

RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	NITROGLICERINA
Forma farmacéutica:	Tableta sublingual
Fortaleza:	0,5 mg
Presentación:	Estuche por 1 frasco de PEAD con 20 tabletas sublinguales.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	EUROTRADE WORLD COMMERCE. S.L, La Habana, Cuba.
Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):	FLAGSHIP BIOTECH INTERNATIONAL PVT. LTD., Gujarat, India. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	M-24-024-C01
Fecha de Inscripción:	23 de mayo de 2024
Composición:	
Cada tableta sublingual contiene:	
Nitroglicerina (eq. a 5,0 mg de Nitroglicerina diluida al 10 % en Lactosa)	0,5 mg
Lactosa monohidratada	94,0 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz y la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

Se indica para el alivio agudo de un ataque o profiláctica de angina de pecho debido a enfermedad de la arteria coronaria.

Contraindicaciones:

Inhibidores de la PDE-5 y estimuladores de la sGC:

No use nitroglicerina en pacientes que estén tomando inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (IPDE-5), tales como avanafil, sildenafil, taladafil y clorhidrato de vardenafil. El uso concomitante puede provocar hipotensión severa, síncope o cardiopatía isquémica.

No use nitroglicerina 0,5 mg, tabletas sublinguales, en pacientes que estén tomando estimuladores de la guanilatociclasa soluble, tales como Reociguat, ya que el uso concomitante puede causar hipotensión.

Anemia severa:

Está contraindicada en pacientes con anemia severa (grandes dosis de nitroglicerina pueden causar oxidación de la hemoglobina a metahemoglobina y pudiera exacerbar la anemia).

Incremento de la presión intracraneal:

Puede precipitar o agravar el aumento de la presión intracraneal por lo que no puede usarse en pacientes con esta posible condición (hemorragia cerebral o traumatismo craneal).

Hipersensibilidad:

Está contraindicada en pacientes alérgicos a la nitroglicerina, a otros nitratos o nitritos, o a alguno de los excipientes.

Pacientes con incremento de la presión intraocular.

Problemas circulatorios o shock:

Está contraindicada en pacientes con esta condición.

No administrar en pacientes con intolerancia a la lactosa.

Precauciones:

Se recomienda precaución en 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:

El medicamento contiene lactosa, por lo que los pacientes con formas hereditarias raras de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa o síndrome de malabsorción de glucosagalactosa no deben usar el medicamento.

Debe usarse con precaución en pacientes con aterosclerosis cerebral severa, pacientes de edad avanzada.

Durante el período de tratamiento, no se permite el alcohol; baños en saunas, duchas de agua caliente .

El comprimido no debe masticarse, ya que una cantidad excesiva del principio activo puede entrar en la circulación sistémica a través de la membrana mucosa de la cavidad oral.

Tolerancia:

El uso excesivo puede conllevar al desarrollo de tolerancia. Sólo debe usarse la dosis más pequeña requerida para el alivio eficaz del ataque de angina agudo. Una reducción en el efecto terapéutico de la nitroglicerina sublingual puede resultar del uso de nitratos de acción prolongada.

Hipotensión:

Hipotensión severa, particularmente con la posición erecta, incluso puede ocurrir con dosis pequeñas de nitroglicerina en pacientes con pericarditis constrictiva, estenosis mitral o aórtica y en pacientes con reducción del volumen o disfunción ortostática. La hipotensión inducida por nitroglicerina puede estar acompañada por bradicardia paradójica y aumento de la angina de pecho. Los síntomas de hipotensión severa (náusea, vómitos, debilidad, palidez, transpiración y colapso/síncope) pueden ocurrir incluso con dosis terapéuticas.

Cardiomiopatía hipertrófica obstructiva:

El tratamiento con nitrato puede agravar la angina causada por la cardiomiopatía hipertrófica.

Dolores de cabeza:

Nitroglicerina produce dolores de cabeza relacionados con la dosis, especialmente al inicio del tratamiento; éste puede ser severo y persistente, pero disminuye usualmente con el uso continuado.

Pacientes con diabetes mellitus.

Efectos indeseables:

Hipotensión (Ver advertencias y precauciones).

Dolor de cabeza (Ver advertencias y precauciones).

Hipersensibilidad (Ver contraindicaciones).

Pueden desarrollarse ocasionalmente, vértigo, mareo, debilidad, palpitación y otras manifestaciones de hipotensión postural, particularmente con la posición erecta y en pacientes inmóviles.

Puede ocurrir a dosis terapéuticas sensibilidad marcada a efectos hipertensivos de nitratos (manifestado por náusea, vómito, debilidad, diaforesis, palidez y colapso). Se ha reportado Síncope debido a vasodilatación por nitrato.

Rubor, rash medicamentoso y dermatitis exfoliativa se han reportado en pacientes que reciben tratamiento con nitrato.

Posología y modo de administración:

Coloque una tableta debajo de la lengua al primer signo de un ataque anginoso agudo.

Deje disolver la tableta sin masticar.

Repítalo aproximadamente cada 5 minutos hasta que se obtenga alivio.

No utilizar más de 3 tabletas en 15 minutos. Si el dolor persiste o es diferente al experimentado típicamente, vea a su médico inmediatamente o trasládese al hospital más cercano.

Puede usarse Nitroglicerina 0,5 mg, tabletas sublinguales, profilácticamente 5 o 10 minutos antes de realizar actividades que puedan precipitar un ataque agudo.

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

Durante la administración el paciente debe descansar, preferentemente sentado.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Inhibidores de la PDE-5 y estimuladores de la sGC:

Nitroglicerina tabletas sublinguales 0,5 mg está contraindicada en pacientes que estén usando inhibidor selectivo del monofosfato de guanosina cíclico (cGMP)- específica fosfodiesterasa 5 (PDE-5), tales como avanafil, sildenafil, taladafil y clorhidrato de vardenafil. El uso concomitante puede potenciar el efecto hipotensor de los nitratos orgánicos.

Está contraindicada en pacientes que estén tomando estimuladores de guanilatociclasa (sGC), ya que el uso concomitante puede causar hipotensión.

No se han estudiado el tiempo y la dependencia con la dosis de estas interacciones y no se recomienda el uso de los demás en pocos días. No se han estudiado medidas de soporte para la hipotensión severa, pero parece razonable tratar esto como una sobredosis por nitrato con elevación de las extremidades y con expansión del volumen central.

Ergotamina:

La administración de nitroglicerina disminuye marcadamente la primera fase del metabolismo de dihidroergotamina y posteriormente incrementos de su biodisponibilidad oral. Se conoce que la ergotamina precipita la angina de pecho, por eso, los pacientes que usan la nitroglicerina sublingual deben evitar la ergotamina y medicamentos relacionados o si no fuera posible, mantener la vigilancia por síntomas de ergotismo.

Aspirina:

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

Activador tisular del plasminógeno (t-PA):

La administración concomitante de t-PA y nitroglicerina intravenosa ha mostrado reducir los niveles plasmáticos de t-PA y su efecto trombolítico.

Con el uso simultáneo con otros vasodilatadores, medicamentos antihipertensivos, inhibidores de la ECA, bloqueadores de los canales de calcio "lentos", diuréticos, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la MAO, etanol y medicamentos que contienen etanol, bloqueadores beta, procainamidas, quinidina, novocainamida, se potencia el efecto hipotensor de la nitroglicerina.

La atropina y otros medicamentos que hacen la acción M-colinagónica, pueden reducir el efecto de nitroglicerina mediante la reducción de secreción y anabolismo biológico de fármaco.

Con el uso simultáneo con heparina, es posible una disminución en el efecto anticoagulante de este último (después de suspender el medicamento, es posible una disminución significativa en la coagulación de la sangre, lo que puede requerir una disminución en la dosis de heparina).

El fenobarbital activa el metabolismo de los nitratos en el hígado.

Los alfa-agonistas, la histamina, la pituitrina, los corticosteroides, los estimulantes del sistema nervioso central, el veneno de abeja, las serpientes y los rayos solares reducen el efecto antianginoso de la nitroglicerina.

Los salicilatos aumentan el nivel de nitroglicerina en la sangre, los barbitúricos aceleran su metabolismo. Los donantes de grupos sulfhidrilos (captopril, acetilcisteína, unitiol) restablecen la sensibilidad reducida a la nitroglicerina.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo:

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. La Nitroglicerina debe administrarse a embarazadas, solo si es claramente necesario.

Lactancia:

No se conoce si la Nitroglicerina se excreta en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos son excretados en la leche materna debe tenerse precaución cuando se administra a mujeres que amamantan.

