

**TRINITRINA COMPRESSE RIVESTITE
(NITROGLICERINA)
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Trinitrina 0,3 mg compresse rivestite

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita contiene:

Principio attivo:

nitroglycerina 0,3 mg

Per gli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'attacco acuto di angina pectoris.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Generalmente una compressa è sufficiente a risolvere la sintomatologia dolorosa o a prevenire la crisi d'angina. Se necessario una seconda compressa può essere assunta dopo qualche minuto.

Le compresse vanno frantumate con i denti e lasciate sciogliere sotto la lingua. La deglutizione delle compresse non è dannosa, ma annulla l'effetto terapeutico.

4.3. Controindicazioni

- shock
- shock cardiogeno, a meno che sia mantenuta un'adeguata pressione diastolica aortica
- stato ipotensivo in corso di infarto miocardico acuto con bassa pressione di riempimento
- grave ipotensione (<90 mmHg di pressione sistolica)
- grave ipovolemia
- aumento della pressione intracranica, trauma cranico ed emorragia cerebrale
- insufficienza miocardica dovuta ad ostruzione (per es. in presenza di stenosi aortica o mitrale o di pericardite costrittiva)
- cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva
- edema polmonare tossico
- grave anemia
- glaucoma ad angolo chiuso
- generalmente controindicato in gravidanza e nell'allattamento e in età pediatrica
- in associazione con sildenafil (vedi paragrafo "Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione")
- ipersensibilità ai nitrati organici e/o ad uno degli eccipienti

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'efficacia della nitroglycerina assunta per via sublinguale in pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia non è stata stabilita. Pertanto, in tali pazienti va effettuato un attento monitoraggio clinico o emodinamico per la possibilità di insorgenza di ipotensione e tachicardia.

Può verificarsi, dopo assunzione anche di piccole dosi di nitroglycerina, una ipotensione severa, specie ortostatica. Il farmaco, pertanto, deve essere usato con cautela nei pazienti con ipovolemia o preesistente ipotensione. L'ipotensione causata dalla nitroglycerina può essere accompagnata da bradicardia paradossa ed aumento del dolore anginoso.

La terapia con nitrati può aggravare l'angina in pazienti affetti da cardiomiopatia

ipertrofica. Usare con cautela nei pazienti con ipossiemia da anemia grave, poiché in tali pazienti la biotrasformazione della nitroglicerina è ridotta.

L'assunzione di Trinitrina compresse rivestite dovrebbe essere interrotta se compaiono disturbi della visione (visione sfocata), o secchezza delle fauci. Un dosaggio eccessivo di nitroglicerina può causare una cefalea severa.

Deve essere assunta solo la minima dose necessaria per alleviare l'attacco anginoso acuto. Un uso eccessivo di nitroglicerina può condurre all'insorgenza di intolleranza al farmaco.

Trinitrina compresse rivestite deve essere assunta per via sublinguale e non deglutita. La deglutizione delle compresse non è dannosa, ma annulla l'effetto terapeutico. Trinitrina compresse rivestite contiene glucosio anidro, lattosio e saccarosio. I pazienti affetti da rare forme di malassorbimento di glucosio-galattosio, da rari disordini ereditari di intolleranza al galattosio o al fruttosio, da deficit totale di lattasi o insufficienza di sucrasi isomaltasi non devono assumere il medicinale.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

In pazienti che assumono farmaci antipertensivi, bloccanti α -adrenergici, fenotiazine e nitrati si possono osservare effetti additivi di tipo ipotensivo. Una ipotensione ortostatica marcata è stata notata quando vengono somministrati insieme farmaci calcio-bloccanti e nitrati organici, come la nitroglicerina.

L'uso concomitante di alcool e di nitrati può causare ipotensione.

Gli effetti vasodilatatori ed emodinamici della nitroglicerina possono essere aumentati dalla concomitante somministrazione di aspirina.

La vasodilatazione periferica della nitroglicerina viene ostacolata dalla concomitante somministrazione dell'anti-infiammatorio indometacina.

Gli antidepressivi triciclici (amitriptilina, desipramina, doxepina e altri) e i farmaci anticolinergici possono causare secchezza delle fauci e diminuita secrezione salivare. Ciò può rendere difficoltosa la dissoluzione della nitroglicerina sublinguale. Un aumento della salivazione con prodotti di saliva artificiale può risultare utile in tali casi.

La somministrazione orale di nitroglicerina diminuisce in maniera spiccata il metabolismo di primo passaggio dell'ergotamina e quindi aumenta la biodisponibilità orale di quest'ultima. L'ergotamina è nota per scatenare crisi anginose. Pertanto, i pazienti che assumono nitroglicerina sublinguale non dovrebbero assumere ergotamina e farmaci correlati, o venire monitorati attentamente per l'insorgere di sintomi di ergotismo se non è possibile evitare l'assunzione di derivati dell'ergot.

Il sildenafil potenzia gli effetti ipotensivi dei nitrati e, pertanto, la sua co-somministrazione con nitrati organici, come la nitroglicerina, è controindicata (vedi paragrafo "Controindicazioni").

Una diminuzione dell'effetto terapeutico della nitroglicerina sublinguale si può osservare in pazienti che assumono nitrati a lunga durata d'azione.

Interazioni con i test di laboratorio

I nitrati possono interferire con il saggio colorimetrico di Zlatkis/Zak causando un falso risultato di diminuito colesterolo plasmatico.

4.6. Gravidanza ed allattamento

Non vi sono adeguati dati clinici ed epidemiologici circa l'impiego della nitroglicerina in gravidanza. Gli studi condotti sull'animale sono insufficienti a stabilire gli effetti della nitroglicerina sublinguale sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale e/o post-natale, e sul parto (vedi paragrafo "Dati preclinici di sicurezza"). Il rischio potenziale nell'uomo non è conosciuto.

Trinitrina compresse rivestite non dovrebbe essere usata in gravidanza, specialmente nei primi tre mesi, a meno che non sia strettamente necessario.

Non è noto se la nitroglicerina venga escreta nel latte materno. Dato che questa possibilità non può essere esclusa, si deve porre particolare cautela quando la nitroglicerina venga assunta da una paziente che allatta al seno.

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

Trinitrina compresse rivestite, a causa di alcuni effetti collaterali (ipotensione ortostatica, nausea, vertigini), può avere una notevole influenza sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tali effetti indesiderati possono attenuare la

capacità di reazione del soggetto.

4.8. Effetti indesiderati

Una cefalea, anche grave e persistente causata da vasodilatazione cerebrale, può insorgere immediatamente dopo l'assunzione di nitroglicerina.

Vertigine, confusione, debolezza, palpitazioni ed altre manifestazioni di ipotensione posturale possono essere avvertite occasionalmente ed in particolare in soggetti in posizione ortostatica immobile.

In soggetti particolarmente sensibili agli effetti ipotensivi dei nitrati, a dosi terapeutiche si possono manifestare nausea, vomito, diaforesi, pallore e lipotimia.

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.

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.

Disturbi del sangue e del sistema linfatico

- Rari: metaemoglobinemia

Disturbi del sistema nervoso

- vertigini, cefalea

Disturbi dell'occhio

- visione confusa

Disturbi cardiaci

- tachicardia, palpitazioni, bradicardia paradossa, sincope

Disturbi vascolari

- ipotensione posturale

Disturbi gastrointestinali

- nausea, disturbi digestivi

Disturbi cutanei e sottocutanei

- rash

Disturbi generali ed alterazioni del sito di somministrazione

- Disturbi generali: vampate di calore con eritema, debolezza, sudorazioni

- Molto rari: cianosi

Alterazione del sito di somministrazione

- 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: Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9. Sovradosaggio

Segni e sintomi sono dovuti soprattutto alla marcata vasodilatazione e alla metaemoglobinemia. Le manifestazioni sono le seguenti: ipotensione e tachicardia riflessa, cute fredda e pallida, mal di testa, vertigini, confusione mentale, disturbi visivi, nausea e vomito con dolori addominali a carattere colico eventualmente associati a diarrea acquosa. Palpitazioni, sincope e collasso cardio-circolatorio.

Il trattamento dei sintomi dovuti all'ipotensione marcata e generalizzata richiede il posizionamento del paziente intossicato in posizione di Trendelenburg (sdraiato e facendo movimenti passivi dell'estremità) con somministrazione dei fluidi per via endovenosa. Se necessario somministrare agonisti alfa-adrenergici (i.e. metossamina o fenilefrina). L'adrenalina e sostanze analoghe sono inefficaci sull'ipotensione marcata dovuta a sovradosaggio. Trattamento della cianosi dovuta a metaemoglobinemia: a partire da un livello di 0,8 g/100 ml di metaemoglobina, il trattamento consisterebbe in una

somministrazione endovenosa all'1% di blu di metilene (1-2 mg/kg). In casi meno gravi, la dose di 50 mg/kg dovrebbe essere somministrata per via orale. Si raccomanda il trattamento in un centro specializzato.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica: Vasodilatatori usati nelle malattie cardiache, nitrati organici; codice ATC: C01 DA 02

La nitroglycerina ha un effetto rilassante sulla muscolatura liscia dell'organismo umano. Nel comparto vascolare essa agisce principalmente sul sistema venoso e sulle grandi arterie coronarie, con maggior effetto sul primo.

Nell'angina pectoris il principale meccanismo d'azione della nitroglycerina è rappresentato dall'aumento della capacitanza venosa che determina un diminuito ritorno ematico al cuore. Pertanto, la pressione del ventricolo sinistro a fine diastole (pre-carico) ed il volume di riempimento diminuiscono, determinando una ridotta domanda d'ossigeno del miocardio. Tale riduzione del consumo di ossigeno è accompagnata dal miglioramento della perfusione miocardica che risulta dall'azione antispastica sui rami epicardici coronarici e dalla ridistribuzione del flusso a favore degli strati subepicardici del muscolo cardiaco. Inoltre, la nitroglycerina dilata le stenosi aterosclerotiche in caso di ateroma eccentrico e produce rilasciamento del vasospasmo sia spontaneo che indotto da ergonovina.

A livello sistemico, la nitroglycerina esercita un effetto dilatante dose-dipendente sul sistema vascolare arterioso; ciò determina la riduzione delle resistenze vascolari periferiche (post-carico) e della tensione sistolica della parete del ventricolo sinistro, eventi che contribuiscono entrambi alla diminuzione del consumo di ossigeno del miocardio.

Correlati clinici

In correlazione con il miglioramento clinico dell'angina pectoris, la pletismografia digitale rivela che l'inizio dell'effetto vasodilatatorio avviene circa dopo 1 minuto dalla somministrazione sublinguale di nitroglycerina e raggiunge il suo massimo dopo circa 5 minuti dalla somministrazione. Tale effetto persiste per almeno 25 minuti dopo l'assunzione.

Meccanismo d'azione

La nitroglycerina origina il radicale libero NO (ossido nitrico) che attiva la guanil ciclasi, con un conseguente aumento del GMP ciclico a livello del muscolo liscio e di altri tessuti. Ciò conduce ad una defosforilazione delle catene leggere della miosina, che regola lo stato di contrazione del muscolo liscio, a cui consegue vasodilatazione.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

La nitroglycerina viene assorbita rapidamente dopo somministrazione sublinguale di Trinitrina compresse rivestite. Le concentrazioni plasmatiche di picco si repertano dopo 6-7 minuti dall'assunzione (vedi Tabella). La concentrazione plasmatica massimale (C_{max}) e l'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) aumentano in maniera proporzionale alla dose. La biodisponibilità assoluta della nitroglycerina dopo assunzione di Trinitrina compresse rivestite è di circa il 40% e tende a variare in rapporto a fattori che influenzano l'assorbimento del farmaco, come l'idratazione sublinguale ed il metabolismo a livello della mucosa bucale.

Tabella

Valori medi di Nitroglycerina (SD) 2 x 0.3 mg	
Parametro	Trinitrina compresse rivestite
C_{max} , ng/mL	2.3 (1.7)
T _{max} , min	6.4 (2.5)
AUC (0-W), min	14.9 (8.2)
T _{1/2} , min	2.8 (1.1)

Distribuzione:

Il volume di distribuzione (Vd) della nitroglycerina dopo somministrazione endovenosa è pari a 3.3 L/Kg.

A concentrazioni plasmatiche comprese tra 50 e 500 ng/ml, il legame della

nitroglicerina con le proteine plasmatiche è di circa il 60%, mentre quello della 1,2- e della 1,3- dinitroglicerina (i due principali metaboliti della nitroglicerina) è del 60% e del 30%, rispettivamente.

Metabolismo:

Il principio attivo viene rapidamente metabolizzato a livello epatico ad opera di una reduttasi di nitrati organici glutathione-dipendente. Inoltre, studi *in vitro* con eritrociti umani hanno dimostrato che anche il globulo rosso è sede di biotrasformazione della nitroglicerina mediante un processo enzimatico sulfidrile-dipendente ed una interazione con l'emoglobina ridotta.

La quantità di emoglobina ridotta presente negli eritrociti umani sembra esercitare un ruolo primario nella loro attività metabolica, pertanto si deve usare cautela nella assunzione di nitroglicerina in pazienti con anemia (vedi paragrafo "Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego"). In studi condotti sull'animale è stato dimostrato che anche i tessuti vascolari extraepatici (vena femorale, vena cava inferiore, aorta) svolgono un ruolo importante nel metabolismo della nitroglicerina, ciò che spiega l'elevata clearance sistemica dei nitrati. È stato inoltre osservato *in vitro* che la biotrasformazione della nitroglicerina si verifica contemporaneamente al rilasciamento della muscolatura vascolare liscia; questa osservazione è coerente con l'ipotesi che la biotrasformazione della nitroglicerina (in NO) sia il meccanismo della vasodilatazione indotta dal farmaco.

Eliminazione:

Le concentrazioni plasmatiche di nitroglicerina diminuiscono rapidamente dopo l'assunzione, con una emivita media di eliminazione di 2-3 minuti. La clearance (13.8 L/min) eccede di molto il flusso epatico sanguigno.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici rivelano assenza di rischi per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità per somministrazioni ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.

Tossicità per somministrazione singola: La DL_{50} della nitroglicerina per via orale è di 105 mg/kg nel ratto e di 115 mg/kg nel topo.

Tossicità per somministrazioni ripetute: In studi di tossicità cronica nel ratto albino in accrescimento, una dose di 300 mg/kg somministrata per 6 mesi per via epicutanea non ha determinato alcuna significativa modificazione dell'accrescimento corporeo, né della crasi ematica, né di altri parametri biologici. Non è stata inoltre osservata alcuna alterazione istologica degli organi esaminati. Alla dose di 825 mg/kg somministrata per via intraperitoneale nel ratto per 33 giorni, si è assistito ad una diminuzione del peso corporeo.

Mutagenesi: Sebbene la nitroglicerina si sia dimostrata debolmente mutagena in test di Ames, non vi è stata evidenza di genotossicità in saggi *in vivo* (*dominant lethal assay*) in ratti maschi trattati con dosi orali fino a 363 mg/kg, o in test citogenetici *ex vivo* in tessuti murini e canini.

Carcinogenesi: Ratti trattati con dosi molto elevate di nitroglicerina (363 mg/kg/die nei maschi e 434 mg/kg/die nelle femmine) per 2 anni hanno evidenziato l'insorgere di carcinomi epatocellulari e di tumori delle cellule interstiziali del testicolo. Topi trattati con 1022 (maschi) o 1058 (femmine) mg/kg/die e ratti trattati con 31.5 (maschi) o 38.1 (femmine) mg/kg/die per lo stesso periodo non hanno evidenziato tumori in relazione al trattamento. La somministrazione con la dieta per tutto il ciclo vitale di 1058 mg/kg/die di nitroglicerina non ha causato alcun aumento nella incidenza di neoplasie.

Tossicità riproduttiva: Non sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva e di teratogenicità con nitroglicerina somministrata per via sublinguale. Tuttavia, gli studi di teratogenesi condotti nel ratto e nel coniglio con nitroglicerina topica a dosi fino a 80 mg/kg/die e 240 mg/kg/die, rispettivamente, non hanno evidenziato alcun danno fetale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Saccarosio, amido di mais, lattosio monoidrato, mannitol, talco, cellulosa microcristallina, silice, titanio diossido, glucosio anidro, gomma arabica, amido di

patata, magnesio carbonato, magnesio stearato, calcio stearato, gelatina, alcool polivinilico, vanillina, metile p-idrossibenzoato.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

4 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister PVC/PVDC 60/Alluminio

1 blister da 35 compresse.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ACARPIA FARMACEUTICI S.r.l.

Viale L. Majno, 18

20129 Milano (Italia)

8. NUMERO DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

006035075

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Rinnovo: 06/2010

10. DATA DELLA REVISIONE DEL TESTO:

TRINITRINA 5mg/1.5ml concentrato per soluzione per infusione RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TRINITRINA 5 mg/1,5 ml concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala da 1,5 ml contiene:

Principio attivo: nitroglicerina 5 mg

Per gli eccipienti v. par. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Angina instabile, angina variante, angina di Prinzmetal. Insufficienza ventricolare sinistra acuta susseguente o meno a infarto miocardico acuto in particolare con elevata pressione di riempimento e con portata minuto-ridotta. Edema polmonare acuto e pre-edema polmonare. Crisi ipertensiva.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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 endovenosa continua.

Questi dosaggi raramente richiedono di essere superati, arrivando fino a 6 mg/ora. La soluzione per infusione endovenosa viene preparata diluendo opportunamente la nitroglicerina secondo la tabella sotto riportata ed infusa con dispositivo automatico oppure goccia a goccia secondo le indicazioni della tabella di infusione (1 ml corrisponde a circa 20 gocce di una normale infusione).

Tabella di diluizione

Numero fiale (quantità principio attivo)	1 (5 mg)	2 (10 mg)
Soluzione fiale	1.5 ml	3 ml
Soluzione diluente (ml)	250	500
Volume finale della soluzione pronta (ml)	251.5	503
Concentrazione finale di nitroglicerina (mg/ml) [Concentrazione a 20 gocce di una normale infusione]	0.02	

Tabella di infusione

Quantità desiderata di NTG per ora	N. gocce al minuto
0.50 mg	6-7
0.75 mg	10
1.00 mg	13-14
1.25 mg	17
1.50 mg	20-21
2.00 mg	26-27
2.50 mg	34
3.00 mg	41
3.50 mg	47-48
4.00 mg	53
4.50 mg	59-60
5.00 mg	68
5.50 mg	74-75
6.00 mg	82

4.3 Controindicazioni

- shock
- shock cardiogeno, a meno che sia mantenuta un'adeguata pressione diastolica aortica
- stato ipotensivo in corso di infarto miocardico acuto con bassa pressione di riempimento
- grave ipotensione (<90 mmHg di pressione sistolica)
- grave ipovolemia
- aumento della pressione intracranica, trauma cranico e emorragia cerebrale
- insufficienza miocardica dovuta ad ostruzione (per es. in presenza di stenosi aortica o mitrale o di pericardite costrittiva)
- cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva
- edema polmonare tossico
- grave anemia
- glaucoma ad angolo chiuso
- generalmente controindicato in gravidanza e nell'allattamento e in età pediatrica
- in associazione con sildenafil (vedi paragrafo "Interazioni")
- ipersensibilità ai nitrati organici e/o ad uno degli eccipienti

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il prodotto va usato con estrema cautela in pazienti con traumi cranici e con emorragia cerebrale. Il trattamento con nitroglicerina per infusione endovenosa va effettuato esclusivamente in ambiente ospedaliero monitorando la pressione arteriosa, la frequenza cardiaca e lo stadio clinico del paziente. Nei pazienti gravi monitorare la pressione venosa centrale e/o la pressione polmonare e la portata cardiaca e mantenere il paziente sotto controllo elettrocardiografico.

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. La vasodilatazione periferica della nitroglicerina viene ostacolata dalla concomitante somministrazione di indometacina, probabilmente attraverso un meccanismo di inibizione delle prostaglandine. La somministrazione endovenosa di nitroglicerina riduce gli effetti trombolitici di alteplase e gli effetti anticoagulanti dell'eparina. Il sildenafil potenzia gli effetti ipotensivi dei nitrati e, pertanto, la sua co-somministrazione con nitrati organici, come la nitroglicerina, è controindicata (vedi paragrafo "Controindicazioni").

Interazioni con i test di laboratorio

I nitrati possono interferire con il saggio colorimetrico di Zlatkis/Zak causando un falso risultato di diminuito colesterolo plasmatico.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non vi sono adeguati dati clinici ed epidemiologici circa l'impiego della nitroglicerina in gravidanza. Gli studi condotti sull'animale sono insufficienti a stabilire gli effetti della nitroglicerina sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale e/o post-natale, e sul parto (vedi paragrafo "Dati preclinici di sicurezza"). Il rischio potenziale nell'uomo non è conosciuto.

Trinitrina concentrato per soluzione per infusione endovenosa non dovrebbe essere usata in gravidanza, specialmente nei primi tre mesi, a meno che non sia strettamente necessario.

Non è noto se la nitroglicerina venga escreta nel latte materno. Dato che questa possibilità non può essere esclusa, si deve porre particolare cautela quando la nitroglicerina venga somministrata ad una paziente che allatta al seno.

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

Anche se è improbabile che un paziente che necessita di Trinitrina fiale guidi autoveicoli o impieghi macchinari, a causa di alcuni effetti collaterali (ipotensione ortostatica, nausea, vertigini), può avere una notevole influenza sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tali effetti indesiderati possono attenuare la capacità di reazione del soggetto.

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.

- Disturbi del sangue e del sistema linfatico

Rari: metaemoglobinemia

- Disturbi del sistema nervoso

vertigini, cefalea

- Disturbi dell'occhio

visione confusa

- Disturbi cardiaci

tachicardia, palpitazioni, bradicardia paradossa, sincope

- Disturbi vascolari

ipotensione posturale

- Disturbi gastrointestinali

nausea, disturbi digestivi

- Disturbi cutanei e sottocutanei

rash

- Disturbi generali ed alterazioni del sito di somministrazione

Disturbi generali: vampate di calore con eritema, debolezza, sudorazioni

Molto rari: cianosi

Alterazione del sito di somministrazione

Bruciore, eritema

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

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi sono dovuti soprattutto alla marcata vasodilatazione ed alla metaemoglobinemia. Le manifestazioni sono le seguenti: ipotensione e tachicardia riflessa, cute fredda e pallida, mal di testa, vertigini, confusione mentale, disturbi visivi, nausea e vomito con dolori addominali a carattere colico eventualmente associati a diarrea acquosa. Palpitazioni, sincope e collasso cardio-circolatorio. Il trattamento dei sintomi dovuti all'ipotensione marcata e generalizzata richiedono un'immediata diminuzione della velocità di infusione ed il posizionamento del paziente intossicato in posizione di Trendelenburg (sdraiato e facendo movimenti passivi dell'estremità) con somministrazione dei fluidi per via endovenosa. Se necessario somministrare agonisti alfa-adrenergici (i.e. metossamina o fenilefrina). L'adrenalina e sostanze analoghe sono inefficaci sull'ipotensione marcata dovuta a sovradosaggio.

Trattamento della cianosi dovuta a metaemoglobinemia: a partire da un livello di 0,8 g/100 ml di

metaemoglobina, il trattamento consisterà in una somministrazione endovenosa all'1% di blu di metilene (1-2 mg/kg). In casi meno gravi, la dose di 50 mg/kg dovrebbe essere somministrata per via orale. Si raccomanda il trattamento in un centro specializzato.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprieta' farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vasodilatatore usato nelle malattie cardiache, nitrati organici; codice ATC: C01 DA02

La nitroglycerina ha un effetto rilassante sulla muscolatura liscia dell'organismo umano. Nel comparto vascolare essa agisce principalmente sul sistema venoso e sulle grandi arterie coronarie, con maggior effetto sul primo.

Nell'angina pectoris il principale meccanismo d'azione della nitroglycerina è rappresentato dall'aumento della capacitanza venosa che determina un diminuito ritorno ematico al cuore. Pertanto, la pressione del ventricolo sinistro a fine diastole (pre-carico) ed il volume di riempimento diminuiscono, determinando una ridotta domanda d'ossigeno del miocardio. Tale riduzione del consumo di ossigeno è accompagnata dal miglioramento della perfusione miocardica che risulta dall'azione antispastica sui rami epicardici coronarici e dalla ridistribuzione del flusso a favore degli strati subepicardici del muscolo cardiaco.

Inoltre, la nitroglycerina dilata le stenosi aterosclerotiche in caso di ateroma eccentrico e produce rilasciamento del vasospasmo sia spontaneo che indotto da ergonovina.

A livello sistemico, la nitroglycerina esercita un effetto dilatante dose-dipendente sul sistema vascolare arterioso; ciò determina la riduzione delle resistenze vascolari periferiche (post-carico) e della tensione sistolica della parete del ventricolo sinistro, eventi che contribuiscono entrambi alla diminuzione del consumo di ossigeno del miocardio.

Meccanismo d'azione

La nitroglycerina origina il radicale libero NO (ossido nitrico) che attiva la guanil ciclasi, con un conseguente aumento del GMP ciclico a livello del muscolo liscio e di altri tessuti. Ciò conduce ad una defosforilazione delle catene leggere della miosina, che regola lo stato di contrazione del muscolo liscio, a cui consegue vasodilatazione.

5.2 Proprieta' farmacocinetiche

Assorbimento:

La somministrazione endovenosa di nitroglycerina permette il rapido raggiungimento di elevate concentrazioni plasmatiche del farmaco, con pronto inizio dell'attività terapeutica.

Distribuzione:

Il volume di distribuzione (Vd) della nitroglycerina dopo somministrazione endovenosa è pari a 3.3 L/Kg.

A concentrazioni plasmatiche comprese tra 50 e 500 ng/ml, il legame della nitroglycerina con le proteine plasmatiche è di circa il 60%, mentre quello della 1,2- e della 1,3-dinitroglycerina (i due principali metaboliti della nitroglycerina) è del 60% e del 30%, rispettivamente.

Metabolismo:

Il principio attivo viene rapidamente metabolizzato a livello epatico ad opera di una reduttasi di nitrati organici glutathione-dipendente generando metaboliti farmacologicamente inattivi. Inoltre, studi *in vitro* con eritrociti umani hanno dimostrato che anche il globulo rosso è sede di biotrasformazione della nitroglycerina mediante un processo enzimatico sulfidrile-dipendente ed una interazione con l'emoglobina ridotta.

In studi condotti sull'animale è stato dimostrato che anche i tessuti vascolari extraepatici (vena femorale, vena cava inferiore, aorta) svolgono un ruolo importante nel metabolismo della nitroglycerina, ciò che spiega l'elevata clearance sistemica dei nitrati. È stato inoltre osservato *in vitro* che la biotrasformazione delle nitroglycerina si verifica contemporaneamente al rilasciamento della muscolatura vascolare liscia; questa osservazione è coerente con l'ipotesi che la biotrasformazione della nitroglycerina (in NO) sia il meccanismo della vasodilatazione indotta dal farmaco.

Eliminazione:

Le concentrazioni plasmatiche di nitroglycerina diminuiscono rapidamente dopo l'assunzione, con una emivita media di eliminazione di 2-3 minuti. La clearance (13.8 L/min) eccede di molto il flusso epatico sanguigno.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici rivelano assenza di rischi per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità per somministrazioni ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.

Tossicità per somministrazione singola: La DL_{50} della nitroglicerina per via endovenosa è di 23 mg/kg nel ratto e di 10 mg/kg nel topo.

Tossicità per somministrazioni ripetute: In studi di tossicità cronica nel ratto albino in accrescimento, una dose di 300 mg/kg somministrata per 6 mesi per via epicutanea non ha determinato alcuna significativa modificazione dell'accrescimento corporeo, né della crasi ematica, né di altri parametri biologici. Non è stata inoltre osservata alcuna alterazione istologica degli organi esaminati. Alla dose di 825 mg/kg somministrata per via intraperitoneale nel ratto per 33 giorni, si è assistito ad una diminuzione del peso corporeo. Nel cane, la nitroglicerina somministrata per infusione lenta alla dose di 1 mg/h per 5 ore per 14 giorni consecutivi, non ha determinato variazioni dei parametri biochimici, ematologici ed urinari, né alterazioni istologiche dei principali organi.

Mutagenesi: Sebbene la nitroglicerina si sia dimostrata debolmente mutagena in test di Ames, non vi è stata evidenza di genotossicità in saggi *in vivo* (*dominant lethal assay*) in ratti maschi trattati con dosi orali fino a 363 mg/kg, o in test citogenetici *ex vivo* in tessuti murini e canini.

Carcinogenesi: Ratti trattati con dosi molto elevate di nitroglicerina (363 mg/kg/die nei maschi e 434 mg/kg/die nelle femmine) per 2 anni hanno evidenziato l'insorgere di carcinomi epatocellulari e di tumori delle cellule interstiziali del testicolo. Topi trattati con 1022 (maschi) o 1058 (femmine) mg/kg/die e ratti trattati con 31.5 (maschi) o 38.1 (femmine) mg/kg/die per lo stesso periodo non hanno evidenziato tumori in relazione al trattamento. La somministrazione con la dieta per tutto il ciclo vitale di 1058 mg/kg/die di nitroglicerina non ha causato alcun aumento nella incidenza di neoplasie.

Tossicità riproduttiva: Non sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva e di teratogenicità con nitroglicerina somministrata per via sublinguale. Tuttavia, gli studi di teratogenesi condotti nel ratto e nel coniglio con nitroglicerina topica a dosi fino a 80 mg/kg/die e 240 mg/kg/die, rispettivamente, non hanno evidenziato alcun danno fetale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Alcool; Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

La nitroglicerina è compatibile con le soluzioni per infusione usate in clinica come, per esempio, soluzione salina isotonica, soluzione glucosata 4-30%, soluzione di Ringer, soluzione contenente proteine. Non sono conosciute fino ad ora incompatibilità con altre soluzioni per infusione. La diluizione va effettuata solo in contenitori per flebocli si di vetro.

La nitroglicerina tende rapidamente a migrare in molti materiali plastici. La diluizione di nitroglicerina iniettabile per ottenere la soluzione per infusione venosa va effettuata esclusivamente in contenitori per flebocli si 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

5 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale in vetro neutro giallo.

Confezioni:

Astuccio contenente 10 fiale da 5 mg/1,5 ml.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Il prodotto va sempre diluito prima dell'infusione endovenosa. Le diluizioni utilizzate, riportate al punto 4.2, vanno effettuate in contenitori per fleboclisi in vetro utilizzando deflussori in polietilene.

7. TITOLARE DEL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ACARPIA FARMACEUTICI S.r.l.

Viale L. Majno, 18

20129 Milano (Italia)

8. AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Trinitrina 5 mg/1,5 ml concentrato per soluzione per infusione 10 fiale 1,5 ml

AIC N. 006035024

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Rinnovo: 11/2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: Gennaio 2021

TRINITRINA 50mg/50ml concentrato per soluzione per infusione
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TRINITRINA 50 mg/50 ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flacone da 50 ml contiene:

Principio attivo: nitroglicerina 50 mg

Per gli eccipienti v. par. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Angina instabile, angina variante, angina di Prinzmetal. Insufficienza ventricolare sinistra acuta susseguente o meno a infarto miocardico acuto in particolare con elevata pressione di riempimento e con portata minuto-ridotta. Edema polmonare acuto e preedema polmonare. Crisi ipertensiva.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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 endovenosa continua.

Questi dosaggi raramente richiedono di essere superati, arrivando fino a 6 mg/ora. La soluzione per infusione endovenosa viene preparata diluendo opportunamente la nitroglicerina secondo la tabella sotto riportata ed infusa con dispositivo automatico oppure goccia a goccia secondo le indicazioni della tabella di infusione (1 ml corrisponde a circa 20 gocce di una normale infusione).

Tabella di diluizione

Numero flaconi (quantità principio attivo)		1 (50 mg)	2 (100 mg)	3 (150 mg)
Soluzione flaconi		50 ml	100 ml	150 ml
Soluzione diluente necessaria (ml)	Diluizione 1:10	500	1000	1500
	Diluizione 1:20	1000	2000	3000
	Diluizione 1:40	2000	4000	6000
Volume finale della soluzione pronta (ml)	Diluizione 1:10	550	1100	1650
	Diluizione 1:20	1050	2100	3150
	Diluizione 1:40	2050	4100	6150
Concentrazione finale di Nitroglicerina (mg/ml)	Diluizione 1:10		0.09	
	Diluizione 1:20		0.05	
	Diluizione 1:40		0.02	

Tabella di infusione

Quantità desiderata di NTG per ora	1:10		Diluizione 1:20		1:40	
	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	10.50	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

- shock
- shock cardiogeno, a meno che sia mantenuta un'adeguata pressione diastolica aortica
- stato ipotensivo in corso di infarto miocardico acuto con bassa pressione di riempimento
- grave ipotensione (<90 mmHg di pressione sistolica)
- grave ipovolemia
- aumento della pressione intracranica, trauma cranico e emorragia cerebrale
- insufficienza miocardica dovuta ad ostruzione (per es. in presenza di stenosi aortica o mitrale o di pericardite costrittiva)
- cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva
- edema polmonare tossico
- grave anemia
- glaucoma ad angolo chiuso
- generalmente controindicato in gravidanza e nell'allattamento e in età pediatrica
- in associazione con sildenafil (vedi paragrafo "Interazioni")
- ipersensibilità ai nitrati organici e/o ad uno degli eccipienti

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il prodotto va usato con estrema cautela in pazienti con traumi cranici e con emorragia cerebrale. Il trattamento con nitroglicerina per infusione endovenosa va effettuato esclusivamente in ambiente ospedaliero monitorando la pressione arteriosa, la frequenza cardiaca e lo stadio clinico del paziente. Nei pazienti gravi monitorare la pressione venosa centrale e/o la pressione polmonare e la portata cardiaca e mantenere il paziente sotto controllo elettrocardiografico.

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. La vasodilatazione periferica della nitroglicerina viene ostacolata dalla concomitante somministrazione di indometacina, probabilmente attraverso un meccanismo di

inibizione delle prostaglandine. La somministrazione endovenosa di nitroglicerina riduce gli effetti trombolitici di alteplase e gli effetti anticoagulanti dell'eparina. Il sildenafil potenzia gli effetti ipotensivi dei nitrati e, pertanto, la sua co-somministrazione con nitrati organici, come la nitroglicerina, è controindicata (vedi paragrafo "Controindicazioni").

Interazioni con i test di laboratorio

I nitrati possono interferire con il saggio colorimetrico di Zlatkis/Zak causando un falso risultato di diminuito colesterolo plasmatico.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non vi sono adeguati dati clinici ed epidemiologici circa l'impiego della nitroglicerina in gravidanza. Gli studi condotti sull'animale sono insufficienti a stabilire gli effetti della nitroglicerina sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale e/o post-natale, e sul parto (vedi paragrafo "Dati preclinici di sicurezza"). Il rischio potenziale nell'uomo non è conosciuto.

Trinitrina concentrato per soluzione per infusione non dovrebbe essere usata in gravidanza, specialmente nei primi tre mesi, a meno che non sia strettamente necessario.

Non è noto se la nitroglicerina venga escreta nel latte materno. Dato che questa possibilità non può essere esclusa, si deve porre particolare cautela quando la nitroglicerina venga somministrata ad una paziente che allatta al seno.

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

Anche se è improbabile che un paziente che necessita di Trinitrina fiale guidi autoveicoli o impieghi macchinari, a causa di alcuni effetti collaterali (ipotensione ortostatica, nausea, vertigini), può avere una notevole influenza sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tali effetti indesiderati possono attenuare la capacità di reazione del soggetto.

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.

- Disturbi del sangue e del sistema linfatico

Rari: metaemoglobinemia

- Disturbi del sistema nervoso

vertigini, cefalea

- Disturbi dell'occhio

visione confusa

- Disturbi cardiaci

tachicardia, palpitazioni, bradicardia paradossa, sincope

- Disturbi vascolari

ipotensione posturale

- Disturbi gastrointestinali

nausea, disturbi digestivi

- Disturbi cutanei e sottocutanei

rash

- Disturbi generali ed alterazioni del sito di somministrazione

Disturbi generali: vampate di calore con eritema, debolezza, sudorazioni

Molto rari: cianosi

Alterazione del sito di somministrazione

Bruciore, eritema

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

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi sono dovuti soprattutto alla marcata vasodilatazione ed alla metaemoglobinemia. Le manifestazioni sono le seguenti: ipotensione e tachicardia riflessa, cute fredda e pallida, mal di testa, vertigini, confusione mentale, disturbi visivi, nausea e vomito con dolori addominali a carattere colico eventualmente associati a diarrea acquosa. Palpitazioni, sincope e collasso cardio-circolatorio. Il trattamento dei sintomi dovuti all'ipotensione marcata e generalizzata richiedono un'immediata diminuzione della velocità di infusione ed il posizionamento del paziente intossicato in posizione di Trendelenburg (sdraiato e facendo movimenti passivi dell'estremità) con somministrazione dei fluidi per via endovenosa. Se necessario somministrare agonisti alfa-adrenergici (i.e. metossamina o fenilefrina). L'adrenalina e sostanze analoghe sono inefficaci sull'ipotensione marcata dovuta a sovradosaggio.

Trattamento della cianosi dovuta a metaemoglobinemia: a partire da un livello di 0,8 g/100 ml di metaemoglobina, il trattamento consisterà in una somministrazione endovenosa all'1% di blu di metilene (1-2 mg/kg). In casi meno gravi, la dose di 50 mg/kg dovrebbe essere somministrata per via orale. Si raccomanda il trattamento in un centro specializzato.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprieta' farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vasodilatatore usato nelle malattie cardiache, nitrati organici; codice ATC: C01 DA02

La nitroglicerina ha un effetto rilassante sulla muscolatura liscia dell'organismo umano. Nel comparto vascolare essa agisce principalmente sul sistema venoso e sulle grandi arterie coronarie, con maggior effetto sul primo.

Nell'angina pectoris il principale meccanismo d'azione della nitroglicerina è rappresentato dall'aumento della capacitanza venosa che determina un diminuito ritorno ematico al cuore. Pertanto, la pressione del ventricolo sinistro a fine diastole (pre-carico) ed il volume di riempimento diminuiscono, determinando una ridotta domanda d'ossigeno del miocardio. Tale riduzione del consumo di ossigeno è accompagnata dal miglioramento della perfusione miocardica che risulta dall'azione antispastica sui rami epicardici coronarici e dalla ridistribuzione del flusso a favore degli strati subepicardici del muscolo cardiaco.

Inoltre, la nitroglicerina dilata le stenosi aterosclerotiche in caso di ateroma eccentrico e produce rilasciamento del vasospasmo sia spontaneo che indotto da ergonovina.

A livello sistemico, la nitroglicerina esercita un effetto dilatante dose-dipendente sul sistema vascolare arterioso; ciò determina la riduzione delle resistenze vascolari periferiche (post-carico) e della tensione sistolica della parete del ventricolo sinistro, eventi che contribuiscono entrambi alla diminuzione del consumo di ossigeno del miocardio.

Meccanismo d'azione

La nitroglicerina origina il radicale libero NO (ossido nitrico) che attiva la guanil ciclasi, con un conseguente aumento del GMP ciclico a livello del muscolo liscio e di altri tessuti. Ciò conduce ad una defosforilazione delle catene leggere della miosina, che regola lo stato di contrazione del muscolo liscio, a cui consegue vasodilatazione.

5.2 Proprieta' farmacocinetiche

Assorbimento:

La somministrazione endovenosa di nitroglicerina permette il rapido raggiungimento di elevate concentrazioni plasmatiche del farmaco, con pronto inizio dell'attività terapeutica.

Distribuzione:

Il volume di distribuzione (Vd) della nitroglicerina dopo somministrazione endovenosa è pari a 3.3 L/Kg.

A concentrazioni plasmatiche comprese tra 50 e 500 ng/ml, il legame della nitroglicerina con le proteine plasmatiche è di circa il 60%, mentre quello della 1,2- e della 1,3-dinitroglicerina (i due principali metaboliti della nitroglicerina) è del 60% e del 30%, rispettivamente.

Metabolismo:

Il principio attivo viene rapidamente metabolizzato a livello epatico ad opera di una reduttasi di nitrati organici glutathione-dipendente generando metaboliti farmacologicamente inattivi. Inoltre, studi *in vitro* con eritrociti umani hanno dimostrato che anche il globulo rosso è sede di

biotrasformazione della nitroglicerina mediante un processo enzimatico sulfidrile-dipendente ed una interazione con l'emoglobina ridotta.

In studi condotti sull'animale è stato dimostrato che anche i tessuti vascolari extraepatici (vena femorale, vena cava inferiore, aorta) svolgono un ruolo importante nel metabolismo della nitroglicerina, ciò che spiega l'elevata clearance sistemica dei nitrati. È stato inoltre osservato *in vitro* che la biotrasformazione della nitroglicerina si verifica contemporaneamente al rilasciamento della muscolatura vascolare liscia; questa osservazione è coerente con l'ipotesi che la biotrasformazione della nitroglicerina (in NO) sia il meccanismo della vasodilatazione indotta dal farmaco.

Eliminazione:

Le concentrazioni plasmatiche di nitroglicerina diminuiscono rapidamente dopo l'assunzione, con una emivita media di eliminazione di 2-3 minuti. La clearance (13.8 L/min) eccede di molto il flusso epatico sanguigno.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici rivelano assenza di rischi per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità per somministrazioni ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.

Tossicità per somministrazione singola: La DL₅₀ della nitroglicerina per via endovenosa è di 23 mg/kg nel ratto e di 10 mg/kg nel topo.

Tossicità per somministrazioni ripetute: In studi di tossicità cronica nel ratto albino in accrescimento, una dose di 300 mg/kg somministrata per 6 mesi per via epicutanea non ha determinato alcuna significativa modificazione dell'accrescimento corporeo, né della crasi ematica, né di altri parametri biologici. Non è stata inoltre osservata alcuna alterazione istologica degli organi esaminati. Alla dose di 825 mg/kg somministrata per via intraperitoneale nel ratto per 33 giorni, si è assistito ad una diminuzione del peso corporeo. Nel cane, la nitroglicerina somministrata per infusione lenta alla dose di 1 mg/h per 5 ore per 14 giorni consecutivi, non ha determinato variazioni dei parametri biochimici, ematologici ed urinari, né alterazioni istologiche dei principali organi.

Mutagenesi: Sebbene la nitroglicerina si sia dimostrata debolmente mutagena in test di Ames, non vi è stata evidenza di genotossicità in saggi *in vivo* (*dominant lethal assay*) in ratti maschi trattati con dosi orali fino a 363 mg/kg, o in test citogenetici *ex vivo* in tessuti murini e canini.

Carcinogenesi: Ratti trattati con dosi molto elevate di nitroglicerina (363 mg/kg/die nei maschi e 434 mg/kg/die nelle femmine) per 2 anni hanno evidenziato l'insorgere di carcinomi epatocellulari e di tumori delle cellule interstiziali del testicolo. Topi trattati con 1022 (maschi) o 1058 (femmine) mg/kg/die e ratti trattati con 31.5 (maschi) o 38.1 (femmine) mg/kg/die per lo stesso periodo non hanno evidenziato tumori in relazione al trattamento. La somministrazione con la dieta per tutto il ciclo vitale di 1 058 mg/kg/die di nitroglicerina non ha causato alcun aumento nella incidenza di neoplasie.

Tossicità riproduttiva: Non sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva e di teratogenicità con nitroglicerina somministrata per via sublinguale. Tuttavia, gli studi di teratogenesi condotti nel ratto e nel coniglio con nitroglicerina topica a dosi fino a 80 mg/kg/die e 240 mg/kg/die, rispettivamente, non hanno evidenziato alcun danno fetale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicole propilenico, Destrosio anidro, Acqua per preparazioni iniettabili, correttori di pH (acido cloridrico o Sodio idrossido)

6.2 Incompatibilità

La nitroglicerina è compatibile con le soluzioni per infusione usate in clinica come, per esempio, soluzione salina isotonica, soluzione glucosata 4-30%, soluzione di Ringer, soluzione contenente proteine. Non sono conosciute fino ad ora incompatibilità con altre soluzioni per infusione. La diluizione va effettuata solo in contenitori per fleboclisi di vetro.

La nitroglicerina tende rapidamente a migrare in molti materiali plastici. La diluizione di nitroglicerina iniettabile per ottenere la soluzione per infusione venosa 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

3 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi di vetro neutro.

Confezione:

Astuccio contenente 5 flaconi da 50 mg/50 ml

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Il prodotto va sempre diluito prima dell'infusione endovenosa. Le diluizioni utilizzate, riportate al punto 4.2, vanno effettuate in contenitori per fleboclisi in vetro utilizzando deflussori in polietilene.

7. TITOLARE DEL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ACARPIA FARMACEUTICI S.r.l.

Viale L. Majno, 18

20129 Milano (Italia)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Trinitrina 50 mg/50 ml concentrato per soluzione per infusione 5 flaconi 50 ml - AIC N. 006035051

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Rinnovo: 06/2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: Gennaio 2021