



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITELS

Pentalong® 50 mg

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 50 mg Pentaerithrityltetrinitrat (PETN).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 150,0 mg Lactose-Monohydrat und 2,0 mg Sorbitol pro Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiße, runde Tablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris bei Erwachsenen mit gesicherter koronarer Herzkrankheit und eingeschränkter körperlicher Belastbarkeit, bei denen Beta-Blocker unverträglich oder kontraindiziert sind oder keine ausreichende antianginöse Wirkung haben.

Hinweis:

Pentalong® ist nicht geeignet zur Behandlung des akuten Angina pectoris-Anfalles.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung ist individuell festzulegen. Für Erwachsene gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Im Allgemeinen 2 bis 3-mal täglich 1 Tablette Pentalong® (entsprechend 100 bis 150 mg PETN täglich).

Art der Anwendung

Die Tabletten sind mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. ein Glas Wasser) einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, anderen Nitroverbindungen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Akutes Kreislaufversagen (Schock, Kreislaufkollaps).
- Kardiogener Schock, sofern nicht durch intraartale Gegenpulsation oder positiv inotrope Pharmaka ein ausreichend hoher linksventrikulärer, enddiastolischer Druck gewährleistet ist.
- Ausgeprägte Hypotonie (systolischer Blutdruck \leq 90 mmHg).

- Akuter Myokardinfarkt.

– Gleichzeitige Einnahme von Phosphodiesterase-5-Hemmer, z. B. Sildenafil, weil es in diesem Fall zu einem erheblichen blutdrucksenkenden Effekt kommen kann.

Pentalong® darf auch dann nicht angewendet werden, wenn Patienten, die Phosphodiesterase-5-Hemmer, z. B. Sildenafil eingenommen haben, akute pektanginöse Beschwerden entwickeln.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige Überwachung ist erforderlich bei:

- hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, konstriktiver Perikarditis und Perikardtamponade.
- niedrigem Füllungsdrücken (z. B. bei akutem Herzinfarkt), eingeschränkter Funktion der linken Herzkammer (Linksherzinsuffizienz). Eine Blutdrucksenkung unter 90 mmHg systolisch sollte vermieden werden.
- Aorten- und/oder Mitralklappenstenose.
- 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).

Pentalong® ist nicht geeignet zur Behandlung von akuten Angina pectoris-Anfällen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Pentalong® nicht einnehmen.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten Pentalong® nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Einnahme von anderen Vasodilatatoren, Antihypertensiva (z. B. Beta-Rezeptorenblockern, Diuretika, Calciumantagonisten, ACE-Hemmer), Neuroleptika oder trizyklischen Antidepressiva und Alkohol kann die blutdrucksenkende Wirkung von PETN verstärken.

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

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

In der Schwangerschaft sollte aus Gründen besonderer Vorsicht PETN nur auf ausdrückliche Anordnung des Arztes eingenommen werden, da über die Anwendung bei Schwangeren keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen.

Stillzeit

In der Stillzeit sollte aus Gründen besonderer Vorsicht PETN nur auf ausdrückliche Anordnung des Arztes eingenommen werden, da über die Anwendung bei Stillenden keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen und nicht bekannt ist, ob PETN in die Muttermilch übergeht. Bei einer Einnahme von PETN in der Stillzeit ist beim Säugling auf mögliche Arzneimittelwirkungen zu achten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum 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 Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Insbesondere bei Behandlungsbeginn können häufig Schläfendruck und Kopfschmerzen auftreten („Nitratkopfschmerz“), die erfahrungsgemäß meistens bei weiterer Einnahme nach einigen Tagen abklingen.

Herz- und Gefäßerkrankungen

Häufig: Bei der Erstanwendung, aber auch bei einer Dosiserhöhung, ein Abfall des Blutdrucks und/oder orthostatische Hypotension, die mit einer reflektorischen Erhöhung der Pulsfrequenz, Benommenheit sowie einem Schwindel- und Schwächegefühl einhergehen können.

Gelegentlich: Starker Blutdruckabfall mit Verstärkung der Angina pectoris-Symptomatik, Kollapszustände, auch mit bradykarden Herzrhythmusstörungen und Synkopen.

Pentalong® 50 mg



Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Flüchtige Hautrötungen (Flush) und allergische Hautreaktionen.

Sehr selten: Exfoliative Dermatitis/ Stevens-Johnson-Syndrom oder Angiödeme.

Hinweise:

Bei Gabe von Pentalong® kann, bedingt durch eine relative Umverteilung des Blutflusses in hypovolimetierte Alveolargebiete, eine Hypoxämie auftreten und bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit Ischämie auslösen.

Für PETN wurde innerhalb des empfohlenen Dosierungsbereiches bisher keine Wirkungsabschwächung beobachtet. Dennoch wird auf die für andere Arzneimittel dieser Gruppe bekannte Möglichkeit der Entwicklung einer Toleranz bzw. des Auftretens einer Kreuztoleranz gegenüber anderen Nitroverbindungen unter hoher, kontinuierlicher Dosierung hingewiesen.

Bei den ersten Zeichen einer Unverträglichkeitsreaktion darf Pentalong® nicht nochmals eingenommen werden.

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

Symptome der Intoxikation

Blutdruckabfall mit orthostatischen Regulationsstörungen und reflektorischer Tachykardie, Schwächegefühl und Schwindel, Benommenheit sowie Kopfschmerzen, Flush, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall können auftreten.

Bei hohen Dosen von PETN (über 20 mg/kg Körpergewicht) ist infolge des beim Abbau von PETN entstehenden Nitrit-Ions Methämoglobinbildung, Zyanose und Tachypnoe zu erwarten.

Bei sehr hohen Dosen kann es zur Erhöhung des intrakraniellen Drucks mit zerebralen Symptomen kommen.

Bei chronischer Überdosierung wurden erhöhte Methämoglobinspiegel gemessen, deren klinische Relevanz umstritten ist.

Therapie von Intoxikationen

Neben allgemeinen Maßnahmen wie Magenspülung und 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 Volumensubstitution erfolgen, in Aushahmefällen kann zur Kreislauftherapie Noradrenalin und/oder Dopamin infundiert werden. Die Gabe von Adrenalin und verwandter Substanzen ist kontraindiziert.

In Abhängigkeit vom Schweregrad bieten bei Methämoglobinämie sich folgende Antidote an:

1. Vitamin C: 1 g peroral 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 einstündigem Abstand mit 2 mg/kg KG möglich.
4. Sauerstoffbehandlung, Hämodialyse, Blutaustausch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Bei Herzerkrankungen eingesetzte Vasodilatatoren, organische Nitrate ATC-Code: C01DA05

Pharmakodynamische Wirkung

Pentaerithryltetranitrat 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 systemischen Strombahn führt zur Zunahme der venösen Kapazität („pooling“), der Rückstrom zum Herzen wird vermindert, Ventrikelvolumina und Füllungsdrücke sinken („preload“-Senkung). Verkleinerter Ventrikelradius und verminderte Wandspannung senken den myokardialen Energie- bzw. Sauerstoffbedarf.

Die Abnahme der kardialen Füllungsdrücke begünstigt die Perfusion ischämiegefährdeter, subendokardialer Wandschichten, regionale Wandbewegung und Schlagvolumen können verbessert werden.

Die Dilatation der großen herznahen Gefäße führt zu einer Abnahme sowohl des systemischen („afterload-Senkung“) als auch des pulmonalen Auswurfwiderstandes.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer randomisierten, doppelt-verblindeten, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Phase III Studie (ACV 20616; CLEOPATRA) wurde die Überlegenheit von PETN 80 mg im Vergleich zu Placebo an 813 Patienten mit stabiler, belastungsinduzierter Angina pectoris im Alter von > 18 Jahren anhand der Belastungskapazität auf einem Laufband nach dem modifizierten Bruce Protokoll (TED; Total Exercise Duration) untersucht. Die Patienten erhielten entweder PETN 80 Tabletten (Pentalong®) 2 Mal pro Tag oder Placebo. Die Studiendauer betrug 12 Wochen.

Die Studienergebnisse haben gezeigt, dass die Wirksamkeit von PETN abhängig von der Belastungskapazität der Patienten zu Beginn der Therapie ist.

Die statistische Primäranalyse aller in die Studie eingeschlossenen Patienten, die mit PETN 80 behandelt wurden, zeigte keine signifikanten Ergebnisse zugunsten von PETN. Eine nach Abschluß der Studie durchgeführte Subgruppenanalyse der Patienten mit geringerer Belastungskapazität zu Beginn der Therapie (≤ 9 min TED versus ≤ 12 min TED) zeigte jedoch eine Zunahme der Belastungskapazität, der Zeit bis zum Auftreten von Angina pectoris-Anfällen und der Zeit bis zum Auftreten einer ST-Streckensenkung für diese Patienten. Der Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Belastungskapazität lag bei 31.9 sec. zugunsten von PETN; der Nachweis statistischer Signifikanz für dieses Ergebnis wurde knapp verpasst ($p = 0,054$).

Eine weitere nach Abschluß der Studie durchgeführte Analyse zeigte, dass je ausgeprägter die klinische Symptomatik (im Sinne von Angina pectoris Anfällen und Nitratverbrauch bei Baseline) bei geringer Belastungskapazität war, desto ausgeprägter war die Verbesserungen nach PETN-Behandlung. So zeigte sich, dass Patienten mit einer TED ≤ 9 min Gesamtbelastungskapazität und >1 bei Anfällen und Nitrateinnahme in der Woche vor Behandlung (18,3% der ausgewerteten Patienten der Studie) unter PETN-Behandlung statistisch signifikante Unterschiede bzgl. ihrer Belastungskapazität und der Zeit bis zum Eintritt von Angina-pectoris-Anfällen hatten unter PETN 80 hatten.

Insgesamt hat die Studie ACV 20616 gezeigt, dass klinisch symptomatische Patienten (im Sinne von Angina pectoris Anfällen und Nitratverbrauch) mit geringer Belastbarkeit eher von PETN 80 mg profitieren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Pentaerithryltetranitrat wird gastrointestinal zu ca. 60 % resorbiert. Das Wirkungspotenzial bestimmt der erste Metabolit des PETN, das wasserlösliche PE-Trinitrat.

Biotransformation

Es erfolgt ein schneller Abbau zu Di- und Mononitrat-Metaboliten, die



ebenfalls pharmakologisch aktiv sind, sowie dem Grundkörper Pentaerithrit (PE). Nach Einzeldosen von 40 – 80 mg PETN können für ca. 4 Stunden plateauartige Plasmakonzentrationen für die Di- und Mononitrat-Metaboliten beobachtet werden. Für PE-Mononitrat wurde eine Plasmahalbwertszeit von 6,3–8,1 Stunden ermittelt.

Aus Glucuronidkonjugaten ist eine Freisetzung der wirksamen Metaboliten und erneute Resorption zu vermuten.

Elimination

Mit den Faeces werden nicht resorbiertes PETN, PE sowie geringe Di- und Mononitrat-Anteile ausgeschieden; als Urinhauptmetaboliten treten PE und PE-Mononitrat auf.

5.3 Prähilische Daten zur Sicherheit

PETN besitzt eine geringe akute und chronische Toxizität.

Die orale 48-Stunden-LD₅₀-Bestimmung an Ratten ergab einen Wert von > 900 mg/kg. Bei chronischer Prüfung lösten Dosen bis zu 200 mg/kg täglich innerhalb von 4 Wochen keine primärtoxischen Wirkungen aus. Diese Feststellung bezieht sich auf die beurteilten hämatologischen und biochemischen Parameter, Ergebnisse der Funktionsproben von Leber und Niere sowie die pathomorphologische Begutachtung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Kartoffelstärke
Talcum
Gelatine
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
Hochdisperzes Siliciumdioxid
Sorbitol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PP/Alu-Blisterpackungen mit
30 Tabletten (N1)
60 Tabletten (N2)
100 Tabletten (N3)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

- 7. INHABER DER ZULASSUNG**
PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089/558909 - 0
Telefax: 089/558909 - 240
- 8. ZULASSUNGSNUMMER**
Zul.-Nr. 3000867.00.00
- 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**
29. Juli 2016
- 10. STAND DER INFORMATION**
August 2016
- 11. VERKAUFSABGRENZUNG**
Verschreibungspflichtig