

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Molsidolat 4 mg Tabletten

### **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 Tablette enthält als Wirkstoff 4 mg Molsidomin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 260,0 mg/Tablette Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### **3. DARREICHUNGSFORM**

Tablette

Oblonge, weiße oder nahezu weiße, beidseitig gewölbte Tabletten, mit einer Bruchrille und der Prägung „MFG“/Firmenlogo Hoechst auf beiden Seiten.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### **4. KLINISCHE ANGABEN**

#### **4.1 Anwendungsgebiete**

- Stabile und instabile Angina pectoris, auch bei gleichzeitig bestehender Linksherzinsuffizienz,
- Angina pectoris im akuten Stadium des Herzinfarktes nach Stabilisierung des Kreislaufs,
- Angina pectoris, wenn andere Arzneimittel nicht angezeigt sind, nicht vertragen werden oder nicht ausreichend wirksam sind.

#### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

##### ***Dosierung***

Im Allgemeinen 2 bis 3-mal täglich 1 Molsidolat 4 mg Tablette (8 – 12 mg Molsidomin/Tag). Individuell unterschiedlich bzw. abhängig vom Schweregrad können auch niedrigere Dosierungen angezeigt sein. Dabei genügen meist 2 bis 3-mal täglich 2 mg Molsidomin (= ½ Tablette Molsidolat 4 mg).

In schwersten Fällen kann die Einnahme von bis zu 16 mg Molsidomin/Tag erforderlich sein (4 Molsidolat 4 mg Tabletten).

Die Tabletten sind in regelmäßigen Intervallen einzunehmen.

##### ***Besondere Patientengruppen***

Bei Leber- und Nierenkranken oder bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz oder bei einer Begleitbehandlung mit anderen vasoaktiven Substanzen kann die Verabreichung einer niedrigeren Initialdosis notwendig sein.

### ***Kinder und Jugendliche***

Für Angaben zur Dosierung vom Molsidolat bei Kindern und Jugendlichen liegen keine ausreichenden Erfahrungen aus kontrollierten klinischen Studien vor.

### ***Art der Anwendung***

Zum Einnehmen.

Molsidolat 4 mg Tabletten sind vor, während oder nach einer Mahlzeit, zusammen mit ausreichend Flüssigkeit (1 Glas Wasser), einzunehmen.

### ***Dauer der Anwendung***

Die Dauer der Anwendung hängt von der Art und Schwere bzw. vom Verlauf der Erkrankung ab.

## **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- akutes Kreislaufversagen und/oder schwere Hypotonie (systolischer Blutdruck unter 100 mmHg),
- Stillzeit.

Die gleichzeitige Verabreichung von Molsidomin und Phosphodiesterase-5-(PDE-5-) Hemmern (z.B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil HCl) ist aufgrund des Risikos einer deutlichen Verstärkung der blutdrucksenkenden Effekte (die z. B. zu Synkopen oder Myokardinfarkt führen können) kontraindiziert.

Die gleichzeitige Verabreichung von Stickstoffmonoxid-Donatoren in jeglicher Form mit Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase (sGC) ist aufgrund des erhöhten Risikos einer Hypotonie kontraindiziert.

## **4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Molsidolat ist nicht zur Durchbrechung des akuten Angina-pectoris-Anfalls geeignet. Beim frischen Herzinfarkt darf Molsidolat nur nach Stabilisierung des Kreislaufs und unter kontinuierlicher strenger Kontrolle der Kreislaufverhältnisse angewendet werden. Molsidolat 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- oder Mitralklappenstenose.

Patienten mit einem erhöhten Risiko hypotoner Reaktionen müssen sorgfältig überwacht werden, gegebenenfalls ist bei diesen Patienten eine individuelle Dosisanpassung erforderlich.

Molsidolat kann den Ruheblutdruck, vor allem den systolischen Wert, senken. Ein hypertoner Ausgangsdruck spricht deutlicher an als ein normotoner oder hypotoner Ausgangsdruck. Durch die Senkung der Vorlast des Herzens werden Herzzeitvolumen sowie Herzindex in der Regel reduziert, jedoch bei Myokardinsuffizienz durch Verbesserung der Pumpfunktion je nach Ausgangslage erhalten bzw. erhöht.

Molsidolat 4 mg Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

Ergot-Alkaloide: eine pharmakodynamische Wechselwirkung zwischen Stickstoffmonoxid- Donatoren und Ergot-Alkaloiden ist möglich und kann in einem antagonistischen Effekt zwischen den Arzneimitteln resultieren. Die gleichzeitige Anwendung von Stickstoffmonoxid-Donatoren und Ergot-Alkaloiden sollte daher vermieden werden.

Bei gemeinsamer Anwendung mit Phosphodiesterase-5-(PDE-5-) Hemmern (z. B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil HCl) besteht das Risiko eines ausgeprägten Blutdruckabfalls und ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung von Molsidomin und Agonisten der löslichen Guanylatcyclase (sGC), welche der Rezeptor von Stickstoffmonoxid ist, ist kontraindiziert, da die Kombination zur erhöhtem Risiko einer Hypotonie führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### ***Schwangerschaft***

Obwohl Molsidomin im Tierversuch keine teratogenen Eigenschaften zeigte, darf Molsidolat nicht bzw. nur nach strenger Indikationsstellung eingenommen werden. Über die Sicherheit einer Anwendung beim Menschen liegen keine Erfahrungen vor.

##### ***Stillzeit***

Molsidolat geht in die Muttermilch über und ist während der Stillzeit kontraindiziert. Vor Beginn der Therapie muss abgestillt werden.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Molsidolat kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen (z.B. durch Schwindel). Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Die Häufigkeiten sind gemäß folgender Konvention definiert: 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).

| Systemorgan-<br>klasse                                                        | Häufig                                | Gelegentlich                                                      | Selten                                                                                                                   | Sehr selten                 | Nicht bekannt          |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------|
| Erkrankungen<br>des Blutes und<br>des<br>Lymphsystems                         |                                       |                                                                   |                                                                                                                          |                             | Thrombo-<br>zytopenie* |
| Erkrankungen<br>des<br>Immunsystems                                           |                                       |                                                                   | Überempfindlich-<br>keitsreaktionen,<br>(z. B.<br>Hautreaktionen,<br>Bronchospasmus)                                     | Anaphylaktischer<br>Schock* |                        |
| Erkrankungen<br>des<br>Nervensystems                                          | Kopfschmerzen                         |                                                                   | Schwindel                                                                                                                |                             |                        |
| Gefäßerkran-<br>kungen                                                        | Hypotonie<br>(z. B. mit<br>Schwindel) |                                                                   | Schwerer<br>symptomatischer<br>Blutdruckabfall<br>(z. B. mit<br>Kreislaufkollaps<br>und Schock) (siehe<br>Abschnitt 4.4) |                             |                        |
| Erkrankungen<br>des Gastro-<br>intestinaltrakts                               |                                       |                                                                   | Übelkeit                                                                                                                 |                             |                        |
| Allgemeine<br>Erkrankungen<br>und<br>Beschwerden<br>am Verab-<br>reichungsort |                                       | Reflektorische<br>Tachykardie,<br>orthostatische<br>Dysregulation |                                                                                                                          |                             |                        |

\*Post-Marketing-Beobachtungen

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 über das

*Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN*

ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Allgemeine Zeichen einer Überdosierung sind Blutdruckabfall, Bradykardie, Schwächegefühl, Schwindel, Benommenheit, Kollaps.

Die Therapie bei Überdosierung und Intoxikation besteht in allgemeinen Maßnahmen wie Magenspülung, Horizontallage des Patienten und Hochlagern der Beine. Unter intensivmedizinischen Bedingungen Überwachung der vitalen Parameter. Gegebenenfalls Volumensubstitution und kardial stimulierende Präparate (Dopamin, Dobutamin, Norepinephrin); bei Bradykardie Atropin.

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Vasodilatoren, die bei Herzerkrankungen verwendet werden, ATC-Code: C01DX12.

#### ***Wirkmechanismus***

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

#### ***Pharmakodynamische Wirkung***

Als pharmakologischer NO-Donor wirkt Molsidomin einem pathologischen NO-Defizit in sklerosierten Koronargefäßen entgegen, dilatiert die epikardialen Koronargefäße und erhöht die Sauerstoffversorgung des Myokards.

Als Folge der NO-vermittelten Dilatation der venösen Kapazitätsgefäße senkt Molsidomin zusätzlich deutlich die Vorlast und vermindert so die Herzarbeit und den myokardialen Sauerstoffbedarf. Diese Druck- und Volumenentlastung reduziert bei Herzinsuffizienz die ventrikuläre Dilatation und verbessert so die Herzfunktion.

SIN-1 bewirkt in den Thrombozyten durch direkte Freisetzung von NO eine reversible Hemmung der grundlegenden Plättchenfunktionen.

Wegen der spontanen, enzymunabhängigen Freisetzung von NO aus SIN-1 kommt es unter Molsidomin zu keiner pharmakologischen Toleranzentwicklung.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Molsidomin ist ein Prodrug, aus dem als aktives Prinzip NO freigesetzt wird.

### ***Resorption***

Seine Pharmakokinetik zeichnet sich aus durch rasche Resorption und Hydrolyse, wodurch die maximale systemische Konzentration der Muttersubstanz und des aktiven Metaboliten SIN-1 innerhalb kurzer Zeit erreicht wird.

### ***Verteilung***

Die Zeit bis zum Erreichen der Plasmaspitzenkonzentration beträgt 1 – 2 Stunden. Molsidomin wird fast vollständig resorbiert (> 90 %).

### ***Biotransformation***

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 Molsidomin-Dosis im Blut wiedergefunden. Die Halbwertszeit für SIN-1 liegt bei 1 – 2 Stunden.

### ***Elimination***

Über 90 % der Dosis werden renal ausgeschieden, wobei Molsidomin nicht unverändert eliminiert wird. Die Eiweißbindung der Muttersubstanz ist sehr gering (3 – 11 %) und das Verteilungsvolumen entspricht zahlenmäßig dem Körpergewicht.

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

Der hepatische First-Pass-Effekt wird mit zunehmendem Alter herabgesetzt und die Halbwertszeit verlängert. Bei Patienten mit Lebererkrankungen und dekompensierter Herzinsuffizienz wurden ähnliche Veränderungen beobachtet, während das bei Patienten mit KHK in wesentlich geringerem Umfang der Fall war. Die Clearance war bei Leberkranken ebenfalls herabgesetzt. Bei eingeschränkter Nierenfunktion zeigte die Pharmakokinetik von Molsidomin jedoch keine markante Veränderung. Im Allgemeinen sind aufgrund des hohen therapeutischen Dosisbereichs keine Dosisanpassungen notwendig.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

### ***Chronische Toxizität***

An Ratten wurden bei Dosierungen bis zu 40 mg/kg keine toxischen Zeichen festgestellt. Ab 120 mg/kg kam es zu Linsentrübungen. Von Hunden und Affen wurden 20 bzw. 64 mg/kg über 12 Monate ohne Zeichen spezifischer Organschädigungen vertragen.

### ***Mutagenität, Kanzerogenität***

In-vitro- und In-vivo- Tests zur Mutagenität ergaben keinen relevanten Hinweis auf ein mutagenes Potential.

Molsidomin wurde in Langzeit-Kanzerogenitätsstudien an Mäusen und Ratten getestet. Während bei Mäusen kein Anstieg von Tumoren festgestellt wurde, traten bei Ratten unter hohen Dosierungen und nach langen Expositionszeiten bösartige Tumoren im Ethmoturbinalbereich der Nase auf. Ein genotoxischer Mechanismus konnte als Ursache ausgeschlossen werden, sodass eine Schwellendosis angenommen werden kann.

### ***Reproduktionstoxikologie***

Untersuchungen an Ratten ergaben keine Hinweise auf eine Störung der Fertilität bei Dosen bis 12 mg/kg. Bei Mäusen und Ratten wurden bis zur höchsten geprüften Dosis (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**

Lactose-Monohydrat, Crospovidon, Macrogol 6.000, Magnesiumstearat.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PVDC/Aluminiumblisterpackung mit 20 oder 50 Tabletten.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Deutschland

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z. Nr.: 1-18224

**9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 5. März 1987  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 05. Juni 2008

**10. STAND DER INFORMATION**

03/2021

**Rezeptpflicht/Apothekenpflicht**

Rezept- und apothekenpflichtig.