

Preparatomtale

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nitrolingual

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En dose (en spray) inneholder 0,40 mg glyseroltrinitrat.
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Sublingvalspray

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Angina pectoris

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dersom symptomene ikke har opphørt etter maksimal anbefalt dosering, skal pasienten umiddelbart oppsøke legehjelp.

Pasienter skal rådes til å sitte, hvis mulig, mens de tar sublingval glyseroltrinitrat.

Dosering

Voksne

Ved anfall eller truende anfall: 1-2 spraydoser (0,4-0,8 mg) under tungen uten samtidig innånding.

Eldre

Hypotensjon og synkope kan være et problem ved bruk av nitrater hos eldre. Dosejustering er ikke nødvendig.

Pediatrisk populasjon

Det finnes ingen tilgjengelige data på bruk av glyseroltrinitrat hos barn.

Administrasjonsmåte

For å fylle doseringskammeret helt ved første gangs bruk, aktiveres først ventilen og innholdet sprayer ut i luften til væsken kommer ut (press sprayventilen så langt ned som

mulig og slipp). Dette kan også være nødvendig dersom det er lenge siden sprayen har vært brukt. Sprayen er nå klar til bruk, og trenger ikke omrystes.

Ved spraying skal flasken holdes loddrett med sprayventilen øverst. Åpningen i sprayventilen skal holdes så nær munnen som mulig. Åpningen kan lett føles ved berøring og kan derfor også brukes som en pålitelig indikator på flaskens posisjon ved bruk av sprayen om natten. Sprayen sprayer inn i munnen helst under tungen, med ca. 30 sekunders mellomrom. Ved administrasjon skal pusten holdes, sprayen skal ikke inhaleres.

4.3 Kontraindikasjoner

Nitrolingualspray skal ikke brukes hos pasienter med:

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- akutt sirkulasjonssvikt (sjokk, sirkulasjonssvikt, hypovolemisk sjokk)
- alvorlig hypotensjon (systolisk blodtrykk under 90 mmHg)
- kardiogent sjokk, med mindre tilstrekkelig høyt endediastolisk trykk i venstre ventrikel sikres ved motpulsasjon i aorta eller positivt inotrope legemidler
- angina forårsaket av hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, da det kan forverre utstrømsobstruksjon
- mulig økt intrakranielt trykk (f.eks. hjerneblødning eller hodeskade)

På grunn av betydelig økning i hypotensiv effekt og påfølgende alvorlige bivirkninger (f.eks. synkope, paradoksalt myokardiskemi), skal visse legemidler (fosfodiesterasehemmere) som brukes til behandling av erektil dysfunksjon eller pulmonal arteriell hypertensjon ikke brukes samtidig med behandling med Nitrogenoksidonorer (f.eks. Nitrolingual) (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Spesielt tett legeoppfølging er nødvendig hos:

- pasienter med konstriktiv perikarditt, perikardtamponade
- akutt hjerteinfarkt med lavt fyllingstrykk, reduksjon av systolisk blodtrykk under 90 mmHg skal unngås
- aorta- og/eller alvorlig mitralstenose
- tendens til ortostatiske sirkulasjonsforstyrrelser
- pasienter med cerebrovaskulær sykdom da symptomer kan utløses av hypotensjon

Bruk av glyseroltrinitrat kan teoretisk sett begrense blodtilførsel til myokard hos pasienter med venstre ventrikelhypertrofi forbundet med aortastenose, på grunn av skadelige effekter som takykardi og redusert diastolisk aortetrykk.

Detaljerte hemodynamikkstudier med et lite antall pasienter med aortaklaffstenose med eller uten samtidig signifikant koronarsykdom undersøkt i liggende stilling, har ikke vist bivirkninger med sublingval glyseroltrinitrat. Det synes imidlertid tilrådelig å være

forsiktig ved behandling av ambulante pasienter med en kombinasjon av angina og moderat til alvorlig aortaklaffstenose.

Dette legemidlet inneholder små mengder etanol (alkohol), mindre enn 10 mg per spraydose.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig inntak av andre vasodilaterende midler, andre antihypertensiva (f.eks. β -blokkere, kalsiumantagonister ACE-hemmere, diuretika), antipsykotika eller trisykliske antidepressiva, alkohol eller sapropterin kan forsterke den antihypertensive effekten til Nitrolingual.

N-acetylcystein kan forsterke den vasodilaterende effekten til glyseroltrinitrat.

Samtidig inntak av nitrogenoksiddonorer (f.eks. Nitrolingual) og visse legemidler (fosfodiesterasehemmere) til behandling av erektil dysfunksjon eller pulmonal arteriell hypertensjon øker den hypotensive effekten. Samtidig bruk av nitrogenoksiddonorer, f.eks. virkestoffet i Nitrolingual, og disse legemidlene er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3). Dersom en pasient som behandles med disse legemidlene mot erektil dysfunksjon eller pulmonal arteriell hypertensjon trenger et nitrat med rask effekt (f.eks. ved et akutt anfall av angina pectoris), må vedkommende overvåkes nøye.

Hos pasienter tidligere behandlet med organiske nitrater (f.eks. isosorbiddinitrat, isosorbid-5-mononitrat) kan det være nødvendig å øke glyseroltrinitratdosen for å oppnå ønsket effekt.

Ved samtidig bruk av dihydroergotamin kan Nitrolingual øke DHE-nivået og følgelig øke dets hypertensive effekt.

Samtidig bruk av heparin og glyseroltrinitrat reduserer heparins effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Dyrestudier indikerte ingen skadelige effekter med hensyn til fertilitet.

Graviditet

For glyseroltrinitrat foreligger ingen kliniske data på bruk under graviditet.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling.

Forsiktighet må utvises ved forskrivning til gravide kvinner.

Amming

Det er ukjent om glyseroltrinitrat eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene

av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med glyseroltrinitrat skal avsluttes/avstås fra.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Selv når det tas som anvist kan dette legemidlet påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Det anbefales at pasienten venter minst fem minutter etter bruk av sprayen før kjøring eller bruk av maskiner. Ved følelse av å besvime, svimmelhet eller uvelhet skal pasienten vente til dette bedres. Dette kan særlig oppstå i begynnelsen av behandlingen, ved doseøkning, ved bytte av legemiddel eller ved bruk sammen med alkohol.

4.8 Bivirkninger

I begynnelsen av behandlingen kan nitratindusert hodepine forekomme, men dette avtar vanligvis ved fortsatt bruk (generell frekvens vanlig).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Bivirkningene er listet opp nedenfor etter økende frekvens av forekomst:

Svært vanlige	($\geq 1/10$)
Vanlige	($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
Mindre vanlige	($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)
Sjeldne	($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)
Svært sjeldne	($< 1/10\ 000$)
Ikke kjent	(kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Blod og lymfatiske systemer

Svært sjeldne: methemoglobinemi

Psykiatriske lidelser

Svært sjeldne: rastløshet

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: hodepine, svimmelhet, døsighet

Mindre vanlige: synkope

Svært sjeldne: hjerneiskemi

Hjertesykdommer

Vanlige: takykardi

Mindre vanlige: økte symptomer på angina pectoris, bradykardi, cyanose

Karsykdommer

Vanlige: ortostatisk hypotensjon

Mindre vanlige: ansiktsrødme, kardiovaskulærsvikt

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Svært sjeldne: respirasjonshemming

Gastrointestinale sykdommer

Mindre vanlige: kvalme, oppkast
Ikke kjent: hevelse i tungen*

Hud- og underhudssykdommer

Mindre vanlige: allergisk dermatitt*
Svært sjeldne: eksfoliativ dermatitt

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige: asteni

Undersøkelser

Vanlige: blodtrykksfall

*Mindre vanlige overfølsomhetsreaksjoner kan oppstå i form av f.eks. allergisk dermatitt eller i isolerte tilfeller hevelse i tungen.

Merk:

Store doser av glyseroltrinitrat kan forårsake oppkast, cyanose, rastløshet, methemoglobinemi og respirasjonsforstyrrelser.

Ved bruk av Nitrolingual kan det oppstå forbigående hypoksemi som følge av en relativ redistribusjon av blodforsyningen i hypoventilerte alveoleregioner, og hos pasienter med koronarsykdom kan dette medføre iskemi.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig.

Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk:

www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer på overdosering

Tegn og symptomer på overdosering er vanligvis tilsvarende de beskrevne bivirkningene: f.eks. blodtrykksfall med ortostatisk forstyrrelse, reflektorisk takykardi og hodepine, svakhet, svimmelhet, somnolens, rødming, kvalme, oppkast og diaré.

Ved høye doser forventes methemoglobinemi, cyanose, dyspné og takypné grunnet nitritioner dannet ved metabolisme av glyseroltrinitrat.

Ved svært høye doser kan det oppstå en økning i intrakranielt trykk med cerebrale symptomer.

Behandling

Ved overdosering skal pasientens kliniske status, inkludert vitale tegn og mental status, sjekkes, og kardiovaskulære og respiratoriske støttetiltak iverksettes hvis klinisk indisert eller som anbefalt av Giftinformasjonen.

Ved lett hypotensjon kan heving av pasientens ben og/eller senkning av hodet være effektivt.

Arteriell blodgassmåling bør foretas, og ved acidose eller klinisk cyanose må det antas at pasienten har alvorlig methemoglobinemi.

Oksygenbehandling bør gis sammen med 1 til 2 mg/kg kroppsvekt av i.v. metylenblått over fem minutter, med mindre det er kjent at pasienten har G-6-PD-mangel.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kardilaterende middel ved hjertesykdommer.
ATC-kode: C01 DA 02

Virkningsmekanisme: Virker avslappende på glatt muskulatur via dannelselse av nitrogenoksid (NO) og cGMP.

Farmakodynamiske effekter: Venedilatasjon gir økt venekapasitet og redusert tilbakestrøm av blod til hjertet. Spasmer i koronararterier avtar, og perifer karmotstand minker. Dette gir redusert volum- og trykkbelastning på hjertet, øker O₂-tilførselen, minsker O₂-behovet og promoterer perfusjon av subendokardiale cellelag truet av ischemia. Slagvolum kan bedres.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon: Fullstendig. Utstrakt first-pass levermetabolisme såvel som spontan hydrolyse i blodet. Høy erytrocyttbinding og akkumulering til karvegg. Etter sublingual administrering blir glyseroltrinitrat hurtig absorbert fra munnhulen. Systemisk tilgjengelighet er gjenstand for store individuelle variasjoner med et gjennomsnitt på 39%.

Proteinbinding: 60%.

Halveringstid: 2-4 minutter

Metabolisme: Rask denitrering i lever og erytrocytter .

Utskillelse: Hovedsakelig i urin.

Terapeutisk *plasmanivå:* 0.1 – 3 ng/ml. Store intra- og interindividuelle variasjoner etter sublingual administrering. Sublingual dose på 0.4 mg gir

C_{max} 1.9 +- 1.6 ng/ml og t_{max} 5 +- 2min

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske studier ble det bare observert effekter ved doser tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering, dette indikerer liten klinisk relevans.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Triglyserider av middels kjedelengde
Partielle glyserider av middels kjedelengde
Etanol, vannfri
Peppermynteolje
(S)-Natriumlaktatopløsning,
(S)-Melkesyre
Vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Flaske: Flasken har en doseringspumpe og hvit plastventil. Ventil og Pumpe er beskyttet av en avtagbar hette.

Eske med en flaske som inneholder 13,2 g oppløsning.

200 doser

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Etter bruk skal beholderen ikke varmes opp, brennes eller åpnes med makt.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

G. Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG
Kieler Str. 11
25551 Hohenlockstedt
Tyskland

Tlf.: +49 (0) 4826 59-0
Faks: + 49 (0) 4826 59-109
e-post: info@pohl-boskamp.de

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

7089

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

27.12.1990 / 02/11/2010

10. OPPDATERINGSDATO

02.11.2017

11. FORSKRIVNINGSTATUS

Reseptgruppe: Reseptpliktig legemiddel. Gruppe C