

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nitrolingual Pomspray, spray voor oromucosaal gebruik 0,4 mg/dosis

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén dosis (één verstuiving) bevat 0,40 mg nitroglycerine (glyceryltrinitraat).

Hulpstof met bekend effect: bevat 9,6 mg ethanol per dosis.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Spray voor oromucosaal (sublinguaal) gebruik

Heldere, kleurloze tot gelige oplossing in een glazen fles met spraypomp

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Behandeling van acute aanvallen van angina pectoris.

Kortdurende profylaxe van aanvallen van angina pectoris.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Zijn de symptomen nog niet verdwenen na de maximale aanbevolen dosering, dan moet de patiënt onmiddellijk een arts raadplegen.

Patiënten moet worden aangeraden om indien mogelijk te zitten wanneer ze sublinguaal nitroglycerine toegediend krijgen.

Dosering

Volwassenen

Bij het begin van een aanval van angina pectoris of net vóór een situatie waarvan bekend is dat deze een aanval van angina pectoris uitlokt, moet, afhankelijk van de ernst van de aanval, 0,4 mg tot 0,8 mg nitroglycerine worden toegediend (overeenkomend met 1 tot 2 keer verstuiven).

Ouderen

Hypotensie en syncope kunnen zich voordoen wanneer aan ouderen nitraten worden toegediend. Het is niet nodig om de dosis aan te passen.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van nitroglycerine bij kinderen.

Wijze van toediening

Vóór elk gebruik moet de beschermkap worden verwijderd door die er in verticale richting af te halen. Om vertrouwd te raken met het gebruik van Nitrolingual Pomspray en de doseerkamer voor het eerste gebruik volledig te vullen, wordt de inhoud in de lucht verstoven tot er vloeistof uit komt (druk de verstuiver zo ver mogelijk naar beneden en laat dan los). Deze handeling kan ook nodig zijn wanneer de spray lange tijd niet is gebruikt. De spray is nu gebruiksklaar, schudden voor gebruik is niet nodig.

Tijdens het verstuiven moet de fles rechtop worden gehouden, met de verstuiver bovenaan. De opening om te verstuiven moet zo dicht mogelijk bij de mond worden gehouden. Die opening is gemakkelijk op de tast te vinden. Daarom geeft die ook betrouwbaar aan hoe de fles gericht is wanneer die 's nachts wordt gebruikt. De patiënt verstuift de spray in de mond, bij voorkeur onder de tong, met telkens 30 seconden tussen. Hij/zij moet de adem inhouden tijdens de toediening, want de spray mag niet worden ingeademd.

Door de fles kan de patiënt controleren hoeveel die nog bevat. De spray kan worden gebruikt zolang het buisje onderaan nog in vloeistof gedrenkt is. Net als bij andere sprays blijft er onderaan in de fles steeds wat vloeistof over die niet kan worden gebruikt.

4.3. Contra-indicaties

Nitrolingual Pomspray mag niet worden gebruikt bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- acuut falen van de bloedsomloop (shock, circulatoire collaps, hypovolemische shock);
- ernstige hypotensie (systolische bloeddruk onder 90 mm Hg);
- cardiogene shock, tenzij een voldoende hoge einddiastolische druk in het linkerventrikel wordt verzekerd door intra-aortale counterpulsatie of positieve inotropica;
- angina veroorzaakt door hypertrofische obstructieve cardiomyopathie, omdat die de uitstroom nog meer kan belemmeren;
- mogelijk verhoogde intracranieële druk (bv. hersenbloeding of hoofdtrauma);
- ernstige anemie

Door het veel sterkere hypotensieve effect en de bijbehorende ernstige bijwerkingen (bv. syncopes, paradoxale myocardischemie) mogen bepaalde geneesmiddelen (fosfodiësteraseremmers type 5) die worden gebruikt voor de behandeling van erectiele dysfunctie of pulmonale arteriële hypertensie, niet worden gecombineerd met stikstofmonoxidedonoren (bv. Nitrolingual Pomspray).

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Als de anginasymptomen na in totaal drie doses nog niet verdwenen zijn, moet de patiënt onmiddellijk een arts raadplegen (zie rubriek 4.2).

Voorzichtigheid is geboden wanneer nitroglycerine wordt gebruikt bij patiënten bij wie een gepaste preload belangrijk is om het hartdebiet op peil te houden (bv. acute circulatoire shock met inbegrip van hypovolemische of cardiogene shock met onaangepaste diastolische vullingsdruk, ernstige mitralisstenose, pericardtamponnade, constrictieve pericarditis, orthostatische disfunctie). Een vaatverwijder toedienen kan bij deze patiënten immers de klinische toestand verslechteren.

Voorzichtigheid is geboden wanneer nitroglycerine wordt gebruikt bij patiënten met cerebrovasculaire ziekte, omdat hypotensie de symptomen kan verergeren.

Nitroglycerine kan hypoxemie verergeren bij patiënten met longziekte of cor pulmonale.

Bij patiënten met een myocardinfarct kan arteriële hypotensie met bradycardie optreden. Dat is vermoedelijk een reflex.

In theorie kan het gebruik van nitroglycerine de bloedtoevoer naar de hartspier in het gedrang brengen bij patiënten met linkerventrikelhypertrofie die in verband wordt gebracht met vernauwing van de aorta, door de nadelige effecten van tachycardie en een verlaagde diastolische druk in de aorta.

Specifieke hemodynamische studies uitgevoerd bij een klein aantal patiënten met een vernauwing van de aortaklep, al dan niet met gelijktijdige significante coronaire hartziekte, bleken geen bijwerkingen te vertonen met sublinguaal toegediend nitroglycerine in een liggende positie. Toch lijkt voorzichtigheid geboden bij de behandeling van ambulante patiënten met een combinatie van angina pectoris en een matige tot ernstige vernauwing van de aortaklep.

Dit geneesmiddel bevat kleine hoeveelheden ethanol (alcohol), minder dan 10 mg per verstuiving.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van nitroglycerine en fosfodiësteraseremmers type 5 versterkt de hypotensieve werking. Daarom is de gelijktijdige toediening van stikstofmonoxidedonoren, bv. het werkzame bestanddeel van nitroglycerine, en deze geneesmiddelen gecontra-indiceerd (zie 4.3).

Het gelijktijdige gebruik van andere vaatverwijdende middelen, andere antihypertensiva (bv. bètablokkers, calciumantagonisten, ACE-remmers, diuretica), neuroleptica of tricyclische antidepressiva, alcohol en sapropterine kan de antihypertensieve werking van nitroglycerine versterken.

N-acetylcysteïne kan de vaatverwijdende werking van nitroglycerine versterken.

Bij gebruik in combinatie met langwerkende nitraatpreparaten moet rekening worden gehouden met mogelijke tolerantie voor de effecten van nitroglycerine.

Het is aangetoond dat systemische nitraten de anticoagulerende werking van heparine kunnen verstoren (het effect van heparine verzwakt). Vroegtijdige en regelmatige opvolging van de anticoagulatie wordt dan ook aanbevolen wanneer systemische nitraten en heparine worden gecombineerd.

Bij gelijktijdig gebruik met dihydro-ergotamine kan Nitrolingual Pomspray het DHE-gehalte verhogen en zo de hypertensieve werking ervan versterken.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Dierenonderzoek wees niet op schadelijke effecten wat betreft vruchtbaarheid.

Zwangerschap

Voor nitroglycerine zijn er geen klinische gegevens over blootgestelde zwangerschappen beschikbaar.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling.

Voorzichtigheid is geboden wanneer het geneesmiddel aan zwangere vrouwen wordt voorgeschreven.

Borstvoeding

Het is niet bekend of nitroglycerine of zijn metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met nitroglycerine moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van

borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Na een behandeling met nitroglycerine zijn duizeligheid en syncope gemeld. Voorzichtigheid is dan ook geboden bij patiënten die taken uitvoeren waarvoor specifieke vaardigheden nodig zijn. De patiënt wordt aangeraden om na het gebruik van de spray ten minste vijf minuten te wachten voor hij/zij rijdt of machines bedient. Voelt de patiënt zich zwak, duizelig of onwel, dan moet hij/zij wachten tot hij/zij zich beter voelt. Dat kan met name gebeuren bij het begin van de behandeling, bij een dosisverhoging, wanneer van geneesmiddel wordt veranderd of wanneer het wordt gebruikt in combinatie met alcohol.

4.8. Bijwerkingen

Bij het begin van de behandeling komt door nitraten geïnduceerde hoofdpijn heel vaak voor, maar die verdwijnt meestal bij langdurig gebruik (komt globaal gezien vaak voor).

Ook bij het begin van de behandeling met nitroglycerine of bij een dosisverhoging werd vaak een daling van de bloeddruk en/of orthostatische hypotensie waargenomen. Die kan gepaard gaan met een reflectoire toename van de hartslag (tachycardie), asthenie, slaperigheid en duizeligheid. Soms kan een sterke daling van de bloeddruk de symptomen van angina pectoris versterken (paradoxe nitraatreactie). Soms werd collaps, occasioneel gepaard gaand met hartritmestoornissen met een lagere hartslag (bradycardie) en syncope (plots bewustzijnsverlies), waargenomen.

Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt volgens afnemende ernst.

De bijwerkingen worden hieronder opgesomd volgens afnemende frequentie:

Zeer vaak	($\geq 1/10$)
Vaak	($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)
Soms	($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)
Zelden	($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)
Zeer zelden	($< 1/10.000$)
Niet bekend	(kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden: methemoglobinemie*

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: overgevoelighedsreacties waaronder tong gezwollen en allergische dermatitis**,

Psychische stoornissen

Zeer zelden: rusteloosheid*

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn***, duizeligheid, somnolentie

Soms: syncope

Zeer zelden: cerebrale ischemie

Hartaandoeningen

Vaak: tachycardie

Soms: versterkte symptomen van angina pectoris, bradycardie, cyanose*

Bloedvataandoeningen

Vaak: orthostatische hypotensie

Soms: roodheid in het aangezicht, cardiovasculaire collaps

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: verstoorde ademhaling*

Maagdarmstelselaandoeningen

Soms: misselijkheid, braken*

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer zelden: exfoliatieve dermatitis

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: asthenie

Onderzoeken

Vaak: bloeddruk verlaagd

* Hoge dosissen nitroglycerine kunnen braken, cyanose, rusteloosheid, methemoglobinemie en een verstoorde ademhaling veroorzaken.

** Soms kunnen zich overgevoelighedsreacties voordoen die mogelijk lijken op bv. allergische dermatitis of in geïsoleerde gevallen tong gezwollen.

*** Bij het begin van de behandeling komt door nitraten geïnduceerde hoofdpijn heel vaak voor, maar die verdwijnt meestal bij langdurig gebruik (komt globaal gezien vaak voor).

Let op:

Tijdens het gebruik van Nitrolingual Pomspray kan hypoxemie van voorbijgaande aard optreden door een relatieve herverdeling van de doorbloeding als gevolg van hypoventilatie van de alveolaire gebieden. Bij coronaire hartziekte kan dat aanleiding geven tot ischemie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9. Overdosering

Symptomen van overdosering

Tekenen en symptomen van overdosering lijken meestal op de beschreven bijwerkingen. Zo kan er sprake zijn van een bloeddrukdaling met orthostatische stoornissen, reflextachycardie en hoofdpijn, zwakte, duizeligheid, roodheid, misselijkheid, braken en diarree.

Bij hoge doses moet worden rekening gehouden met methemoglobinemie, cyanose, dyspneu en tachypneu als gevolg van nitrietionen die worden gevormd wanneer nitroglycerine wordt gemetaboliseerd.

Bij zeer hoge doses kan de intracranieële druk stijgen, met cerebrale symptomen.

Bij een chronische overdosering werden verhoogde methemoglobinewaarden gemeten waarvan de klinische relevantie wordt betwist.

Behandeling

In geval van een overdosering moet de klinische status van de patiënt, met inbegrip van vitale tekenen en mentale toestand, worden geëvalueerd en moet een bijkomende behandeling van het cardiovasculaire en ademhalingsstelsel worden ingesteld, zoals klinisch geïndiceerd of zoals aanbevolen door het nationale antigifcentrum, wanneer beschikbaar.

Bij lichte hypotensie kan het volstaan om de benen van de patiënt hoger te leggen en/of het hoofd lager.

Verder moeten de arteriële bloedgassen worden gemeten. Als er sprake is van acidose of als de patiënt klinisch cyanose vertoont, dan moet worden uitgegaan van ernstige methemoglobinemie.

In geval van methaemoglobinaemie, dient zuurstoftherapie te worden toegediend met i.v. Methyleenblauw gedurende vijf minuten, tenzij bekend is dat de patiënt een tekort aan G6PD heeft.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaatverwijdend middel, gebruikt bij hartziekten, organische nitraten; ATC-code: C01 DA 02

Nitroglycerine heeft een direct relaxerend effect op de gladde spieren van de vaatwand, waardoor vaatverwijding ontstaat. Op moleculair niveau werken nitraten door de vorming van cyclisch guanosylmonofosfaat (cGMP) via metabolieten, waaronder stikstofoxide (NO). Dit effect treedt overwegend op in de veneuze circulatie, maar in hogere concentraties ook arterieel. Vaatverwijding in het veneuze vaatsysteem verhoogt de veneuze capaciteit (pooling) en vermindert de veneuze terugvloed. Hierdoor nemen druk en volume van de linker ventrikel af, waardoor energie en zuurstofbehoefte van het myocard afnemen (verlaging van de preload). Dit kan versterkt worden door arteriële vaatverwijding (verlaging van de after-load).

De vermindering van de vullingsdruk zorgt tevens voor een verbeterde subendocardiale doorstroming naar de ischaemische gebieden. Verwijding van de grote epicardiale coronaire arteriën en eventueel aanwezige collateralen draagt hier verder toe bij. Uiteindelijk leiden deze effecten tot een afname van de zuurstofbehoefte en een toename van de zuurstofvoorziening waardoor de klachten van angina pectoris verbeteren.

Ook bij een constante dosering en constante nitraatwaarden neemt de werkzaamheid af. Een bestaande tolerantie verdwijnt binnen 24 uur nadat de behandeling is stopgezet. Er is geen tolerantie waargenomen bij periodieke toediening.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Nitroglycerine wordt volledig geabsorbeerd in de darmen. Na sublinguale toediening wordt nitroglycerine snel geabsorbeerd uit de mondholte.

Na sublinguale toediening werden voor de plasmaconcentraties grote intra- en interindividuele variaties waargenomen.

Voor een sublinguale dosis van 0,4 mg bedraagt C_{\max} $1,9 \pm 1,6$ ng/ml en t_{\max} 5 ± 2 min.

Distributie

Voor nitroglycerine zijn een hoge binding aan erythrocyten en stapeling in de vaatwand gemeld.

De plasma-eiwitbinding bedraagt ongeveer 60%.

Therapeutische bloedspiegel: 0,1 ng/ml tot 3 ng/ml.

Het distributievolume voor nitroglycerine bedraagt ongeveer 3 l/kg lichaamsgewicht.

Biotransformatie

Nitroglycerine ondergaat een uitgebreid first-pass-metabolisme in de lever en spontane hydrolyse in het bloed.

De biologische beschikbaarheid geeft grote verschillen tussen patiënten, met een gemiddelde waarde van ongeveer 39% (na sublinguale toepassing).

Nitroglycerine wordt gemetaboliseerd in de lever, in glad spierweefsel van de vaatwand en in bloed plasma via splitsing van één of meerdere nitraatgroepen.

Eliminatie

Nitroglycerine heeft een korte eliminatiehalfwaardetijd. Na sublinguale toediening zijn waarden van 2,5 tot 4,4 minuten gemeld.

Naast het metabolisme van nitroglycerine worden de metabolieten via de nieren uitgescheiden.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor de mens. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies na herhaalde doseringen, genotoxiciteit, carcinogeniteit en reproductietoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

middellange keten triglyceriden
ethanol

gedeeltelijk gehydrolyseerde middellange keten glyceriden
pepermuntolie
natrium *S*-lactaat oplossing
S-melkzuur
gezuiverd water

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

3 jaar.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Nitrolingual Pomspray is een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing in een glazen fles (type III kleurloos glas) met een plastic dop en een doseerpomp. De flessen kunnen bedekt zijn met transparant rood plastic en de flessen kunnen voorgedrukt of gelabeld zijn.

Verpakking met één fles die 15,4 g (16,8 ml) oplossing bevat, voldoende voor ongeveer 250 verstuivingen.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Na gebruik mag de fles niet verwarmd, verbrand of krachtig geopend worden.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

G. Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG
Kieler Straße 11
25551 Hohenlockstedt
Duitsland

Tel.: +49 (0)48 26 59-0

Fax: +49 (0)48 26 59 109

Website: www.pohl-boskamp.de

E-mail: info@pohl-boskamp.de

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Nitrolingual Pomspray is in het register ingeschreven onder

RVG 17730

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 april 1995

Datum van laatste verlenging: 11 april 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 6.1, 6.5 en 9: 24 augustus 2018