RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Gtn 5 mg/ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução contém 5 mg de nitroglicerina.

Cada ampola de 5 ml de solução contém 25 mg de nitroglicerina.

Excipientes com efeito conhecido:

Gtn contém 2639,2 mg de etanol anidro em cada ampola de 5 ml que é equivalente a 527,84 mg/ml (52,78% m/v).

Este medicamento contém 223,6 mg de propilenoglicol em cada ampola de 5 ml que é equivalente a 44,72 mg/ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.

Solução límpida e praticamente incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas:

Gtn está indicado nas seguintes situações:

- Cirurgia: no controle imediato da hipertensão arterial durante a cirurgia cardíaca. Também pode ser usado para produzir e manter a hipotensão controlada durante os procedimentos cirúrgicos. Gtn pode ser administrado para controlar a isquemia miocárdica quer durante quer após a cirurgia cardiovascular.
- Insuficiência cardíaca congestiva refratária, secundária a enfarte agudo do miocárdio: Gtn pode ser administrado a doentes com insuficiência cardíaca congestiva sem resposta ao tratamento, associada à ocorrência de enfarte agudo do miocárdio.
- Angina instável: a perfusão de Gtn pode ser utilizada para reduzir as necessidades miocárdicas de oxigénio proporcionalmente à redução na pré e pós-carga. Pode ser indicado para o controle de episódios anginosos em doentes com angina instável que não respondam ao tratamento convencional e/ou com betabloqueadores.

Recomenda-se que a pressão sanguínea e a pulsação sejam regularmente monitorizadas durante a perfusão de Gtn.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia:

O intervalo de dosagem para a maior parte dos doentes é de 10 – 200 microgramas/min. Contudo, pode ser necessária a utilização de doses superiores a esta. Durante certos procedimentos cirúrgicos podem ser necessárias doses até 400 microgramas/min. De forma a manter o fluxo de perfusão apropriado, são necessários o acompanhamento clínico e a monitorização da pressão sanguínea. Para titular a dosagem versus a resposta clínica podem também ser utilizadas a medição da pressão pulmonar em cunha e do débito cardíaco.

- Cirurgia: para controlar os episódios de hipertensão, a dose inicial recomendada é de 25 microgramas/min, aumentada com acréscimos de 25 microgramas/min com intervalos de 5 minutos, até alcançar a diminuição desejada da pressão sanguínea. Embora a maioria dos doentes respondam a doses entre 10 – 200 microgramas/min, já tem sido necessária a utilização de doses até 400 microgramas/min.

No tratamento da isquemia miocárdica pericirúrgica, a dose inicial recomendada é de 15 –20 microgramas/min, com acréscimos de 10 – 15 microgramas/min, até à obtenção do efeito desejado.

- Insuficiência cardíaca congestiva refratária, secundária a enfarte miocárdico agudo: a dose inicial recomendada é de 20 – 25 microgramas/min, que pode ser reduzida para 10 microgramas/min, ou aumentada com acréscimos de 20 – 25 microgramas/min, a intervalos de 15 – 30 minutos até se obter o efeito clínico desejado.
- Angina instável: a dose inicial recomendada é de 10 microgramas/min, aumentada com acréscimos de 5 – 10 microgramas/min, a intervalos de aproximadamente 30 minutos.

Populações especiais:

População pediátrica e idosos:

A utilização de nitroglicerina em crianças e idosos não é recomendada, dado que a segurança da sua utilização nestes grupos etários ainda não foi estabelecida.

Insuficiência renal ou hepática:

A nitroglicerina deve ser administrada com precaução nestas situações.

Duração média do tratamento:

O tratamento com Gtn não deve ser prolongado para além de três dias consecutivos.

Modo de administração:

Gtn é uma solução concentrada, que tem de ser diluída em soluções adequadas antes de ser administrada por perfusão intravenosa, tais como solução injetável de dextrose a 5% BP ou solução injetável de cloreto de sódio a 0,9% BP.

Gtn tem de ser diluído em condições assépticas imediatamente após abertura.

A administração é feita por via intravenosa. O método escolhido deve dar garantias de que o fármaco é administrado num fluxo constante.

Gtn é compatível com frascos de perfusão de vidro, e com algumas embalagens de plástico rígido (polietileno) (ver secção 6.2).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

A nitroglicerina, concentrado para solução para perfusão, não deve ser administrada nas seguintes situações:

- Hipersensibilidade conhecida aos nitratos orgânicos;
- Hipovolemia não-coriçada;
- Anemia grave e hipoxemia arterial;
- Hemorragia cerebral;
- Aumento da pressão intracraniana;
- Hipotensão;
- Angina originada por cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica;
- Administração concomitante de inibidores da fosfodiesterase utilizados para o tratamento da disfunção erétil ou hipertensão arterial pulmonar (ver secção 4.5);
- Hipertensão arterial pulmonar;
- Não existem dados disponíveis que demonstrem a segurança da administração de nitroglicerina por injeção intracoronária;
- Administração concomitante de estimuladores da guanilato ciclase, tais como o riociguat devido ao aumento dos efeitos hipotensivos.

A utilização de nitroglicerina está contraindicada em crianças e idosos, dado que a segurança da sua utilização nestes grupos etários ainda não foi estabelecida.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A nitroglicerina deve ser administrada com precaução em doentes sofrendo de malnutrição, hipotiroidismo, hipotermia grave ou compromisso hepático ou renal.

Pode ocorrer hipotensão grave mesmo com pequenas doses de nitroglicerina.

A nitroglicerina deve ser usada com precaução em doentes predispostos a glaucoma de ângulo fechado.

A nitroglicerina não deve ser administrada através de injeção em bólus.

Em doentes em terapêutica com Gtn, não deve ser utilizado citrato sildenafil devido às graves interações que podem ocorrer na terapêutica concomitante (ver secção 4.5).

Informação sobre os excipientes

Gtn contém etanol e propilenoglicol (ver secção 2)

Cada ampola de 5 ml de Gtn contém 2639,2 mg de etanol anidro, que é equivalente a menos de 66 ml de cerveja ou 27 ml de vinho. A administração de 2 ampolas de 5 ml de concentrado estéril de nitroglicerina durante 125 min (ou seja, a uma velocidade de perfusão de 400 microgramas/min que é superior ao

normalmente recomendado, mas que poderá ser necessário durante alguns procedimentos cirúrgicos, ver secção 4.2) a um adulto que pese 70 kg iria resultar numa exposição de 75,4 mg/kg de etanol, o que pode causar um aumento na concentração de álcool no sangue de cerca de 12,6 mg/100 ml. Em comparação, num adulto que beba um copo de vinho ou 500 ml de cerveja, a concentração de álcool no sangue será provavelmente cerca de 50 mg/100 ml.

A administração concomitante com medicamentos que contenham por ex. propilenoglicol ou etanol pode levar à acumulação de etanol e induzir efeitos adversos, particularmente em crianças pequenas com baixa ou imatura capacidade metabólica. É provável que o teor em etanol presente nesta preparação afete as crianças e os recém-nascidos. Estes efeitos podem incluir sonolência e alterações no comportamento. O etanol pode também afetar a sua capacidade de concentração e participação em atividades físicas.

O teor de etanol deste medicamento deve ser considerado cuidadosamente nos seguintes grupos de doentes, que podem ter um risco superior de efeitos adversos relacionados com o etanol:

- Mulheres grávidas ou a amamentar (ver secção 4.6)
- Doentes com doença hepática
- Doentes com epilepsia
- Doentes alcoólicos.

A quantidade de álcool presente neste medicamento pode comprometer a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas (ver secção 4.7). A quantidade de etanol presente neste medicamento pode alterar os efeitos de outros medicamentos. Os efeitos do etanol podem ser reduzidos quando a dose é administrada mais lentamente aplicando uma velocidade de perfusão de 10-200 microgramas/min (ver secção 4.2).

Uma perfusão de 24h de Gtn a uma velocidade de perfusão máxima recomendada de 200 microgramas/ml administrada a um adulto com 70 kg de peso resultaria numa exposição ao propilenoglicol de 36,8 mg/kg/dia. Doses de propilenoglicol ≥ 50 mg/kg/dia podem ser atingidas no caso de uma perfusão de 24h a uma velocidade de perfusão superior ao recomendado (ou seja, 300 microgramas/min) ou administração num adulto de baixo peso (isto é, um adulto de 50 kg). É necessária monitorização médica, incluindo a determinação do hiato osmolar e/ou aniónico, em doentes com funções renal e/ou hepática comprometidas a receber ≥ 50 mg/kg/dia de propilenoglicol. Têm sido notificados vários efeitos adversos atribuídos ao propilenoglicol, tais como disfunção renal (necrose tubular aguda), insuficiência renal aguda e disfunção hepática. A administração prolongada de medicamentos contendo propilenoglicol, bem como a administração concomitante com outros substratos para a álcool desidrogenase (por ex., etanol), aumenta o risco de acumulação de propilenoglicol e toxicidade, especialmente em doentes com compromisso hepático ou renal. Doses de propilenoglicol ≥ 1 mg/kg/dia podem induzir efeitos adversos graves nos recém-nascidos, enquanto doses ≥ 50 mg/kg/dia podem induzir efeitos adversos em crianças com menos de 5 anos de idade. A administração de doses ≥ 50 mg/kg/dia de propilenoglicol em grávidas ou mulheres a amamentar deve ser considerada apenas caso a caso (ver secção 4.6).

Gtn contém propilenoglicol que pode causar hiperosmolaridade, hemólise e acidose láctica. Recomenda-se que a administração desta solução não se prolongue para além de três dias consecutivos.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os efeitos vasodilatadores da nitroglicerina podem ser aditivos dos efeitos de outros agentes vasodilatadores. O uso concomitante de nitratos ou nitritos e álcool pode ser responsável por hipotensão. Os doentes sob terapêutica com medicamentos anti-hipertensores, bloqueadores beta-adrenérgicos, antagonistas do cálcio e antidepressivos heterocíclicos, em concomitância com nitratos ou nitritos devem ser alvo de monitorização face à hipótese de ocorrência de efeito hipotensor aditivo.

A administração de perfusões de nitroglicerina através do mesmo sistema de transfusão de sangue, pode resultar em pseudoaglutinação e hemólise. Generalizando, as soluções de Gtn em soluções injetáveis de cloreto de sódio a 0,9% ou de glucose a 5%, não devem ser misturadas com qualquer outro medicamento.

A nitroglicerina injetável interfere, pelo menos em alguns doentes, com o efeito anticoagulante da heparina e pode induzir resistência à heparina. Em doentes que estão a receber nitroglicerina IV, a terapêutica concomitante com heparina deve ser acompanhada pela determinação frequente do tempo da tromboplastina parcialmente ativada.

A administração concomitante de citrato de sildenafil com Gtn, pode provocar uma hipotensão marcada que em algumas situações pode ser grave. Esta reação deve-se à amplificação dos efeitos vasodilatadores de Gtn, pelo citrato de sildenafil (ver secção 4.4). Pode ocorrer uma redução grave, e possivelmente perigosa, da tensão arterial que pode resultar em colapso, inconsciência e que pode ser fatal. Deste modo, a administração concomitante de citrato de sildenafil com Gtn é contraindicada. Se um doente, a receber um tratamento com um medicamento usado na disfunção erétil ou para a hipertensão arterial pulmonar, necessitar de um nitrato de ação rápida, deve ser rigorosamente monitorizado

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A segurança da utilização de nitroglicerina durante a gravidez não foi ainda demonstrada, pelo que o seu uso nestas situações está desaconselhado a menos que seja considerado absolutamente essencial pelo médico.

O teor de etanol e propilenoglicol de Gtn deve ser levado em consideração para as mulheres grávidas (ver secção 4.4). O propilenoglicol não demonstrou causar toxicidade reprodutiva ou no desenvolvimento em animais ou humanos, contudo, pode atingir o feto. A administração de ≥ 50 mg/kg/dia de propilenoglicol a mulheres grávidas deve ser considerada apenas caso a caso.

Amamentação

A segurança da utilização de nitroglicerina durante a amamentação não foi ainda demonstrada, pelo que o seu uso nestas situações está desaconselhado a menos que seja considerado absolutamente essencial pelo médico.

O teor de etanol e propilenoglicol de Gtn deve ser levado em consideração para as mulheres que estão a amamentar (ver secção 4.4). O propilenoglicol não demonstrou causar toxicidade para a função reprodutora e o desenvolvimento em animais ou humanos, contudo foi já encontrado presente no leite e pode ser absorvido oralmente pelo lactente. A administração de ≥ 50 mg/kg/dia de propilenoglicol a mulheres grávidas deve ser considerada apenas caso a caso.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Medicamento para uso exclusivo em ambiente hospitalar.

A quantidade de etanol presente em Gtn pode comprometer a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas (ser secção 4.4).

4.8 Efeitos indesejáveis

Encontram-se listados, por classes de sistemas de órgãos, os efeitos indesejáveis pela frequência de ocorrência utilizando as seguintes categorias: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Perturbações do foro psiquiátrico:
Desconhecido: agitação, inquietação

Doenças do sistema nervoso:
Muito frequentes: cefaleia
Frequentes: tonturas (em particular após administração oral ou tópica)

Cardiopatias:
Frequentes: taquicardia
Muito raros: bradicardia (paroxística)
Desconhecido: palpitações

Vasculopatias:
Pouco frequentes: hipotensão, rubor

Doenças gastrointestinais:
Pouco frequentes: náuseas, vômitos
Desconhecido: dor abdominal

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:
Desconhecido: diaforese

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:
Desconhecido: contrações musculares

Perturbações gerais e alterações no local de administração:
Desconhecido: desconforto retroesternal

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas:

A sobredosagem resulta habitualmente em hipotensão e taquicardia e pode ser revertida por elevação das pernas ou por redução ou interrupção da perfusão. Também podem ocorrer vômitos, síncope, inquietação, cianose, arrefecimento da pele, dificuldade em respirar, bradicardia, psicose e meta-hemoglobinemia.

Tratamento:

Em casos de sobredosagem grave recomenda-se a administração intravenosa de fenilefrina ou metoxamina.

A meta-hemoglobinemia deverá ser tratada através da administração intravenosa de azul de metileno. Poderá ser necessário oxigénio e ventilação assistida.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Classificação Farmacoterapêutica: 3.5.1 – Aparelho cardiovascular. Vasodilatadores. Antianginosos, código ATC: C01DA02

A ação farmacológica principal da nitroglicerina é a indução do relaxamento não-específico da musculatura vascular lisa. Embora quer o leito arterial quer o leito venoso sejam afetados, a dilatação venosa é mais marcante.

A dilatação dos vasos pós-capilares, incluindo as grandes veias, resulta num aumento da irrigação sanguínea periférica e na redução do retorno venoso. Doses terapêuticas de nitroglicerina, administradas por via intravenosa, reduzem o volume diastólico ventricular esquerdo, a pressão diastólica terminal ventricular esquerda e a tensão da parede do miocárdio. Decresce também o consumo do oxigénio pelo miocárdio.

A resistência vascular pulmonar, a resistência vascular sistémica e a pressão arterial são reduzidas pela terapêutica com nitroglicerina. Embora os benefícios clínicos predominantes resultem de efeitos vasodilatadores periféricos e da conseqüente redução das necessidades de oxigénio pelo miocárdio, pode ocorrer alguma ação no fornecimento de oxigénio por vasodilatação coronária direta. Foi demonstrada a ocorrência de uma redistribuição do sangue do tecido normal para as zonas isquémicas do miocárdio.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A administração intravenosa de nitroglicerina permite alcançar rapidamente altas concentrações do fármaco na circulação sistémica, com início imediato da ação terapêutica.

A nitroglicerina é amplamente distribuída no organismo. O seu volume de distribuição no homem adulto é de cerca de 200 ml. Para concentrações plasmáticas entre 50 e 500 ng/ml, a ligação da nitroglicerina às proteínas plasmáticas é de cerca de 60% enquanto a ligação dos seus metabolitos 1,3-glicerildinitrato e 1,2-glicerildinitrato é de cerca de 60 % e 30%, respetivamente. A semivida plasmática da nitroglicerina é de cerca de 1 - 4 minutos.

A nitroglicerina é rapidamente metabolizada. Esta degradação resulta, tal como para os outros nitratos orgânicos, da hidrólise redutora catalizada pelo enzima hepático glutationa-nitrato-orgânico-reductase. Uma molécula de nitroglicerina é metabolizada reagindo com 2 moléculas de glutationa reduzida

libertando um ião nítrico da posição 2 ou 3, originando os metabolitos 1,2-glicerildinitrato, 1,3-glicerildinitrato e glutatona oxidada.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A nitroglicerina foi fracamente mutagénica no teste de Ames, mas não demonstrou potencial genotóxico em dois outros testes, o teste de dominante letal, *in vivo*, e teste para indução de aberrações cromossómicas em tecidos de rato ou cão, *in vitro*.

O fármaco administrado por via oral, demonstrou potencial carcinogénico no rato, mas não no ratinho. Os tumores consistiram em carcinomas hepatocelulares e tumores das células intersticiais dos testículos e foram observados em animais tratados com 434 mg/Kg/dia de nitroglicerina.

Em estudos de toxicidade reprodutiva, no rato, a nitroglicerina, administrada por via oral, não revelou um potencial teratogénico claro.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Etanol

Propilenoglicol (E 1520)

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

A nitroglicerina é incompatível com o cloreto de polivinilo (PVC), uma vez que 40% - 80% do teor total da solução de perfusão diluída é absorvido pela tubagem de PVC dos sistemas de perfusão IV.

A nitroglicerina desaparece rapidamente de soluções armazenadas em recipientes de PVC, pelo que o uso de sacos de perfusão deste material está desaconselhado. As soluções de nitroglicerina só devem ser administradas através dos sistemas de plástico recomendados (ver secção 4.2).

6.3 Prazo de validade

O medicamento na sua embalagem original, conservado abaixo dos 25°C, mantém-se estável durante um período de 3 anos.

As ampolas de Gtn uma vez abertas, devem ser utilizadas de imediato e as porções remanescentes devem ser inutilizadas.

As soluções diluídas de Gtn em solução injetável de cloreto de sódio a 0,9% ou de dextrose a 5%, são quimicamente estáveis durante 40 horas a temperatura inferior a 25°C, quando acondicionadas em recipientes de vidro ou de plástico apropriado. Soluções semelhantes são estáveis durante 7 dias, quando conservadas entre 2°C - 8°C.

Soluções contendo 1 mg ou 4 mg por mililitro de nitroglicerina, diluída em solução injetável de dextrose a 5% BP, são estáveis durante 72 horas, a temperatura inferior a 25°C, ao abrigo da luz, acondicionadas em seringas de policarbonato (Plastipak) ou de polipropileno.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Não congelar. Proteger da luz. Evitar o contacto com substâncias alcalinas.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Acondicionamento primário: Ampolas de vidro incolor do Tipo I, 5 ml.

Acondicionamento secundário: caixa de cartolina, com folheto informativo incluso.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Gtn contém propilenoglicol, que conforme referido na secção 4.4, pode conduzir à acidose láctica. Recomenda-se que a administração desta solução não se prolongue para além de três dias consecutivos.

Não utilizar a solução se ela apresentar qualquer alteração da sua coloração normal, ou sinais de precipitação (ver secção 4.2).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Pfizer, Lda.
Lagoas Park, Edifício 10
2740-271 Porto Salvo
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 2585081 - 25 mg/5 ml, concentrado para solução para perfusão, para solução para perfusão

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/ RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 28 de outubro de 1997

Data da última renovação: 30 de maio de 2003

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

11/2022