Uso pediátrico:

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

Uso Geriátrico:

Los estudios clínicos de nitroglicerina 0,5 mg, tabletas sublinguales, no incluyen la cantidad suficiente de pacientes mayores de 65 años para determinar si en ellos hay una respuesta diferente a la de los pacientes más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un anciano debe ser cuidadosa, comenzando con el rango de dosis más bajo, reflejando la mayor frecuencia de las funciones renal, hepática o cardíaca disminuida y/o enfermedades concomitantes y tratamientos con otros fármacos.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Este fármaco puede causar mareos o vértigo, afectando la capacidad de conducir u operar maquinarias. Evitar estos y otras tareas peligrosas hasta que se determine cómo le afecta la medicación.

Sobredosis:

Signos y síntomas, Metahemoglobina:

La sobredosis de nitrato puede resultar en hipotensión severa, dolor de cabeza palpitante y persistente, vértigo, palpitations, trastornos visuales, enrojecimiento y piel sudorosa (comenzando más tarde con enfriamiento y cianosis), síncope, especialmente en la posición erecta, metahemoglobina con cianosis y anorexia, hiperpnea inicial, disnea y frecuencia respiratoria lenta, pulso lento (dicrótico o intermitente), bloqueo cardíaco, aumento de la presión intracraneal con síntomas cerebrales de confusión y fiebre moderada, parálisis y coma, seguidos por convulsiones clónicas y posiblemente la muerte debida a colapso circulatorio.

Son raros los reportes de casos de metahemoglobina con clínica importante a dosis convencionales de nitratos. La formación de metahemoglobina es relacionada a la dosis y en el caso de anomalías genéticas de la hemoglobina que están a favor de la formación de metahemoglobina, incluso las dosis convencionales de nitratos orgánicos pudieran producir concentraciones dañinas de metahemoglobina.

Tratamiento:

Como la hipotensión asociada con sobredosis de nitroglicerina es el resultado de la venodilatación e hipovolemia arterial, el tratamiento prudente en esta situación debe estar dirigido al incremento del volumen central de fluido. No se conoce un antagonista específico a los efectos vasodilatadores de la nitroglicerina. Mantenga al paciente decúbito en posición de shock y confortablemente cálido. El movimiento pasivo de las extremidades puede ayudar al retorno venoso. Puede necesitarse también, infusión intravenosa de Solución Salina Normal o fluido similar.

Administre oxígeno y ventilación artificial, si es necesario.

Si está presente la metahemoglobinemia, puede requerirse la administración intravenosa de azul de metileno (solución al 1 %) a dosis de 1 a 2 mg/kg de peso, a menos que se conozca que el paciente tiene deficiencia G-6-PD.

Si se ha tragado una excesiva cantidad de nitroglicerina recientemente, puede realizarse lavado gástrico.

Como la epinefrina no es efectiva en la reversión de los eventos de hipotensión severa asociados con sobredosis, no se recomienda para la resucitación.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: C01DA02.

Grupo farmacoterapéutico: C: Sistema cardiovascular, C01: Terapia cardiaca, C01D: Vasodilatadores usados en enfermedades cardiacas, C01DA: Nitratos orgánicos.

Mecanismo de acción:

Nitroglicerina en el músculo liso se convierte enzimáticamente para formar 3 radicales de óxido nítrico (NO), que activan la guanilato ciclasa soluble, resultando en un incremento de guanosina-3'5'-monofosfato cíclico (cGMP en el músculo liso y otros tejidos. Estos eventos provocan la desfosforilación de la cadena ligera de miosina, la cual regula el estado contráctil en el músculo liso y resulta en vasodilatación.

Farmacodinámica:

La nitroglicerina, un nitrato orgánico, es un vasodilatador. Su acción farmacológica principal es la relajación de músculo vascular liso. Produce, de una manera relacionada a la dosis,

dilatación de las capas arteriales y venosas. La dilatación de los vasos post-capilares, incluyendo las venas grandes, estimula la asociación de la sangre y las disminuciones del retorno venoso al corazón, reduciendo la presión diastólica final ventricular izquierda (pre-carga).

También produce relajación de las arteriolas, reduciendo la resistencia vascular sistémica y la presión arterial (post-carga). Dilata las arterias coronarias epicárdicas; sin embargo, la extensión a la cual este último efecto contribuye al alivio de la angina exertional, no está claro.

Las dosis terapéuticas de Nitroglicerina pueden reducir la presión sistólica, diastólica y media arterial. La presión de perfusión coronaria efectiva es normalmente mantenida, pero puede estar comprometida si la tensión arterial cae excesivamente o aumenta la velocidad del corazón, disminuyendo el tiempo de llenado diastólico.

La nitroglicerina reduce la presión venosa central y pulmonar capilar, resistencia vascular pulmonar y resistencia vascular sistémica. La velocidad del corazón normalmente se incrementa ligeramente, debido a una respuesta compensatoria a la caída de la presión arterial, el índice cardíaco puede incrementarse, disminuirse o no se altera. El consumo o demanda de oxígeno del miocardio disminuye y puede alcanzarse una relación demanda-suministro más favorable.

Los pacientes con presión de llenado ventricular izquierda y resistencia vascular sistémica elevadas en asociación con un índice cardíaco deprimido, es probable que experimenten una mejoría en el índice cardíaco. En contraste, cuando las presiones de llenado y el índice cardíaco son normales, puede reducirse ligeramente el índice cardíaco después de la administración de nitroglicerina.

Consistente con el alivio sintomático de la angina, la pletismografía indica que el inicio del efecto vasodilatador ocurre aproximadamente de 1 a 3 minutos después de la administración de nitroglicerina sublingual y alcanza un máximo a los 5 minutos postdosis. Los efectos persisten por 25 minutos, como mínimo, después de la administración de Nitroglicerina 0,5 mg, tabletas sublinguales.

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

Absorción:

La Nitroglicerina es rápidamente absorbida después de la administración sublingual. Las concentraciones plasmáticas pico promedio de nitroglicerina ocurren de 6 a 7 minutos postdosis (Tabla 1). La concentración plasmática máxima de nitroglicerina (C_{máx.}) y el área bajo la curva de concentración plasmática contra tiempo (AUC) aumenta proporcionalmente con la dosis después de 0,3 a 0,6 mg de nitroglicerina sublingual.

La biodisponibilidad absoluta de nitroglicerina es aproximadamente 40 %, pero tiende a ser variable debido a factores que influyen la absorción del fármaco, tales como hidratación sublingual y metabolismo en las mucosas.

Parámetro	Valores Promedio de Nitroglicerina (SD)	
	2 x 0,3 mg Nitroglicerina tabletas sublinguales	1 x 0,6 mg Nitroglicerina tabletas sublinguales
C _{máx.} , ng/l	2,3 (1,7)	2,1 (1,5)
T _{máx.} , min	6,4 (2,5)	7,2 (3,2)

AUC (0→∞), min	14,9 (8,2)	14,9 (11,4)
t _{1/2} , min	2,8 (1,1)	2,6 (0,6)

Distribución:

El volumen de distribución (V_Area) de nitroglicerina seguido a la administración intravenosa es de 3,3 l/kg. A concentraciones plasmáticas entre 50 y 500 ng/ml, la unión de nitroglicerina a la proteína del plasma es aproximadamente de 60 %, mientras que de los metabolitos 1,2 y 1,3 dinitroglicerina es de 60 y 30 %, respectivamente.

Metabolismo:

Una enzima reductasa en el hígado es de primera importancia en el metabolismo de nitroglicerina a los metabolitos di y monohidrato glicerol y por último a glicerol y nitrato orgánico. Los sitios conocidos de metabolismo extrahepático incluyen los glóbulos rojos y paredes vasculares.

En adición a nitroglicerina, se encuentran en el plasma los dos metabolitos principales 1,2 y 1,3 dinitroglicerina. Los picos promedio de las concentraciones plasmáticas de 1,2 y 1,3 dinitroglicerina ocurren aproximadamente a los 15 minutos postdosis. La semivida 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 2 y 10 %, respectivamente, de la actividad farmacológica de la nitroglicerina. Las mayores concentraciones en el plasma de los metabolitos dinitro, sobre la marcha de sus semividas de eliminación 10 veces más largas, pueden contribuir significativamente a la duración del efecto farmacológico. Los metabolitos monohidrato glicerol de nitroglicerina son biológicamente inactivos.

Eliminación:

Las concentraciones plasmáticas de nitroglicerina disminuyen rápidamente. Rangos de valores de las semividas de eliminación desde 1,5 a 7,5 minutos. Aclaramiento (13,6 l/min) excede mucho el flujo sanguíneo hepático. El metabolismo es la principal vía de eliminación del fármaco.

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 23 de mayo de 2024.