



**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**  
MolsiHEXAL® 8 mg retard, Retardtabletten

Molsidomin

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 Retardtablette enthält 8 mg Molsidomin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 133,8 mg Lactose-Monohydrat/Retardtablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Retardtabletten

Weißer, runde Retardtabletten mit einer Kerbe auf der einen und der Prägung „8“ auf der anderen Seite.

Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Tablette.

**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

MolsiHEXAL 8 mg retard ist wegen des verzögerten Wirkungseintritts nicht zur Kupierung eines akuten Angina-Pectoris-Anfalls geeignet.

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

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

In der Regel beträgt die Tagesdosis 1-bis 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.

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

**Art der Anwendung**

Die Retardtabletten sind in regelmäßigen Abständen morgens bzw. morgens und

abends unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen.

MolsiHEXAL 8 mg retard kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Hinweis

Bei MolsiHEXAL 8 mg retard wird die Wirksubstanz der Retardtablette kontinuierlich aus einem porösen Trägergerüst freigesetzt, das nach Wirkstoffabgabe im Allgemeinen zerfällt, jedoch vereinzelt auch als leeres Tablettengerüst mit dem Stuhl ausgeschieden werden kann. Auch in diesen Fällen wurde die Wirksubstanz vollständig im Magen-Darm-Trakt freigesetzt.

**Dauer der Anwendung**

Die Dauer der Anwendung von MolsiHEXAL 8 mg retard richtet sich nach Art, Schwere und Verlauf der Erkrankung. Eine Toleranzentwicklung tritt nicht auf.

**4.3 Gegenanzeigen**

MolsiHEXAL 8 mg retard darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- akutem Kreislaufversagen (z. B. Schock, Kreislaufkollaps)
- schwerer Hypotonie (systolischer Blutdruck unter 100 mmHg)
- stillenden Frauen

MolsiHEXAL 8 mg retard und Arzneimittel zur Behandlung von Erektionsstörungen, die als arzneilich wirksamen Bestandteil Phosphodiesterase-5-Hemmer enthalten, wie z. B. Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil dürfen nicht gleichzeitig angewendet werden, da die Gefahr eines starken Blutdruckabfalls besteht, der schwerwiegende Folgen haben kann (z. B. Synkope, Myokardinfarkt).

Die gleichzeitige Anwendung von Stickstoffmonoxid-Donatoren in jeglicher Form und löslichen Guanylatcyclase-Stimulatoren (z. B. Riociguat) ist aufgrund eines erhöhten Hypotonierisikos kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

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

MolsiHEXAL 8 mg retard darf nur mit Vorsicht angewendet werden bei:

- hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, konstriktiver Perikarditis oder 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 er-

höht ist, müssen sorgfältig überwacht werden und die Dosis muss ggf. dem Zustand des Patienten angepasst werden.

Beim frischen Herzinfarkt darf MolsiHEXAL 8 mg retard nur nach Kreislaufstabilisierung, unter strengster ärztlicher Überwachung und kontinuierlicher Kontrolle der Kreislaufverhältnisse angewendet werden.

Bei der Therapie mit MolsiHEXAL 8 mg retard sollte berücksichtigt werden, dass der Ruheblutdruck, vor allem der systolische Wert, gesenkt werden kann, wobei hypertone Ausgangsdrücke deutlicher ansprechen als normotone oder hypotone.

MolsiHEXAL Retardtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten MolsiHEXAL 8 mg retard nicht einnehmen.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**  
Folgende Wechselwirkungen dieses Arzneimittels müssen beachtet werden:

Molsidomin sollte in Kombination mit Arzneimitteln, die blutdrucksenkend wirken (z. B. Vasodilatoren wie Nitrate, Betarezeptorenblocker, Calciumantagonisten, andere Antihypertensiva oder hypotensiv wirkende Arzneimittel wie trizyklische Antidepressiva, Neuroleptika), oder Alkohol mit Vorsicht angewendet werden, da deren blutdrucksenkende Wirkung verstärkt werden kann.

Mutterkornalkaloide: Eine pharmakodynamische Wechselwirkung zwischen Stickstoffmonoxid-Donatoren und Mutterkornalkaloiden ist möglich. Dies kann zu einer antagonistischen Wirkung zwischen den Arzneimitteln führen. Die gleichzeitige Anwendung von Stickstoffmonoxid-Donatoren und Mutterkornalkaloiden sollte vermieden werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Stickstoffmonoxid-Donatoren, wie z. B. dem Wirkstoff von MolsiHEXAL 8 mg retard, und Arzneimitteln zur Behandlung von Erektionsstörungen, die als arzneilich wirksamen Bestandteil Phosphodiesterase-5-Hemmer enthalten, wie z. B. Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil kann es zu einer erheblichen Verstärkung des blutdrucksenkenden Effektes kommen (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung von Molsidomin und Agonisten der löslichen Guanylatcyclase (sGC) (z. B. Riociguat), die den Rezeptor für Stickstoffmonoxid darstellt, ist kontraindiziert, da die Kombination zu einem erhöhten Hypotonierisiko führen kann (siehe Abschnitt 4.3).



