

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Nitronal® Spray

0,4 mg/Sprühstoß, Spray zur Anwendung in der Mundhöhle

Glyceroltrinitrat

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff:

1 Sprühstoß enthält 0,4 mg Glyceroltrinitrat

Enthält u. a. Pfefferminzöl und Ethanol.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Spray zur Anwendung in der Mundhöhle

Klare farblose Lösung in einer Glasflasche mit durchsichtiger roter Kunststoffummantelung

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

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 Nitronal® Spray (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 Nitronal® Spray (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 Nitronal® Spray (entsprechend 0,4 mg–0,8 mg Glyceroltrinitrat) gegeben.

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

Die Sprühstöße werden in Abständen von etwa 30 Sekunden bei angehaltenem Atem in die Mundhöhle (bevorzugt unter die Zunge) gesprüht, **nicht inhaliert**.

Zur Anwendung jeweils die Schutzkappe senkrecht nach oben abziehen. Um die Handhabung des Nitronal® Spray kennen-

zulernen und um beim ersten Einsatz die Dosierkammer vollständig aufzufüllen, wird das Ventil zunächst 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. Den Spray vor der Anwendung nicht schütteln.

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.

Dauer der Anwendung

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

4.3 Gegenanzeigen

Glyceroltrinitrat darf nicht eingenommen werden bei:

Nitronal® Spray darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit (Allergie) gegenüber Glyceroltrinitrat, anderen Nitratverbindungen, Pfefferminzöl oder einem der sonstigen Bestandteile,
- 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),
- Einnahme von Phosphodiesterasehemmern zur Behandlung der erektilen Dysfunktion oder der pulmonalen arteriellen Hypertonie, da durch diese der blutdrucksenkende Effekt von Nitronal® Spray erheblich verstärkt werden kann. Beachten Sie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit daher die Anwendungsbeschränkungen von solchen Arzneimitteln.

Nitronal® Spray darf auch dann nicht angewendet werden, wenn Patienten, die Phosphodiesterasehemmer zur Behandlung der erektilen Dysfunktion oder der pulmonalen arteriellen Hypertonie eingenommen haben, akute pektanginöse Beschwerden entwickeln.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 intrakraniellen Druck einhergehen (bisher wurde nur bei hochdosierter i.v. Gabe von Glyceroltrinitrat eine Drucksteigerung beobachtet).

Dieses Arzneimittel enthält 82 Vol. % Alkohol. Aufgrund des Alkoholgehaltes kann die Anwendung des Sprays zu einem brennenden Gefühl in der Mundhöhle führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen dieses Arzneimittels müssen beachtet werden:

Die gleichzeitige Einnahme von anderen Vasodilatoren, Antihypertensiva, ACE-Hemmern, Beta-Rezeptorenblockern, Kalziumantagonisten, Diuretika, Neuroleptika oder trizyklischen Antidepressiva, Alkohol und Sapropterin kann die blutdrucksenkende Wirkung von Nitronal® Spray verstärken.

Bei zusätzlicher Einnahme von Phosphodiesterasehemmern zur Behandlung der erektilen Dysfunktion oder der pulmonalen arteriellen Hypertonie zu einer bestehenden Nitrattherapie (wie zum Beispiel mit Nitronal® Spray) kann es zu einer erheblichen Verstärkung des blutdrucksenkenden Effektes kommen (siehe Gegenanzeigen). Daher dürfen Patienten mit koronarer Herzkrankheit Phosphodiesterasehemmer zur Behandlung der erektilen Dysfunktion oder der pulmonalen arteriellen Hypertonie nicht einnehmen (siehe Abschnitt 4.3).

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Heparin und Nitronal® Spray 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 Nitratverbindungen, z. B. Isosorbiddinitrat, Isosorbid-5-Mononitrat, vorbehandelten Patienten kann eine höhere Dosierung von Glyceroltrinitrat zur Erzielung 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 ausreichenden Erfahrungen, insbesondere für das erste Trimester der Schwangerschaft vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Anwendung können allergische Reaktionen auftreten wie z. B. eine allergische Dermatitis oder eine geschwollene Zunge.

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

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

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich wurden Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

Gelegentlich kann eine allergische Dermatitis* auftreten.

Sehr selten kann eine exfoliative Dermatitis auftreten.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich kann es zu Übelkeit und Erbrechen kommen.

Auf Grundlage der verfügbaren Daten ist eine Häufigkeit des Auftretens einer geschwollenen Zunge* nicht abschätzbar.

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.

Bei entsprechend sensibilisierten Patienten können durch Pfefferminzöl Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Atemnot) ausgelöst werden.

Hinweis:

Bei der Gabe von Nitronal® Spray 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.

* Symptome, die im Zusammenhang mit Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten können.

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 verwandten 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, Blutaustausch.

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 Ventrikelpooling und verminderter systolischer Wandschub 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 Erythro-

zyten, 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 $1,9 \pm 1,6$ ng/ml (Variationskoeffizient 87 %) und die t_{max} -Werte 5 ± 2 min (Bereich 2–10 min).

Toleranz:

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 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

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

- OP 1 Flasche mit 14,2 g (16,7 ml) Spray zur Anwendung in der Mundhöhle
- OP 2 Flaschen mit 14,2 g (16,7 ml) Spray zur Anwendung in der Mundhöhle
- AP 10 × 1 Flasche mit 14,2 (16,7 ml) Spray zur Anwendung in der Mundhöhle

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht in Flammen oder auf glühende Körper sprühen.

7. Inhaber der Zulassung

Pharmapol Arzneimittelvertrieb-GmbH

Kaddenbusch 11
25578 Dägeling
Telefon: (0 48 21) 90 06 06 01
Telefax: (0 48 26) 90 06 06 02

8. Zulassungsnummer(n)

7649.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

31.11.1989/04.09.2006

10. Stand der Information

06/2011

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin