



1. Bezeichnung des Arzneimittels

Nitrolingual® forte
1,2 mg Weichkapseln zum Zerbeißen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff:
1 Weichkapsel zum Zerbeißen enthält
1,2 mg Glyceroltrinitrat.

Sonstige Bestandteile:
u. a. Racementhol, Pfefferminzöl, Farbstoffe
Amaranth (E 123) und Patentblau V (E 131)

Die vollständige Auflistung der sonstigen
Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Weichkapseln zum Zerbeißen
Blaue, runde, nahtlose und transparente
Weichkapseln zum Zerbeißen in einer
Durchdrückpackung

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung des akuten Angina pectoris
Anfalls
- Zur vorbeugenden Einnahme unmittelbar
vor körperlichen Belastungen oder ande-
ren Situationen, die erfahrungsgemäß An-
gina pectoris Anfälle auslösen können
(Prophylaxe der Angina pectoris)
- Akuter Myokardinfarkt
- Akute Linksherzinsuffizienz
- Katheterinduzierte Koronarspasmen bei
Koronarangiographie
- Zur Senkung des basalen Tonus des
Sphinkter Oddi bei invasiven Untersu-
chungen der Gallenwege

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, wird bei Be-
ginn eines Angina pectoris Anfalles oder un-
mittelbar vor Belastungen, die erfahrungs-
gemäß zur Auslösung eines Angina pectoris
Anfalles führen können, 1 Weichkapsel zum
Zerbeißen Nitrolingual® forte (entsprechend
1,2 mg Glyceroltrinitrat) zugeführt.

Bei akuter Linksherzinsuffizienz und bei aku-
tem Myokardinfarkt wird unter Kontrolle der
Kreislaufverhältnisse (systolischer Blutdruck
höher als 100 mmHg) 1 Weichkapsel zum
Zerbeißen Nitrolingual® forte (entsprechend
1,2 mg Glyceroltrinitrat) gegeben. Bei Nicht-
ansprechen kann nach 10 Minuten die Be-
handlung mit der gleichen Dosis wiederholt
werden.

Vorbeugend vor der Koronarangiographie
wird 1 Weichkapsel zum Zerbeißen Nitro-
lingual® forte (entsprechend 1,2 mg Glyce-
roltrinitrat) gegeben.

Zur Senkung des basalen Tonus des
Sphinkter Oddi bei invasiven Untersuchen-
gen der Gallenwege wird vor der Untersu-
chung 1 Weichkapsel zum Zerbeißen Nitro-
lingual® forte (entsprechend 1,2 mg Glyce-
roltrinitrat) gegeben.

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

Die Weichkapsel zerbeißen und den Kapsel-
inhalt möglichst lange in der Mundhöhle wir-
ken lassen. Die Kapselhülle kann geschluckt
oder ausgespuckt werden.

Dauer der Anwendung

Über die Dauer der Anwendung entscheidet
der behandelnde Arzt.

4.3 Gegenanzeigen

Nitrolingual® forte darf nicht eingenommen
werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Glyceroltrini-
trat, andere Nitratverbindungen, den Farb-
stoff Amaranth (E 123) bzw. einem der
sonstigen Bestandteile von Nitrolingual®
forte,
- akutem Kreislaufversagen (Schock, Kreis-
laufkollaps),
- kardiogenem Schock, sofern nicht durch
intraaortale Gegenpulsation oder positiv
inotrope Pharmaka ein ausreichend ho-
her linksventrikulärer, enddiastolischer
Druck gewährleistet ist,
- ausgeprägter Hypotonie (systolischer
Blutdruck weniger als 90 mmHg),
- Einnahme von Phosphodiesterasehem-
mern zur Behandlung der erektilen Dys-
funktion oder der pulmonalen arteriellen
Hypertonie, da durch diese der blutdruck-
senkende Effekt von Nitrolingual® forte er-
heblich verstärkt werden kann. Beachten
Sie bei Patienten mit koronarer Herz-
krankheit daher die Anwendungsbe-
schränkungen von solchen Arzneimitteln.
Nitrolingual® forte darf auch dann nicht
angewendet werden, wenn Patienten, die
Phosphodiesterasehemmer zur Behand-
lung der erektilen Dysfunktion oder der
pulmonalen arteriellen Hypertonie einge-
nommen haben, akute pectanginöse Be-
schwerden entwickeln.

Nitrolingual® forte darf wegen seines Gehal-
tes an Racementhol und Pfefferminzöl nicht
bei Patienten mit Asthma bronchiale oder
anderen Atemwegserkrankungen, die mit
einer ausgeprägten Überempfindlichkeit der
Atemwege einhergehen, angewendet wer-
den. Die Inhalation des Kapselinhaltes von
Nitrolingual® forte kann zur Bronchokon-
striktion führen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor- sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweis

Dieses Arzneimittel enthält den Farbstoff
Amaranth, der bei Personen, die gegen die-
sen Stoff besonders empfindlich sind, aller-
gieartige Reaktionen einschließlich Asthma
hervorrufen kann. Die Allergie tritt häufiger
bei Personen auf, die gegen Acetylsalicyl-
säure allergisch sind.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Glyceroltrinitrat darf nur mit Vorsicht ange-
wendet werden bei:

- hypertropher obstruktiver Kardiomyopa-
thie, konstriktiver Perikarditis und Peri-
kardtamponade,
- niedrigen Füllungsdrücken z. B. bei aku-
tem Herzinfarkt, eingeschränkter Funktion
der linken Herzkammer (Linksherzinsuffi-
zienz). Eine Blutdrucksenkung unter
90 mmHg systolisch sollte vermieden
werden.
- Aorten- und/oder Mitralklappenstenose,

- Neigung zu orthostatischen Kreislaufregu-
lationsstörungen,
- Erkrankungen, die mit einem erhöhten in-
trakraniellen Druck einhergehen (bisher
wurde nur bei hochdosierter i.v. Gabe von
Glyceroltrinitrat eine Drucksteigerung be-
obachtet).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen dieses Arznei-
mittels müssen beachtet werden:

Die gleichzeitige Einnahme von anderen Va-
sodilatoren, Antihypertensiva, ACE-Hem-
mern, Beta-Rezeptorenblockern, Kalzium-
antagonisten, Diuretika, Neuroleptika oder
trizyklischen Antidepressiva und Alkohol
kann die blutdrucksenkende Wirkung von
Nitrolingual® forte verstärken.

Bei zusätzlicher Einnahme von Phosphodi-
esterasehemmern zur Behandlung der erek-
tilen Dysfunktion oder der pulmonalen arte-
riellen Hypertonie zu einer bestehenden Ni-
trattherapie (wie zum Beispiel mit Nitrolingu-
al® forte) kann es zu einer erheblichen Ver-
stärkung des blutdrucksenkenden Effektes
kommen (siehe Gegenanzeigen). Daher dür-
fen Patienten mit koronarer Herzkrankheit
Phosphodiesterasehemmer zur Behandlung
der erektilen Dysfunktion oder der pulmona-
len arteriellen Hypertonie nicht einnehmen
(siehe Abschnitt 4.3).

Nitrolingual® forte kann bei gleichzeitiger
Anwendung von Dihydroergotamin zum An-
stieg des DHE-Spiegels führen und damit
dessen blutdrucksteigernde Wirkung ver-
stärken.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Heparin
und Nitrolingual® forte kommt es zu einer
Wirkungsabschwächung von Heparin.

Unter engmaschigen Kontrollen der Blutge-
rinnungsparameter ist die Heparindosis ent-
sprechend anzupassen. Nach Absetzen von
Glyceroltrinitrat kann es zu einer deutlich ver-
minderten Blutgerinnung (sprunghafter An-
stieg der PTT) kommen, so dass eine Reduk-
tion der Heparindosis erforderlich sein kann.

Bei mit organischen Nitratverbindungen,
z. B. Isosorbiddinitrat, Isosorbid-5-Mononi-
trat, vorbehandelten Patienten kann eine hö-
here Dosierung von Glyceroltrinitrat zur Er-
zielung der gewünschten hämodynamischen
Wirkung erforderlich sein.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

In der Schwangerschaft und Stillzeit sollte
Glyceroltrinitrat aus Gründen besonderer
Vorsicht nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-
Abwägung angewendet werden.

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

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrs- tüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestim-
mungsgemäßem Gebrauch das Reaktions-
vermögen so weit verändern, dass die Fä-
higkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenver-
kehr oder zum Bedienen von Maschinen
oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beein-



trächtig wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig: $\geq 1/10$

Häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/10$

Gelegentlich: $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$

Selten: $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$

Sehr selten: $< 1/10.000$

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Nervensystems

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

Gefäßerkrankungen

Häufig werden bei der Erstanwendung, aber auch bei einer Dosiserhöhung, ein Abfall des Blutdrucks und/oder orthostatische Hypotension beobachtet, die mit einer reflektorischen Erhöhung der Pulsfrequenz, Benommenheit sowie einem Schwindel und Schwächegefühl einhergehen können.

Gelegentlich treten Kollapszustände, häufig mit bradykarden Herzrhythmusstörungen und Synkopen auf.

Gelegentlich kann es zu einem starken Blutdruckabfall mit Verstärkung der Angina pectoris Symptomatik kommen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich wurden flüchtige Hautrötungen (Flush) und allergische Hautreaktionen beobachtet.

Sehr selten kann eine exfoliative Dermatitis auftreten.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich kann es zu Übelkeit und Erbrechen kommen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

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

Der Farbstoff Amarant (E 123) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Hinweis

Bei der Gabe von Nitrolingual® forte kann, bedingt durch eine relative Umverteilung des Blutflusses in hypoventilierte Alveolargebiete, eine vorübergehende Hypoxämie auftreten und bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit eine myokardiale Hypoxie auslösen.

4.9 Überdosierung

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) Therapiemaßnahmen 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:

1. Vitamin C:

1 g p.o. oder als Natriumsalz i.v.

2. Methylenblau:

bis zu 50 ml 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 möglich.

4. Sauerstoffbehandlung, Hämodialyse, Blut-austausch.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Koronar-Vasodilatoren, Nitroverbindungen

ATC-Code: C01 DA 02

Wirkungsweise

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 verminderter systolischer 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

GTN wird intestinal vollständig absorbiert, unterliegt aber einem extensiven hepatischen First-pass-Metabolismus sowie einer Spontanhydrolyse im Blut. Außerdem erfolgen eine hohe Erythrozytenbindung sowie eine Anreicherung in der Gefäßwand. Bei sublingualer Applikation wird Glyceroltrinitrat aus der Mundhöhle rasch resorbiert. Der First-pass-Effekt von GTN 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 GTN ist kurz. Nach sublingualer Gabe werden Werte von 2,5–4,4 Min., nach intravenöser Gabe von 2–2,5 Min. angegeben.

Der GTN-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 Verstoffwechselung des GTN 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 ± 1,6 ng/ml (Variationskoeffizient 87 %) und die t_{max}-Werte 5 ± 2 min (Bereich 2–10 min).

Toleranz

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 intermittierender Verabreichung wurde keine Toleranzentwicklung beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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



Reproduktionsstudien an Tieren liegen mit intravenöser, intraperitonealer und dermaler 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.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Racementhol, Ether, Pfefferminzöl, mittelkettige Triglyceride, dickflüssiges Paraffin, Gelatine, Glycerol 85 %, Farbstoffe Amarant (E 123) und Patentblau V (E 131)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Nicht über 25 °C lagern!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Nitrolingual® forte ist in Packungen mit 30, 60 und 100 Weichkapseln zum Zerbeißen und in der Klinikpackung mit 300 Weichkapseln zum Zerbeißen erhältlich. Die Musterpackung enthält 30 Weichkapseln zum Zerbeißen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. Inhaber der Zulassung

G. Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG
Kieler Straße 11
25551 Hohenlockstedt
Telefon: + 49 4821 59-0
Telefax: + 49 4821 59-109
Internet: www.pohl-boskamp.de
E-Mail: info@pohl-boskamp.de

8. Zulassungsnummer

2889.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

07. Oktober 1983/29. August 2006

10. Stand der Information

03/2008

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin