

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nitrolingual Nitrospray, 0,41 mg/Sprühstoß, Spray zur Anwendung in der Mundhöhle, Lösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: 1 Sprühstoß enthält 0,41 mg Glyceroltrinitrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält 34,4 mg Alkohol (Ethanol) pro Sprühstoß.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Spray zur Anwendung in der Mundhöhle, Lösung

## 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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

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 (entsprechend 0,41 mg–1,23 mg Glyceroltrinitrat) in die Mundhöhle (bevorzugt unter die Zunge) gesprüht.

Bei akutem Myokardinfarkt werden unter Kontrolle der Kreislaufverhältnisse (systolischer Blutdruck höher als 100 mmHg) je nach Schweregrad 1–3 Sprühstöße Nitrolingual Nitrospray (entsprechend 0,41–1,23 mg Glyceroltrinitrat) gegeben. Bei Nichtansprechen kann nach 10 Minuten die Behandlung mit der gleichen Dosis wiederholt werden.

#### Ältere Menschen

Während der Verwendung von Nitraten bei älteren Menschen können Hypotonie und Synkopen ein Problem darstellen. Eine Dosisanpassung ist jedoch nicht erforderlich.

#### Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten über die Verwendung von Glyceroltrinitrat bei Kindern vor.

#### Art der Anwendung

Wenn sich die Symptome nach der maximal empfohlenen Dosierung nicht gebessert haben, sollte der Patient umgehend ärztlichen Rat einholen.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, sich bei der sublingualen Anwendung von Glyceroltrinitrat hinzusetzen, wann immer dies möglich ist.

Die Sprühstöße werden in Abständen von etwa 30 Sekunden bei angehaltenem Atem

in die Mundhöhle (bevorzugt unter die Zunge) gesprüht, nicht inhaliert.

Nitrolingual Nitrospray ist ein Pumpspray. Wegen des fehlenden Treibgases sind vor dem ersten Einsatz mehrere Sprühstöße zur Erzielung der vollen Sprühleistung erforderlich. Dazu wird das Ventil betätigt und der Inhalt in die Luft gesprüht. Ein Vorpumpen kann auch erforderlich sein, wenn das Spray mehrere Tage nicht benutzt wurde. Nach fünf Sprühstößen ist die Dosierkammer vollständig gefüllt und das Spray funktionsbereit.

#### Dauer der Anwendung

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

## 4.3 Gegenanzeigen

Nitrolingual Nitrospray darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Glyceroltrinitrat, andere Nitratverbindungen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
  - akutem Kreislaufversagen (Schock, Kreislaufkollaps, hypovolämischer Schock)
  - ausgeprägter Hypotonie (systolischer Blutdruck weniger als 90 mmHg)
  - kardiogenem Schock, sofern nicht durch intraaortale Gegenpulsation oder positiv-inotrope Pharmaka ein ausreichend hoher linksventrikulärer, enddiastolischer Druck gewährleistet ist
  - hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, da es die Obstruktion während der Austreibungsphase verstärken kann
  - Erkrankungen, die mit einem erhöhten intrakraniellen Druck einhergehen, wie z. B. zerebrale Blutungen oder Schädelhirntrauma (bisher wurde nur bei hochdosierter i. v. Gabe von Glyceroltrinitrat eine Drucksteigerung beobachtet)
  - Schwere Anämie
  - Einnahme bestimmter Medikamente (Phosphodiesterase-5-Inhibitoren, Guanylatcyclase Stimulatoren) zur Behandlung der erektilen Dysfunktion oder der pulmonalen arteriellen Hypertonie, da durch diese der blutdrucksenkende Effekt von Nitrolingual Nitrospray erheblich verstärkt werden kann. Beachten Sie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit daher die Anwendungsbeschränkungen von solchen Arzneimitteln.
- Nitrolingual Nitrospray darf auch dann nicht angewendet werden, wenn Patienten, die Phosphodiesterase-5-Hemmer, z. B. Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil eingenommen haben, akute pektanginöse Beschwerden entwickeln.

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nitrolingual Nitrospray darf nur mit Vorsicht angewendet werden bei:

- konstriktiver Perikarditis und Perikardtamponade
- niedrigen Füllungsdrücken, z. B. bei akutem Herzinfarkt, eingeschränkter Funktion der linken Herzkammer (Linksherzinsuffi-

zienz). Eine Blutdrucksenkung unter 90 mmHg systolisch sollte vermieden werden.

- Aorten- und/oder schwerer Mitralstenose
- Neigung zu orthostatischen Kreislaufregulationsstörungen
- Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen, da deren Symptome durch Hypotonie ausgelöst werden können.
- Durch die Auswirkungen einer Tachykardie und eines verringerten diastolischen Drucks könnte die Anwendung von Glyceroltrinitrat theoretisch die myokardiale Blutversorgung bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie und assoziierter Aortenklappenstenose gefährden.
- Ausführliche hämodynamische Studien mit einer kleinen Zahl an Patienten mit Aortenklappenstenose mit und ohne begleitende signifikante koronare Herzkrankheit haben in liegender Position keine negativen Auswirkungen von sublingualen Glyceroltrinitrat gezeigt. Dennoch ist bei der Behandlung von ambulanten Patienten mit einer Kombination von Angina pectoris und mittelschwerer bis schwerer Aortenklappenstenose Vorsicht geboten.

Die Menge an Alkohol (Ethanol) in 3 Sprühstößen dieses Arzneimittels entspricht weniger als 3 ml Bier oder 2 ml Wein. Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

Nitrolingual Nitrospray enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Sprühstoß, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Einnahme von anderen Vasodilatoren, Antihypertensiva (z. B. ACE-Hemmern,  $\beta$ -Rezeptorenblockern, Kalzium-Antagonisten, Diuretika), Neuroleptika oder trizyklischen Antidepressiva, Alkohol und Sapropterin kann die blutdrucksenkende Wirkung von Nitrolingual Nitrospray verstärken.

N-Acetylcystein kann die gefäßerweiternde Wirkung von Glyceroltrinitrat verstärken.

Bei zusätzlicher Einnahme von Phosphodiesterase-5-Hemmern oder Guanylatcyclase-Stimulatoren zur Behandlung der erektilen Dysfunktion oder der pulmonalen arteriellen Hypertonie zu einer bestehenden Nitrattherapie (wie zum Beispiel mit Nitrolingual Nitrospray) kann es zu einer erheblichen Verstärkung des blutdrucksenkenden Effektes kommen. Daher ist die gleichzeitige Anwendung solcher Medikamente mit Glyceroltrinitrat kontraindiziert. (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen).

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.

Nitrolingual Nitrospray kann bei gleichzeitiger Anwendung von Dihydroergotamin (DHE)

zum Anstieg des DHE-Spiegels führen und damit dessen blutdrucksteigernde Wirkung verstärken.

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

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Für Glyceroltrinitrat liegen keine klinischen Daten über Schwangere vor. Tierversuche ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädigende Wirkungen im Hinblick auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Entbindung oder postnatale Entwicklung. In der Schwangerschaft sollte Glyceroltrinitrat aus Gründen besonderer Vorsicht nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

##### Stillzeit

Es ist unbekannt, ob Glyceroltrinitrat oder seine Metaboliten in die menschliche Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das zu stillende Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Die Entscheidung, das Stillen oder die Therapie mit Glyceroltrinitrat zu beenden, muss eine genaue Nutzen-Risiko-Abwägung beinhalten, welche den Vorteil des Stillens des Kindes und den Vorteil der Arzneimitteltherapie für die Frau beinhaltet.

##### Fertilität

Tierstudien zeigten keine schädlichen Auswirkungen auf die Fertilität.

#### 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. Es wird dem Patienten empfohlen nach der Anwendung des Sprays mindestens fünf Minuten zu warten, bevor er fährt oder Maschinen bedient. Wenn ein Patient sich schwach, schwindelig oder unwohl fühlt, sollte er warten, bis er sich besser fühlt. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Bei Behandlungsbeginn können Nitrat-induzierte Kopfschmerzen sehr häufig auftreten, die erfahrungsgemäß bei weiterer Einnahme abklingen (Insgesamt: häufige Frequenz).

Ebenso werden häufig bei der Erstanwendung, aber auch bei einer Dosiserhöhung,

ein Abfall des Blutdrucks und/oder orthostatische Hypotension beobachtet, die mit einer reflektorischen Erhöhung der Pulsfrequenz (Tachykardie), Benommenheit sowie einem Schwindel- und Schwächegefühl einhergehen können. Gelegentlich treten Kollapszustände, mitunter mit bradykarden Herzrhythmusstörungen und Synkopen, auf.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 – < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 – < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 – < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

##### Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen

##### Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Unruhe

##### Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel und Benommenheit

Gelegentlich: Synkope

Sehr selten: zerebrale Ischämie

##### Herzerkrankungen

Häufig: Tachykardie

Gelegentlich: Verstärkung der Angina pectoris Symptome, Bradykardie

##### Gefäßerkrankungen

Häufig: orthostatische Hypotension

Gelegentlich: flüchtige Hautrötungen (Flush), Kreislaufkollaps

##### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Beeinträchtigung der Atmung

##### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen

Nicht bekannt: geschwollene Zunge\*\*

##### Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Gelegentlich: allergische Dermatitis\*\*

Sehr selten: exfoliative Dermatitis

##### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Asthenie

Nicht bekannt: Toleranzentwicklung\*

##### Untersuchungen

Häufig: Abfall des Blutdrucks

\* 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.

\*\* Gelegentlich können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, welche sich z. B. als allergische Dermatitis oder in einzelnen Fällen als geschwollene Zunge zeigen.

##### Hinweis:

Bei der Gabe von Nitrolingual Nitrospray kann, bedingt durch eine relative Umvertei-

lung des Blutflusses in hypoventilierte Alveolargebiete, eine vorübergehende Hypoxämie auftreten und bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit eine myokardiale Hypoxie auslösen.

#### Meldungen des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

##### Symptome einer Überdosierung

Anzeichen und Symptome einer Überdosierung sind im Allgemeinen ähnlich den beschriebenen Nebenwirkungen: z. B. können Blutdruckabfall mit orthostatischen Regulationsstörungen, reflektorische Tachykardie und Kopfschmerzen, Schwächegefühl, Schwindel, Benommenheit, Flush, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall auftreten.

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

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

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

##### Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Bei einer Überdosierung sollte der klinische Status des Patienten einschließlich der Vitalfunktion und des mentalen Status überwacht werden. Therapeutische Maßnahmen zur Unterstützung des kardiovaskulären Systems und der Atemwege sind entsprechend den klinischen Erfordernissen und, wenn vorhanden, den nationalen Empfehlungen durchzuführen.

Im Falle einer milden Hypotonie kann das Hochlegen der Beine des Patienten und/oder Absenken des Kopfes wirksam sein.

Eine arterielle Blutgasanalyse (BGA) sollte bestimmt werden. Bei Azidose oder klinischen Zeichen einer Zyanose muss eine schwere Methämoglobinämie angenommen werden.

Neben einer Sauerstoffbehandlung sollte Methylenblau i. v. über 5 Minuten gegeben werden; es sei denn, der Patient leidet unter einem G-6-PD-Mangel.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

*Pharmakotherapeutische Gruppe:* Kardiale Therapie, bei Herzerkrankungen eingesetzte Vasodilatoren, Organisches Nitrat

ATC-Code: C01DA02

## Wirkmechanismus

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. O<sub>2</sub>-Bedarf.

Die Abnahme der kardialen Füllungsdrücke begünstigt die Perfusion Ischämie-gefährdeter, 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.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

GTN wird intestinal vollständig absorbiert.

Bei sublingualer Applikation wird Glyceroltrinitrat aus der Mundhöhle rasch resorbiert.

### Verteilung

Es erfolgt eine hohe Erythrozytenbindung sowie eine Anreicherung in der Gefäßwand.

Die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 60 %.

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<sub>max</sub>-Werte 1,9 ± 1,6 ng/ml (Variationskoeffizient 87 %) und die t<sub>max</sub>-Werte 5 ± 2 min (Bereich 2–10 min).

### Biotransformation

Glyceroltrinitrat unterliegt einem extensiven hepatischen First-pass-Metabolismus sowie einer Spontanhydrolyse im Blut. 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 %.

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.

### Elimination

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.

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

### 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 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.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethanol, mittelkettige Triglyceride.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher keine bekannt.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 2 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

#### Art des Behältnisses

Glasflasche

#### Inhalt des Behältnisses

1 Sprühflasche **N 1**

Klinikpackung mit 10 Sprühflaschen

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 Str. 11  
25551 Hohenlockstedt  
Telefon: 04826/59-0  
Telefax: 04829/59-109  
E-mail: [info@pohl-boskamp.de](mailto:info@pohl-boskamp.de)  
Internet: [www.pohl-boskamp.de](http://www.pohl-boskamp.de)

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

6980.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

22. April 1986 / 27. August 2004

## 10. STAND DER INFORMATION

Februar 2024

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt