

Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

isoket® retard 120 mg Retardkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Retardkapsel *Isoket retard 120 mg* enthält 120 mg Isosorbiddinitrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Karamellfarbene Hartkapseln.

Die Kapseln enthalten weiße bis beigefarbene Pellets, die mit Retardlack überzogenen sind.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Prophylaxe und Langzeitbehandlung der Angina Pectoris

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Soweit nicht anders verordnet:

Es wird 1-mal 1 Retardkapsel *Isoket retard 120 mg* (entsprechend 120 mg Isosorbiddinitrat) pro Tag eingenommen.

- *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

Die Retardkapseln sind unzerkaut und mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser) einzunehmen.

Die Behandlung sollte mit niedriger Dosierung begonnen und langsam bis zur erforderlichen Höhe gesteigert werden.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

4.3 Gegenanzeigen

Isoket retard 120 mg darf nicht eingenommen 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 retard 120 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.
- orthostatische Dysfunktion.
- Erkrankungen, die mit einem intrakraniellen Druck einhergehen (bisher wurde nur bei hochdosierter i.v. Gabe von Glyceroltrinitrat eine weitere intrakranielle Drucksteigerung beobachtet).
- schwerer Lebererkrankung.

Isoket retard 120 mg ist nicht geeignet zur Behandlung des akuten Angina-Pectoris-Anfalls.

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 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).

Hypoxämie

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Hypoxämie und einem Ventilations-/Perfusionsungleichgewicht infolge einer Lungenerkrankung oder einer ischämischen Herzkrankheit.

Als potenter Vasodilatator kann Isosorbiddinitrat eine verstärkte Durchblutung von Regionen mit geringer Sauerstoffzufuhr und damit eine Verstärkung des Ventilations-/Perfusionsungleichgewichtes sowie einen weiteren Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes bewirken.

Während der Behandlung mit Isosorbiddinitrat sollte der Genuss von Alkohol vermieden werden, da Alkohol den gefäßerweiternden Effekt und die blutdrucksenkende Wirkung von Isosorbiddinitrat verstärken kann (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption, hereditärer Fructose-Intoleranz oder Sucrase-Isomaltase-Mangel sollten *Isoket retard 120 mg*.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Einnahme von blutdrucksenkenden Arzneimitteln wie Vasodilatoren, Antihypertensiva (z. B. Beta-Rezeptorenblocker, Diuretika, Kalziumkanalantagonisten, ACE-Hemmer, Monoaminoxidase-Hemmer), Neuroleptika oder trizyklischen Antidepressiva und Alkohol kann die blutdrucksenkende Wirkung von *Isoket retard 120 mg* verstärken.

Die blutdrucksenkende Wirkung von *Isoket retard 120 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 Einnahme von *Isoket retard 120 mg* zusammen mit Riociguat, einem Stimulator der löslichen Guanylatcyclase, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da bei gleichzeitiger Anwendung eine Hypotension hervorgerufen werden kann.

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.

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

und 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 („Nitratkopfschmerzen“)

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 der Einnahme von ISDN kann, bedingt durch eine relative Umverteilung des Blutflusses in hypoventilierte Alveolargebiete, 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 Einnahmeintervalls 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.

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Überdosierung

Tierversuche

Als signifikante letale Dosis (LD50) 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 Biotransformation 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 Drucks kommen. Dies kann zu cerebralen Symptomen führen.

Allgemeine Maßnahmen

- Die Einnahme von *Isoket retard 120 mg* ist zu beenden.
- Allgemeine Maßnahmen im Fall einer nitratbedingten Hypotonie
 - Der Patient muss in eine Horizontallage mit abgesenktem 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)
- Wiederbelebensmaßnahmen

Bei Anzeichen von Atem- und Kreislaufstillstand sofort Wiederbelebensmaßnahmen einleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Bei Herzerkrankungen 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 Gefäßmuskelzellen 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 arteriolen 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 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 kann der Bereich der myokardialen Schädigung reduziert werden. Dadurch kann Isosorbiddinitrat 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 über die Mundschleimhaut rasch absorbiert (Wirkungseintritt 1 - 2 (- 5) min, Plasmaspiegelmaximum 6 - 10 (- 15) min), vom Magen-Darm-Trakt jedoch langsamer (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 entsprechenden Halbwertszeit von 1,5 - 2 h bzw. 4 - 6 h metabolisiert. Beide Metaboliten sind pharmakologisch aktiv.

Bioverfügbarkeit

Die relative Verfügbarkeit von *Isoket retard 120 mg* im Vergleich zur oral verabreichten, nicht retardierten Tablette beträgt über 80 %.

Aufgrund des ausgeprägten First-Pass-Effektes beträgt die Bioverfügbarkeit von oralverabreichtem ISDN ca. 15-30 %.

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, Saccharose , Maisstärke, Schellack, Ethylcellulose, Talkum;
Kapselhülle: Gelatine, Titandioxid (E 171), Eisenoxidhydrat (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Primärverpackung besteht aus Polypropylen-Monoblister
Packungen mit 30, 50, 60, 100 Hartkapseln, retardiert
Klinikpackungen mit 10, 350 (5 x 70), 500 (10 x 50) Hartkapseln, retardiert

Klinikpackungen mit 500 Hartkapseln, retardiert im Weithalsglas

Die Primärverpackung besteht aus PVC/Aluminium Blisterpackungen
Packungen mit 98 Hartkapseln, retardiert

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merus Labs Luxco II S.à.R.L.
208, Val des Bons Malades
L-2121 Luxembourg
Luxembourg

8. ZULASSUNGSNUMMER

51.00.03

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. August 1983

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 07. Oktober 2003

10. STAND DER INFORMATION

März 2023

11. VERKAUFSABRENZUNG

Verschreibungspflichtig