

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nitroglicerina PH&T 5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione
Nitroglicerina PH&T 50 mg/50 ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Nitroglicerina- PH&T 5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

Una fiala da 1 ml contiene:

Principio attivo

Nitroglicerina 5 mg

Nitroglicerina- PH&T 50 mg/50 ml concentrato per soluzione per infusione

Un flacone da 50 ml contiene:

Principio attivo

Nitroglicerina 50 mg

Eccipienti con effetti noti:

Nitroglicerina PH&T 5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione contiene etanolo e glicole propilenico.

Nitroglicerina PH&T 50 mg/50 ml concentrato per soluzione per infusione contiene glicole propilenico.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nitroglicerina PH&T è indicato nel trattamento dell'angina instabile, angina variante, angina di Prinzmetal. Insufficienza ventricolare sinistra acuta susseguente o meno ad infarto miocardico acuto in particolare con elevata pressione di riempimento e con gettata cardiaca ridotta. Edema polmonare acuto e pre-edema polmonare. Crisi ipertensiva.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La posologia va stabilita secondo le necessità individuali del singolo paziente e secondo la risposta dei parametri da monitorare. Secondo l'esperienza riportata, il dosaggio è compreso tra 0,5 - 6 mg/ora di nitroglicerina per infusione continua.

Questi dosaggi raramente richiedono di essere superati, arrivando fino a 6 mg/ora.

Modo di somministrazione

La soluzione per infusione viene preparata diluendo opportunamente la nitroglicerina delle quattro formulazioni secondo le tabelle sotto riportate ed infusa con dispositivo automatico oppure goccia a goccia secondo le indicazioni della tabella di infusione. Per quanto riguarda le possibili incompatibilità e per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafi 6.2 e 6.6.

Tabella di diluizione per fiale da 5 mg/ml

Numero fiale (Quantità totale di p.a. nitroglicerina)		1 (5 mg)	2 (10 mg)	3 (15 mg)	4 (20 mg)
Volume totale		1 ml	2 ml	3 ml	4 ml
Volume di soluzione da aggiungere (ml)	Diluizione p/v				
	1:10	50	100	150	200
	1:20	100	200	300	400
	1:40	200	400	600	800
Volume totale della soluzione pronta (ml)	Diluizione p/v (conc. finale di nitroglicerina)	51	102	153	204
	1:10 (0,1 mg/ml)	101	202	303	404
	1:20 (0,05 mg/ml)	201	402	603	804
	1:40 (0,02 mg/ml)				

Tabella di diluizione per flaconi da 50 mg/50 ml

Numero flaconi (Quantità totale di p.a. nitroglicerina)		1 (50 mg)	2 (100 mg)	3 (150 mg)
Volume totale		50 ml	100 ml	150 ml
Volume di soluzione da aggiungere (ml)	Diluizione p/v			
	1:10	500	1000	1500
	1:20	1000	2000	3000
Volume totale della soluzione pronta (ml)	Diluizione p/v (conc. finale di nitroglicerina)			
	1:10 (0,1 mg/ml)	550	1100	1650
	1:20 (0,05 mg/ml)	1050	2100	3150

Tabella di infusione per fiale da 5 mg/ml, e flacone da 50 mg/50 ml

Quantità desiderata di NTG per ora	Diluizione p/v					
	1:10		1:20		1:40	
	Velocità di infusione					
	ml/h	gtt/min	ml/h	gtt/min	ml/h	gtt/min
0.50 mg	5.50	2	10.50	3-4	20.50	6-7
0.75 mg	8.25	3	15.75	5	30.75	10
1.00 mg	11.00	3-4	21.00	7	41.00	13-14
1.25 mg	13.75	4-5	26.25	8-9	51.25	17
1.50 mg	16.50	5-6	31.50	10-11	61.50	20-21
2.00 mg	22.00	6-7	42.00	14	82.00	26-27
2.50 mg	27.50	9	52.50	17	102.50	34
3.00 mg	33.00	11	63.00	21	123.00	41
3.50 mg	38.50	13	73.50	24-25	143.50	47-48
4.00 mg	44.00	12-13	84.00	28	164.00	53
4.50 mg	49.50	14-15	94.50	31-32	184.50	59-60
5.00 mg	55.00	18	105.00	35	205.00	68
5.50 mg	60.50	20	115.50	38-39	225.50	74-75
6.00 mg	66.00	22	126.00	42	246.00	82

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla nitroglicerina, ai nitrati organici in genere o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, glaucoma ad angolo chiuso, insufficienza circolatoria acuta (shock cardiogeno, collasso cardiocircolatorio), ipotensione arteriosa sistemica (pressione sistolica inferiore a 100 mmHg, pressione diastolica inferiore a 60mmHg), pericardite costrittiva, tamponamento cardiaco, cardiomiopatia restrittiva, infarto miocardico acuto con bassa pressione di riempimento, eccetto che nei reparti di terapia intensiva sotto monitoraggio emodinamico continuo.

Il sildenafil potenzia gli effetti ipotensivi dei nitrati e, pertanto, la sua co-somministrazione con nitrati organici è controindicata (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni")

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il trattamento con nitroglicerina per infusione, va effettuato esclusivamente in ambiente ospedaliero sorvegliando la pressione arteriosa, la frequenza cardiaca e lo stato clinico dei pazienti.

Nei pazienti gravi monitorare la pressione venosa centrale e/o la pressione polmonare e la portata cardiaca e tenere sotto controllo elettrocardiografico.

Va usata estrema cautela:

- in pazienti con traumi cranici e con emorragia cerebrale;
- in caso di infarto miocardico acuto associato a ipertensione e/o tachicardia e/o insufficienza cardiaca congestizia;
- ipovolemia;
- ipotensione posturale;
- ipertiroidismo

Al fine di evitare la possibile comparsa di episodi anginosi, il trattamento deve essere sospeso gradualmente.

Nitroglicerina PH&T 5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione contiene etanolo. Dopo diluizione 1:50 di una fiala il contenuto di etanolo/somministrato/ ora è pari a 8,7 ml di birra (5% vol) e a 3,6 ml di vino (12% vol). Può essere dannoso per gli alcolisti. Da tenere in considerazione nelle donne in gravidanza o in allattamento, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio come le persone affette da patologie epatiche o epilessia.

Nitroglicerina PH&T 50 mg/50 ml concentrato per soluzione per infusione e Nitroglicerina PH&T 5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione contiene glicole propilenico che può causare sintomi simili a quelli causati dall'alcool.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'etanolo può bloccare i processi metabolici con conseguente esaltazione dell'attività della nitroglicerina. I vasodilatatori, gli antiipertensivi ed i diuretici possono potenziare l'effetto ipotensivo della nitroglicerina. L'indometacina può inibire la vasodilatazione periferica probabilmente attraverso un meccanismo di inibizione della sintesi delle prostaglandine.

La co-somministrazione di sildenafil potenzia l'effetto ipotensivo dei nitrati organici (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni"). Non è noto l'intervallo di tempo dopo il quale i nitrati possano essere somministrati con sicurezza in seguito alla somministrazione di sildenafil.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Durante i primi tre mesi di gravidanza il farmaco va somministrato solo nei casi di effettiva necessità sotto il diretto controllo del medico.

Allattamento

Durante l'allattamento il farmaco va somministrato solo nei casi di effettiva necessità sotto il diretto controllo del medico.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Nitroglicerina PH&T può alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Una cefalea, anche grave e persistente causata da vasodilatazione cerebrale, può insorgere immediatamente dopo la somministrazione di nitroglicerina.

Vertigine, confusione, debolezza, aumento della frequenza cardiaca ed altre manifestazioni di ipotensione, come nausea, vomito, diaforesi, pallore e lipotimia sono legati in genere ad un sovradosaggio del farmaco. Solo raramente la nitroglicerina può invece indurre bradicardia e segni di ipervagotonia.

Inoltre, in pazienti in terapia con nitrati, è possibile l'insorgere di arrossamento cutaneo e dermatite esfoliativa.

Sono stati segnalati rari casi di metaemoglobinemia rapidamente reversibile riducendo la velocità di infusione e somministrando blu di metilene.

Gli effetti indesiderati come vampate, cefalea e ipotensione posturale possono costituire un limite alla terapia, specialmente nelle fasi iniziali o quando l'angina è grave o quando i pazienti sono ipersensibili agli effetti dei nitrati. La cefalea in genere scompare durante il trattamento.

Gli eventi avversi riportati sono elencati di seguito, per classe di apparato.

Patologie del sistema emolinfopoietico - **Rari:** metaemoglobinemia

Patologie del sistema nervoso - vertigini, cefalea

Patologie dell'occhio
- visione confusa

Patologie cardiache - tachicardia, palpitazioni, bradicardia paradossa, sincope

Patologie vascolari - ipotensione posturale

Patologie gastrointestinali
- nausea, disturbi digestivi

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo - rash

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede - vampate di calore con eritema, debolezza, sudorazioni

- **Molto rari:** cianosi
- Bruciore, eritema

La metaemoglobinemia è stata associata a trattamenti prolungati o con dosaggi elevati.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Un sovradosaggio accidentale di nitroglicerina può causare ipotensione grave e tachicardia riflessa che possono essere trattate diminuendo o sospendendo temporaneamente l'infusione fino a quando la condizione del paziente si è stabilizzata. Poiché la durata degli effetti emodinamici conseguenti la somministrazione di nitroglicerina è abbastanza breve, non si richiedono solitamente misure correttive addizionali. Tuttavia se viene indicata un'ulteriore terapia, dovrebbe essere considerata la somministrazione di agonisti alfa-adrenergici intravenosi (p.e. metossamina o fenilefrina).

