



isoket® 5 mg Sublingualtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

isoket® 5 mg Sublingualtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Sublingualtablette *Isoket 5 mg* enthält 5 mg Isosorbiddinitrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weiß, runde und plane Sublingualtablette mit einseitiger Bruchrille. Auf der Oberseite ist „i“, und „5“ und auf der Unterseite „SCHWARZ PHARMA“ eingepreßt.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung des akuten Angina-Pectoris-Anfalls und zur vorbeugenden Einnahme unmittelbar vor körperlichen Belastungen oder anderen Situationen, die erfahrungsgemäß Angina-Pectoris-Anfälle auslösen können.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung erfolgt individuell nach Bedarf.

Sublinguale Anwendung

- 1 Sublingualtablette zur Behandlung des akuten Angina-Pectoris-Anfalls und zur vorbeugenden Einnahme unmittelbar vor körperlichen Belastungen oder anderen Situationen, die zu Angina-Pectoris-Anfällen führen können.
- Über die Dosierung entscheidet der behandelnde Arzt.

Hinweis

Trotz gleichbleibender Dosierung und bei konstanten Nitratspiegeln wurde ein Nachlassen der Wirksamkeit beobachtet.

• Ältere Patienten

Die zur Verfügung stehenden Daten geben keinen Hinweis darauf, dass die Dosis bei älteren Patienten angepasst werden müsste.

• Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Isosorbiddinitrat bei Kindern ist bisher noch nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Sublinguale Verabreichung:

Im Anfall oder vor Belastung eine Sublingualtablette unter der Zunge oder in der Wangentasche zergehen lassen oder die Sublingualtablette zerkauen und ohne hinunterzuschlucken im Mund belassen.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

4.3 Gegenanzeigen

Isoket 5 mg darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Nitratverbindungen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

- akutem Kreislaufversagen (Schock, Kollaps).
- kardiogenem Schock, sofern nicht durch geeignete Maßnahmen ein ausreichend hoher enddiastolischer Druck gewährleistet ist.
- hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie.
- konstriktiver Perikarditis.
- Perikardtamponade.
- schwerer Hypotonie (systolischer Blutdruck unter 90 mmHg).
- schwerer Hypovolämie.
- schwerer Anämie.
- während einer Nitrattherapie dürfen keine Phosphodiesterase-5-Hemmer (wie z. B. Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil) eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
- während einer Nitrattherapie darf Riociguat, ein Stimulator der löslichen Guanylatcyclase, nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Isoket 5 mg darf nur mit Vorsicht und unter medizinischer Kontrolle angewendet werden bei:

- niedrigen Füllungsdrücken, z. B. bei akutem Herzinfarkt, eingeschränkter Funktion der linken Herzkammer (Linksherzinsuffizienz). Eine Blutdrucksenkung unter 90 mmHg systolisch muss vermieden werden.
- Aorten- und/oder Mitralklappenstenose.
- orthostatischer Dysfunktion.
- Erkrankungen, die mit einem intrakraniellen Druck einhergehen (bisher wurde nur bei hochdosierter i. v. Gabe von Glyceroltrinitrat eine weitere Drucksteigerung beobachtet).

Eine Toleranzentwicklung (Nachlassen der Wirksamkeit) sowie eine Kreuztoleranz gegenüber anderen Nitratverbindungen (Wirkungsabschwächung durch die vorherige Behandlung mit anderen Nitraten) wurden beschrieben. Zur Vermeidung einer Wirkungsabschwächung oder eines Wirkungsverlustes sollten hohe kontinuierliche Dosierungen vermieden werden.

Patienten unter Erhaltungstherapie mit Isosorbiddinitrat (ISDN) sollten darüber informiert werden, dass sie keine Arzneimittel anwenden dürfen, die die Phosphodiesterase-5-Hemmer (wie z. B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) enthalten. Die Behandlung mit ISDN sollte nicht unterbrochen werden, um Phosphodiesterase-5-Hemmer enthaltende Arzneimittel (z. B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) einzunehmen, da das Risiko, einen Angina-Pectoris-Anfall zu provozieren, dadurch erhöht werden könnte (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Patienten, die vor kurzem Phosphodiesterase-5-Hemmer (wie z. B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) angewendet haben, dürfen keine Akuttherapie mit *Isoket 5 mg* erhalten.

Patienten unter einer Akuttherapie mit *Isoket 5 mg* sollten davor gewarnt werden, Phosphodiesterase-5-Hemmer enthaltende Arzneimittel (z. B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) einzunehmen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten diese Tabletten aufgrund des Lactoseanteils nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Einnahme von anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln wie Vasodilatoren, Antihypertensiva (z. B. Beta-Rezeptorenblockern, Diuretika, Kalziumkanalantagonisten, ACE-Hemmern), Neuroleptika oder trizyklischen Antidepressiva und Alkohol kann die blutdrucksenkende Wirkung von *Isoket 5 mg* verstärken.

Die blutdrucksenkende Wirkung von *Isoket 5 mg* steigt insbesondere bei der gleichzeitigen Anwendung von Phosphodiesterase-5-Hemmern (z. B. Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil) (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Dies kann zu lebensbedrohlichen kardiovaskulären Komplikationen führen. Patienten unter einer Therapie mit ISDN dürfen daher keine Phosphodiesterase-5-Hemmer (wie z. B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) einnehmen.

Die Anwendung von *Isoket 5 mg* zusammen mit Riociguat, einem Stimulator der löslichen Guanylatcyclase, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da bei gleichzeitiger Anwendung eine Hypotension hervorgerufen werden kann.

Patienten, die vor kurzem Phosphodiesterase-5-Hemmer (wie z. B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) eingenommen haben, dürfen deshalb keine akute ISDN Therapie erhalten.

Berichten zufolge kann ISDN bei gleichzeitiger Anwendung von Dihydroergotamin (DHE) zum Anstieg des DHE-Spiegels führen und damit dessen blutdrucksteigernde Wirkung verstärken.

Sapropterin (Tetrahydrobiopterin, BH₄) ist ein Kofaktor der NO-Synthase. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Sapropterin-haltigen Arzneimitteln mit allen Wirkstoffen, die durch Beeinflussung des Stickstoffmonoxid (NO)-Abbaus oder seiner Wirkung eine Vasodilatation hervorrufen, einschließlich der klassischen NO-Donatoren (z. B. Glyceroltrinitrat (GTN), Isosorbiddinitrat (ISDN), Isosorbidmononitrat und andere).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Reproduktionsstudien an Ratten und Kaninchen mit Dosen bis zur maternalen Toxizität ergaben keine Hinweise auf eine fötusschädigende Wirkung von ISDN. Es liegen keine ausreichenden und gut kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen vor.

Da tierexperimentelle Studien nicht immer auf den Menschen übertragbar sind, sollte ISDN während der Schwangerschaft nur wenn eindeutig notwendig und ausschließlich unter Anweisung und Aufsicht eines Arztes angewandt werden.

isoket® 5 mg Sublingualtabletten



Stillzeit

Die verfügbaren Daten zur Bestimmung des Risikos für den Säugling während des Stillens sind nicht aussagekräftig. Die Daten zeigen, dass Nitrate in die Muttermilch übergehen und zu Methämoglobinämie beim Säugling führen können. Das Ausmaß des Übergangs von ISDN und seinen Metaboliten in die menschliche Muttermilch wurde nicht bestimmt. Daher ist Vorsicht bei der Anwendung dieses Wirkstoffes bei stillenden Müttern geboten.

Fertilität

Es liegen keine Studien zu den Auswirkungen von ISDN auf die Fertilität beim Menschen vor.

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen des Patienten so weit verändern, dass ihre/seine Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt ist. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zu Grunde 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)

Während der Therapie mit ISDN wurden die folgenden Nebenwirkungen beobachtet:

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Häufig: Schwindelgefühl, Somnolenz

Herzerkrankungen

Häufig: Tachykardie

Gelegentlich: Verstärkung der Angina-Pectoris-Symptomatik

Gefäßerkrankungen

Häufig: orthostatische Hypotonie

Gelegentlich: Kreislaufkollaps (auch mit bradykarden Herzrhythmusstörungen und Synkopen)

Nicht bekannt: Hypotonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen

Sehr selten: Sodbrennen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: allergische Hautreaktionen (z. B. Rash), flüchtige Hautrötungen (Flush)

Sehr selten: Angioödem, Stevens-Johnson-Syndrom

Nicht bekannt: exfoliative Dermatitis

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Asthenie

Schwere hypotone Reaktionen sind bei organischen Nitraten berichtet worden, einschließlich Übelkeit, Erbrechen, Ruhelosigkeit, Blässe und übermäßigem Schwitzen.

Bei Anwendung von ISDN kann, bedingt durch eine relative Umverteilung des Blutflusses in hypoventilierte Alveolaregebiete, eine vorübergehende Hypoxämie auftreten. Besonders bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit kann dies zu einer myokardialen Hypoxie führen.

Eine Erhöhung der Dosis und/oder Veränderung des Anwendungsintervalls kann zu Wirkungsabschwächung oder Wirkungsverlust führen.

Meldung 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: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Tierversuche

Als signifikante letale Dosis (LD_{50}) wurde bei Mäusen eine Einzeldosis i. v. von 33,4 mg/kg festgestellt.

Beobachtungen am Menschen

Symptome

- Blutdruckabfall ≤ 90 mmHg
- Blässe
- Schwitzen
- schwacher Puls
- Tachykardie
- orthostatischer Schwindel
- Kopfschmerzen
- Asthenie
- Schwindelgefühl
- Übelkeit
- Erbrechen
- Durchfall

Bei Patienten, die andere organische Nitrate erhielten, wurde über eine Methämoglobinämie berichtet. Die bei der Bio-transformation von Isosorbidmononitrat entstehenden Nitrit-Ionen können Methämoglobinämie und Zyanose induzieren, und somit in der Folge zu Tachypnoe, Angstzuständen, Bewusstseinsverlust und Herzstillstand führen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine Überdosierung mit ISDN diese Nebenwirkungen verursachen kann.

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

Allgemeine Maßnahmen

- Die Anwendung von **Isoket 5 mg** ist zu beenden.
- Allgemeine Maßnahmen im Fall einer nitratbedingten Hypotonie
 - Der Patient muss in eine Horizontal-lage mit erniedrigtem Kopf und hochgelegten Beinen gebracht werden.
 - Sauerstoffgabe
 - Volumensubstitution (Flüssigkeit i. v.)
 - Spezifische Schocktherapie (unter intensivmedizinischen Bedingungen)

Spezielle Maßnahmen

- Erhöhung des Blutdrucks, wenn der Blutdruck sehr stark erniedrigt ist.
- Vasopressoren sollten nur bei Patienten verwendet werden, die nicht auf einen ausreichenden Flüssigkeitsausgleich ansprechen.
- Behandlung der Methämoglobinämie
 - Reduktionstherapie nach Wahl mit Vitamin C, Methylenblau oder Toluidinblau
 - Sauerstoffgabe (wenn notwendig)
 - Künstliche Beatmung
 - Hämodialyse (falls notwendig)
- Wiederbelebungsmaßnahmen

Bei Anzeichen von Atem- und Kreislaufstillstand sofortige Wiederbelebungsmaßnahmen einleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Bei Herz-erkrankungen eingesetzte Vasodilatoren, Organische Nitrate

ATC-Code: C01DA08

Wirkmechanismus

Wie alle organischen Nitrate wirkt ISDN als Stickstoffmonoxid-Donator (NO). NO bewirkt eine Entspannung der glatten Gefäßmuskulatur über eine Stimulation der Guanylatcyclase und eine damit verbundene Erhöhung der intrazellulären Konzentration von zyklischem Guanosin-Monophosphat (cGMP). Hierdurch wird eine cGMP abhängige Proteinkinase stimuliert, die zu einer Änderung des Phosphorylierungsgrades verschiedener Proteine in den glatten Gefäßmuskulzellen führt. Möglicherweise führt dies zu einer Dephosphorylierung der leichten Kette des Myosins und damit zu einer Verringerung der Kontraktilität.

Pharmakodynamische Wirkungen

Isosorbiddinitrat wirkt relaxierend auf die glatte Gefäßmuskulatur und führt zu einer Vasodilatation.

Sowohl periphere Arterien als auch Venen werden durch ISDN relaxiert. Die Relaxation der Venen führt zur Zunahme der venösen Kapazität, der Rückstrom zum Herzen wird vermindert, Ventrikelvolumina und Füllungsdrücke sinken („Vorlast“-Senkung).

Die Wirkung auf die Arterien und bei höheren Dosen auf die arteriellen Gefäße vermindert den systemischen Gefäßwiderstand (Nachlast-Senkung), was in der Folge zu einer Reduktion der Herzarbeit führt.

Die Vor- und die Nachlast-Senkung führen zu einem verminderten Sauerstoffverbrauch des Herzens.

Darüber hinaus bewirkt Isosorbiddinitrat eine Umverteilung des Blutflusses auf die subendokardialen Regionen des Herzens, wenn die Koronardurchblutung teilweise von arteriosklerotischen Läsionen verschlossen ist. Dieser Effekt ist wahrscheinlich auf eine selektive Dilatation der großen Herzkranzgefäße zurückzuführen. Die Nitrat-induzierte Dilatation der großen Arterien kann zur Verbesserung der Durchblutung des poststenotischen Myokards führen. Nitrate erweitern auch exzentrische Stenosen, da sie, im Bereich der koronaren Verengung, Faktoren



isoket® 5 mg Sublingualtabletten

entgegenwirken, die auf den verbleibenden Bogen der reagiblen glatten Muskulatur konstriktiv wirken. Weiterhin können Koronarspasmen durch Nitrate gelöst werden.

Bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz zeigen Nitrate eine Verbesserung der Hämodynamik in Ruhe und bei Belastung. An diesem positiven Effekt sind mehrere Mechanismen einschließlich einer Verbesserung der Herzklappeninsuffizienz (aufgrund der Verringerung der ventrikulären Dilatation) und einer Reduktion des Sauerstoffbedarfs des Herzmuskels beteiligt.

Durch die Verringerung des Sauerstoffbedarfs und Erhöhung der Sauerstoffzufuhr können Bereiche myokardialer Schädigung reduziert werden. Isosorbiddinitrat kann deshalb bei ausgewählten Patienten, die einen Herzinfarkt erlitten haben, nützlich sein.

Effekte auf weitere Organsysteme sind eine Relaxation der Bronchialmuskulatur sowie der Muskeln des Gastrointestinaltraktes und des Gallen- und Urogenitaltraktes. Eine Relaxation der glatten Uterusmuskulatur wurde ebenso beschrieben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

ISDN wird bei sublingualer Gabe schnell über die Mundschleimhaut resorbiert (Wirkungseintritt 1–2 (– 5) min, Plasmaspiegelmaximum 6–10 (– 15) min, vom Magen-Darm-Trakt jedoch langsamer resorbiert (Wirkungseintritt 15–30 min, Plasmaspiegelmaximum 15 min bis zu 1–2 h).

Der „First-Pass-Effekt“ ist bei oraler Applikation stärker ausgeprägt. ISDN wird zu Isosorbid-2-mononitrat und zu Isosorbid-5-mononitrat mit einer Halbwertszeit von 1,5–2 h bzw. 4–6 h metabolisiert. Beide Metaboliten sind pharmakologisch aktiv.

Bioverfügbarkeit

Die absolute Bioverfügbarkeit des unveränderten Wirkstoffes beträgt bei oraler Gabe 20–30 %, bei sublingualer Gabe ca. 60 %. Die entstehenden Metabolite Isosorbid-2-mononitrat und Isosorbid-5-mononitrat sind jedoch, wie ISDN, hämodynamisch wirksam.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Untersuchungen zur akuten Toxizität haben keinen Hinweis auf besondere Risiken ergeben (siehe Abschnitt 4.9).

Chronische Toxizität

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Ratten und Hunden traten bei extrem hohen Dosierungen (Ratte 480 mg/kg Körpergewicht pro Tag, Hund 90 mg/kg Körpergewicht pro Tag) toxische Effekte im Sinne von ZNS-Symptomen und Lebervergrößerungen auf.

Mutagenität

Untersuchungen im Rahmen mehrerer Mutagenitätstests (*in vitro* und *in vivo*) ergaben keinen Hinweis auf mutagene Effekte.

Karzinogenität

Eine Langzeituntersuchung an Ratten ergab keinen Hinweis auf ein tumor erzeugendes Potenzial.

Reproduktionsstudien

Aus Untersuchungen am Tier ergaben sich keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung von Isosorbiddinitrat.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Kartoffelstärke, Talkum, Hochdisperses Siliciumdioxid, Aluminium-hydroxid-distearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Primärverpackung besteht aus Polypropylen-Monoblister

Packungen mit 30, 50, 60, 98, 100 Sublingualtabletten

Klinikpackungen mit 350 (5 × 70), 500 (10 × 50) Sublingualtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

UCB Pharma GmbH
Alfred-Nobel-Straße 10
40789 Monheim
Telefon: 02173/48-4848
Telefax: 02173/48-4841

Mitvertrieb

SANOL GmbH
Alfred-Nobel-Straße 10
40789 Monheim
Telefon: 02173/48-4848
Telefax: 02173/48-4841

8. ZULASSUNGSNUMMER

6003665.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

15. Juli 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

16. August 2013

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2015

11. VERKAUFSABRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt