

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Molsidomin STADA® 8 mg Retardtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Retardtablette enthält 8 mg Molsidomin.

Sonstiger Bestandteil:

1 Retardtablette enthält 60mg Lactose-Monohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Pkt. 6.1.

3. Darreichungsform

Retardtablette

Weißer, runde, bikonvexe Tablette mit einseitiger Bruchrinne.

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Prophylaxe und Langzeitbehandlung der Angina pectoris, wenn andere Arzneimittel nicht angezeigt sind, nicht vertragen wurden oder nicht ausreichend wirksam waren sowie bei Patienten in höherem Lebensalter.

Hinweis:

Molsidomin STADA® ist wegen des verzögerten Wirkungseintritts nicht zur Kupierung eines akuten Angina pectoris Anfalls geeignet.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung und danach, wie der Patient auf die Behandlung anspricht.

Es gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

In der Regel beträgt die Tagesdosis 1–2-mal 1 Retardtablette (entsprechend 8–16 mg Molsidomin/Tag).

Bei unzureichender Wirksamkeit kann die Dosis auf 3-mal täglich 1 Retardtablette (entsprechend 24 mg Molsidomin/Tag) erhöht werden.

In leichteren Fällen kann eine Dosis von 2-mal täglich ½ Retardtablette (entsprechend 8 mg Molsidomin/Tag) ausreichen.

Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz oder mit dekompensierter Herzinsuffizienz

Bei bestimmten Patienten, z.B. Leber und Nierenkranken oder Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz oder bei einer Begleitbehandlung mit anderen vasoaktiven Medikamenten, kann die Verabreichung einer niedrigeren Initialdosis empfehlenswert sein.

Für niedrigere Dosierungen stehen Arzneimittel mit niedrigerer Stärke zur Verfügung.

Art und Dauer der Anwendung

Die Retardtabletten sind in regelmäßigen Abständen unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen. Molsidomin STADA® kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Die Dauer der Anwendung von Molsidomin STADA® richtet sich nach Art, Schwere und Verlauf der Erkrankung.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- Akutes Kreislaufversagen (Schock, Kreislaufkollaps)
- Schwere Hypotonie (systolischer Blutdruck unter 100 mmHg)
- Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erektionsstörungen, 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).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Molsidomin 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)
- Aorten- und/oder Mitralklappenstenose.

Patienten, bei denen die Gefahr eines Blutdruckabfalls in den hypotonen Bereich erhöht ist, müssen sorgfältig überwacht werden und die Dosis muss ggf. dem Zustand des Patienten angepasst werden.

Beim frischen Herzinfarkt darf Molsidomin STADA® nur nach Kreislaufstabilisierung, unter strengster ärztlicher Überwachung und kontinuierlicher Kontrolle der Kreislaufverhältnisse angewendet werden.

Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten Molsidomin STADA® nicht einnehmen.

Molsidomin STADA® ist lichtempfindlich.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Molsidomin und anderen Arzneimitteln, die blutdrucksenkend wirken (z.B. Vasodilatoren wie Nitrate, Beta-Rezeptorenblocker, Calciumantagonisten, andere Antihypertensiva) oder Alkohol kann deren blutdrucksenkende Wirkung verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Gabe von Stickstoffmonoxid-Donatoren, wie z.B. Molsidomin und Arzneimittel zur Behandlung von Erektionsstörungen, die als arzneilich wirksamen Bestandteil Phosphodiesterase-5-Hemmer enthalten, wie z.B. Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil kann es zu erheblicher Verstärkung des blutdrucksenkenden Effektes kommen (s. Pkt. 4.3).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

In der Schwangerschaft und Stillzeit sollte Molsidomin nicht eingenommen werden, da über die Sicherheit einer Anwendung beim Menschen keine Erfahrungen vorliegen.

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 Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), Häufigkeit nicht bekannt.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: anaphylaktischer Schock.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig können zu Beginn der Behandlung mit Molsidomin Kopfschmerzen auftreten, die im weiteren Verlauf der Therapie meist abklingen.

Selten: Schwindel.

Herzkrankungen

Gelegentlich: Zunahme der Herzschlagfolge (reflektorische Tachykardie).

Gefäßkrankungen

Gelegentlich: orthostatische Dysregulation. Unter der Behandlung mit Molsidomin kann es zu Blutdruckabfall selten bis hin zu Kollaps und Schock kommen.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Bronchospasmus, Asthma.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Selten: Übelkeit.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: allergische Reaktionen der Haut.

Hinweis:

In Tierversuchen hat Molsidomin in hohen Dosen Krebs hervorgerufen. Solange die Übertragbarkeit dieser Befunde auf den Menschen nicht geklärt ist, bleibt ein Verdacht krebserregender Wirkungen bestehen.

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
Das klinische Bild zeigt abhängig vom Ausmaß der Überdosierung bzw. Intoxikation im Wesentlichen folgende Symptome: Hypotonie, Bradykardie, Schwächegefühl, Schwindel, Benommenheit, Kollapszustände und Schock.

Therapie einer Intoxikation
Neben allgemeinen Maßnahmen wie Magenspülung und Horizontallage des Patienten mit Hochlagern der Beine müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht und ggf. korrigiert werden. Bei ausgeprägter Hypotonie und/oder Schock sollte eine Volumensubstitution erfolgen; zunächst kann zur Kreislauftherapie Noradrenalin, Dobutamin bzw. Dopamin infundiert werden.

Die Gabe von Epinephrin und Substanzen mit vergleichbarer Wirkung ist kontraindiziert.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Koronartherapeutikum
ATC-Code: C01DX12

Molsidomin besitzt eine vasodilatatorische Wirkung, die an den venösen Kapazitätsgefäßen (Reduktion der Vorlast) stärker als an den arteriellen Widerstandsgefäßen ausgeprägt ist. Als Folge nimmt der rechtsventrikuläre Füllungsdruck des Herzens ab. Daraus kann eine Senkung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs resultieren.

In hohen Dosen bewirkt Molsidomin eine Dilatation der Gefäßwände auch im arteriellen System.

Auf molekularer Ebene wirkt Molsidomin durch direkte Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) aus seinem aktiven hepatischen Metaboliten SIN-1 und imitiert so die Wirkung des physiologischen endothelabhängigen Relaxationsfaktors (endothelial-derived relaxing factor, EDRF), welcher sowohl die glatte Gefäßmuskulatur relaxiert als auch die Plättchenfunktion hemmt.

In pharmakologischen Experimenten zeigte sich ein additiver Effekt auf die Plättchenaggregation bei gleichzeitiger Anwendung von Iloprost und Molsidomin, dessen Metabolit SIN-1 eine Plättchenaggregation über die Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) inhibiert. Die klinische Bedeutung dieses Phänomens ist noch nicht geklärt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Molsidomin ist ein Prodrug und wird erst in der Leber in seine eigentliche Wirkform, das aktive Derivat (SIN 1A) umgesetzt. Nach oraler Gabe wird Molsidomin zu über 90% resorbiert, wodurch die maximale systemische Konzentration der Muttersubstanz und des aktiven Metaboliten SIN-1 innerhalb kurzer Zeit erreicht wird. Die Zeit bis zum Erreichen der Spitzenkonzentration im Plasma (t_{max}) beträgt 1–2 Stunden. Wegen des *First-pass*-Metabolismus, aus dem der aktive Metabolit SIN-1 und schließlich das wirksame Endprodukt NO hervorgeht, werden nur 44–59% der oralen Dosis von

Molsidomin im Blut wiedergefunden. Die Halbwertszeit ($t_{1/2}$) für SIN-1 liegt bei 1–2 Stunden. Über 90% der verabreichten Dosis werden renal ausgeschieden. Die Eiweißbindung der Muttersubstanz ist sehr gering (3–11%).

Studien mit Einzeldosen (1,2 und 4 mg) ergaben eine lineare Pharmakokinetik, und Studien mit Mehrfachapplikation (2 mg 3-mal täglich über 7 Tage) an gesunden Probanden und Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) (4 mg 4-mal täglich über 4 Wochen) zeigten keine Substanzkumulation.

Eine an jungen und älteren Probanden durchgeführte Studie zeigte, dass der hepatische *First-pass*-Effekt mit zunehmendem Lebensalter herabgesetzt und die Halbwertszeit verlängert ist, was zu einer Zunahme der Fläche unter den Konzentrations-Zeit-Kurven (AUC) für Molsidomin und SIN-1 führt. Die Clearance war bei Leberkranken ebenfalls herabgesetzt. Bei Patienten mit Lebererkrankungen und dekompensierter Herzinsuffizienz wurden ähnliche Veränderungen beobachtet, bei Patienten mit KHK in wesentlich geringerem Umfang. Bei bestimmten Patienten, z.B. Leber- und Nierenkranken oder Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz oder bei einer Begleitbehandlung mit anderen vasoaktiven Medikamenten, kann die Verabreichung einer niedrigeren Initialdosis empfehlenswert sein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Molsidomin wurde in mehreren *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests zur Mutagenität geprüft. Die sehr ausführliche Prüfung ergab keinen relevanten Hinweis auf eine mutagene Wirkung.

Molsidomin wurde in Langzeituntersuchungen an Mäusen und Ratten getestet. Während bei Mäusen unter Molsidomin kein Anstieg von Tumoren gegenüber der Kontrollgruppe zu sehen ist, traten bei Ratten unter hohen Dosierungen und nach langen Expositionszeiten bösartige Tumore im Ethmoturbinalbereich der Nase auf. Ein genotoxischer Mechanismus konnte als Ursache ausgeschlossen werden, so dass eine Schwellendosis angenommen werden kann.

Untersuchungen an Ratten ergaben keine Hinweise auf Störungen der Fertilität bei Dosen bis 12 mg/kg. Bei Mäusen und Ratten wurden bis zur höchsten geprüften Dosis von 150 mg/kg bzw. 200 mg/kg keine Anzeichen für eine embryotoxische Wirkung gefunden. Bei Kaninchen traten bei maternal toxischen Dosen (ab 15 mg/kg) vereinzelt Fehlbildungen des Handskeletts auf.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Cellulosepulver, Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht über +30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium Blister.
Originalpackung mit 30, 60 und 100 Retardtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

STADapharm GmbH
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-259
Internet: www.stada.de

Mitvertrieb

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
info@aliud.de

8. Zulassungsnummer

38389.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

31.10.1997/14.11.2002

10. Stand der Information

Oktober 2014

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin