

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

ISMN STADA® 20 mg Tabletten  
ISMN STADA® 40 mg Tabletten

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

**ISMN STADA® 20 mg**

Jede Tablette enthält 20 mg Isosorbidmononitrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 61,12 mg Lactose-Monohydrat.

**ISMN STADA® 40 mg**

Jede Tablette enthält 40 mg Isosorbidmononitrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 122,24 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Tablette

**ISMN STADA® 20 mg**

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

**ISMN STADA® 40 mg**

Weißer, runder Tablette mit Bruchkerbe. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

**4. Klinische Angaben**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Prophylaxe und Langzeitbehandlung der Angina pectoris.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

**Dosierung**

**ISMN STADA® 20 mg**

2-mal 1 Tablette (entsprechend 40 mg Isosorbidmononitrat) pro Tag.

Bei höherem Nitratbedarf kann die Dosis auf 3-mal 1 Tablette (entsprechend 3-mal 20 mg Isosorbidmononitrat) täglich erhöht werden.

Um die volle Wirkung des Arzneimittels zu erhalten, soll bei einer täglichen Dosierung von 2-mal 1 Tablette die 2. Tablette nicht später als 8 Stunden nach der 1. Tablette eingenommen werden.

**ISMN STADA® 40 mg**

1-mal 1 Tablette (entsprechend 40 mg Isosorbidmononitrat)

oder

2-mal ½ Tablette (entsprechend 2-mal 20 mg Isosorbidmononitrat) pro Tag.

In Ausnahmefällen kann die Dosis auf 2-mal 1 Tablette (entsprechend 80 mg Isosorbidmononitrat) täglich erhöht werden.

Um die volle Wirkung des Arzneimittels zu erhalten, soll bei einer täglichen Dosierung von 2-mal 1 Tablette die 2. Tablette nicht später als 8 Stunden nach der 1. Tablette eingenommen werden.

**Art und Dauer der Anwendung**

Die Tabletten sind 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.

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 unter 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 Vorichtsmaßnahmen 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 hochdosierter 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 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 (siehe 4.8).

**Sonstige Bestandteile**

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption 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 tricyclischen 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 Isosorbidmononitrat 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 oder zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhö-

hung 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 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](http://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: Herztherapie  
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. O<sub>2</sub>-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.

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 keine Hinweise auf toxische Effekte. Nach oraler Gabe von 191 mg Isosorbidmononitrat/kg Körpergewicht wurde beim Hund ein Anstieg des Methämoglobinspiegels um 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 Phosphatase und GPT änderten sich nicht.

#### Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Langzeituntersuchungen an der Ratte ergaben keinen Hinweis auf ein tumorerzeugendes Potential von Isosorbidmononitrat. Untersuchungen in mehreren Mutagenitätstests (*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

Mikrokristalline Cellulose, Kartoffelstärke, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.).

### 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

PVC/PVDC/Aluminium Blister.

**STADAPHARM**

**ISMN STADA® 20 mg/- 40 mg**

*ISMN STADA® 20 mg Tabletten*  
Originalpackung mit 50 und 100 Tabletten.

*ISMN STADA® 40 mg Tabletten*  
Originalpackung mit 100 Tabletten.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen  
für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**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**

11256.00.00  
11256.01.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/  
Verlängerung der Zulassung**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
16.03.1993

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
21.03.2003

**10. Stand der Information**

Juni 2019

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin