

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nitrangin Pumpspray
Glyceroltrinitrat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Sprühstoß zu 0,05 ml enthält: 0,4 mg Glyceroltrinitrat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 Sprühstoß zu 0,05 ml enthält 15,1 mg Ethanol und 20 mg Propylenglykol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Spray zur Anwendung in der Mundhöhle.

Klare Flüssigkeit mit niedriger Viskosität und Geruch nach Ethanol.

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 und Art der Anwendung

Dosierung

• Erwachsene

Behandlung bei einem akuten Angina pectoris-Anfall:

Bei Beginn eines Angina pectoris-Anfalls sind 1–2 Sprühstöße Nitrangin (entsprechend 0,4–0,8 mg Glyceroltrinitrat) zu verabreichen; sollten die Symptome nicht abklingen, kann die Verabreichung in Abständen von fünf Minuten mit insgesamt bis zu drei Dosen wiederholt werden. Wenn die Symptome auch nach insgesamt drei Dosierungen nicht abklingen, sollte der Patient unverzüglich ärztliche Hilfe einholen.

Der Patient sollte vorzugsweise sitzend ruhen, da die Gefahr einer symptomatischen orthostatischen Hypotonie besteht.

Prophylaxe der Angina pectoris:

1–2 Sprühstöße Nitrangin (entsprechend 0,4–0,8 mg Glyceroltrinitrat) können unmittelbar vor körperlichen Aktivitäten, die eine Angina pectoris wahrscheinlich auslösen können, angewendet werden.

Behandlung bei akuter Linksherzinsuffizienz und bei akutem Myokardinfarkt:

Bei akuter Linksherzinsuffizienz und bei akutem Myokardinfarkt werden

unter Kontrolle der Kreislaufverhältnisse (systolischer Blutdruck höher als 100 mmHg) je nach Schweregrad 1–2 Sprühstöße Nitrangin (entsprechend 0,4–0,8 mg Glyceroltrinitrat) gegeben. Bei Nichtansprechen kann nach 10 Minuten die Behandlung mit der gleichen Dosis wiederholt werden.

Anwendung vor einer Koronarangiographie:

Vorbeugend vor einer Koronarangiographie werden 1–2 Sprühstöße Nitrangin (entsprechend 0,4–0,8 mg Glyceroltrinitrat) gegeben.

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

• Kinder

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Glyceroltrinitrat bei Kindern vor.

• Ältere Patienten

Hypotension und Synkope können ein besonderes Problem bei der Anwendung von Nitraten bei älteren Patienten darstellen. Patienten sollten angewiesen werden, Glyceroltrinitrat nach Möglichkeit im Sitzen anzuwenden.

Art der Anwendung

Vor der ersten Anwendung bzw. nach mehrtägiger Nichtbenutzung zur Erzielung der vollen Sprühleistung zunächst 1- bis 2-mal in die Luft sprühen (siehe auch „Hinweis zur sicheren Handhabung“ unter Abschnitt 6.6 „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“).

Der Sprühkopf sollte stets zügig und vollständig durchgedrückt werden.

Die Lösung wird durch Betätigung der Dosierpumpe folgendermaßen in den Mund gesprüht:

- Tief einatmen
- Luft anhalten
- Sprühen der Lösung in den Mund – *nicht inhalieren* – (es kann zu einem leichten Brennen auf der Zunge kommen),
- Mund schließen und für ca. 30 Sekunden durch die Nase weiteratmen

Die Sprühstöße werden in Abständen von etwa 30 Sekunden gesprüht.

Der Flascheninhalt kann nur so weit abgesprüht werden, wie die Öffnung am unteren Ende des Steigrohres vollständig in die Flüssigkeit eintaucht. Wie bei allen anderen Pumpsprays auch, lässt sich der Bodenrest nicht mehr absprühen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber Nitratverbindungen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sons-

tigen Bestandteile dieses Arzneimittels.

- Glyceroltrinitrat ist bei einer durch hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie verursachten Angina pectoris kontraindiziert, da es eine Abflussbehinderung verstärken kann.
- Glyceroltrinitrat darf bei Patienten mit einem möglicherweise erhöhten Schädelinnendruck (z. B. bei Hirnblutung oder Schädeltrauma) nicht eingesetzt werden.
- Glyceroltrinitrat ist bei Patienten, die Phosphodiesterase-5-Hemmer einnehmen, kontraindiziert (z. B. Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil) (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Glyceroltrinitrat sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, bei denen eine ausreichende Vorlast für die Erhaltung des Herzminutenvolumens wichtig ist (z. B. bei akutem Kreislaufversagen einschließlich eines hypovolämischen oder kardiogenen Schocks mit inadäquaten diastolischen Füllungsdrücken, schwerer Mitralklappenstenose, Perikardtamponade, konstriktiver Perikarditis, orthostatischer Kreislaufregulationsstörung), da die Anwendung eines Vasodilatators bei diesen Patienten zu einer Verschlechterung des klinischen Zustands führen kann.

Glyceroltrinitrat sollte mit Vorsicht bei Patienten mit ausgeprägter Hypotonie (systolischer Blutdruck weniger als 90 mmHg) und bei Patienten mit kardiogenem Schock angewendet werden, sofern nicht durch intraaortale Gegenpulsation oder positiv inotrope Pharmaka ein ausreichend hoher linksventrikulärer enddiastolischer Druck gewährleistet ist.

Glyceroltrinitrat sollte bei Patienten mit zerebrovaskulärer Krankheit mit Vorsicht angewendet werden, da durch Hypotension Symptome ausgelöst werden können.

Glyceroltrinitrat kann eine Hypoxämie bei Patienten mit einer Lungenerkrankung oder einem Cor pulmonale verschlimmern.

Arterielle Hypotension mit Bradykardie kann bei Patienten mit Myokardinfarkt auftreten; es wird angenommen, dass dies reflexartig ausgelöst wird.

Die Anwendung von Glyceroltrinitrat könnte die Blutversorgung des Myokards bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie bei aortaler Stenose aufgrund der nachteiligen Wirkungen einer Tachykardie und eines verminderten aortalen diastolischen Drucks theoretisch beeinträchtigen.

Umfassende hämodynamische Studien mit sublingualem, in Rückenlage verabreichtem Glyceroltrinitrat bei einer kleinen Anzahl von Patienten mit Aortenklappenstenose mit und ohne signifikante koronare Herzkrankheit

Nitrangin® Pumpspray



zeigten keine nachteiligen Wirkungen. Bei der Behandlung von ambulanten Patienten mit Angina pectoris in Zusammenhang mit einer mäßig-gradigen bis schweren Aortenklappenstenose scheint jedoch Vorsicht geboten.

Wenn die Symptome der Angina pectoris nach insgesamt drei Gaben nicht abklingen, sollte der Patient unverzüglich ärztliche Hilfe einholen (siehe „Dosierung“ und „Art der Anwendung“).

Hinweis zur sicheren Handhabung:

Mit der Flasche ist sorgfältig umzugehen (siehe Abschnitt 6.6 „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“).

Enthält Alkohol (weniger als 100 mg pro Einzelgabe).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In Übereinstimmung mit ihren bekannten Wirkungen auf den NO/zyklischen Guanosylmonophosphat(cGMP)-Signalweg zeigen Phosphodiesterase-5-Hemmer (wie Sildenafil, Vardenafil und Tadalafil) eine Verstärkung der hypotensiven Wirkung von Nitraten; die gleichzeitige Gabe mit Glyceroltrinitrat ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Einnahme von anderen Vasodilatoren, Antihypertensiva, ACE-Hemmern, Beta-Rezeptorenblockern, Calciumantagonisten, Neuroleptika oder trizyklischen Antidepressiva und Sapropterin kann die blutdrucksenkende Wirkung von Nitrangin verstärken. Außer durch diese Wirkstoffe kann, bei der Behandlung mit Glyceroltrinitrat, auch durch Alkohol ein erhöhtes Risiko für Hypotension und Synkope entstehen.

N-Acetylcystein kann den vasodilatierenden Effekt von Glyceroltrinitrat potenzieren.

Die Möglichkeit einer Toleranzentwicklung gegen die Wirkung von Glyceroltrinitrat bei gemeinsamer Anwendung mit langwirkenden Nitratpräparaten sollte bedacht werden.

Es gibt Hinweise, die darauf deuten, dass Nitrate auf die gerinnungshemmende Wirkung von Heparin störend einwirken können. Eine frühzeitige und häufige Überwachung der Gerinnungsparameter wird empfohlen, wenn systemische Nitrate und Heparin in Kombination verabreicht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Die Ergebnisse tierexperimenteller Studien deuten nicht auf einen schädlichen Einfluss auf die Fertilität hin. Die Relevanz dieser tierexperimentellen Ergebnisse für den Menschen ist jedoch nicht bekannt.

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen. Die Relevanz dieser tierexperimentellen Ergebnisse für den Menschen ist jedoch nicht bekannt. Die Anwendung von Glyceroltrinitrat während der Schwangerschaft sollte nur erfolgen, wenn der mögliche Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für das Kind überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Glyceroltrinitrat oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übertreten. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Eine Entscheidung zwischen Beendigung/Verzicht des Stillens oder Abbruch/Verzicht der Behandlung mit Glyceroltrinitrat muss unter Berücksichtigung der Vorteile des Stillens für das Kind und der Vorteile der Behandlung für die Mutter getroffen werden.

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

Da Schwindelgefühl und Synkope unter der Behandlung mit Glyceroltri-

nitrat berichtet wurden, wird den Patienten empfohlen, bei Aufgaben, die Geschicklichkeit erfordern, Vorsicht walten zu lassen.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen werden nachfolgend nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgelistet. Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig: $\geq 1/10$, häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/10$, gelegentlich: $\geq 1/1000$ bis $< 1/100$, selten: $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1000$, sehr selten: $< 1/10.000$.

Eine hohe Dosis Glyceroltrinitrat kann zu Erbrechen, Zyanose, Ruhelosigkeit, Methämoglobinämie und Beeinträchtigung der Atmung führen.

Während der Behandlung mit Glyceroltrinitrat kann eine vorübergehende Hypoxämie bedingt durch eine relative Umverteilung des Blutflusses in hypoventilierte Alveolaregebiete auftreten.

Aufgrund des Gehaltes an Propylenglycol und Ethanol ist eine lokale Reizung der Schleimhäute möglich.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr selten	Methämoglobinämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr selten	innere Unruhe
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen**
Häufig	Schwindel** Schläfrigkeit
Gelegentlich	Synkope
Sehr selten	zerebrale Ischämie
Herzerkrankungen	
Häufig	Tachykardie
Gelegentlich	Verstärkung der Angina-pectoris-Symptomatik Bradykardie Zyanose
Gefäßerkrankungen	
Häufig	orthostatische Hypotonie*
Gelegentlich	Gesichtsrötung Kreislaufkollaps
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gelegentlich	Übelkeit Erbrechen
Sehr selten	Sodbrennen Halitose (Mundgeruch)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr selten	Atemstörungen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr selten	exfoliative Dermatitis Arzneimittelausschlag
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Asthenie
Untersuchungen	
Häufig	Erniedrigter Blutdruck*

* insbesondere zu Beginn der Therapie und nach einer Dosiserhöhung.

** Eine Glyceroltrinitrat-induzierte Hypotension kann eine zerebrale Ischämie verursachen.

Nitrangin® Pumpspray

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: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen

Die bei Überdosierung auftretenden Symptome und Anzeichen sind in der Regel vergleichbar mit denen, die unter der Behandlung berichtet werden, obwohl Ausmaß und/oder Schwere der Reaktionen ausgeprägter sein können (siehe Abschnitt 4.8). Bei sehr hohen Dosen kann es zur Erhöhung des intrakraniellen Drucks mit zerebralen Symptomen kommen. Zusätzliche gastrointestinale Effekte, wie kolikartige Schmerzen und Durchfall, wurden ebenfalls berichtet.

Behandlung

Bei Überdosierung sollten der klinische Zustand des Patienten einschließlich Vitalparameter und mentaler Zustand beurteilt und unterstützende Maßnahmen für das Herz-Kreislauf-System und die Atmung entsprechend der klinischen Indikation bzw. gemäß den Empfehlungen des nationalen Giftnormaleszenzentrums, falls verfügbar, eingeleitet werden.

Bei leichter Hypotension kann eine Hochlagerung der Beine des Patienten und/oder Tieflagerung des Kopfes wirksam sein.

Eine arterielle Blutgasbestimmung sollte durchgeführt werden; bei Vorhandensein einer Azidose bzw. sofern der Patient klinisch als zyanotisch imponiert, muss von einer schweren Methämoglobinämie ausgegangen werden. Eine Sauerstoffbehandlung sollte zusammen mit einer intravenösen Gabe von 1 bis 2 mg/kg Körpergewicht Methylenblau über 5 Minuten gegeben werden, es sei denn, der Patient hat einen bekannten G-6-PD-Mangel.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Organische Nitrate
ATC-Code: C01DA02

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 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 Dünndarmes 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

Glyceroltrinitrat 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 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 Glyceroltrinitrat 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

Ethanol
Propylenglykol
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus klarem, braunem Glas mit Dosierpumpe/Sprühkopf aus weißem Plastik.

Packung mit 1 Dosierpumpspray mit 15 ml Lösung entsprechend 300 Sprühstößen zu je 0,4 mg Glyceroltrinitrat (N1).

Nitrangin[®] Pumpspray



6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweis zur sicheren Handhabung:

Mit der Flasche ist sorgfältig umzugehen! Beim Herunterfallen des ungeschützten Sprühkopfes auf einen harten Untergrund kann dieser beschädigt werden. Pumpsprays, bei denen eine Lockerung der schwarzen Zerstäuberdüse sichtbar ist, dürfen nicht mehr benutzt werden! Auch wenn keine sichtbare Beschädigung erkennbar ist, sollte vor erneuter Anwendung die korrekte Funktion des Sprühkopfes durch 1 – 2 Probesprühstöße geprüft werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089/558909 – 0
Telefax: 089/558909 – 240

8. ZULASSUNGSNUMMER

25827.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
03. Mai 1993

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
18. März 2003

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig