

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Ismo® 20, 20 mg Tabletten
Ismo® retard, 40 mg Retardtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Ismo® 20, Tabletten:
1 Tablette enthält 20 mg Isosorbidmononitrat.
Enthält Lactose.

Ismo® retard, Retardtabletten:
1 Retardtablette enthält 40 mg Isosorbidmononitrat.
Enthält Glucose-Sirup, Lactose und Sucrose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Ismo® 20: Tabletten
Ismo® retard: Retardtabletten

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- Prophylaxe und Langzeitbehandlung der Angina pectoris

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierungsempfehlungen:

Für Ismo® 20, Tabletten:

Soweit nicht anders verordnet:
Es wird 2-mal 1 Tablette Ismo® 20 (entsprechend 40 mg Isosorbidmononitrat) pro Tag eingenommen.

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

Zur Einstellung empfiehlt sich eine einschleichende Dosierung, um eventuell auftretende Kopfschmerzen zu mindern oder zu vermeiden (siehe Abschnitt „4.8 Nebenwirkungen“).

Für Ismo® retard, Retardtabletten

Soweit nicht anders verordnet:
Es wird 1-mal 1 Retardtablette Ismo® retard (entsprechend 40 mg Isosorbidmononitrat) pro Tag eingenommen.

Bei höherem Nitratbedarf kann die Dosis auf 2-mal 1 Retardtablette Ismo® retard (entsprechend 80 mg Isosorbidmononitrat) täglich erhöht werden.

Um die volle Wirkung des Arzneimittels zu erhalten, soll bei einer täglichen Dosierung von 2mal 1 Retardtablette (entsprechend 80 mg Isosorbidmononitrat) die 2. Arzneimittelgabe nicht später als 6 Stunden nach der 1. Arzneimittelgabe eingenommen werden.

Art und Dauer der Anwendung:

Die Tabletten bzw. Retardtabletten 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. Ein Absetzen der Therapie mit Ismo® 20/Ismo® retard sollte

nicht abrupt, sondern ausschleichend erfolgen, da ein Rebound-Phänomen nicht auszuschließen ist.

4.3 Gegenanzeigen

Isosorbidmononitrat darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff Isosorbidmononitrat, anderen Nitratverbindungen oder einem der sonstigen Bestandteile
- akutem Kreislaufversagen (Schock, Kreislaufkollaps)
- kardiogenem Schock, sofern nicht durch intraaortale Gegenpulsation oder positiv inotrope Pharmaka ein ausreichend hoher linksventrikulärer, enddiastolischer Druck gewährleistet ist
- ausgeprägter Hypotonie (systolischer Blutdruck unter 90 mmHg)
- schwerer Anämie
- schwerer Hypovolämie
- gleichzeitiger Einnahme von Phosphodiesterase-5-Hemmern, z. B. Sildenafil, Vardenafil und Tadalafil, weil es in diesem Fall zu einem erheblichen blutdrucksenkenden Effekt kommen kann.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise:

Keine

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

Isosorbidmononitrat 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). 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).

Ismo® ist nicht geeignet zur Behandlung des akuten Angina-pectoris-Anfalls und des akuten Myokardinfarkts.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Wirkung (Verhinderung des Abbaus von cGMP) verstärken Phosphodiesterase-5-Hemmer inklusive Sildenafil die blutdrucksenkende Wirkung von Nitraten und anderen NO-Spendern, was zu einer ernsthaften und oft behandlungsresistenten Hypotonie führen kann. Die Anwendung von Phosphodiesterase-5-Hemmern während der Behandlung mit Ismo® ist daher kontraindiziert. Patienten müssen über diese möglicherweise lebensbedrohliche Wechselwirkung informiert werden. Wenn der Phosphodiesterase-5-Hemmer bereits eingenommen wurde, so ist die Einnahme von Isosorbidmononitrat in den darauf folgenden 24 Stunden kontraindiziert.

Patienten mit der seltenen Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Ismo® 20 und Ismo® retard nicht einnehmen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Ismo® retard nicht einnehmen.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Ismo® retard nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen dieses Arzneimittels müssen beachtet werden:

Die gleichzeitige Einnahme von anderen Vasodilatoren, Antihypertensiva, ACE-Hemmern, Beta-Rezeptorenblockern, Kalziumantagonisten, Diuretika, Neuroleptika oder Sapropterin, trizyklischen Antidepressiva und Alkohol kann die blutdrucksenkende Wirkung von Ismo® 20 und Ismo® retard verstärken.

Dies gilt insbesondere für die gleichzeitige Anwendung von Phosphodiesterase-5-Hemmern, z. B. Sildenafil, Vardenafil und Tadalafil (siehe Abschnitt „4.3 Gegenanzeigen“).

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

In der Schwangerschaft sollte aus Gründen besonderer Vorsicht Ismo® nur auf ausdrückliche Anordnung des Arztes eingenommen werden, da über die Anwendung bei Schwangeren keine ausreichenden Hinweise vorliegen. Tierexperimentelle Untersuchungen haben keinen Hinweis auf Fruchtschädigungen ergeben (siehe Abschnitt „5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit“).

Stillzeit

In der Stillzeit sollte aus Gründen besonderer Vorsicht Ismo® nur auf ausdrückliche Anordnung des Arztes eingenommen werden, da über die Anwendung bei Stillenden keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen und nicht bekannt ist, ob Ismo® in die Muttermilch übergeht. Bei einer Einnahme von Ismo® 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, Dosiserhöhung und Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Zentralnervensystem

Sehr häufig können bei Behandlungsbeginn Kopfschmerzen („Nitratkopfschmerzen“) auftreten, die erfahrungsgemäß meistens nach einigen Tagen bei weiterer Einnahme abklingen. Häufigkeit und Intensität der Kopfschmerzen können bei der Gabe von Ismo® 20, Tabletten zumeist durch eine einschleichende Dosierung vermindert werden (siehe Abschnitt 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“).

Herz-Kreislauf-System

Häufig werden bei der Erstanwendung, aber auch bei einer Dosiserhöhung, ein Abfall des Blutdrucks und/oder orthostatische Hypotension beobachtet, die mit einer reflektorischen Erhöhung der Pulsfrequenz, Benommenheit sowie einem Schwindel- und Schwächegefühl einhergehen können. Diese Erscheinungen gehen im Allgemeinen während der Behandlung zurück.

Gelegentlich wurden starker Blutdruckabfall mit Verstärkung der Angina-pectoris-Symptomatik sowie Kollapszustände, auch mit bradykarden Herzrhythmusstörungen und Synkopen beobachtet. Über schwerwiegende Hypotonie, einschließlich Übelkeit, Erbrechen, Ruhelosigkeit, Blässe und starkem Schwitzen wurde bei der Behandlung mit organischen Nitraten berichtet.

Haut

Gelegentlich wurden flüchtige Hautrötungen (Flush) und allergische Hautreaktionen beobachtet. Sehr selten kann eine exfoliative Dermatitis auftreten.

Blutbestandteile

Insbesondere bei Patienten mit Methämoglobin-Reduktase-Mangel oder bei Patienten mit Diaphorase-Mangel und abnormaler Hämoglobin-Struktur kann es zur Bildung von Methämoglobin kommen.

Gastrointestinaltrakt

Gelegentlich wurden Übelkeit bzw. Erbrechen beobachtet. Sodbrennen (Häufigkeit unbekannt).

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.

Hinweis:

Bei der Gabe von Ismo® kann, bedingt durch eine relative Umverteilung des Blutflusses in hypoventilierte Alveolaregebiete, 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.

4.9 Überdosierung

a) Symptome einer Überdosierung

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.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Neben allgemeinen Maßnahmen wie Magenspülung und Horizontallage des Patienten mit Hochlegen der Beine, müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht und gegebenenfalls korrigiert werden.

Bei ausgeprägter Hypotonie und/oder Schock sollte eine Volumensubstitution erfolgen; in Ausnahmefällen kann zur Kreislauftherapie Norepinephrin und/oder Dopamin 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. Metylenblau:
bis zu 50 ml einer 1%igen Metylenblaulösung i.v.
3. Toluidinblau:
initial 2–4 mg/kg Körpergewicht streng intravenös; falls erforderlich mehrfache Wiederholung in einstündigem Abstand mit 2 mg/kg/Körpergewicht möglich.
4. Sauerstoffbehandlung, Hämodialyse, Blutaustausch.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Isosorbidmononitrat,

ATC-Code: C01D A14

Wirkungsweise

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 Ventrikelpulsradius 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 Gallenganges sowie des Ösophagus, des Dünn- 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.

Bioverfügbarkeitsuntersuchungen (durchgeführt in 1981 bzw. 1989) an 12 bzw. 20 Probanden ergaben die folgenden pharmakokinetischen Kenngrößen (Mittelwerte ± Standardabweichung):

Tabelle und Abb. siehe Seite 3

Toleranz

Trotz gleichbleibender Dosierung 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.

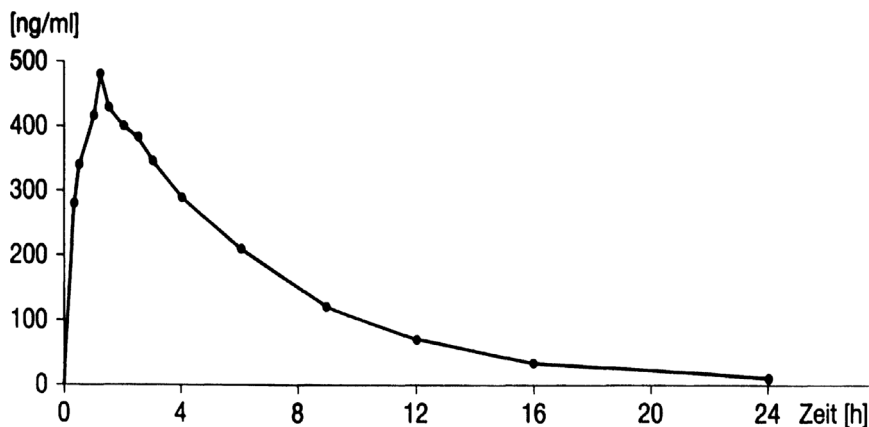
5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Chronische Toxizität

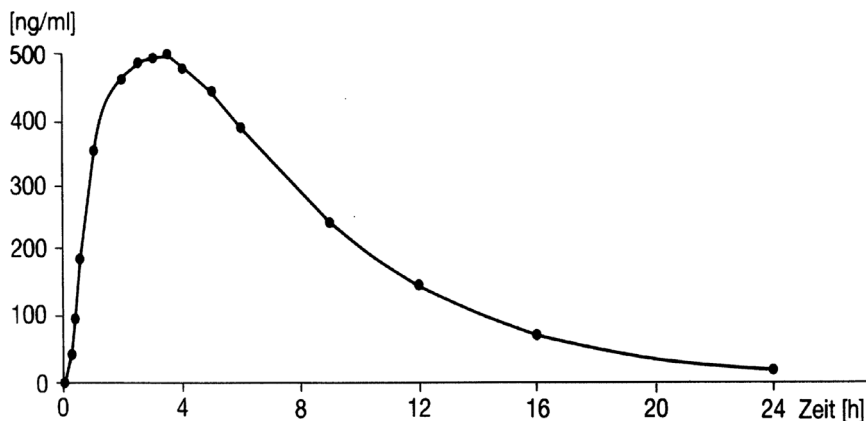
Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Ratten ergaben keine Hinweise auf toxische Effekte. Nach täglicher oraler Gabe von 191 mg/kg Isosorbidmononitrat über einen Zeitraum von 43 Tagen wurde beim Hund ein Anstieg des Methämoglobinspiegels um 2,6 % über den Ausgangswert gemessen. Die Nitrit-Serumkonzentration lag nach 191 mg/kg Isosorbidmononitrat per os an der Nachweisgrenze (weniger als 0,02 mg/l); alkalische Phosphatase und GPT änderten sich nicht.

Parameter	20 mg ISMN i.v. Infusion über 60 min. n = 11	Ismo® 20 20 mg ISMN n = 20	Ismo® retard 40 mg ISMN n = 12
maximale Plasmakonzentration (C _{max}) [ng/ml]	452,0 ± 88,8	480,6 ± 101,0	510,0 ± 70,0
Zeitpunkt der maximalen Plasma- konzentration (t _{max}) [h]	1,0 ± 0,0	1,2 ± 0,5	3,6 ± 0,57
Fläche unter der Konzentrations- Zeit-Kurve (AUC) [ng/ml h]	2988 ± 551	3054 ± 806	4954 ± 776

Serumkonzentration von ISMN nach Einnahme von 1 Tablette Ismo® 20
(20 mg ISMN); n = 20



Serumkonzentration von ISMN nach Einnahme von 1 Retardtablette Ismo® retard
(40 mg ISMN); n = 12



Diese Befunde können für Patienten mit Methämoglobin-Reduktase-Mangel klinisch relevant sein, ebenso bei Patienten mit Diaphorase-Mangel und abnormaler Hämoglobinstruktur.

b) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Langzeituntersuchungen an der Ratte ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential von Isosorbidmononitrat.

Untersuchungen in mehreren Mutagenitätstests (*in vitro* und *in vivo*) verliefen negativ.

c) 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.

Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen für den Menschen mit der Anwendung in der Schwangerschaft und der Stillzeit vor. Bei einer Anwendung bei stillenden Frauen empfiehlt es sich, die Säuglinge auf pharmakologische Wirkungen von Isosorbidmononitrat zu beobachten.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ismo® 20, Tabletten:
Lactose, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid.

Ismo® retard, Retardtabletten:
Glucose-Sirup, Lactose, Macrogol 35.000, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Montanglycolwachs, Povidon K 25, Poly[butylmethacrylat-co-(2-dimethylaminoethyl)methacrylat-co-methylmethacrylat] (1 : 2 : 1), Sucrose, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Weißer Ton und Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ismo® 20, Tabletten:
Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 5 Jahre.

Ismo® retard, Retardtabletten:
Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ismo® 20:
30 Tabletten
60 Tabletten
100 Tabletten
Klinikpackung mit 20 Tabletten

Ismo® retard:
30 Retardtabletten
60 Retardtabletten
100 Retardtabletten
Klinikpackung mit 20 Retardtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

RIEMSER Pharma GmbH
An der Wiek 7
17493 Greifswald – Insel Riems
phone +49 38351 76-0
fax +49 38351 308
e-mail info@RIEMSER.com

8. Zulassungsnummern

Ismo® 20: 7401.00.00
Ismo® retard: 1441.01.01

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Ismo® 20: 17.10.1986 / 17.10.2001
Ismo® retard: 22.01.1987 / 17.10.2001

10. Stand der Information

Dezember 2012

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin