

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	SOLINITRINA® 1 mg/mL (Nitroglicerina)
Forma farmacéutica:	Solución inyectable e infusión IV.
Fortaleza:	1 mg/mL
Presentación:	Estuche por 12 ampolletas de vidrio ámbar con 5 mL cada una.
Titular del Registro Sanitario, país:	KERN PHARMA S.L., Barcelona, España.
Fabricante, país:	INDUSTRIAS FARMACEUTICAS ALMIRALL PRODEFARMA S.L., Barcelona, España. B. BRAUN MEDICAL S.A., Jaen, España.
Número de Registro Sanitario:	038-19D2
Fecha de Inscripción:	3 de mayo de 2019
Composición:	
Cada ampolleta contiene:	
Nitroglicerina	50,00 mg
Etanol	10 mL
Plazo de validez:	60 meses.
Condiciones de almacenamiento:	No requiere condiciones especiales de almacenamiento.

Indicaciones terapéuticas:

(INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO).+

*Inyectables 1 mg/mL Tratamiento de la fase aguda del infarto de miocardio.

(INSUFICIENCIA CARDIACA):++

* Solinitrina sublingual, Trinispray, inyectables 1 mg/mL (INSUFICIENCIA VENTRICULAR IZQUIERDA) congestiva.++

(INSUFICIENCIA CORONARIA]: estenosis coronaria rebelde o resistente.

[EDEMA PULMONAR).

Cirugía cardíaca.

Contraindicaciones:

Alergia al medicamento, y en general [ALERGIA A NITRATOS].

Insuficiencia circulatoria aguda con hipotensión significativa, como shock o colapso.

[SHOCK CARDIOGENICO], salvo que se mantenga una presión final diastólica con las medidas adecuadas.

Hipotensión grave (PAS < 90 mmHg).

Anemia grave.

[MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA OBSTRUCTIVA], especialmente si se asocia a [PERICARDITIS CONSTRICTIVA CRONICA] o [ESTENOSIS VALVULAR].

[HIPERTENSION INTRACRANEAL]. La nitroglicerina produce vasodilatación cerebral aumentando la presión

Intracraneal y la presión del líquido cefalorraquídeo. Se han observado aumentos de la presión intracraneal, especialmente con la administración iv, aunque también hay casos comunicados con la administración transdérmica. Por tanto está contraindicado en pacientes con [HEMORRAGIA CEREBRAL] o [TRAUMATISMO CRANEOENCEFALICO] que cursan con hipertensión intracraneal.

Tratamiento concomitante con inhibidores de PDE5 (p.ej. sildenafil, tadalafil) ante el riesgo de hipotensión brusca. PRECAUCIONES

[INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO], [INSUFICIENCIA CARDIACA]: debe emplearse bajo una cuidadosa monitorización clínica y/o hemodinámica, en pacientes con infarto agudo de miocardio reciente o insuficiencia cardiaca congestiva aguda.

Puede producirse un aumento de los ataques anginosos durante los periodos libres de parche. Si se produce un ataque anginoso durante el periodo de interrupción, es crucial una reevaluación de la enfermedad coronaria y debe considerarse una adaptación del tratamiento (tratamiento médico o revascularización).

[HIPOTENSIONI], [HIPOVOLEMIA]: En algunos pacientes puede producirse hipotensión, particularmente en posición erguida, incluso con pequeñas dosis de nitroglicerina. Por tanto, debe emplearse con precaución en pacientes que pueden presentar volumen de depleción por terapia con diuréticos y en pacientes con presión sanguínea sistólica baja (ej. menor de 90 mm Hg).

Puede producirse bradicardia paradójica e incremento de la angina, en pacientes con hipotensión inducida por nitroglicerina.

[ANEMIA]: En pacientes con hipoxemia arterial, debida a anemia grave, y en pacientes con hipoxemia y un desequilibrio

Ventilación /perfusión, debido a enfermedad pulmonar o fallo cardiaco isquémico, debe administrarse con precaución, debido a que puede reducirse la biotransformación de nitroglicerina en estos pacientes.

[GLAUCOMA DE ANGULO CERIRADO], [GLAUCOMA]: debe emplearse con precaución extrema en pacientes

Precauciones relativas a excipientes

Este medicamento contiene etanol. Se recomienda revisar la composición para conocer la cantidad exacta de etanol por dosis.

*Cantidades inferiores a 100 mg/dosis se consideran pequeñas y no suelen ser perjudiciales, especialmente en niños.

* Cantidades superiores a 100 mg/dosis pueden resultar perjudiciales para personas con [ALCOHOLISMO CRONICO], y deberá ser tenido en cuenta igualmente en mujeres embarazadas y lactantes, niños, y en grupos de alto riesgo, como pacientes con enfermedad hepática ([INSUFICIENCIA HEPATICA], [CIRROSIS HEPATICA],[HEPATITIS]) o [EPILEPSIA].

* Cantidades superiores a 3 g/dosis podrían disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria, y podría interferir con los efectos de otros medicamentos.

Precauciones:

Para la administración sublingual correcta se introduce el comprimido en la boca, masticándolo seguidamente y situándolo en la región sublingual, con el fin de conseguir una absorción más rápida

Advertir al paciente que si lleva consigo algún comprimido, utilice un envase adecuado y los guarde en él, sin sacarlos del alvéolo en que cada uno va incluido y que evite llevar el envase cerca del cuerpo porque el calor corporal puede afectar al medicamento. El incumplimiento puede derivar en pérdida de actividad. El medicamento no mantendrá su

actividad hasta la fecha de caducidad indicada en el envase, sino que puede limitarse su duración a 3-6 meses.

Las bebidas alcohólicas aumentan los efectos hipotensores de la nitroglicerina.

El dolor de cabeza es muy frecuente al comienzo del tratamiento. A pesar de ello, no modifique la dosis sin el consentimiento de su médico.

Puede producir mareos, por lo que se debe tener mucha precaución al conducir, sobre todo al comienzo del tratamiento.

Informe a su médico o farmacéutico de los medicamentos que toma, especialmente si alguno de ellos es para la disfunción eréctil.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Efectos indeseables:

Durante la administración iv se aconseja vigilancia cuidadosa hemodinámica y clínica, evitando la hipotensión y la bradicardia.

Los nitratos orgánicos pueden presentar una disminución de sus efectos antiisquémicos (tolerancia), fundamentalmente en tratamientos crónicos con dosis elevadas.

Para evitar una posible reacción de retirada del tratamiento la supresión de éste no debe realizarse bruscamente. Se recomienda disminuir progresivamente la dosis y espaciar los intervalos de administración durante un período de 4-6 semanas

Fenómenos de sensibilización dérmica

Posología y método de administración:

Individualizar dosis en función de requerimientos del paciente, iniciando con la dosis menor posible, y aumentándola gradualmente hasta obtener respuesta deseada.

Adultos, parenteral:

* Inyectables 1 mg/ml: 2-3 mg/h, administrada en infusión intravenosa gota a gota. En un paciente estándar de 70 kg de peso, dosis oscila entre 0,3-4,0 mg/h. La duración del tratamiento oscilará desde horas hasta 3-5 días.

En casos graves, se puede administrar 1-3 mg de solución de nitroglicerina al 0, 1%, diluida al 10% mediante bolus lento, en unos 30 segundos.

Niños y adolescentes menores de 18 años: No se ha evaluado la seguridad y eficacia.

NORMAS PARA LA CORRECTA ADMINISTRACIÓN

Inyectables 1 mg/ml: En infusión intravenosa lenta, gota a gota, diluyendo previamente la solución en 250-500 ml de suero salino 0,9% o glucosado 5%. En situaciones graves, podría administrarse en bolus i.v. directo, previa dilución al 10%, y durante un período de 30 seg.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Acetilcisteína. La acetilcisteína podría potenciar los efectos vasodilatadores de la nitroglicerina y sus reacciones adversas a dosis muy elevadas (100 mg/kg).

Ácido acetilsalicílico. El ácido acetilsalicílico podría aumentar los niveles de nitroglicerina y potenciar sus efectos secundarios. Por otra parte, tras la administración prolongada de dosis pequeñas durante períodos prolongados (al menos tres meses) se ha observado un aumento de las necesidades de nitroglicerina.

Alcohol etílico. La administración conjunta de nitroglicerina con etanol podría dar lugar a una potenciación de los efectos hipotensores de la nitroglicerina. Se recomienda evitar el consumo de grandes cantidades de bebidas alcohólicas durante el tratamiento con nitroglicerina.

Alteplasa. La nitroglicerina podría reducir la actividad trombolítica de la alteplasa. Se recomienda evitar la asociación.

Apomorfina. Ambos fármacos podrían dar lugar a disminuciones significativas de la presión arterial, especialmente con dosis de apomorfina superiores a 5 mg.

Dihidroergotamina. La nitroglicerina podría incrementar la absorción intestinal de dihidroergotamina, que a su vez podría oponerse a los efectos vasodilatadores coronarios del nitrato.

Heparina. La administración conjunta de heparina con nitroglicerina podría dar lugar a una reducción de la actividad terapéutica de la heparina. Se recomienda vigilar el TPTA (tiempo parcial de tromboplastina activada) y ajustar la dosis de heparina al iniciar o suspender un tratamiento con nitroglicerina, si fuera necesario.

Inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil). La administración conjunta de un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 con un nitrato podría dar lugar a una potenciación de los efectos farmacológicos de ambos fármacos, causando una hipotensión grave que podría dar lugar a parada cardíaca. Se recomienda evitar la asociación entre nitroglicerina y fármacos para la disfunción eréctil, y esperar a administrar nitroglicerina hasta pasadas al menos 48 horas de la última dosis del inhibidor de la fosfodiesterasa.

Nifedipino. Existen datos contradictorios que apuntan a una potenciación de los efectos hipotensores de ambos fármacos, si bien en un estudio se observó una reducción de la eficacia de nitroglicerina que obligó a un incremento de su dosis.

Uso en Embarazo y lactancia:

EMBARAZO

Categoría C de la FDA. La nitroglicerina difunde rápidamente a través de la placenta, siendo rápidamente metabolizada. No hay estudios adecuados y bien controlados en humanos. No obstante se ha utilizado para el control de la hipertensión severa durante la cesárea y para el tratamiento de angina de pecho durante el embarazo sin que se haya observado hipotensión u otros efectos en el feto o recién nacido. No obstante, el uso de este medicamento sólo se acepta en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras.

LACTANCIA

Se desconoce si este medicamento es excretado en cantidades significativas con la leche materna y si ello pudiese afectar al recién nacido. Uso precautorio.

NIÑOS

La seguridad y eficacia en menores de 18 años no ha sido establecida. Uso no recomendado.

ANCIANOS

Los pacientes geriátricos suelen ser más sensibles a los efectos hipotensores. En ancianos con insuficiencia renal y/o hepática, la dosis y la frecuencia de la administración deben ser modificadas según el grado de incapacidad funcional.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Se recomienda extremar las precauciones en la conducción y manipulación de maquinaria, debido al riesgo de mareos, especialmente al inicio de la terapia.

Sobredosis:

Los efectos adversos de este medicamento son, en general, frecuentes aunque leves y transitorios. El perfil toxicológico de este fármaco es similar al del resto de venodilatadores. El 40% de los pacientes experimenta algún tipo de efecto adverso, aunque solo el 10% del total son afectados con cierta intensidad o experimentan discapacidad para sus actividades cotidianas. Los efectos adversos más característicos son.

Muy frecuentemente (>25%): [CEFALEA] pulsátil que pueden ser graves y persistentes. La cefalea es la reacción adversa más frecuente particularmente a dosis altas y al comienzo del tratamiento.

Frecuentemente (10-25%): Episodios transitorios de [MAREO] y sensación de embotamiento que posiblemente guarden relación con cambios en la presión arterial. También [HIPOTENSION] potenciada por el alcohol u otros vasodilatadores, y a veces con bradicardia paradójica y angina de pecho aumentada.

Ocasionalmente (1-9%): [SOFOCOS], [PALPITACIONES], hipertensión de rebote, [NAUSEAS], [VOMITOS], [DOLOR ABDOMINAL], [DERMATITIS EXFOLIATIVA], [ERUPCIONES EXANTEMATICAS] y [TAQUICARDIA] refleja.

Raramente (<1%): la aplicación tópica puede causar reacciones alérgicas dérmicas, [ERITEMA], [PRURITO] y reacciones anafilácticas caracterizadas por edema conjuntiva! o de la mucosa oral. Dosis altas por vía iv pueden inducir resistencia a la heparina.

Excepcionalmente (<1%): (METAHEMOGLOBINEMIA] y [ANEMIA HEMOLITICA] después

de tratamientos prolongados con dosis altas.

INCOMPATIBILIDADES

La nitroglicerina es absorbida por el cloruro de polivinilo (hasta 40-80% de la dosis), por lo que debe evitarse su empleo en la medida de lo posible. El polietileno parece no presentar esta capacidad absorbente. Teniendo en cuenta que la mayoría de los equipos de infusión contienen PVC, parte de la nitroglicerina será absorbida, en un porcentaje variable. Se recomienda ajustar la dosis en función de la respuesta clínica y no de la cantidad a administrar.

Propiedades farmacodinámicas:

ATC: C01DA02, Nitratos orgánicos

(VASODILATADOR PERIFÉRICO]. (ANTIANGINOSO). La nitroglicerina es un nitrato orgánico que al ser captado por las células de la musculatura lisa vascular, se transforma a nitritos inorgánicos, y éstos a óxido nítrico (NO). El NO aumenta la producción de GMPc, que va a dar lugar a relajación de la fibra lisa vascular, y por tanto a vasodilatación.

A dosis terapéuticas, la vasodilatación se produce sobre todo en el territorio venoso. La nitroglicerina disminuye la presión diastólica ventricular izquierda y derecha en porcentaje mayor que la disminución de la presión arterial sistémica. Las resistencias vasculares sistémicas generalmente no se alteran, la frecuencia cardíaca no cambia o aumenta ligeramente y las resistencias vasculares pulmonares siempre se reducen. Por tanto, la nitroglicerina disminuye la precarga y la postcarga, así como el trabajo del corazón.

A dosis elevadas va a dar lugar a vasodilatación general de venas y arterias, reduciendo la presión arterial sistólica y diastólica, así como el gasto cardíaco.

En pacientes con angina de pecho, va a disminuir la isquemia miocárdica al aumentar el aporte de oxígeno por la vasodilatación coronaria, y al reducir la demanda del mismo al disminuir el trabajo cardíaco. Además va a producir una redistribución de la sangre en la masa muscular cardíaca, favoreciendo la vasodilatación de vasos epicárdicos y arterias colaterales, y aumentando el riego del subendocardio, región del miocardio que tiene mayor riesgo de necrosis tras isquemia coronaria por su menor riego sanguíneo. Sin embargo no aumenta el flujo coronario en isquemia asociada a aterosclerosis.

En caso de insuficiencia cardíaca, la vasodilatación venosa favorece la acumulación de sangre en el territorio venoso.

Esto disminuye el retorno venoso, la presión venosa central, la presión de la aurícula derecha, la precarga del ventrículo izquierdo, la presión y el volumen telediastólico ventricular y el gasto cardíaco. Todos estos efectos dan lugar a una mejora de los síntomas del edema agudo de pulmón que aparece en estos pacientes, y disminuyen el volumen y tensión de la pared ventricular, lo que reduce la demanda de oxígeno del miocardio.

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

Vía transdérmica, sublingual, intravenosa:

Absorción:

*Parches. Los parches de nitroglicerina liberan el fármaco a través de una membrana de permeabilidad controlada, a una velocidad constante. La cantidad absorbida depende de la cantidad de nitroglicerina del parche, de la superficie de difusión y de las propiedades físico-químicas del propio parche. La biodisponibilidad de la nitroglicerina por vía tópica se estima en un 70%, aunque pueden existir diferencias en función del propio parche (algunos podrían presentar biodisponibilidades cercanas al 90%). Los niveles plasmáticos en equilibrio se alcanzan al cabo de unas 2 horas.

*Sublingual. La nitroglicerina es un fármaco muy liposoluble, que se absorbe bien y rápidamente tras su administración sublingual. Sin embargo, su biodisponibilidad no es muy alta ya que sufre un intenso efecto de primer paso hepático (20% por vía oral), aunque por vía sublingual parte de la dosis no accede directamente al hígado, y la biodisponibilidad aumenta al 30-50%. La C_{max} se alcanza a los 4 minutos. Los efectos vasodilatadores aparecen al cabo de 2-5 minutos, y se prolongan por 10-30 minutos.

Distribución: La nitroglicerina se distribuye ampliamente por todo el organismo, presentando un Vd de unos 200 l. Su unión a proteínas plasmáticas es moderada (60%), mientras que sus metabolitos 1,3-dinitrato de glicerilo y 1,2-dinitrato de glicerilo lo hacen en un 60% y 30% respectivamente.

Metabolismo: La nitroglicerina se metaboliza en el organismo a través de sucesivas reacciones de hidrólisis reductora con pérdida de nitrato, catalizadas por la enzima glutation-nitrito orgánico-reductasa, y con gasto de 2 moléculas de glutation reductaza. En primer lugar se transforma en 1,3-dinitrato de glicerilo y 1,2-dinitrato de glicerilo, que presentan una actividad mucho menor que la de la nitroglicerina (unas 10-14 veces menos). A su vez, estos metabolitos se transforman en mononitrato de glicerilo (inactivo), que se degrada finalmente en glicerol y CO₂.

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

El disolvente es volátil y debe tomarse precauciones para evitar la formación del concentrado de nitroglicerina.

No dejar ampollas abiertas no utilizadas.

El contenido debe vaciarse con abundante agua corriente.

En caso de rotura de las ampollas o vertido accidental del contenido, limpiar inmediatamente con un paño humedecido en una solución ligeramente alcalina.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 3 de mayo de 2019.