

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SOLINITRINA 1 mg/ml solución inyectable
SOLINITRINA FUERTE 5 mg/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Solinitrina 1 mg/ml solución inyectable:

Composición por ampolla de 5 ml:

Nitroglicerina: 5 mg

Excipientes: Etanol 5 ml

Solinitrina Fuerte 5 mg/ml solución inyectable:

Composición por ampolla de 10 ml:

Nitroglicerina: 50 mg

Excipientes: Etanol 10 ml

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión intravenosa, previa dilución.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Solinitrina 1 mg/ml solución inyectable:

- Infarto de miocardio en su fase aguda.
- Estenocardia rebelde o resistente.
- Insuficiencia ventricular izquierda congestiva.
- Edema pulmonar.
- Cirugía cardíaca.

Solinitrina Fuerte 5 mg/ml solución inyectable:

- Control rápido de la hipertensión durante los procedimientos quirúrgicos, especialmente en cirugía cardiovascular.
- Mantenimiento de la hipotensión controlada en intervenciones quirúrgicas.
- Insuficiencia cardíaca congestiva asociada a infarto de miocardio agudo.
- Tratamiento de la angina de pecho en pacientes que no han respondido a la terapia convencional.

4.2 Posología y forma de administración

Solinitrina 1 mg/ml solución inyectable:

La dosis media es de 2 a 3 mg de nitroglicerina por hora, administrada por vía intravenosa gota a gota, **previa dilución en suero.**

La duración de la administración puede oscilar entre unas horas o unos días (3 a 5 días). La administración continuada representaría una dosis diaria del orden de 70 mg.

La dosis mínima sería de 0,3 mg/hora y la máxima de 4,0 mg/hora, en sujetos de unos 70 kg de peso.

En casos de extremada urgencia puede inyectarse, directamente a la vena previa dilución al 10% (o sea a la dilución del 0,1), de 1 a 3 mg de nitroglicerina en un período de 30 segundos.

El modo habitual de administración será diluir una ampolla de 5 ml de solución de nitroglicerina al 1, en 250 a 500 ml de suero, salino o glucosado, que contendrán respectivamente 2 mg o 1 mg de nitroglicerina por cada 100 ml de suero a administrar.

(Ver apartado 6.2. “Incompatibilidades” y 6.6. “Instrucciones de uso y manipulación”).

Solinitrina Fuerte 5 mg/ml solución inyectable:

Este preparado no debe inyectarse nunca directamente.

Debe diluirse previamente en soluciones de glucosa (dextrosa) al 5% o solución salina fisiológica (cloruro sódico al 0,9%).

Se recomienda preparar una solución de 400 mcg/ml o menos, dependiendo de la dosis prevista. La disolución de una ampolla de 50 mg en 100 ml da una concentración de 500 mcg/ml.

La dosis usual para adultos es de 10-200 mcg/min. Se recomienda que se inicie la infusión al nivel bajo y se aumente progresivamente hasta lograr el efecto deseado. En algunas intervenciones quirúrgicas pueden ser necesarias dosis de 400 mcg/min o incluso superiores. Durante la administración debe procederse a evaluación clínica y medidas frecuentes de la presión arterial. Cuando sea posible, se deben usar medidas de presión de cuña arteropulmonar o de rendimiento cardíaco para ajustar la dosis a las necesidades del paciente.

Si es posible también, utilizar una bomba de infusión u otro dispositivo microdosificador adecuado (de plástico rígido; ver apartados 6.2. “Incompatibilidades” y 6.6. “Instrucciones de uso y manipulación”) para asegurar la dosificación correcta.

A título indicativo se sugieren las pautas de dosificación siguiente:

Cirugía:

- Para el control de episodios hipertensivos se recomiendan dosis de 25 mcg/min incrementándose a razón de 25 mcg/min a intervalos de cinco minutos hasta conseguir la presión sanguínea deseada. Aunque la mayoría de los pacientes responden a dosis de 10-200 mcg/min, en algunas intervenciones quirúrgicas han sido necesarias dosis superiores a 400 mcg/min. En el tratamiento de la isquemia miocárdica previa a intervención quirúrgica, la dosis recomendada es de 15-20 mcg/min, incrementándose a razón de 10-15 mcg/min hasta conseguir la respuesta deseada.
- Insuficiencia cardíaca congestiva asociada a infarto de miocardio: la dosis inicial recomendada es de 20-25 mcg/min, la cual puede ser reducida a 10 mcg/min o aumentada a razón de 20-25 mcg/min a intervalos de 15 a 30 minutos hasta lograr el efecto deseado.
- Angina inestable: la dosis inicial recomendada es de 10 mcg/min, incrementándose a razón de 5-10 mcg/min a intervalos de 30 minutos aproximadamente.

4.3 Contraindicaciones

No se debe administrar el producto en los siguientes casos:

- Pacientes con anemia grave, hemorragia cerebral o traumatismos craneoencefálicos que cursan con hipertensión intracraneal.
- Pacientes con hipovolemia no corregida o hipotensión severa.
- Pacientes con incremento de la presión intraocular.
- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a nitroderivados o al etanol.
- Pacientes diagnosticados de miocardiopatía obstructiva, especialmente si se asocia a estenosis aórtica o mitral o a pericarditis constrictiva.
- Pacientes en tratamiento con sildenafil u otros fármacos de acción similar para la disfunción eréctil (ver apartado 4.5 “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

- En pacientes hipoxémicos, por ejemplo, con insuficiencia cardíaca isquémica o isquemia cerebral severa, la disminución del aporte de oxígeno podría disminuir el efecto antianginoso de nitroglicerina.
- En el shock hipotónico deberá administrarse simultáneamente fármacos tónico-cardíacos.

- La presencia de etanol como excipiente puede ser factor de riesgo en pacientes con enfermedad hepática, alcoholismo, epilepsia, en mujeres embarazadas y niños.
- Se recomienda precaución en pacientes con hipotiroidismo, desnutrición, enfermedad renal o hepática grave, hipotermia y en pacientes con predisposición al glaucoma de ángulo cerrado.
- La administración de nitroglicerina debe realizarse con precaución en pacientes con un infarto agudo de miocardio reciente o insuficiencia cardíaca aguda, con una monitorización clínica y hemodinámica.
- 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.

Adevertencias sobre excipientes:

Solinitrina 1mg/ml solución inyectable:

Este medicamento contiene 100% (c.s.p. 5 ml) de etanol, que se corresponde con 4,135 g de etanol por ampolla.

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

La cantidad de alcohol en este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos.

La cantidad de alcohol en este medicamento puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

Solinitrina Fuerte 5 mg/ml solución inyectable:

Este medicamento contiene 100% de etanol (c.s.p. 10 ml) que se corresponde 8,4 g de etanol por ampolla.

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

La cantidad de alcohol en este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos.

La cantidad de alcohol en este medicamento puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- Evitar la ingesta excesiva de alcohol.
- Se recomienda adoptar precauciones si la nitroglicerina se administra simultáneamente con otros vasodilatadores (papaverina, ergotamina, vincamina, etc.) debido a la posibilidad de un efecto aditivo.
- 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.
- No puede excluirse la posibilidad de que la ingestión de ácido acetilsalicílico y de sustancias antiinflamatorias no esteroideas pueda disminuir la respuesta terapéutica a nitroglicerina.
- El sildenafil 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 sildenafil (ver apartado 4.3 “Contraindicaciones”).
-

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Como norma general la nitroglicerina deberá prescribirse con cautela en el embarazo.

Se desconoce si la nitroglicerina se excreta en la leche materna, por lo que se no se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La nitroglicerina puede producir sofocos, vértigo, hipotensión, etc., especialmente al inicio del tratamiento. Por lo tanto, se recomienda precaución en caso de conducir o manejar máquinas peligrosas. La cantidad de alcohol de este medicamento puede disminuir la capacidad para conducir o utilizar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

De forma similar a otros nitratos, la nitroglicerina puede producir cefalea transitoria que suele remitir a los pocos días sin suprimir la administración diaria de nitroglicerina. Esta cefalea se puede tratar mediante analgésicos pero si persiste se puede requerir la disminución de la dosis de nitroglicerina e, incluso, la interrupción del tratamiento. Otras reacciones adversas descritas en relación con la administración intravenosa de este fármaco son ruborización, náuseas, vértigos, hipotensión y taquicardia. Esta taquicardia puede evitarse estableciendo un tratamiento combinado con un betabloqueante. Ocasionalmente se han descrito vómitos, cianosis y metahemoglobinemia.

4.9 Sobredosis

Los síntomas asociados a la sobredosificación de nitroglicerina son ruborización de cara y cuello, vértigo, hipotensión, taquicardia y cefalea de tipo terebrante. El tratamiento de la hipotensión depende de la magnitud de ésta: la medida inicial consiste en elevar las extremidades inferiores y, en caso necesario, vendar éstas de forma centrípeta. La hipotensión severa cede habitualmente con clorhidrato de fenilefrina o bitartrato de levarterenol y, en determinadas ocasiones, se requiere una expansión del volumen plasmático mediante la administración de plasma o soluciones de electrolitos. La metahemoglobinemia se tratará mediante la administración de azul de metileno por vía intravenosa a dosis de 1 a 4 mg/kg de peso.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Nitritos y sustancias relacionadas, código ATC: C01D A02.

La nitroglicerina es un potente vasodilatador tanto arterial como venoso. En pacientes sanos, a bajas concentraciones, la acción vasodilatadora de nitroglicerina se centra fundamentalmente en el territorio venoso, predominando este efecto venodilatador sobre las arteriolas. La venodilatación 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. Tanto en voluntarios sanos como en pacientes con cardiopatía isquémica (sin insuficiencia cardíaca), la nitroglicerina disminuye el gasto cardíaco.

La administración de dosis elevadas de nitroglicerina produce una disminución de las presiones sistémicas sistólica y diastólica, así como del gasto cardíaco, con palidez, debilidad, mareos y activación de reflejos simpáticos compensatorios. La taquicardia y la vasoconstricción se unen al aumento de la capacitancia venosa. El flujo sanguíneo coronario aumenta transitoriamente debido a la vasodilatación coronaria, pero luego disminuye al descender la presión arterial y el gasto cardíaco. Un marcado efecto hipotensor puede seguir ocasionalmente a la administración de nitroglicerina. Esto es especialmente probable cuando el paciente está en posición erecta, posición en la que aumenta la capacitancia venosa y disminuye aún más el gasto cardíaco (descenso de la precarga).

- En la insuficiencia cardíaca congestiva/edema agudo de pulmón a dosis terapéuticas, la nitroglicerina produce una vasodilatación, fundamentalmente venosa, reduciendo las resistencias vasculares (fundamentalmente las pulmonares) y facilitando el acúmulo de sangre en el territorio venoso. Como consecuencia, disminuyen el retorno venoso, la presión venosa central, la presión de la aurícula derecha, la presión capilar pulmonar (precarga del ventrículo izquierdo), la presión y el volumen telediastólico ventricular y el gasto cardíaco. Estos efectos mejoran los signos del edema agudo de pulmón y

disminuyen el volumen y la tensión de la pared ventricular, efectos ambos que conllevan una reducción de las demandas miocárdicas de oxígeno.

- En los ataques de angina de pecho en que se produce un aumento del gasto cardíaco y de la demanda de oxígeno miocárdica, la nitroglicerina puede corregir la insuficiencia de la oxigenación miocárdica aumentando el aporte de oxígeno al miocardio isquémico por dilatación directa de los vasos coronarios, o disminuyendo la demanda de oxígeno al reducir el trabajo cardíaco. La nitroglicerina no aumenta el flujo coronario total en pacientes con angina típica debida a arterioesclerosis. En estos pacientes, produce una redistribución del flujo sanguíneo coronario favoreciendo las regiones de miocardio más hipóxicas. Durante la sístole, la tensión de la pared del ventrículo aumenta de forma progresiva desde el subepicardio al subendocardio, siendo la circulación coronaria mayor en el epicardio y menor en el endocardio. Este último es más vulnerable a la isquemia y más susceptible a la necrosis subsiguiente (infarto). La nitroglicerina produce una redistribución del flujo sanguíneo hacia el subendocardio isquémico por dilatación de los vasos epicárdicos y arterias colaterales.
- Sobre la circulación cerebral produce vasodilatación, aumentando la presión intracraneal y la presión del líquido cefalorraquídeo, lo que unido a la posible hipotensión, explicaría las cefaleas pulsátiles que aparecen durante su administración. También induce una vasodilatación de los vasos retinianos, incrementando ligeramente la presión intraocular. A nivel esplénico, la vasodilatación inducida es responsable, en parte, de la hipotensión sistémica. Su efecto cerebrovascular depende probablemente de la liberación de neuropéptidos, ya que la nitroglicerina induce un ataque de cefalea en pacientes con migraña que no se explica únicamente por su efecto vasodilatador; de hecho, algunos estudios han demostrado que produce una activación sobre diversas estructuras vegetativas, nociceptivas y del sistema nervioso central.
- Sobre la musculatura lisa no vascular, en general, produce una relajación de la musculatura gastrointestinal. Los músculos del tracto biliar, incluyendo los de la vesícula biliar, los conductos biliares y el esfínter de Oddi se relajan plenamente, pudiendo reducir la presión biliar en pacientes con un tubo en T e inducir la evacuación rápida del contenido biliar en el duodeno. El dolor y otros síntomas del aumento de la presión se alivian transitoriamente.

La nitroglicerina favorece la relajación de la musculatura lisa del útero y produce acción espasmolítica sobre la musculatura uretral.

Relaja la musculatura bronquial y aumenta la frecuencia y la profundidad de la respiración, efecto que parece estar mediado a través de la estimulación de quimiorreceptores del seno carotídeo.

- Aumenta los efectos antiagregantes de la adenosina a través de un aumento de las concentraciones intraplaquetarias de AMPc.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La administración intravenosa de nitroglicerina permite lograr rápidamente una alta concentración del fármaco en la circulación sistémica y un rápido inicio del tratamiento.

La nitroglicerina se distribuye ampliamente con un elevado volumen aparente de distribución. Es captada por las células de la musculatura lisa de los vasos sanguíneos y, a continuación el grupo nitrato se descompone a nitrito inorgánico y, a continuación a óxido nítrico.

La biotransformación de los nitratos, en general, y de la nitroglicerina, en particular, es el resultado de una hidrólisis reductora catalizada por la enzima hepática glutatión-nitrato orgánico reductasa; dicha hidrólisis requiere glutatión. La enzima convierte los ésteres de nitrato orgánico liposolubles en metabolitos desnitrados más hidrosolubles y nitrito inorgánico. Los metabolitos parcial y totalmente desnitrados son vasodilatadores mucho menos potentes. Como el hígado tiene una enorme capacidad para catalizar esta reacción, la biotransformación de los nitratos orgánicos es un factor importante en la determinación de la duración de su acción *in vivo* y de la relativa eficacia de los fármacos por diferentes vías de administración.

Una molécula de nitroglicerina reacciona con dos de glutatión reducido liberando un ion nitrito inorgánico de la posición 2 ó 3; los productos son 1,3- ó 1,2-gliceril dinitrato y glutatión oxidado. Una comparación de la velocidad máxima del metabolismo de los nitratos utilizados en clínica (nitroglicerina) por la glutatión-nitrato reductasa hepática indica que el hexanittrato de manitol y el tetranitrato de eritrilo se degradan 7 y 3 veces más rápidamente, respectivamente, que la nitroglicerina.

La semivida de la nitroglicerina es de 1 a 3 minutos. Los metabolitos de dinitrato, que son aproximadamente 10 veces menos potentes como vasodilatadores, parecen tener una semivida aproximada de 2 horas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Según los ensayos preclínicos realizados en ratón, la DL_{50} tras la administración por vía endovenosa fue de 40 y 60 mg/kg, mientras que en conejo, la DL_{50} es de 50-65 mg/kg.

En lo que respecta a efectos sobre la función reproductora, toxicidad embriofetal y perinatal, ensayos realizados en ratón a dosis de 0,5 mg/kg, administradas tanto a los machos como a las hembras, no demostraron alteraciones en la gestación y el desarrollo de los animales fue similar entre los nacidos tratados y los controles.

No se detectó un potencial carcinogénico de la nitroglicerina por ninguna vía de administración. Asimismo, en ninguno de los estudios realizados en ratas y conejos aparecieron mutaciones carcinogénicas debidas a la nitroglicerina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Etanol

6.2 Incompatibilidades

Debe tenerse en cuenta que la nitroglicerina es absorbida por muchos tipos de plástico, y por lo tanto la disolución debe hacerse siempre en ENVASE DE VIDRIO. Es posible que ciertos envases de plástico (de polietileno) sean compatibles con la solución, pero los envases de cloruro de polivinilo pueden absorber un 40-80 % de la nitroglicerina y deben ser evitados absolutamente.

Puesto que la mayoría de los equipos de infusión están contruidos usando conductos de polivinilo, hay que contar con un grado variable de absorción y que la concentración del frasco no va a coincidir con la que recibe el paciente. Por esta razón es importante que la dosificación se ajuste según la respuesta clínica. Existen en el comercio equipos de infusión especiales contruidos de material que no absorbe nitroglicerina. Si se usan estos equipos debe tenerse presente que, puesto que la mayoría de experiencias clínicas se han hecho con equipos normales de polivinilo, la aplicación de las pautas posológicas estándares puede dar respuestas excesivamente altas. Es necesario extremar los cuidados en el ajuste de la dosis.

6.3 Periodo de validez

Solinitrina 1 mg/ml solución inyectable: 5 años.

Solinitrina Fuerte 5 mg/ml solución inyectable: 5 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requieren condiciones especiales de conservación

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Solinitrina 1mg/ml solución inyectable: Envase con 12 ampollas de vidrio color topacio con 5 ml de solución.

Solinitrina Fuerte 5mg/ml solución inyectable: Envase con 12 ampollas de vidrio color topacio con 10 ml de solución.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo a la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

KERN PHARMA, S.L.
Polígono Ind. Colón II
Venus, 72
08228 Terrassa (Barcelona)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Solinitrina 1mg/ml solución inyectable: 55.332
Solinitrina Fuerte 5mg/ml solución inyectable: 57.127

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

Solinitrina 1 mg/ml solución inyectable: Diciembre 1980
Solinitrina Fuerte 5mg/ml solución inyectable: Noviembre 1987

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2011