



1. Bezeichnung des Arzneimittels

Nitrolingual® infus.
 Wirkstoff: Glyceroltrinitrat

**2. Verschreibungsstatus/
 Apothekenpflicht**

Verschreibungspflichtig

3. Zusammensetzung des Arzneimittels

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Organisches Nitrat

3.2 Arzneilich wirksamer Bestandteil

- 1 Ampulle mit 5 ml Lösung enthält 5 mg Glyceroltrinitrat.
- 1 Ampulle mit 25 ml Lösung enthält 25 mg Glyceroltrinitrat.
- 1 Durchstechflasche mit 50 ml Lösung enthält 50 mg Glyceroltrinitrat.

3.3 Sonstige Bestandteile

Glucose-Monohydrat, Salzsäure 10%ig (zur pH-Einstellung),
 Wasser für Injektionszwecke.

4. Anwendungsgebiete

- Schwere Angina pectoris: z. B. instabile und vasospastische Form
- Akuter Myokardinfarkt
- Akute Linksherzinsuffizienz
- Hypertensive Krise mit kardialer Dekompensation
- Kontrollierte Hypotension

5. Gegenanzeigen

Glyceroltrinitrat darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegenüber Nitroverbindungen
- akutem Kreislaufversagen (Schock, Kreislaufkollaps)
- kardiogenem Schock, sofern nicht durch intraortale Gegenpulsation oder positiv inotrope Pharmaka ein ausreichend hoher linksventrikulärer, enddiastolischer Druck gewährleistet ist
- toxischem Lungenödem
- ausgeprägter Hypotonie (systolischer Blutdruck weniger als 90 mm Hg)
- Erkrankungen, die mit einem erhöhten Schädelinnendruck (intrakranieller Druck) einhergehen (bisher wurde nur bei hoch dosierter i. v. Gabe von Glyceroltrinitrat eine weitere Drucksteigerung beobachtet)
- Einnahme von Sildenafil (Viagra®), da durch Sildenafil der blutdrucksenkende Effekt von Nitrolingual® infus. erheblich verstärkt werden kann. Beachten Sie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit daher die Anwendungsbeschränkungen von Sildenafil (Viagra®).

Nitrolingual® infus. darf auch dann nicht angewendet werden, wenn Patienten, die Sildenafil (Viagra®) eingenommen haben, akute pektanginöse 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 mm Hg systolisch sollte vermieden werden.
- Aorten- und/oder Mitralstenose
- Neigung zu orthostatischen Kreislaufregulationsstörungen
- Patienten mit schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Bei Volumenmangel ist bei Therapiebeginn eine adäquate Volumensubstitution erforderlich.

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit

In Schwangerschaft und Stillzeit sollte Glyceroltrinitrat nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden (siehe auch Ziff. 13.2).

6. Nebenwirkungen

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

Es kann zu einem dosisabhängigen Blutdruckabfall und zu einem Herzfrequenzanstieg kommen. Bei stärkerem Blutdruckabfall ist die Infusion zu unterbrechen. Falls keine spontane Erholung erfolgt, sind u. U. herz- und kreislaufregulierende Maßnahmen zu ergreifen, z. B. Hochlagern der Beine und Volumenersatzmittel.

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 werden 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:

Bei Gabe von Nitrolingual® infus. kann, bedingt durch eine relative Umverteilung des Blutflusses in hypoventilierte Alveolargebiete, eine vorübergehende Hypoxämie auftreten 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 Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

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

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

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Heparin und Nitrolingual® infus. 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, so dass eine Reduktion der Heparindosis erforderlich sein kann.

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

8. Warnhinweise

Bei der Infusion von Nitrolingual® infus. bewahren sich Infusionsschläuche aus Polyethylen oder Polytetrafluorethylen. Infusionsschläuche aus PVC (Polyvinylchlorid) führen zu erheblichen Wirkstoffverlusten.

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Siehe Punkt 8.

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

In Abhängigkeit von den vorliegenden klinischen und hämodynamischen Ausgangswerten richtet sich die Dosierung nach dem Bedarf des Patienten und nach dem Ansprechen der zu kontrollierenden Messwerte. Im klinischen Gebrauch wird mit einer Dosis von 0,5–1,0 mg/h Glyceroltrinitrat begonnen, die anschließende Dosis wird dem individuellen Bedarf angepasst, Maximaldosen betragen in der Regel 8 mg Glyceroltrinitrat pro Stunde, selten 10 mg pro Stunde.



Bei akutem Myokardinfarkt soll möglichst früh mit der intravenösen Dauerinfusion begonnen werden. Bei systolischem Druck über 100 mm Hg können 2–8 mg pro Stunde (33–133 µg pro Minute), in Ausnahmefällen bis zu 10 mg pro Stunde (166 µg pro Minute) infundiert werden bis zum Nachlassen der Angina pectoris-Symptomatik.

Bei akuter Linksherzinsuffizienz (Lungenödem): 2–8 mg pro Stunde (33–133 µg pro Minute), über 1–2 Tage.

Bei schwerer Angina pectoris soll unter stationären Bedingungen (Intensivstation) mit einer Dosis von 2 bis 8 mg pro Stunde (33–133 µg pro Minute) behandelt werden. Während der Infusion muss die Hämodynamik kontinuierlich überwacht werden. Eine laufende Kontrolle des systolischen und diastolischen Blutdruckes, der Herzfrequenz und der hämodynamischen Größen (Rechtsherzkatheter) wie systolischer Pulmonalarteriendruck (PASP), pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PCP), diastolischer Pulmonalarteriendruck (PADP), Herzminutenvolumen (CO) und EKG (ST-Streckenmessung) ist erforderlich.

Bei hypertoner Krise mit kardialer Dekompensation unter ständiger Kontrolle von Blutdruck und Herzfrequenz 2–8 mg pro Stunde (im Mittel 5 mg pro Stunde) infundieren.

Zur kontrollierten Hypotension je nach Narkoseverfahren und angestrebtem erniedrigtem Blutdruckniveau 2–10 µg pro kg Körpergewicht pro Minute unter EKG-Überwachung und invasiver Blutdruckkontrolle.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sollte die Dosis entsprechend der Schwere der Funktionsstörung verringert werden.

Zur Vermeidung einer Wirkungsabschwächung oder eines Wirkverlustes sollte die niedrigst mögliche, klinisch effektive Dosierung gewählt werden, und ggf. eine intermittierende Verabreichung bzw. eine alternierende Gabe von anderen Vasodilantien erwogen werden.

11. Art und Dauer der Anwendung

Die intravenöse Infusion von Glyceroltrinitrat sollte unter stationären Bedingungen und bei ständiger Herzkreislaufüberwachung erfolgen.

Nitrolingual® infus. kann unverdünnt mit entsprechenden Vorrichtungen oder verdünnt intravenös infundiert werden (Verdünnung z. B. mit physiologischer Kochsalzlösung, Glucose 5 %, Glucose 10 %).

Bei Kombination mit Infusionslösungen sind die Informationen der jeweiligen Hersteller über ihre Infusionslösungen, so auch zur Kompatibilität, zu Gegenanzeigen, Neben- und Wechselwirkungen zu beachten.

Verdünnungstabelle

Wirkstoffmenge (Glyceroltrinitrat)	10 mg	20 mg	30 mg	40 mg	50 mg
Nitrolingual® infus.-Lösung	10 ml	20 ml	30 ml	40 ml	50 ml
Infusionslösung bei Verdünnung 1 + 10	100 ml	200 ml	300 ml	400 ml	500 ml
1 + 20	200 ml	400 ml	600 ml	800 ml	1000 ml
1 + 40	400 ml	800 ml	1200 ml	1600 ml	2000 ml
Fertige Infusionslösung 1 + 10	110 ml	220 ml	330 ml	440 ml	550 ml
1 + 20	210 ml	420 ml	630 ml	840 ml	1050 ml
1 + 40	410 ml	820 ml	1230 ml	1640 ml	2050 ml

Infusionstabelle

Verdünnung	1 + 10	1 + 20	1 + 40
Gewünschte Glyceroltrinitrat Dosis / Std.	Infusion ml / Std.	Infusion ml / Std.	Infusion ml / Std.
0,50 mg	5,5	10,5	20,5
0,75 mg	8,25	15,75	30,75
1,0 mg	11,0	21,0	41,0
1,25 mg	13,75	26,25	51,25
1,5 mg	16,5	31,5	61,5
2,0 mg	22,0	42,0	82,0
2,5 mg	27,5	52,5	102,5
3,0 mg	33,0	63,0	123,0
3,5 mg	38,5	73,5	143,5
4,0 mg	44,0	84,0	164,0
4,5 mg	49,5	94,5	184,5
5,0 mg	55,0	105,0	205,0
5,5 mg	60,5	115,5	225,5
6,0 mg	66,0	126,0	246,0
7,0 mg	77,0	147,0	287,0
8,0 mg	88,0	168,0	328,0
9,0 mg	99,0	189,0	369,0
10,0 mg	110,0	210,0	

Je nach klinischem Bild, Hämodynamik und EKG kann die Behandlung bis zu 3 Tagen oder länger fortgesetzt werden.

Hinweis:

Bei der Infusion von Nitrolingual® infus. bewahren sich Infusionsschläuche aus Polyethylen oder Polytetrafluorethylen. Infusionsschläuche aus PVC (Polyvinylchlorid) führen zu erheblichen Wirkstoffverlusten durch Adsorption.

Dauer der Anwendung

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Je nach klinischem Bild, Hämodynamik und EKG kann die Behandlung bis zu 3 Tagen oder länger fortgesetzt werden.

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 GTN-Abbau 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 bei Überdosierung

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

- Vitamin C:
1 g p. o. oder als Natriumsalz i. v.
- Methylenblau:
bis zu 50 ml einer 1%igen Methylenblaulösung i. v.
- Toluidinblau:
initial 2–4 mg/kg Körpergewicht streng intravenös; falls erforderlich, mehrfache Wiederholung in einstündigem Abstand mit 2 mg/kg KG möglich
- Sauerstoffbehandlung, Hämodialyse, Blutaustausch

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 postkapillären 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 Wandspannung 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 Dünn- 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

Siehe Abschnitt Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel.

b. Chronische Toxizität

Bei Ratten zeigten sich nach zweijähriger Verabreichung von bis zu 38,1 mg/kg/Tag im Futter keine signifikanten toxischen Schädigungen. Bei höheren Dosierungen kam es zu einer Verminderung der Futteraufnahme, Reduzierung der Gewichtszunahme, Methämoglobinbildung und hepatozellulären Veränderungen.

Bei Mäusen zeigten sich nach zweijähriger Verabreichung von bis zu 115 mg/kg KG/Tag im Futter keine toxischen Effekte. Bei höheren Dosierungen kam es zu einer Verminderung der Futteraufnahme, Reduzierung der Gewichtszunahme sowie Methämoglobinbildung.

Hunde wurden oral über 12 Monate mit 25 mg/kg KG/Tag behandelt, wobei ebenfalls eine dosisabhängig leicht erhöhte Methämoglobinbildung beobachtet wurde.

c. Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Die Prüfung von Glyceroltrinitrat in Zellkulturen und im Tierversuch zeigte keine für den therapeutischen Dosisbereich relevanten mutagenen oder kanzerogenen Wirkungen.

d. 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 gleich bleibender 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 beobachtet. 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 ng/ml–3 (–5) ng/ml.

Plasmaspiegel:

Nach sublingualer Applikation wurden große intra- und interindividuelle Schwankungen der Plasmaspiegel beobachtet. Für eine sublinguale Dosis von 0,4 mg betragen die C_{\max} -Werte $1,9 \pm 1,6$ ng/ml (Variationskoeffizient 87 %) und die t_{\max} -Werte 5 ± 2 min (Bereich 2–10 min).

14. Sonstige Hinweise

Keine

15. Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit im unversehrten Behältnis beträgt 2 Jahre.

Nach Anbruch Rest verwerfen.

Die gebrauchsfertige Infusionslösung ist bei Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung, 5%iger Glucoselösung oder Ringier-Lactatlösung 48 Stunden haltbar.

Das Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

Originalpackung mit 10 Ampullen mit je 5 ml Infusionslösung

Originalpackung mit 10 Ampullen mit je 25 ml Infusionslösung

Originalpackung mit 10 Durchstechflaschen mit je 50 ml Infusionslösung

18. Stand der Information

Mai 2002

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

G. POHL-BOSKAMP GmbH & CO.
Kieler Str. 11
25551 Hohenlockstedt
Telefon: (0 48 26) 59-0
Telefax: (0 48 26) 59-109
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