



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Modo de empleo de Nitrolingual® Pumpspray
Antes de usar este producto por primera vez, se deben hacer cinco atomizaciones en el aire (esto se conoce como el cebado de la bomba). La bomba se debe cebar cada seis semanas para que permanezca lista para su uso. Si el producto no se utiliza durante seis semanas, se debe cebar con una atomización.

1. Remueva la cubierta plástica.
2. NO AGITE.
3. Sostenga el envase en posición vertical, con el dedo índice en la parte superior del pulsador ranurado.
4. Abra la boca y acerque el envase todo lo posible.

Rev. 09/10

ABRA POR AQUÍ

Rev. 09/10

FARMACOLOGÍA CLÍNICA: La principal acción farmacológica de la nitroglicerina es la relajación de los músculos vasculares lisos, produciendo un efecto vasodilatador en las arterias periféricas y en especial en las venas. La dilatación de los vasos postcapilares, incluso las venas grandes, genera acumulación periférica de sangre y disminuye el retorno venoso al corazón, reduciendo por ende la presión de fin de diástole ventricular izquierda (precarga). La relajación arteriolar reduce la resistencia vascular sistémica y la presión arterial (poscarga).

El mecanismo por el cual la nitroglicerina alivia la angina de pecho no se comprende completamente. El consumo o demanda de oxígeno por el miocardio (según la medición del producto de la presión-ritmo, el índice de tiempo-tensión y el índice de latidos) disminuye por los efectos arteriales y venosos de la nitroglicerina y presumiblemente se logra una relación más favorable de suministro-demanda.

Si bien las grandes arterias coronarias del epicardio también se dilatan con la nitroglicerina, no es claro hasta qué punto esta acción contribuye a aliviar la angina ejercional.

La nitroglicerina se metaboliza rápidamente *in vivo*, cumpliendo la enzima hepática reductasa un rol importante en la formación de metabolitos de nitrato de glicerol y nitrato inorgánico. Dos metabolitos activos principales, dinitrogliceroles 1,2 y 1,3, producto de la hidrólisis, aunque menos potentes como vasodilatadores, tienen semividas del plasma más largas que el compuesto original. Los dinitratos se metabolizan aún más hacia mononitratos (considerados biológicamente inactivos con respecto a los efectos cardiovasculares) y en última instancia como glicerol y dióxido de carbono.

Las dosis terapéuticas de nitroglicerina pueden reducir tanto la presión sistólica y diastólica como la presión arterial media. Usualmente la presión de perfusión coronaria efectiva se conserva, pero puede resultar comprometida si la presión sanguínea disminuye excesivamente o el aumento del ritmo cardíaco hace que disminuya el tiempo de llenado diastólico.

Con la terapia de nitroglicerina también se reducen la presión venosa central y la presión capilar pulmonar elevadas, la resistencia vascular pulmonar y la resistencia vascular sistémica. El ritmo cardíaco por lo general aumenta en forma leve, presumiblemente como respuesta refleja a la disminución de la presión sanguínea. El índice cardíaco puede aumentar, disminuir o permanecer igual. Es probable que pacientes con elevada presión de llenado ventricular izquierdo y valores de resistencia vascular sistémica en conjunción con un índice cardíaco bajo experimenten una mejora en el índice cardíaco. Por otra parte, cuando la presión de llenado y el índice cardíaco son normales, el índice cardíaco puede disminuir levemente.

5. Oprima firmemente el pulsador con el dedo índice para liberar el aerosol sobre la lengua o debajo de ella. NO INHALE EL AEROSOL.

6. Suelte el pulsador y cierre la boca. Evite tragar inmediatamente luego de administrar el aerosol. Luego de la administración del producto no se debe expectorar ni enjuagarse la boca durante un lapso entre 5 y 10 minutos.

7. Si necesita una segunda administración del medicamento para sentir alivio, repita los pasos 4, 5 y 6.

8. Coloque nuevamente la cubierta plástica.

En un estudio farmacocinético en el que se administró una dosis única de 0.8 miligramos de Nitrolingual® Pumpspray a voluntarios sanos (n = 24), los promedios de C_{max} y t_{max} fueron 1,041 pg/mL · min y 7.5 minutos, respectivamente. Además, en estas personas el área bajo la curva media (AUC) fue de 12,769 pg/mL · min.

En un estudio cruzado aleatorio, a doble ciego de dosis única, de 5 períodos, efectuado en 51 pacientes con angina ejercional de pecho, se registraron incrementos importantes en la tolerancia al ejercicio, en los tiempos de aparición de la angina y con disminución del segmento-ST a partir de dosis de 0.2, 0.4, 0.8 y 1.6 mg de nitroglicerina administrada por aerosol en comparación con el placebo.

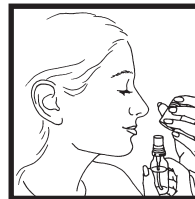
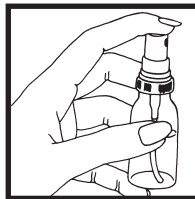
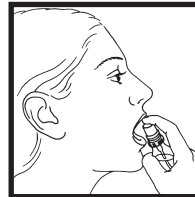
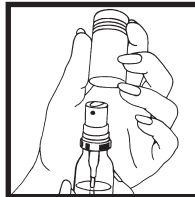
Además, el medicamento fue bien tolerado como lo evidenció un perfil de eventos adversos, los cuales por lo general resultaron entre leves y moderados.

INDICACIONES Y USO: Nitrolingual® Pumpspray es indicado para el alivio agudo de los ataques de angina de pecho o como profilaxis para la angina debida a la arteriopatía coronaria.

CONTRAINDICACIONES: Las reacciones alérgicas a los nitratos orgánicos son raras. La nitroglicerina está contraindicada en pacientes alérgicos a ella. Nitrolingual® Pumpspray está contraindicado para pacientes que toman ciertos medicamentos para disfunción eréctil (inhibidores de la fosfodiesterasa) ya que su uso concomitante puede ocasionar hipotensión severa. Se desconocen el transcurso de tiempo y la dependencia a la dosis de esta interacción.

ADVERTENCIAS: La amplificación de los efectos vasodilatadores de Nitrolingual® Pumpspray por ciertos medicamentos (inhibidores de la fosfodiesterasa) usados para tratar la disfunción eréctil puede ocasionar hipotensión severa. No se ha estudiado el transcurso de tiempo y la dependencia a la dosis de esta interacción. No se ha estudiado la atención de soporte, pero parece razonable tratarla como una sobredosis de nitrato, con elevación de las extremidades y expansión del volumen central. El uso de cualquier forma de nitroglicerina durante los primeros días de infarto agudo del miocardio requiere atención particular al monitoreo hemodinámico y a la conducta clínica.

PRECAUCIONES: (Generales)
Puede ocurrir hipotensión severa, particularmente con postura vertical, incluso con pequeñas dosis de nitroglicerina. Por consiguiente, el medicamento se debe utilizar con precaución en personas que puedan tener merma en el volumen debido a terapia diurética o en pacientes con presión sanguínea sistólica baja (por ejemplo, inferior a 90 mm Hg). La bradicardia paradójica y el aumento de la angina



NO AGITE EL ENVASE MANTÉNGALO VERTICAL

de pecho pueden acompañar a la hipotensión inducida por la nitroglicerina.

La terapia con nitratos puede agravar la angina causada por la cardiomiopatía hipertrófica.

Puede ocurrir tolerancia a este medicamento y tolerancia cruzada a otros nitratos y nitritos. La tolerancia a los efectos vasculares y antianginosos de los nitratos ha sido demostrada en ensayos clínicos, en experiencias a través de la exposición ocupacional y en experimentos de tejidos aislados en el laboratorio.

En trabajadores industriales expuestos continuamente a la nitroglicerina es clara la tolerancia. Por otra parte, también ocurre dependencia física puesto que durante la suspensión temporal de la nitroglicerina en los trabajadores ha ocurrido dolor en el pecho, infarto agudo de miocardio e incluso muerte súbita. En varias pruebas clínicas en pacientes con angina, hubo informes que indicaron que los ataques anginosos se provocaron con mayor facilidad y que hubo recuperación de los efectos hemodinámicos poco después de la suspensión del nitrato. Se desconoce la importancia relativa de estas observaciones para el uso clínico de rutina de la nitroglicerina.

PRECAUCIONES: (INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES)

Los médicos deben informar a los pacientes que Nitrolingual® Pumpspray no se debe usar con ciertos medicamentos tomados para la disfunción eréctil (inhibidores de la fosfodiesterasa) debido al riesgo de disminución peligrosa de la presión sanguínea.

INTERACCIONES DEL MEDICAMENTO: El alcohol puede intensificar la sensibilidad a los efectos hipotensores de los nitratos. La nitroglicerina actúa directamente sobre el músculo vascular. Por consiguiente, se puede esperar que cualquier otro agente que dependa del músculo vascular liso como ruta final común ocasione mayor o menor efecto, según el agente.

Se ha reportado hipotensión ortostática sintomática obvia cuando se utilizó una combinación entre bloqueadores de los canales de calcio y la nitroglicerina oral de liberación controlada. Puede ser necesario ajustar las dosis de cualquiera de las clases de agentes.

El uso concomitante de donantes de óxido nítrico (como Nitrolingual® Pumpspray) y ciertos medicamentos para el tratamiento de disfunción eréctil (inhibidores de la fosfodiesterasa) puede amplificar sus efectos vasodilatadores, pudiendo ocasionar hipotensión severa.



NOTA: Para familiarizarse con el producto y mientras ceba el envase, accione el aerosol en el aire (lejos de usted y de otros). Acostúmbrese a sentir el dedo sobre el pulsador ranurado, para que pueda utilizar el aerosol en la oscuridad. **NO AGITE** el envase antes de usarlo. Puede ser aconsejable mantener a la mano envases adicionales de aerosol en lugares convenientes.

Dosificación

Durante un ataque de angina se deben administrar una o dos atomizaciones en la boca, preferiblemente en la lengua o debajo de ella. No inhale el aerosol. El medicamento no se debe expectorar ni debe enjuagarse la boca en un lapso entre 5 y 10 minutos después de haberlo aplicado. En caso necesario se puede repetir la atomización aproximadamente cada 3-5 minutos. No se recomiendan más de tres atomizaciones en un período de 15 minutos. Si el dolor en el pecho persiste, se recomienda buscar atención médica inmediata. Nitrolingual® Pumpspray se puede utilizar entre 5 y 10 minutos antes de realizar actividades que podrían provocar un ataque agudo.

Hay aproximadamente 60 ó 200 atomizaciones medidas de nitroglicerina por frasco de Nitrolingual® Pumpspray. Sin embargo, la cantidad de veces que se puede utilizar el medicamento depende de la cantidad de aplicaciones (atomizaciones) por uso (1 ó 2 aplicaciones) y de la frecuencia del cebado. Cada atomización medida de Nitrolingual® Pumpspray envía 400 mcg de nitroglicerina después de un cebado inicial de 5 atomizaciones. El envase permanecerá preparado adecuadamente durante 6 semanas. Si el medicamento no se utiliza en 6 semanas, se puede volver a cebar adecuadamente con 1 atomización. Períodos de almacenamiento más extensos sin uso pueden requerir hasta 5 atomizaciones para cebar nuevamente la bomba.

Contraindicaciones y precauciones

El uso concomitante de estos medicamentos está contraindicado (ver **CONTRAINDICACIONES**) y se deben utilizar terapias alternativas para tratar episodios de angina aguda.

CARCINOGENÉSIS, MUTAGÉNESIS, PROBLEMAS DE FERTILIDAD: No se han realizado estudios de carcinogénesis en animales con nitroglicerina sublingual. Las ratas que recibieron hasta 434 mg/kg/día de nitroglicerina en los alimentos durante 2 años tuvieron cambios fibróticos y neoplásticos en el hígado (en función de la dosis), incluyendo carcinomas y tumores celulares intersticiales en las pruebas. A dosis elevadas, las incidencias de carcinomas hepatocelulares en ambos sexos fueron de 52% contra 0% en controles, y las incidencias de tumores testiculares fueron de 52% contra 8% en controles. La administración alimenticia de por vida de hasta 1058 mg/kg/día de nitroglicerina no fue tumorigena en ratones. La nitroglicerina fue débilmente mutagénica en pruebas de Ames realizadas en dos laboratorios diferentes. Sin embargo, no hubo evidencia de mutagenicidad en un ensayo letal dominante *in vivo* con ratas macho tratadas con dosis de hasta unos 363 mg/kg/día, p. o., o en pruebas citogénicas *in vitro* en tejidos de ratas y perros.

En un estudio de reproducción de tres generaciones, las ratas recibieron nitroglicerina alimentaria en dosis de hasta aproximadamente 434 mg/kg/día durante seis meses antes del apareamiento de la generación F₁ con tratamiento continuo en las generaciones sucesivas F₁ y F₂. La dosis elevada se relacionó con una disminución en la ingestión de alimentos y el aumento de peso corporal en ambos sexos en todos los apareamientos. No se vieron efectos específicos sobre la fertilidad de la generación F₁. Sin embargo, la infertilidad observada en generaciones siguientes se atribuyó al aumento del tejido celular intersticial y a la aspermatogénesis en los machos que recibieron dosis elevadas. En este estudio de tres generaciones no hubo evidencia clara de teratogenicidad.

EMBARAZO: Embarazo Categoría C - No se han realizado estudios de teratología en animales al aplicarles aerosol de nitroglicerina. Sin embargo, se realizaron estudios de teratología en ratas y conejos con un ungüento de nitroglicerina aplicado tópicamente con dosis de hasta 80 mg/kg/día y 240 mg/kg/día, respectivamente. No se vieron efectos tóxicos en las madres ni en los fetos en ninguna de las dosis probadas. No se tienen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Se debe dar nitroglicerina a mujeres embarazadas sólo si es obviamente necesario.

MADRES EN PERÍODO DE LACTANCIA: No se sabe si la nitroglicerina se excreta en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, se debe tener cuidado cuando se administra Nitrolingual® Pumpspray a una mujer en período de lactancia.

Precauciones

Su médico ha determinado que es probable que este producto ayude a su salud personal.

UTILICE ESTE PRODUCTO COMO LO INDIQUE SU MÉDICO.

Si tiene alguna pregunta sobre las alternativas, consulte a su médico.

Uso y almacenamiento

No dé su medicamento a otros ni lo comparta, en especial con quienes parecen tener un malestar en el pecho similar al suyo. Nitrolingual® Pumpspray se debe utilizar durante un episodio de dolor de pecho o se puede utilizar de 5 a 10 minutos antes de realizar actividades que podrían provocar un ataque agudo.

Nitrolingual® Pumpspray está disponible en un frasco de vidrio transparente con cobertura plástica roja en el exterior. Esta cobertura de plástico está diseñada para contener el vidrio y el medicamento si se rompe el frasco.

El envase transparente se puede utilizar para el control continuo del consumo. El **extremo de la bomba debe estar cubierto por el nivel de líquido**. Una vez que el líquido esté debajo del nivel del tubo central, las atomizaciones no serán adecuadas y se deberá cambiar el envase. Al igual que con todos los aerosoles, en el fondo del frasco hay un volumen residual de líquido que no se puede utilizar. Nitrolingual® Pumpspray contiene un 20% de alcohol. No abra el envase a la fuerza ni lo queme. No atomice hacia las llamas. **Manténgalo en un lugar seguro y fuera del alcance de los niños**. Consérvelo a 25 °C (77 ° F); excursiones permitidas a 15-30 °C (59-86 °F) [Consulte Temperatura Ambiente Controlada USP].

Las siguientes son marcas comerciales registradas o marcas comerciales de Pohl-Boskamp en Estados Unidos y/o en otros países: marca denominativa de Pohl-Boskamp; logotipo de Pohl-Boskamp; marca denominativa de Nitrolingual; sabor a menta de la nitroglicerina; olor a menta de la nitroglicerina; formas de Nitrolingual Pumpspray, colores de Nitrolingual Pumpspray y el sonido de Nitrolingual Pumpspray.

Arbor Pharmaceuticals, Inc. Raleigh, North Carolina 27609 por G. Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG, 25551 Hohenlockstedt, Alemania.

USO PEDIÁTRICO: No se han establecido la inocuidad ni la eficacia de la nitroglicerina en pacientes pediátricos.

REACCIONES ADVERSAS: Generalmente, las reacciones adversas a las formas de administración oral de nitroglicerina, especialmente dolor de cabeza e hipotensión, están relacionadas con la dosis. En pruebas clínicas con diversas dosis de nitroglicerina se han observado los siguientes efectos adversos: El efecto secundario de la nitroglicerina sobre el cual se ha informado con mayor frecuencia ha sido el dolor de cabeza, que puede ser severo y persistente, con una incidencia en el orden de aproximadamente 50% en algunos estudios. Puede ocurrir vasodilatación cutánea con enrojecimiento. Ocasionalmente pueden surgir episodios pasajeros de mareo y debilidad, así como también otros signos de isquemia cerebral relacionados con la hipotensión postural. Ocasionalmente un individuo puede mostrar sensibilidad marcada a los efectos hipotensores de los nitratos y pueden ocurrir respuestas severas (náuseas, vómitos, debilidad, ansiedad, palidez, transpiración y colapsos) incluso con dosis terapéuticas. Se ha informado acerca de exantema medicamentoso y/o dermatitis exfoliativa por la medicación a pacientes que recibieron terapia con nitrato. Las náuseas y los vómitos parecen ser poco comunes.

En un estudio cruzado aleatorio, a doble ciego de dosis única, de 5 períodos, efectuado en 51 pacientes con angina estable crónica, en el que recibieron Nitrolingual® Pumpspray en dosis de 0.4, 0.8 y 1.6 mg, se registró un perfil de eventos adversos que generalmente fue de leve a moderado. Los eventos adversos que ocurrieron a una frecuencia mayor que el 2% fueron: dolor de cabeza, mareo y parestesia. Los eventos registrados con menor frecuencia en esta prueba incluyeron (≤2%): disnea, faringitis, rinitis, vasodilatación, edema periférico, astenia y dolor abdominal.

SOBREDOSIS: Signos y síntomas

La sobredosis de nitrato puede ocasionar hipotensión severa, dolor de cabeza puntante y persistente, vértigo, palpitaciones, trastorno visual, enrojecimiento y transpiración de la piel (que luego se pone fría y cianótica), náuseas y vómitos (posiblemente con cólicos e incluso diarrea con sangre), síncope (especialmente en postura vertical), metahemoglobinemia con cianosis y anorexia, hiperpnea inicial, disnea y respiración lenta, pulso lento (dicrótico e intermitente), bloqueo cardíaco, aumento de la presión intracraneal con síntomas cerebrales de confusión y fiebre moderada, parálisis y coma seguido por convulsiones clónicas y posiblemente muerte debido a colapso circulatorio.

Metahemoglobinemia:

Los informes de casos de metahemoglobinemia clínicamente importantes son raros a dosis

convencionales de nitratos orgánicos. La formación de metahemoglobina está relacionada con la dosis y en caso de anomalidades genéticas de hemoglobina que favorecen la formación de metahemoglobina, incluso dosis convencionales de nitratos orgánicos podrían producir concentraciones perjudiciales de metahemoglobina.

Tratamiento de sobredosis:

Mantenga al paciente reclinado en posición de shock y cómodamente tibio. El movimiento pasivo de las extremidades puede ayudar al retorno venoso. Administre oxígeno y ventilación artificial en caso necesario. Si hay metahemoglobinemia se puede requerir la administración intravenosa de azul de metileno (solución 1%), 1-2 mg por kilogramo de peso corporal. Si recientemente se ha ingerido una cantidad excesiva de Nitrolingual® Pumpspray, puede ser útil realizar un lavado gástrico.

ADVERTENCIA: La epinefrina es ineficaz para revertir los eventos hipotensos severos relacionados con sobredosis. La epinefrina y los compuestos relacionados están contraindicados en esta situación.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Al comienzo de un ataque de angina se deben administrar una o dos atomizaciones medidas sobre la lengua o debajo de ella. Se recomiendan no más de tres aplicaciones medidas dentro de un período de 15 minutos. Si el dolor en el pecho persiste, se recomienda atención médica inmediata. Nitrolingual® Pumpspray se puede utilizar preferentemente de 5 a 10 minutos antes de realizar actividades que podrían provocar un ataque agudo.

Cada atomización medida de Nitrolingual® Pumpspray envía 48 mg de solución que contiene 400 mcg de nitroglicerina después de un cebado inicial de 5 atomizaciones. El producto permanecerá cebado en forma adecuada durante 6 semanas. Si no se utiliza en 6 semanas, se puede volver a cebar adecuadamente con 1 atomización. Períodos de almacenamiento más extensos sin uso pueden requerir hasta 5 atomizaciones de cebado. Hay 60 ó 200 aplicaciones medidas por frasco. Sin embargo, la cantidad total de dosis disponibles depende de la cantidad de aplicaciones por uso (1 ó 2 atomizaciones) y de la frecuencia del cebado.

El envase transparente se puede utilizar para el control continuo del consumo. El **extremo de la bomba debe estar cubierto por el nivel de líquido**. Una vez que el líquido esté debajo del nivel del tubo central, las atomizaciones no serán adecuadas y se debe cambiar el envase. Al igual que con todos los aerosoles, en el fondo del frasco hay un volumen residual de líquido que no se puede utilizar.

Durante la aplicación el paciente debe descansar, preferiblemente sentado. El envase se debe sostener verticalmente con la válvula hacia arriba y el orificio atomizador lo más cerca posible de

la boca. La dosis se debe aplicar preferiblemente sobre la lengua oprimiendo el pulsador firmemente y la boca se debe cerrar inmediatamente después de cada dosis. EL AEROSOL NO SE DEBE INHALAR. El medicamento no se debe expectorar ni debe enjuagarse la boca durante un lapso de 5 a 10 minutos luego de la administración. Se debe indicar a los pacientes que se familiaricen con la posición del orificio atomizador, colocando el dedo en la parte superior de la válvula, a fin de facilitar la orientación para aplicarlo durante la noche.

PRESENTACIÓN: Cada caja de Nitrolingual® Pumpspray contiene un frasco de vidrio recubierto con plástico transparente rojo que ayuda a contener el vidrio y el medicamento si se rompe el frasco. Cada frasco contiene 4.9 g o 12 g (contenido neto) de aerosol lingual de nitroglicerina, el cual proporciona 60 ó 200 aplicaciones medidas que contienen 400 mcg de nitroglicerina por aplicación luego del cebado.

Nitrolingual® Pumpspray está disponible en dos presentaciones:

- Frasco individual de 60 dosis (4.9 g) NDC 24338-300-65
- Frasco individual de 200 dosis (12 g) NDC 24338-300-20

Consérvelo a 25 °C (77 °F); excursiones permitidas a 15-30 °C (59-86 °F). [Consulte Temperatura Ambiente Controlada USP].

Aviso: Nitrolingual® Pumpspray contiene un 20% de alcohol. No abra el envase a la fuerza ni lo queme después del uso. No atomice hacia las llamas. Venta bajo receta únicamente.

Las siguientes son marcas comerciales registradas o marcas comerciales de Pohl-Boskamp en Estados Unidos y/o en otros países: marca denominativa de Pohl-Boskamp; logotipo de Pohl-Boskamp; marca denominativa de Nitrolingual; sabor a menta de la nitroglicerina; olor a menta de la nitroglicerina; formas de Nitrolingual Pumpspray, colores de Nitrolingual Pumpspray y el sonido de Nitrolingual Pumpspray.

Arbor Pharmaceuticals, Inc. Raleigh, North Carolina 27609 por G. Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG, 25551 Hohenlockstedt, Alemania.

Fabricado para Arbor Pharmaceuticals, Inc. Raleigh, North Carolina 27609 por G. Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG, 25551 Hohenlockstedt, Alemania.