



1. Bezeichnung des Arzneimittels

Nitrolingual® Pumpspray

Wirkstoff: Glyceroltrinitrat

2. Verschreibungsstatus/ Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

3. Zusammensetzung des Arzneimittels

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Organisches Nitrat

3.2 Arzneilich wirksamer Bestandteil

1 Sprühstoß enthält
0,4 mg Glyceroltrinitrat

3.3 Sonstige Bestandteile

Glyceroltri(octanoat, decanoat, succinat),
(50 : 35 : 15), Ethanol abs., Pfefferminzöl

4. Anwendungsgebiete

- Behandlung des akuten Angina pectoris-Anfalles
- Zur vorbeugenden Einnahme unmittelbar vor körperlichen Belastungen oder anderen Situationen, die erfahrungsgemäß Angina pectoris-Anfälle auslösen können (Prophylaxe der Angina pectoris)
- Akute Linksherzinsuffizienz
- Katheterinduzierte Koronar spasmen bei Koronarangiographie
- Akuter Myokardinfarkt

5. Gegenanzeigen

Glyceroltrinitrat darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegenüber Nitroverbindungen
- akutem Kreislaufversagen (Schock, Kreislaufkollaps)
- kardiogenem Schock, sofern nicht durch intraaortale Gegenpulsation oder positiv inotrope Pharmaka ein ausreichend hoher linksventrikulärer, enddiastolischer Druck gewährleistet ist
- ausgeprägter Hypotonie (systolischer Blutdruck weniger als 90 mmHg)

Nitrolingual® Pumpspray darf nicht eingenommen werden bei:

- Einnahme von Sildenafil (Viagra®), da durch Sildenafil der blutdrucksenkende Effekt von Nitrolingual® Pumpspray erheblich verstärkt werden kann. Beachten Sie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit daher die Anwendungsbeschränkungen von Sildenafil (Viagra®).

Nitrolingual® Pumpspray darf auch dann nicht angewendet werden, wenn Patienten, die Sildenafil (Viagra®) eingenommen haben, akute pectanginöse Beschwerden entwickeln.

Glyceroltrinitrat darf nur mit Vorsicht angewendet werden bei:

- hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, konstriktiver Perikarditis und Perikardtamponade
- niedrigen Füllungsdrücken, z. B. bei akutem Herzinfarkt, eingeschränkter Funktion der linken Herzkammer (Linksherzinsuffizienz). Eine Blutdrucksenkung unter 90 mmHg systolisch sollte vermieden werden

- Aorten- und/oder Mitralklappenstenose
- Neigung zu orthostatischen Kreislaufregulationsstörungen
- Erkrankungen, die mit einem erhöhten Schädelinnendruck (intrakranieller Druck) einhergehen (bisher wurde nur bei hochdosierter i.v. Gabe von Glyceroltrinitrat eine weitere Drucksteigerung beobachtet).

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:

In der Schwangerschaft und Stillzeit sollte aus Gründen besonderer Vorsicht Glyceroltrinitrat nur auf ausdrückliche Anordnung des Arztes angewendet werden, da über die Anwendung bei Schwangeren und Stillenden keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen. Tierexperimentelle Untersuchungen haben keinen Hinweis auf Fruchtschädigung ergeben.

6. Nebenwirkungen

Häufig können bei Behandlungsbeginn Kopfschmerzen („Nitratkopfschmerzen“) auftreten, die erfahrungsgemäß meistens nach einigen Tagen bei weiterer Anwendung abklingen.

Gelegentlich werden bei Erstanwendung, aber auch bei Dosiserhöhung, ein Abfall des Blutdrucks und/oder Kreislaufregulationsstörungen bei Lagewechsel (orthostatische Hypotonie) beobachtet, die mit einer reflektorischen Erhöhung der Pulsfrequenz, Benommenheit, sowie einem Schwindel- und Schwächegefühl einhergehen können.

Selten können Übelkeit, Erbrechen, flüchtige Hautrötungen (Flush) und allergische Hautreaktionen vorkommen.

In seltenen Fällen kann mit einem starken Blutdruckabfall eine Verstärkung der Angina pectoris-Symptomatik auftreten.

Selten wurden Kollapszustände, gelegentlich mit Herzrhythmusstörungen mit Verlangsamung der Pulsfrequenz (bradykarden Herzrhythmusstörungen) und Synkopen (plötzlicher Bewusstseinsverlust) beobachtet.

In Einzelfällen kann eine exfoliative Dermatitis (entzündliche Hauterkrankung) auftreten.

Eine Toleranzentwicklung sowie das Auftreten einer Kreuztoleranz gegenüber anderen Nitroverbindungen wurde beschrieben. Zur Vermeidung einer Wirkungsabschwächung oder eines Wirkungsverlustes sollten hohe kontinuierliche Dosierungen vermieden werden.

Hinweis:

Die Gabe von Nitrolingual® Pumpspray kann, bedingt durch eine relative Umverteilung des Blutflusses in hypoventilierte Alveolaregebiete, eine vorübergehende Hypoxämie und bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit eine Ischämie auslösen.

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung

und Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Die gleichzeitige Einnahme von anderen Vasodilatoren, Antihypertensiva, β -Rezeptorenblockern, Kalziumantagonisten, Neuroleptika oder trizyklischen Antidepressiva sowie Alkohol kann die blutdrucksenkende Wirkung von Nitrolingual® Pumpspray verstärken.

Bei zusätzlicher Einnahme von Sildenafil (Viagra®) zu einer bestehenden Nitrattherapie (wie zum Beispiel mit Nitrolingual® Pumpspray) kann es zu einer erheblichen Verstärkung des blutdrucksenkenden Effektes kommen (siehe Gegenanzeigen). Daher dürfen Patienten mit koronarer Herzkrankheit Sildenafil (Viagra®) nicht einnehmen.

Nitrolingual® Pumpspray kann bei gleichzeitiger Anwendung von Dihydroergotamin zum Anstieg des DHE-Spiegels führen und damit dessen blutdrucksteigernde Wirkung verstärken.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Heparin und Glyceroltrinitrat kommt es zu einer Wirkungsabschwächung von Heparin. Unter engmaschigen Kontrollen der Blutgerinnungsparameter ist die Heparindosis entsprechend anzupassen. Nach Absetzen von Glyceroltrinitrat kann es zu einer deutlich verminderten Blutgerinnung (sprunghafter Anstieg der PTT) kommen, sodass eine Reduktion der Heparindosis erforderlich sein kann.

Bei mit organischen Nitroverbindungen, z. B. Isosorbiddinitrat, Isosorbid-5-Mononitrat, vorbehandelten Patienten kann eine höhere Dosierung von Glyceroltrinitrat zur Erzielung der gewünschten Wirkung erforderlich sein.

8. Warnhinweise

Nitrolingual® Pumpspray enthält 82 Vol.-% Alkohol.

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Soweit nicht anders verordnet, werden bei Beginn eines Angina pectoris-Anfalles oder unmittelbar vor Belastungen, die erfahrungsgemäß zur Auslösung eines Angina pectoris-Anfalles führen können, je nach Schweregrad 1–3 Sprühstöße Nitrolingual® Pumpspray (entsprechend 0,4–1,2 mg Glyceroltrinitrat) zugeführt.

Bei akuter Linksherzinsuffizienz und bei akutem Myokardinfarkt werden unter Kontrolle der Kreislaufverhältnisse (systolischer Blutdruck höher als 100 mmHg) je nach Schweregrad 1–3 Sprühstöße Nitrolingual® Pumpspray (entsprechend 0,4–1,2 mg Glyceroltrinitrat) gegeben. Bei Nichtansprechen kann nach 10 Minuten die Behandlung mit der gleichen Dosis wiederholt werden. Vorbeugend vor der Koronarangiographie werden 1–2 Sprühstöße Nitrolingual® Pumpspray (0,4–0,8 mg Glyceroltrinitrat) gegeben.



Eine zusätzliche antianginöse Therapie mit Arzneimitteln, die keine Nitroverbindungen enthalten, sollte für das nitratfreie Intervall in Betracht gezogen werden.

11. Art und Dauer der Anwendung

Die Sprühstöße werden in Abständen von etwa 30 Sekunden bei angehaltenem Atem in die Mundhöhle gesprüht, nicht inhaled.

Zur Anwendung jeweils die Schutzkappe senkrecht nach oben abziehen. Um die Handhabung des Nitrolingual® Pumpsprays kennenzulernen und um beim ersten Einsatz die Dosierkammer vollständig aufzufüllen, wird das Ventil zunächst einmal betätigt und der Inhalt in die Luft gesprüht. (Sprühkopf zügig und vollständig durchdrücken und dann wieder loslassen). Dies kann auch erforderlich sein, wenn der Spray längere Zeit nicht benutzt wurde. Jetzt ist der Spray funktionsbereit und braucht vor der Anwendung nicht geschüttelt zu werden. Beim Sprühen die Flasche senkrecht mit dem Sprühkopf nach oben halten. Die Öffnung im Sprühkopf ist möglichst nahe an den Mund heranzubringen. Da sich die Öffnung leicht tasten lässt, dient sie auch als sichere Orientierungshilfe bei nächtlichen Verabreichungen.

Über die Dauer der Behandlung entscheidet der behandelnde Arzt.

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

a) Symptome einer Überdosierung

Blutdruckabfall mit orthostatischen Regulationsstörungen, reflektorische Tachykardie und Kopfschmerzen. Schwächegefühl, Schwindel, Benommenheit, Flush, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall können auftreten.

Bei hohen Dosen (größer 20 mg/kg Körpergewicht) ist infolge des beim Abbau von Glyceroltrinitrat entstehenden Nitrit-Ions mit Methämoglobinbildung, Zyanose, Atemnot und Tachypnoe zu rechnen.

Bei sehr hohen Dosen kann es zur Erhöhung des intrakraniellen Druckes mit cerebralen Symptomen kommen.

Bei chronischer Überdosierung wurden erhöhte Methämoglobinspiegel gemessen, deren klinische Relevanz umstritten ist.

b) Therapie der Überdosierung

Neben allgemeinen Maßnahmen wie Magenspülung und Horizontallage des Patienten mit Hochlegen der Beine müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht und gegebenenfalls korrigiert werden.

Bei ausgeprägter Hypotonie und/oder Schock sollte eine Volumensubstitution erfolgen; in Ausnahmefällen kann zur Kreislauftherapie Norepinephrin und/oder Dopamin infundiert werden. Die Gabe von Epinephrin und verwandter Substanzen ist kontraindiziert.

Je nach Schweregrad bieten sich bei Methämoglobinämie folgende Antidote an:

1. Vitamin C:
1 g p.o. oder als Natriumsalz i.v.
2. Methylenblau:
bis zu 50 mg einer 1%igen Methylenblaulösung i.v.

3. Toluidinblau:

initial 2–4 mg/kg Körpergewicht streng intravenös; falls erforderlich mehrfache Wiederholung in einstündigem Abstand mit 2 mg/kg Körpergewicht.

4. Sauerstoffbehandlung, Hämodialyse, Blut-austausch.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik, Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Glyceroltrinitrat wirkt direkt relaxierend auf die glatte Gefäßmuskulatur und führt zu einer Vasodilatation.

Die postkapillaren Kapazitätsgefäße und die großen Arterien — insbesondere die noch reagiblen Teile von Koronararterien — sind hierbei stärker betroffen als die Widerstandsgefäße.

Die Vasodilatation in der Strombahn führt zur Zunahme der venösen Kapazität („pooling“), der Rückstrom zum Herzen wird vermindert, Ventrikelvolumina und Füllungsdrücke sinken („preload“-Senkung). Verkleinerter Ventrikelradius und verminderte systolische Wandschichten senken den myokardialen Energie- bzw. O₂-Bedarf.

Die Abnahme der kardialen Füllungsdrücke begünstigt die Perfusion ischämiegefährdeter, subendokardialer Wandschichten, regionale Wandbewegung und Schlagvolumen können verbessert werden.

Die Dilatation der großen herznahen Arterien führt zu einer Abnahme sowohl des systemischen („afterload“-Senkung) als auch des pulmonalen Auswurfwiderstandes.

Glyceroltrinitrat bewirkt eine Relaxation der Bronchialmuskulatur, der ableitenden Harnwege, der Muskulatur der Gallenblase, des Gallenganges sowie des Ösophagus, des Dün- und Dickdarmes einschließlich der Sphinkteren.

Auf molekularer Ebene wirken die Nitrate sehr wahrscheinlich über die Bildung von Stickoxid (NO) und zyklischem Guanosylmonophosphat (cGMP), das als Mediator der Relaxation gilt.

13.2 Toxikologische Eigenschaften

a) Akute Toxizität

LD ₅₀ :	
Ratte: (i.v.)	40,83 mg/kg Körpergewicht
(oral)	525,00 mg/kg Körpergewicht
Hund: (i.v.)	19,00 mg/kg Körpergewicht

Die Autopsie der behandelten Tiere zeigte keine pathologischen Befunde.

b) Subchronische Toxizität

In einer 13 Wochen dauernden Studie wurde die Verabreichung von Glyceroltrinitrat oral

an Hunde:	bis zu 5 mg/kg/Tag
an Ratten:	bis zu 234 mg/kg/Tag
und an Mäuse:	bis zu 608 mg/kg/Tag

ohne Zeichen einer toxischen Schädigung vertragen. Nur bei Ratten zeigte sich bei der hohen Dosis eine verminderte Gewichtszunahme.

c) Chronische Toxizität

Hunden wurden oral über 12 Monate Dosen bis zu 25 mg/kg/Tag verabreicht. Es wurde nur eine dosisabhängige leichte Methämoglobinbildung beobachtet. Sonst traten keine toxischen Schädigungen auf.

Bei Ratten zeigten sich nach zweijähriger Verabreichung von bis zu 38,1 mg/kg/Tag keine statistisch signifikanten toxischen Schädigungen gegenüber der Kontrollgruppe. Bei höheren Dosierungen kommt es zu einer stark verminderten Gewichtszunahme, Methämoglobinbildung und hepatozellulären Veränderungen.

Mäusen wurden über zwei Jahre bis zu 114 mg/kg/Tag gegeben. Diese Mengen wurden ohne Zeichen einer toxischen Schädigung vertragen. Bei höheren Dosierungen kann es zu einer reduzierten Gewichtszunahme und Methämoglobinbildung kommen. Darüber hinaus traten keine toxischen Schädigungen auf.

d) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Glyceroltrinitrat wurde nicht ausführlich bezüglich mutagener Wirkungen geprüft. Ein Genmutationstest an Bakterien (AMES-TEST) verlief negativ. Tierexperimentelle Langzeitstudien, die dem heutigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis entsprechen, liegen zur Bestimmung des tumorerzeugenden Potentials von Glyceroltrinitrat nicht vor.

e) Reproduktionstoxizität

Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen, insbesondere für das erste Trimester der Schwangerschaft für den Menschen vor.

Ausreichende Reproduktionsstudien an Tieren liegen mit intravenöser, intraperitonealer und dermalen Gabe vor. In Studien zur Embryotoxizität und Fertilität ergaben sich bis in einen für die Elterntiere toxischen Dosisbereich keine Hinweise auf eine Beeinflussung des Embryos oder auf Fertilitätsstörungen. Insbesondere fanden sich keine Anhaltspunkte für teratogene Eigenschaften. Dosen oberhalb von 1 mg/kg/Tag (i.p.) und 28 mg/kg/Tag (dermal) zeigten fetotoxische Wirkungen (verminderte Geburtsgewichte) nach Anwendung während der Fetalentwicklung bei trächtigen Ratten. Untersuchungen zur Bestimmung der Wirkstoffkonzentrationen in der Muttermilch sind nicht bekannt.

13.3 Pharmakokinetik

Glyceroltrinitrat wird intestinal vollständig absorbiert, unterliegt aber einem extensiven hepatischen First-pass-Metabolismus sowie einer Spontanhydrolyse im Blut. Außerdem erfolgt eine hohe Erythrozytenbindung sowie eine Anreicherung in der Gefäßwand.

Trotz gleichbleibender Dosierung und bei konstanten Nitratspiegeln wurde ein Nachlassen der Wirksamkeit beobachtet. Eine bestehende Toleranz klingt nach Absetzen der Therapie innerhalb von 24 Stunden ab. Bei entsprechend intermittierenden Verabreichungen wurde keine Toleranzentwicklung beobachtet.

Bei sublingualer Applikation wird Glyceroltrinitrat aus der Mundhöhle rasch resorbiert.

Der First-pass-Effekt von Glyceroltrinitrat wird nach sublingualer und topischer Applikation in unterschiedlichem Ausmaß beachtet. So beträgt die absolute Bioverfügbarkeit bei sublingualer Gabe ca. 39 % und nach topischer Anwendung als Pflaster ca. 55 %.

Die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 60 %. Die Eliminationshalbwertszeit für Glyceroltrinitrat ist kurz. Nach sublingualer Gabe werden Werte von 2,5–4,4 min, nach intravenöser Gabe von 2–2,5 min angegeben.

Der Glyceroltrinitrat-Abbau, der in der Leber, aber auch in vielen anderen Zellen, z. B. in den Erythrozyten, erfolgt, beinhaltet die Abspaltung einer oder mehrerer Nitratgruppen.

Neben der Verstoffwechslung des Glyceroltrinitrats findet eine renale Elimination der Metaboliten statt.

Therapeutischer Blutspiegelbereich:
0,1–3 (–5) ng/ml.

13.4 Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 1993 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 24 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat für den 1,2-Dinitrat-Metaboliten:

Nitrolingual® Pumpspray	Referenzpräparat Pumpspray
maximale Plasmakonzentration (C _{max}):	
3,17 ng/ml (± 1,23 ng/ml)	3,23 ng/ml (± 1,31 ng/ml)
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t _{max}):	
0,27 h (± 0,14 h)	0,29 h (± 0,11 h)
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC):	
2,77 ng/ml · h (± 0,54 ng/ml · h)	2,71 ng/ml · h (± 0,68 ng/ml · h)

Angabe der Werte als Mittelwerte und Streubreite.

Die Beurteilung der Bioverfügbarkeit von GTN-haltigen Präparaten hat aufgrund der hohen Variabilität und kurzen Halbwertszeit von Glyceroltrinitrat anhand des 1,2-GDN-Metaboliten zu erfolgen. Der Nitrolingual® Pumpspray ist bezüglich der relevanten pharmakologischen Parameter bioäquivalent zu der Referenzformulierung.

14. Sonstige Hinweise

Keine

15. Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt drei Jahre.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

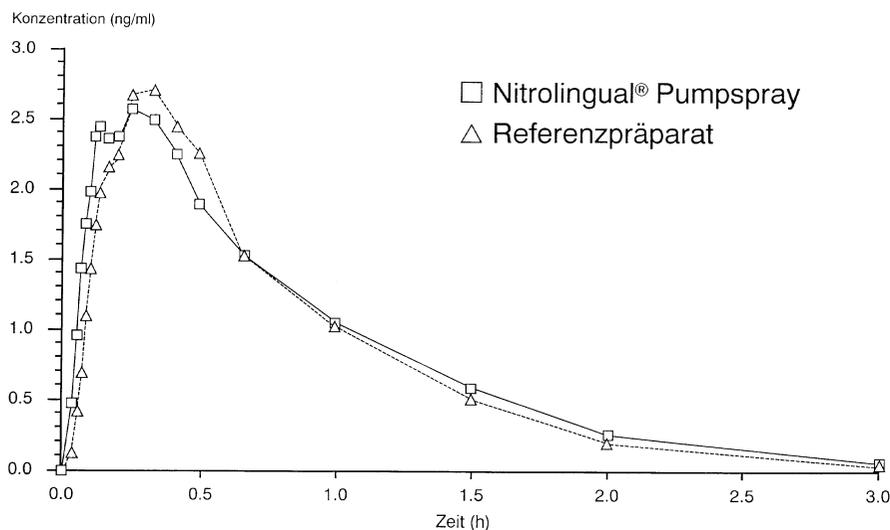
16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

1 Flasche mit 14,2 g (16,7 ml) Lösung.

Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



18. Stand der Information

Februar 1999

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

G. Pohl-Boskamp GmbH & Co.
Kieler Straße 11
D-25551 Hohenlockstedt
Telefon: (0 48 26) 59-0
Telefax: (0 48 26) 59-1 09
Internet: www.pohl-boskamp.de
e-mail: info@pohl-boskamp.de

Zentrale Anforderung an:

Bundesverband der
Pharmazeutischen Industrie e. V.

FachInfo-Service

Postfach 12 55
88322 Aulendorf