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vasodilatatori usati nelle malattie cardiache; nitrati organici, codice ATC: C01DA02.

Nitroglicerina iniettabile è una preparazione farmaceutica di nitroglicerina, destinata alla somministrazione per infusione lenta.

La ben nota utilità della nitroglicerina nella terapia della cardiopatia coronarica e nell'angina pectoris è dovuta all'attività miolitica vasale con effetto vasodilatatore diretto sistemico, particolarmente efficace a livello venoso. La vasodilatazione delle grosse vene afferenti al cuore determina una riduzione dell'elevata pressione di riempimento e del volume telediastolico del ventricolo sinistro (riduzione del precarico) e dello stress di parete, mentre la vasodilatazione arteriosa causa una diminuzione del postcarico.

La riduzione del consumo di ossigeno che risulta dal complesso degli effetti farmacodinamici descritti è accompagnata dal miglioramento della perfusione miocardica che risulta dall'azione antispastica sui rami epicardici coronarici e dalla redistribuzione del flusso a favore degli strati subepicardici del muscolo cardiaco.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La cinetica della nitroglicerina è complessa con una notevole variabilità inter-e intra-individuale. Il farmaco è soggetto da una rapida ed elevata clearance presistemica, possiede un elevato volume di distribuzione, si concentra nelle pareti dei vasi sanguigni, mostra significative differenze nella concentrazione arteriovenosa, è idrolizzato "in vivo" nel plasma e fornisce allo steady-state concentrazioni variabili.

Il volume di distribuzione è $3,3 \pm 1,2$ l/kg. L'emivita plasmatica è di 1-3 minuti ma più precisamente tale valore rappresenta la fase α della distribuzione.

La clearance plasmatica ottenuta dopo una infusione prolungata è di 230 ± 9 ml.min⁻¹.kg⁻¹. Il legame con le proteine è del 60%. La nitroglicerina è metabolizzata per idrolisi a 1,3 e 1,2 gliceril dinitrato e successivamente a gliceril-1-monoidrato. I vari metaboliti sono poi glucuronizzati con acido glucuronico ed escreti nell'urina e nella bile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta. La DL₅₀ della nitroglicerina per via endovenosa nel ratto è pari a 24 mg/kg e nel topo a 17 mg/kg

Tollerabilità per infusione lenta: nel cane alla dose di 1 e 3 mg/h per 5 ore, per la durata di 14 giorni, la nitroglicerina non ha determinato variazioni dei parametri biochimici, ematologici e urinari né alterazioni istologiche dei principali organi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nitroglicerina PH&T 5 mg/ml: etanolo, glicole propilenico

Nitroglicerina PH&T 50 mg/50 ml: glicole propilenico, destrosio, acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

La nitroglicerina tende rapidamente a migrare in molti materiali plastici. La diluizione di Nitroglicerina iniettabile per ottenere la soluzione per infusione va effettuata esclusivamente in contenitori per fleboclisi in vetro.

La nitroglicerina contenuta nella soluzione finale per infusione può venire assorbita dal PVC costituente i normali diffusori, in quantità pari al 40-80% del totale, con una velocità di assorbimento inversamente proporzionale alla velocità di infusione. Per questo motivo si raccomanda di utilizzare tubicini di polietilene in cui si verificano perdite molto ridotte della nitroglicerina.

6.3 Periodo di validità

Nitroglicerina PH&T 5 mg/ml: 5 anni

Nitroglicerina PH&T 50 mg/50 ml: 2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna particolare condizione di conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Nitroglicerina PH&T 5 mg/ml: 10 fiale di vetro ambrato da 1 ml poste in vaschette in PVC e inserite unitamente al foglio illustrativo in scatola di cartone.

Nitroglicerina PH&T 50 mg/50 ml: 5 flaconi in vetro bianco da 50 ml posti in cartone ondulato protettivo e inseriti unitamente al foglio illustrativo in scatola di cartone.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La Nitroglicerina iniettabile va sempre diluita prima dell'infusione. Le diluizioni utilizzate, riportate al punto 4.2, vanno effettuate in contenitori per fleboclisi in vetro utilizzando deflussori in polietilene.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PH&T S.p.A. – Via Marostica, 1 – 20146 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Nitroglicerina PH&T 5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione - 10 fiale:
033714015

Nitroglicerina PH&T50 mg/50 ml concentrato per soluzione per infusione - 5 flaconi:
033714041

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Nitroglicerina PH&T 5 mg/ml concentrato per soluzione per infusione - 10 fiale:
15/7/1999

Nitroglicerina PH&T 50 mg/50 ml concentrato per soluzione per infusione - 5 flaconi:
15/7/1999

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco