

Künftig vorgesehener Wortlaut der Fachinformation

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nitronal® 0,8 mg,
Weichkapseln zum Zerbeißen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: 1 Weichkapsel zum Zerbeißen enthält 0,8 mg Glyceroltrinitrat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Levomenthol, Pfefferminzöl und Farbstoff Ponceau 4R (E124)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapseln zum Zerbeißen

Rote, runde 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 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

Soweit nicht anders verordnet, wird bei Beginn eines Angina pectoris Anfalles oder unmittelbar vor Belastungen, die erfahrungsgemäß zur Auslösung eines Angina pectoris Anfalles führen können, 1 Weichkapsel zum Zerbeißen Nitronal® 0,8 mg (entsprechend 0,8 mg Glyceroltrinitrat) zugeführt.

Bei akuter Linksherzinsuffizienz und bei akutem Myokardinfarkt wird unter Kontrolle der Kreislaufverhältnisse (systolischer Blutdruck höher als 100 mmHg) 1 Weichkapsel zum Zerbeißen Nitronal® 0,8 mg (entsprechend 0,8 mg Glyceroltrinitrat) gegeben. Bei Nichtansprechen kann nach 10 Minuten die Behandlung mit der gleichen Dosis wiederholt werden.

Vorbeugend vor der Koronarangiographie wird 1 Weichkapsel zum Zerbeißen Nitronal® 0,8 mg (entsprechend 0,8 mg Glyceroltrinitrat) gegeben.

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

Die Kapsel zerbeißen und den Kapselinhalt möglichst lange in der Mundhöhle wirken lassen. Die Kapselhülle kann geschluckt oder ausgespuckt werden.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

4.3 Gegenanzeigen

Nitronal® 0,8 mg darf nicht eingenommen werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff , andere Nitratverbindungen, den Farbstoff Ponceau 4R (E124), Levomenthol, Pfefferminzöl oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten 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® 0,8 mg erheblich verstärkt werden kann. Beachten Sie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit daher die Anwendungsbeschränkungen von solchen Arzneimitteln.
- Nitronal® 0,8 mg darf auch dann nicht angewendet werden, wenn Patienten, die Phosphodiesterasehemmer zur Behandlung der erektilen Dysfunktion oder der pulmonalen arteriellen Hypertonie eingenommen haben, akute pectanginöse Beschwerden entwickeln.

Nitronal® 0,8 mg darf wegen seines Gehaltes an Levomenthol und Pfefferminzöl nicht bei Patienten mit Asthma bronchiale oder anderen Atemwegserkrankungen, die mit einer ausgeprägten Überempfindlichkeit der Atemwege einhergehen angewendet werden. Die Inhalation des Kapselinhaltes von Nitronal® 0,8 mg kann zur Bronchokonstriktion führen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweis

Dieses Arzneimittel enthält den Farbstoff Ponceau 4 R, der bei Personen, die gegen diesen Stoff besonders empfindlich sind, allergieartige Reaktionen einschließlich Asthma hervorrufen kann. Die Allergie tritt häufiger bei Personen auf, die gegen Acetylsalicylsäure allergisch sind.

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).

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 und Alkohol kann die blutdrucksenkende Wirkung von Nitronal® 0,8 mg verstärken.

Bei zusätzlicher Einnahme von Phosphodiesterasehemmern zur Behandlung der erektilen Dysfunktion oder der pulmonalen arteriellen Hypertonie zu einer bestehenden Nitratherapie (wie zum Beispiel mit Nitronal® 0,8 mg) 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® 0,8 mg 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® 0,8 mg 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 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Tierstudien zeigten keine schädlichen Auswirkungen auf die Fertilität.

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.

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 den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig: $\geq 1/10$

Häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/10$

Gelegentlich: $\geq 1/1000$ bis $< 1/100$

Selten: $\geq 1/10000$ bis $< 1/1000$

Sehr selten: $< 1/10000$

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 Unterhautgewebes

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 Ponceau 4R (E124) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Hinweis:

Bei der Gabe von Nitronal® 0,8 mg 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.

Meldung von 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

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 Abbau von Glyceroltrinitrat 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, Blutaustausch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Koronar-Vasodilatoren, Nitroverbindungen

ATC-Code: C01 DA 02

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 Ventrikelformfaktor 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 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

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.

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 Abbau von Glyceroltrinitrat, 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 von 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 $1,9 \pm 1,6$ 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

Levomenthol, Ether, Pfefferminzöl, mittelkettige Triglyceride, dickflüssiges Paraffin, Gelatine, Glycerol 85 %, Farbstoff Ponceau 4 R (E 124).

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

Nitronal® 0,8 mg ist in Packungen mit 30, 60 und 100 Weichkapseln zum Zerbeißen erhältlich und in der Klinikpackung mit 300 Weichkapseln zum Zerbeißen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pharmapol Arzneimittelvertrieb-GmbH
Kaddenbusch 11
25578 Dägeling
Telefon: (04821) 90 06 06 01
Telefax: (04821) 90 06 06 02

8. ZULASSUNGSNUMMER

6501392.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Verlängerung der Zulassung: 17.12.2008

10. STAND DER INFORMATION

05/2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig