

1. Bezeichnung des Arzneimittels

ISMN STADA® 50 mg Hartkapseln, retardiert

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Hartkapsel, retardiert enthält 50 mg Isosorbidmononitrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Hartkapsel, retardiert enthält 109,72 mg Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Hartkapsel.
Pinke, gelbe Hartkapsel.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Prophylaxe und Langzeitbehandlung der Angina pectoris.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

1-mal 1 Hartkapsel (entsprechend 50 mg Isosorbidmononitrat) pro Tag.

Art und Dauer der Anwendung

Die Hartkapsel ist unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z.B. ein Glas Wasser) einzunehmen.

Die Behandlung sollte mit niedriger Dosierung begonnen und langsam bis zur erforderlichen Höhe gesteigert werden. Hierfür stehen auch andere Darreichungsformen von ISMN STADA® mit niedrigerer Dosierung zur Verfügung.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Nitratverbindungen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- akutes Kreislaufversagen (Schock, Kreislaufkollaps),
- kardiogener Schock, sofern nicht durch intraaortale Gegenpulsation oder positiv inotrope Pharmaka ein ausreichend hoher linksventrikulärer, enddiastolischer Druck gewährleistet ist,
- ausgeprägte Hypotonie (systolischer Blutdruck weniger als 90 mmHg),
- gleichzeitige Einnahme von Phosphodiesterase-5-Hemmern (z.B. Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil), weil es in diesem Fall zu einem erheblichen blutdrucksenkenden Effekt kommen kann,
- schwere Anämie,
- schwere Hypovolämie,
- Riociguat, einem Stimulator der löslichen Guanylatzyklase (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige Überwachung ist erforderlich 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 Mitralklappenstenose,
- Neigung zu orthostatischen Kreislaufregulationsstörungen,
- Erkrankungen, die mit einem erhöhten intrakraniellen Druck einhergehen (bisher wurde nur bei hoch dosierter i.v. Gabe von Glyceroltrinitrat eine weitere Drucksteigerung beobachtet).

Isosorbidmononitrat ist nicht geeignet zur Behandlung des akuten Angina pectoris-Anfalls.

Bei der Gabe von Isosorbidmononitrat kann, bedingt durch eine relative Umverteilung des Blutflusses in hypoventilierte Alveolargebiete, 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.

Toleranz

Trotz gleich bleibender 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 wurden keine Toleranzentwicklungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Sonstige Bestandteile

Patienten mit der seltenen hereditären Fructoseintoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Mangel sollten ISMN STADA® nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Einnahme von anderen Vasodilatoren, Antihypertensiva (z.B. Beta-Rezeptorenblockern, Diuretika, Calciumantagonisten, ACE-Hemmer), Sapropterin, Neuroleptika oder trizyklischen Antidepressiva und Alkohol kann die blutdrucksenkende Wirkung von Isosorbidmononitrat verstärken. Dies gilt insbesondere für die gleichzeitige Anwendung von Phosphodiesterase-5-Hemmern, z.B. Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil (siehe Abschnitt 4.3).

Die Anwendung von Isosorbidmononitrat zusammen mit Riociguat, einem Stimulator der löslichen Guanylatzyklase, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da die gleichzeitige Einnahme eine Hypotonie hervorrufen kann.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

In der Schwangerschaft sollte aus Gründen besonderer Vorsicht ISMN STADA® nur auf ausdrückliche Anordnung des Arztes eingenommen 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 ISMN STADA® nur auf ausdrückliche Anordnung des Arztes eingenommen werden, da über die Anwendung bei Stillenden keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen und nicht bekannt ist, ob ISMN STADA® in die Muttermilch übergeht. Bei einer Einnahme von ISMN STADA® 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, 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 Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Nervensystems

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

Herzkrankungen

Häufig: Bei der Erstanwendung, aber auch bei einer Dosiserhöhung, werden ein Abfall des Blutdrucks und/oder orthostatische Hypotonie beobachtet, 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.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen.
Nicht bekannt: Sodbrennen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Flüchtige Hautrötungen (Flush) und allergische Hautreaktionen.
Sehr selten: Exfoliative Dermatitis.

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 (siehe Abschnitt 4.4).

Über schwerwiegende Hypotonie, einschließlich Übelkeit, Erbrechen, Ruhelosigkeit, Blässe und starkem Schwitzen wurde bei der Behandlung mit organischen Nitraten berichtet.

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 einer Intoxikation
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 ISMN-Abbau entstehenden Nitrit-Ions mit Methämoglobinbildung, Zyanose, Atemnot und Tachypnoe zu rechnen. Bei sehr hohen Dosen kann es zur Erhöhung des intrakraniellen Druckes mit zerebralen Symptomen kommen. Bei chronischer Überdosierung wurden erhöhte Methämoglobinspiegel gemessen, deren klinische Relevanz umstritten ist.

Therapie einer Intoxikation
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 eine Volumensubstitution erfolgen; in Ausnahmefällen kann zur Kreislauftherapie Norepinephrin (Noradrenalin) und/oder Dopamin bzw. Dobutamin 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

Pharmakotherapeutische Gruppe: Bei Herzkrankungen eingesetzte Vasodilatoren, organische Nitrate.
ATC-Code: C01DA14

Isosorbidmononitrat 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 Auswurfswiderstandes.

Isosorbidmononitrat bewirkt eine Relaxation der Bronchialmuskulatur, der ableitenden Harnwege, der Muskulatur der Gallenblase, des Gallenganges sowie des Ösophagus, des Dün- 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

Isosorbidmononitrat wird nach oraler Gabe rasch und vollständig resorbiert. Die systemische Verfügbarkeit beträgt 90–100%. Isosorbidmononitrat wird in der Leber nahezu vollständig metabolisiert. Die gebildeten Metabolite sind inaktiv.

Die Plasmahalbwertszeit beträgt 4–5 Stunden. Isosorbidmononitrat wird fast ausschließlich in Form seiner Metabolite über die Niere ausgeschieden. Nur ca. 2% werden unverändert renal eliminiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Ratten ergaben keinen Hinweis auf toxische Effekte. Nach oraler Gabe von 191 mg Isosorbidmononitrat/kg Körpergewicht wurde beim Hund ein Anstieg des Methämoglobin-Spiegels um lediglich 2,6% über den Ausgangswert gemessen. Die Nitrit-Serumkonzentration lag nach 191 mg Isosorbidmononitrat/kg Körpergewicht per os an der Nachweisgrenze (weniger als 0,02 mg/l); alkalische Phosphate und GPT änderten sich nicht.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial/Mutagenität

Langzeituntersuchungen an der Ratte ergaben keinen Hinweis auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Isosorbidmononitrat. Untersuchungen zur Mutagenität in mehreren Testsystemen (*in vitro* und *in vivo*) verliefen negativ.

Reproduktionstoxizität

Aus Untersuchungen am Tier ergaben sich keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung von Isosorbidmononitrat. In Studien zur peri-/postnatalen Toxizität zeigten sich fetotoxische Wirkungen nur nach sehr hohen Dosen im maternaltoxischen Bereich.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethylcellulose, Gelatine, Maisstärke, Povidon K30, Schellack, Sucrose, Talkum, Eisen(II,III)-oxid (E 172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), Erythrosin (E 127), Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium Blister.
Originalpackung mit 100 Hartkapseln, retardiert.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummern

50171.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
06.12.2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
23.03.2010

10. Stand der Information

Juni 2019

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig