

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ISMN Genericon retard 60 mg Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Kapsel enthält 60 mg Isosorbid-5-mononitrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Kapsel enthält 300,93 mg Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Kapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung (Oberteil: bläulich-grün, Unterteil: transparent).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Prophylaxe und Langzeitbehandlung der Angina pectoris.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Im Allgemeinen beträgt die Dosierung einmal täglich morgens 1 Kapsel. Bei überwiegend nächtlich auftretenden Anfällen kann die Dosis auch abends verabreicht werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ISMN Genericon retard bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Ältere Patienten (>65 Jahre)

Daten aus klinischen Studien weisen darauf hin, dass in dieser Patientengruppe keine Dosisanpassung erforderlich ist.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Es sind keine Daten zu Patienten mit Niereninsuffizienz verfügbar.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Es sind keine Daten zu Patienten mit Leberinsuffizienz verfügbar.

Art der Anwendung

Die Kapsel ist unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit nach einer Mahlzeit einzunehmen.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt. Die Behandlung mit Isosorbidmononitrat ist in der Regel eine Langzeittherapie.

Isosorbidmononitrat ist nicht abrupt, sondern stufenweise abzusetzen (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Isosorbidmononitrat, andere Nitratverbindungen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

- niedrige Füllungsdrucke (z.B. bei akutem Myokardinfarkt)
- Aorten-/Mitralklappenstenose
- hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
- konstriktive Perikarditis
- perikardiale Tamponade
- ausgeprägte Hypotonie (systolischer Blutdruck weniger als 90 mmHg).
- kardiogener Schock
- akutes Kreislaufversagen (Schock, Kreislaufkollaps)
- Hypovolämie
- schwere Anämie
- Erkrankungen, bei denen der intrakranielle Druck erhöht ist (z.B. Schädeltrauma, intrazerebrale Blutung)
- Engwinkelglaukom
- gleichzeitige Verabreichung von Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE-5-Hemmer), z.B. Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil, da der blutdrucksenkende Effekt von Nitraten beträchtlich verstärkt werden kann (siehe Abschnitt 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Isosorbidmononitrat ist nicht für die Behandlung eines akuten Angina pectoris-Anfalls geeignet. In diesem Fall sind rasch wirksame Nitrate einzusetzen.

Isosorbidmononitrat ist nur mit Vorsicht anzuwenden bei:

- Neigung zu orthostatischen Kreislaufregulationsstörungen
- Patienten mit Myokardinfarkt
- Hypothyreose
- Hypothermie
- Malnutrition
- schweren Leber- oder Nierenerkrankungen
- Linksherzinsuffizienz

Bei medikamentös eingestelltem Glaukom ist die Anwendung von Isosorbidmononitrat nur zulässig, wenn der intraokuläre Druck regelmäßig kontrolliert wird.

Das Absetzen der Therapie mit Isosorbidmononitrat hat nicht abrupt, sondern ausschleichend zu erfolgen, da ein Rebound-Phänomen nicht auszuschließen ist.

Bei 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.

Toleranzentwicklung und Kreuztoleranz zu anderen Nitraten sind beschrieben worden. Um eine verminderte Wirkung oder einen Wirkungsverlust zu vermeiden, ist die andauernde Gabe hoher Dosen zu vermeiden. Dies kann durch eine kurze Nitratpause erreicht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von anderen Vasodilatoren, Antihypertensiva (z.B. Kalziumantagonisten, Beta-Rezeptorenblocker, Diuretika, ACE-Hemmern), trizyklischen Antidepressiva und Neuroleptika sowie der Genuss von Alkohol können die blutdrucksenkende Wirkung verstärken.

Die gleichzeitige Anwendung von Kalziumantagonisten kann zu orthostatischer Dysregulation führen.

Bei der Kombination mit trizyklischen Antidepressiva ist darüber hinaus mit einer verstärkten anticholinergen Wirksamkeit zu rechnen.

Die gleichzeitige Gabe von Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE-5-Hemmer) wie Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil kann zu einer beträchtlichen Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung führen (siehe Abschnitt 4.3).

Die hypertensive Wirkung von Dihydroergotamin kann durch die gleichzeitige Verabreichung von Isosorbidmononitrat verstärkt werden, bedingt durch erhöhte Plasmaspiegel von Dihydroergotamin.

Acetylsalicylsäure und Indometacin vermindern die Wirkung von Isosorbidmononitrat.

Sapropterin (Tetrahydrobiopterin, BH₄) ist ein Cofaktor der Stickstoffmonoxid (NO)-Synthetase. Vorsicht wird empfohlen bei gleichzeitiger Anwendung von Sapropterin mit allen Arzneimitteln, die eine Vasodilatation durch Beeinflussung des Stickstoffmonoxid (NO)-Abbaus oder seiner Wirkung hervorrufen, einschließlich klassischer NO-Donatoren, z.B. Isosorbidmononitrat.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Isosorbidmononitrat bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung in der Schwangerschaft hat nur bei zwingender Indikation zu erfolgen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Isosorbidmononitrat in die Muttermilch übergeht.

Daher ist vor der Einnahme von Isosorbidmononitrat abzustillen.

Fertilität

Es liegen keine Daten hinsichtlich der Auswirkungen auf die Fertilität von Isosorbidmononitrat vor.

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

Beim Führen von Kraftfahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen ist zu berücksichtigen, dass es vor allem zu Beginn der Therapie, bei Dosiserhöhung sowie durch gleichzeitigen Alkoholgenuß zu verstärktem Blutdruckabfall, Schwindel und Müdigkeit kommen kann.

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen sind wie folgt definiert:

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 Blutes und des Lymphsystems

Nicht bekannt: Methämoglobinämie

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen („Nitratkopfschmerzen“) vor allem bei Behandlungsbeginn, die nach einigen Tagen bei weiterer Einnahme abklingen
Häufig: Benommenheit, leichte Schwindelzustände, Schwächegefühl

Herzerkrankungen

Häufig: orthostatische Hypotonie, Tachykardie
Nicht bekannt: Verstärkung der Angina pectoris-Symptomatik bei Blutdruckabfall

Gefäß Erkrankungen

Gelegentlich: Kollapszustände, auch mit bradykarden Herzrhythmusstörungen und Synkopen
Nicht bekannt: Ischämie, vorübergehende Hypoxämie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Flush mit Hitzegefühl
Gelegentlich: allergische Hautreaktionen
Sehr selten: exfoliative Dermatitis

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Nicht bekannt: Toleranzentwicklung, Kreuztoleranz gegenüber anderen Nitratverbindungen

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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Bei einer Überdosierung können folgende Symptome auftreten:

(orthostatische) Hypotonie, Reflextachykardie und Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindel, Flush, Nausea, Erbrechen, Diarrhoe.

Nach hohen Dosen (größer als 20 mg/kg Körpergewicht) können Zyanose, Methämoglobinbildung, aufgrund der beim Abbau entstehenden Nitriten, Dyspnoe und Tachypnoe auftreten. Bei chronischer Überdosierung wurden erhöhte Methämoglobinwerte gemessen.

Nach sehr hohen Dosen kann es zu einer Erhöhung des intrakraniellen Drucks mit zerebralen Symptomen kommen.

Therapie der Überdosierung

Neben allgemeinen Maßnahmen wie Lagerung des Patienten in horizontaler Lage mit hoch gelagerten Beinen, Verabreichung von Sauerstoff, Gabe von Aktivkohle oder Magenspülung müssen die Vitalparameter unter intensivmedizinischen Bedingungen überwacht und gegebenenfalls korrigiert werden.

Bei ausgeprägter Hypotonie und/oder Schock hat eine Volumensubstitution zu erfolgen; in Ausnahmefällen kann Norepinephrin und/oder Dopamin verabreicht werden.

Bei Methämoglobinämie je nach Schweregrad Gabe von Vitamin C, Methylenblau oder Toluidinblau. Bei schwerer Methämoglobinämie Sauerstoffbehandlung, Hämodialyse, Blutaustausch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: organische Nitrate
ATC-Code: C01DA14

Isosorbidmononitrat wirkt relaxierend auf die glatte Gefäßmuskulatur und führt zur Gefäßerweiterung.

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 Füllungsdruck 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 Auswurfwiderstandes.

Isosorbidmononitrat bewirkt eine Relaxation der Bronchialmuskulatur, der ableitenden Harnwege, der Muskulatur der Gallenblase, des Gallengangs sowie des Ösophagus, des Dünn- und Dickdarmes einschließlich der Sphinkteren.

Auf molekularer Ebene wirken Nitrate sehr wahrscheinlich über die Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) und zyklischem Guanosylmonophosphat (cGMP), das als Mediator der Relaxation gilt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Isosorbidmononitrat wird nach oraler Gabe aus den retardierter Darreichungsform langsam und vollständig resorbiert.

Es unterliegt keinem first-pass-Effekt in der Leber.

Die absolute Bioverfügbarkeit der Retardtabletten beträgt etwa 90%. Maximale Plasmaspiegel von etwa 510 ng/ml werden nach ca. 3,5 – 5 Stunden erreicht. Die wirksame Plasmakonzentration wird ca. 14 Stunden aufrechterhalten.

Biotransformation

Das Verteilungsvolumen beträgt in etwa 0,43 l/kg. Isosorbidmononitrat wird in der Leber nahezu vollständig metabolisiert. Die gebildeten Metabolite sind inaktiv.

Elimination

Die Plasmahalbwertszeit beträgt 4,5 - 6 Stunden. Isosorbidmononitrat wird fast ausschließlich in Form seiner Metabolite über die Niere ausgeschieden. Bis zu 20 % des Isosorbidmononitrats werden in Form von Glucuroniden und 30 % als Isosorbid über die Niere eliminiert. Isosorbidmononitrat ist dialysierbar.

Pharmakokinetik in speziellen Patientengruppen

In klinischen Studien wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion keine klinisch relevante Veränderung der Pharmakokinetik von Isosorbidmononitrat beobachtet.

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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt: Saccharose, Maisstärke, Ethylcellulose, Talcum.

Kapselhülle: Gelatine, Chinolingelb (E 104), Indigotin (E 132).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 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

Die Kapseln sind in Aluminium/Polyvinylchlorid-Blister verpackt, die in eine Faltschachtel eingeschoben sind.

Originalpackung mit 30 Kapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.

A-8054 Graz

E-Mail: genericon@genericon.at

8. ZULASSUNGSNUMMER: 1-19922

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 02. Februar 1993
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30. Mai 2014

10.STAND DER INFORMATION

April 2016

Rezeptpflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.