

1. Bezeichnung des Arzneimittels

isoket® Spray
Wirkstoff: Isosorbiddinitrat

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

15 ml (12,7 g) Lösung enthalten 375 mg Isosorbiddinitrat.
1 Sprühstoß zu 0,05 ml Lösung enthält 1,25 mg Isosorbiddinitrat.

Hilfsstoffe: siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Lösung zum Einsprühen in den Mund

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- Anfallbehandlung aller Formen der Angina pectoris
- Prophylaxe der Angina pectoris
- akuter Myokardinfarkt
- akute Linksherzinsuffizienz

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung ist weitgehend vom Krankheitsstadium und dem individuellen Nitratbedarf abhängig.

Dosierungsempfehlungen

Soweit nicht anders verordnet, werden im Anfall oder unmittelbar vor körperlichen bzw. seelischen Belastungen, die einen Anfall verursachen können, 1 – 3 Sprühstöße in Abständen von etwa 30 Sekunden in den Mund gesprüht (siehe Abschnitt Art und Dauer der Anwendung). Eine Überschreitung der Einzeldosis von 3 Sprühstößen beim Schmerz-anfall sollte nur auf ausdrückliche Anweisung des Arztes erfolgen.

Bei akutem Myokardinfarkt und akuter Herzinsuffizienz werden zunächst 1 – 3 Sprühstöße verabreicht. Unter ärztlicher Kontrolle kann bei Nichtansprechen innerhalb von 5 Minuten 1 weiterer Sprühstoß verabreicht werden. Sollte in den folgenden 10 Minuten keine Besserung eintreten, kann die Anwendung des Sprays – unter engmaschiger Kontrolle des Blutdrucks – wiederholt werden.

Art und Dauer der Anwendung

Zum Einsprühen in den Mund. Der Sprühstoß darf nicht eingeatmet werden.

Bei erstmaliger Anwendung, und wenn die letzte Anwendung länger als 1 Tag zurückliegt, muss der erste Sprühstoß in die Luft abgegeben werden, da er nicht die volle Wirkstoffdosis enthalten kann. Zur Gewährleistung einer einwandfreien Funktion ist der Sprühkopf zügig und vollständig niederzudrücken und wieder loszulassen.

Bei der Anwendung ist der Behälter senkrecht mit dem Sprühkopf nach oben zu halten.

Das Spray wird dicht an den Mund herangeführt und die Lösung durch Betätigung der Dosierpumpe folgendermaßen in den Mund gesprüht:

- Tief einatmen
- Luft anhalten
- Sprühen der Lösung in den Mund (es kann zu einem leichten Brennen auf der Zunge kommen)
- Mund schließen und für ca. 30 Sekunden durch die Nase weiter atmen

Ein Sprühen in die Augen ist zu vermeiden.

Hinweis zur Funktionssicherheit

Die Sprayflasche ist sorgfältig bei Raumtemperatur aufzubewahren. Die Funktion der Sprühpumpe ist von Zeit zu Zeit zu überprüfen; dies gilt besonders bei längerem Nichtgebrauch.

Das Etikett der Sprayflasche trägt am unteren Rand eine Pfeilmarkierung. Sobald der Flüssigkeitsspiegel in der Flasche bis auf die Höhe der Pfeilmarkierung abgesunken ist, sollte aus Sicherheitsgründen eine neue Packung ISOKET® Spray besorgt werden. Die weitere Benutzung des angebrochenen Sprays ist bedenkenlos möglich, solange – auch bei leichter Neigung der Sprayflasche – das Steigrohr der Pumpe in die Flüssigkeit eintaucht.

4.3 Gegenanzeigen

ISOKET® Spray darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff Isosorbiddinitrat, anderen Nitratverbindungen oder einem der 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 unter 90 mmHg)

Während der Behandlung mit ISOKET® Spray dürfen keine Arzneimittel zur Behandlung von Erektionsstörungen eingenommen werden, die als arzneilich wirksamen Bestandteil Phosphodiesterase-5-Hemmer enthalten, wie z.B. Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil, da die Gefahr eines starken Blutdruckabfalls besteht, der schwerwiegende Folgen haben kann (z.B. Synkope, Myokardinfarkt).

ISOKET® Spray darf auch dann nicht angewendet werden, wenn Patienten, die Phosphodiesterase-5-Hemmer, z.B. Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil, eingenommen haben, akute pektanginöse Beschwerden bekommen.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Die Lösung enthält 85 Vol.-% Alkohol.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

ISOKET® Spray 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 Mitralstenose
- Neigung zu orthostatischen Kreislaufregulationsstörungen
- Erkrankungen, die mit einem erhöhten Schädelinnendruck (intrakraniellen Druck) einhergehen (bisher wurde nur bei hochdosierter i.v. Gabe von Glyceroltrinitrat eine weitere Drucksteigerung beobachtet)

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen dieses Arzneimittels müssen beachtet werden:

Die gleichzeitige Einnahme von anderen Vasodilatoren, Antihypertensiva (z.B. Beta-Rezeptorenblocker, Diuretika, Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer), Neuroleptika oder trizyklischen Antidepressiva und Alkohol kann die blutdrucksenkende Wirkung von ISOKET® Spray verstärken.

Dies gilt insbesondere für die gleichzeitige Anwendung von Phosphodiesterase-5-Hemmern, z.B. Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil (siehe Abschnitt 4.3).

ISOKET® Spray kann bei gleichzeitiger Anwendung von Dihydroergotamin zum Anstieg des DHE-Spiegels führen und damit dessen blutdrucksteigernde Wirkung verstärken.

4.6 Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

In der Schwangerschaft sollte aus Gründen besonderer Vorsicht ISOKET® Spray nur auf ausdrückliche Anordnung des Arztes angewendet werden, da über die Anwendung bei Schwangeren keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen. Tierexperimentelle Untersuchungen haben keinen Hinweis auf Fruchtschädigungen ergeben (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

In der Stillzeit sollte aus Gründen besonderer Vorsicht ISOKET® Spray nur auf ausdrückliche Anordnung des

isoket® Spray

SCHWARZ
P H A R M A

Arztes angewendet werden, da über die Anwendung bei Stillenden keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen und nicht bekannt ist, ob ISOKET® Spray in die Muttermilch übergeht. Bei der Anwendung von ISOKET® Spray in der Stillzeit ist beim Säugling auf mögliche Arzneimittelwirkungen zu achten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das 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 der Auflistung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig: B 10 %
Häufig: B 1 % bis < 10 %
Gelegentlich: B 0,1 % bis < 1 %
Selten: B 0,01 % bis < 0,1 %
Sehr selten: < 0,01 %, einschließlich Einzelfälle

Sehr häufig können bei Behandlungsbeginn Kopfschmerzen („Nitratkopfschmerzen“) auftreten, die erfahrungsgemäß meistens nach einigen Tagen bei weiterer Anwendung abklingen.

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 werden beobachtet:

- Übelkeit, Erbrechen, flüchtige Hautrötungen (Flush) und allergische Hautreaktionen
- starker Blutdruckabfall mit Verstärkung der Angina-pectoris-Symptomatik
- Kollapszustände, auch mit bradykarden Herzrhythmusstörungen und Synkopen

Sehr selten kann eine exfoliative Dermatitis/Stevens-Johnson Syndrom oder ein Angioödem auftreten.

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.

Hinweis

Bei Anwendung von ISOKET® Spray kann, bedingt durch eine relative Umverteilung des Blutflusses in hypoventilierte Alveolaregebiete, eine vorübergehende Hypoxämie auftreten und bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit eine myokardiale Hypoxie auslösen.

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

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 ISDN-Abbau 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 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 einständigem Abstand mit 2 mg/kg Körpergewicht möglich
4. Sauerstoffbehandlung, Hämodialyse, Blutaustausch

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

ATC-Code: C 01 DA 08

Wirkungsweise

Isosorbiddinitrat 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 Ventrikelradius 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.

Isosorbiddinitrat bewirkt eine Relaxation der Bronchialmuskulatur, der ableitenden Harnwege, der Muskulatur der Gallenblase, des Gallenganges sowie des Ösophagus, des Dünne- 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

ISDN wird über die Mundschleimhaut rasch (Wirkungseintritt 1 – 2 (– 5) min, Plasmaspiegelmaximum 6 – 10 (– 15) min), vom Magen-Darm-Trakt jedoch langsamer absorbiert (Wirkungseintritt 15 – 30 min, Plasmaspiegelmaximum 15 min – 1 – 2 h).

ISDN unterliegt einem „First-pass-Effekt“, der bei oraler Applikation stärker ausgeprägt ist als bei sublingualer Gabe.

In der Leber, aber auch in vielen anderen Geweben, z.B. in den Erythrozyten, erfolgt stufenweise eine reduktive Denitrierung mittels Glutathion-S-Transferase. Es entstehen als ebenfalls pharmakologisch aktive Metaboliten: zu ca. 60 % das Isosorbid-5-nitrat (IS-5-N) und zu 20 – 25 % das Isosorbid-2-nitrat (IS-2-N), der Rest wird vermutlich simultan zum

Isosorbid denitriert. Die Isosorbiddinitrat werden wesentlich langsamer abgebaut (HWZ für IS-5-N: 4 – 6 h, für IS-2-N: 1,5 – 2 h) als ISDN (HWZ: 30 – 60 min).

Endprodukte des ISDN-Metabolismus sind u.a. das Glucuronid von IS-5-N, Isosorbid und Sorbit, die Ausscheidung erfolgt zu 99 % renal. Bei eingeschränkter Nierenfunktion erfolgt eine unveränderte Elimination von ISDN und seinen wirksamen Metaboliten, bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen kann die Plasmakonzentration von ISDN erhöht und die des Metaboliten IS-5-N erniedrigt sein.

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.

Bioverfügbarkeit

Isosorbiddinitrat unterliegt nach peroraler Verabreichung einem ausgeprägten first-pass-Effekt, der eine Bioverfügbarkeit von ca. 15 – 30 % zur Folge hat. ISOKET® Spray ist ausschließlich zur Applikation in der Mundhöhle vorgesehen. Auf diese Weise geht der Wirkstoff unter Umgehung des Gastrointestinaltraktes sofort in den systemischen Kreislauf über und vermeidet so die rasche Metabolisierung in der Leber. Dadurch wird eine deutlich höhere Bioverfügbarkeit von 60 – 100 % erreicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Lokale Verträglichkeit

Wegen des Alkoholgehalts kann kurz nach der Applikation ein leichtes Brennen im Mund wahrgenommen werden.

b) Akute Toxizität

Untersuchungen zur akuten Toxizität haben keine besondere Empfindlichkeit ergeben (siehe Abschnitt 4.9).

c) 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. Die Lebervergrößerung kann auf den pharmakodynamischen Effekt von Isosorbiddinitrat zurückgeführt werden.

d) Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Eine Langzeituntersuchung an der Ratte ergab keinen Hinweis auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Isosorbiddinitrat.

Untersuchungen in mehreren Mutagenitätstests (in vitro und in vivo) verliefen negativ.

e) Reproduktionstoxizität

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

Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen für den Menschen mit der Anwendung in der Schwangerschaft und der Stillzeit vor. Bei einer Anwendung bei stillenden Frauen empfiehlt es sich, die Säuglinge auf pharmakologische Wirkungen von Isosorbiddinitrat zu beobachten.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Hilfsstoffe

Ethanol, Macrogol 400

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Keine

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Glasflasche
Packungen mit 15 ml Lösung (N1) für ca. 300 Sprühstöße zu je 1,25 mg Isosorbiddinitrat
Klinikpackungen mit 10 Flaschen zu je 15 ml Lösung

7. Pharmazeutische Unternehmer

SCHWARZ PHARMA
Deutschland GmbH
SCHWARZ PHARMA AG
SANOL GmbH
Alfred-Nobel-Straße 10
40789 Monheim
Telefon: 0 21 73/48-48 47
Telefax: 0 21 73/48-48 41
Internet:
<http://www.schwarzpharma.de>

8. Zulassungsnummer

6003748.00.00

9. Datum der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

20.11.1995

10. Stand der Information

März 2004

11. Verschreibungsstatus/ Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig