PD. Si se ha tragado una cantidad excesiva de nitroglicerina puede ser necesario el lavado gástrico.

Ya que la epinefrina es ineficaz para revertir los eventos hipotensivos severos asociados con la sobredosificación, no se recomienda para la resucitación.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: C01D A02.

Grupo farmacoterapéutico: Sistema cardiovascular, Terapia cardiaca, Vasodilatadores utilizados en cardiología. Nitratos orgánicos.

La nitroglicerina forma el radical libre óxido nítrico (NO) que activa la guanilato ciclasa, dando por resultado un aumento de guanosina 3' 5' monofosfato (GMP cíclico) en el músculo liso y otros tejidos. Estos acontecimientos llevan a la defosforilización de las cadenas ligeras de la miosina, que regulan el estado contráctil en el músculo liso, y en la vasodilatación.

La acción farmacológica principal de la nitroglicerina es la relajación del músculo liso vascular. Aunque predominen los efectos venosos, la nitroglicerina produce, de forma relacionada con la dosis, la dilatación de camas arteriales y venosas. La dilatación de vasos post-capilares, incluyendo las venas grandes, promueve el flujo sanguíneo periférico y disminuye el retorno venoso al corazón, reduciendo así la presión diastólica final ventricular izquierda (pre-carga).

La nitroglicerina también produce relajación arteriolar por consiguiente, reduce la resistencia vascular periférica y la presión arterial (post-carga), y dilata arterias coronarias epicardiacas grandes; sin embargo, el grado de que este último efecto contribuya al alivio de la angina por esfuerzo no está claro.

Las dosis terapéuticas de la nitroglicerina pueden reducir la presión arterial sistólica, diastólica y media. La presión de la perfusión coronaria eficaz generalmente se mantiene, pero puede comprometerse si la presión arterial baja excesivamente, o el ritmo cardíaco creciente disminuye tiempo de llenado diastólico.

Las elevadas presiones de enclavamiento venosa central y capilar pulmonar y la resistencia sistémica vascular y pulmonar también se reducen con la terapia de la nitroglicerina. El ritmo cardíaco generalmente se aumenta levemente, probablemente debido a una respuesta compensatoria a la caída en la presión arterial. El índice cardíaco se puede aumentar, disminuir o no cambiar. Se disminuye el consumo o la demanda del oxígeno por el miocardio (según lo medido por el índice-presión del producto, el índice tensión-tiempo y índice de trabajo sistólico) y se puede alcanzar un cociente de oferta y demanda más favorable. Los pacientes con presiones de relleno ventriculares izquierdas elevadas y resistencia vascular sistémica creciente en asociación con un índice cardíaco deprimido son probables en experimentar una mejora en el índice cardíaco. En cambio, cuando las presiones de relleno y el índice cardíaco son normales, el índice cardíaco se puede reducir levemente después de la administración de la nitroglicerina.

Consistente con el alivio sintomático de la angina, la pletismografía digital indica que el inicio del efecto vasodilatador ocurre aproximadamente 1 a 3 minutos después de la administración sublingual de la nitroglicerina y alcanza un máximo a los 5 minutos post-dosis. Los efectos persisten por lo menos 25 minutos que siguen la administración de la Nitroglicerina.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción

Nitroglicerina se absorbe rápidamente después de la administración sublingual de las tabletas de nitroglicerina. Las concentraciones medias de nitroglicerina en el plasma ocurren en un tiempo medio de aproximadamente 6 a 7 minutos post-dosis (Tabla 1). Las concentraciones máximas de nitroglicerina (C_{max}) y área bajo las curvas de concentración-tiempo en el plasma (ABC) aumentan proporcionalmente a la dosis después de 0.3 a 0.6 mg de nitroglicerina tabletas. La biodisponibilidad absoluta de la nitroglicerina de las tabletas de nitroglicerina es aproximadamente 40% pero tiende a ser variable debido a factores que influyen la absorción del fármaco, tales como la hidratación sublingual y el metabolismo

de las mucosas.

Distribución

El volumen de distribución (V_A) de la nitroglicerina después de la administración intravenosa es 3.3 L/kg. A concentraciones en el plasma entre 50 y 500 ng/mL, la unión de la nitroglicerina a las proteínas del plasma es de aproximadamente 60%, mientras que de la de 1,2- y 1,3-dinitroglicerina es 60% y 30%, respectivamente.

Metabolismo

Una enzima reductasa del hígado es de importancia fundamental en el metabolismo de la nitroglicerina a los metabolitos glicerol di- y mononitrato y en última instancia al glicerol y al nitrato orgánico. Los sitios conocidos del metabolismo extrahepático incluyen los glóbulos rojos y las paredes vasculares. Además de la nitroglicerina, en el plasma se encuentran 2 metabolitos importantes, 1,2- y 1,3-dinitroglicerina. Las concentraciones medias en el plasma de 1,2- y 1,3-dinitroglicerina ocurren aproximadamente a los 15 minutos post-dosis. El período de eliminación de 1,2- y 1,3 - dinitroglicerina es de 36 y 32 minutos, respectivamente. Se ha reportado que los metabolitos 1,2- y 1,3-dinitroglicerina poseen aproximadamente el 2% y el 10%, respectivamente, de la actividad farmacológica de la nitroglicerina. Concentraciones más altas en el plasma de los metabolitos dinitro, junto con sus períodos más largos casi de diez veces de vidas medias de eliminación, pueden contribuir significativamente a la duración del efecto farmacológico. Los metabolitos del Glicerol mononitrato de la nitroglicerina son biológicamente inactivos.

Eliminación

Las concentraciones de nitroglicerina en el plasma disminuyen rápidamente, con una vida media de eliminación promedio de 2 a 3 minutos. Los valores de vida media están entre 1.5 a 7.5 minutos. El aclaramiento (13.6 L/min) excede grandemente el flujo de sangre hepático. El metabolismo es la ruta primaria de la eliminación del fármaco.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 17 de noviembre de 2023.