**4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

**Schwangerschaft**

In der Schwangerschaft sollte MolsiHEXAL 8 mg retard nicht eingenommen werden, da über die Sicherheit einer Anwendung beim Menschen keine Erfahrungen vorliegen.

**Stillzeit**

Molsidomin geht in die Muttermilch über. Um eine Aufnahme von Molsidomin über die Muttermilch beim Kind zu verhindern, darf während der Behandlung mit MolsiHEXAL 8 mg retard nicht gestillt werden.

**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 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)

**Daten aus klinischen Studien**

Erkrankungen des Immunsystems

*Selten:* Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. allergische Hautreaktionen, Bronchospasmen, Asthma)

Erkrankungen des Nervensystems

*Häufig:* Kopfschmerzen, insbesondere zu Beginn der Behandlung mit MolsiHEXAL 8 mg retard, die im weiteren Verlauf der Therapie meist abklingen. Eventuell können Kopfschmerzen durch individuelle Anpassung der Dosis vermindert oder beseitigt werden.  
*Selten:* Schwindel

Herzerkrankungen

*Gelegentlich:* reflektorische Tachykardie

Gefäßerkrankungen

*Häufig:* Hypotonie

Unter der Behandlung mit MolsiHEXAL 8 mg retard kann es zu Blutdruckabfall, selten bis hin zu Kollaps und Schock, kommen. Dann kann eine Dosisreduktion

oder das Absetzen des Arzneimittels erforderlich werden.

*Gelegentlich:* orthostatische Dysregulation

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

*Selten:* Übelkeit

**Daten aus Post-Marketing-Beobachtungen**

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während des Post-Marketing-Gebrauchs von Molsidomin beobachtet. Die Nebenwirkungen wurden in Spontanberichten gemeldet.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

*Häufigkeit nicht bekannt:* Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

*Sehr selten:* anaphylaktischer Schock

**Hinweis**

In Tierversuchen hat Molsidomin, der Wirkstoff von MolsiHEXAL 8 mg retard, 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 Überdosierung**

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

**Therapiemaßnahmen bei Überdosierung**

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; zusätzlich kann zur Kreislauftherapie Norepinephrin, 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: Herztherapie; bei Herzerkrankungen eingesetzte Vasodilatoren  
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.

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

SIN-1 bewirkt in den Thrombozyten durch direkte Freisetzung von NO eine reversible Hemmung der grundlegenden Plättchenfunktionen (Adhäsion, Sekretion, Aggregation).

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

In einer placebo-kontrollierten Studie an Patienten mit akutem Myokardinfarkt zeigten sich bzgl. Sterblichkeit oder Auftreten schwerer Herz-Kreislauf-Ereignisse für Molsidomin im Vergleich zu Placebo keine Unterschiede. Daten bzgl. Mortalität/Morbidität liegen bei Patienten mit instabiler Angina Pectoris nicht vor.



**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Molsidomin ist ein Prodrug und wird erst in der Leber in seine eigentliche Wirkform, das aktive Derivat (SIN-1) 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.

Bei Patienten mit Lebererkrankungen und dekompensierter Herzinsuffizienz wurden ähnliche Veränderungen beobachtet, bei Patienten mit KHK in wesentlich geringerem Umfang. 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 Dosisbereiches und der bisher gewonnenen klinischen Erfahrungen keine Dosisanpassungen notwendig.

Bei bestimmten Patienten, z. B. Leber- und Nierenkranken oder Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz oder bei einer Begleitbehandlung mit anderen vasoaktiven Arzneimitteln, 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 war, 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, 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**

- Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B) (Ph.Eur.)
- Lactose-Monohydrat
- Macrogol 6000
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Hinweis für Diabetiker

1 Retardtablette enthält 0,01 BE.

**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**

Die Retardtabletten sind in PVC/PVDC/Aluminium-Bliester verpackt, die in eine Faltschachtel eingeschoben sind. Packungen mit 30, 60 und 100 Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Hexal AG  
 Industriestraße 25  
 83607 Holzkirchen  
 Telefon: (08024) 908-0  
 Telefax: (08024) 908-1290  
 E-Mail: medwiss@hexal.com

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

7962.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
 16. Juni 1986

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
 13. November 2001

**10. STAND DER INFORMATION**

April 2017

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

## Zusätzliche Angaben der Hexal AG zur Bioverfügbarkeit von MolsiHEXAL® 8 mg retard

Eine im Jahr 1993 durchgeführte vergleichende Bioverfügbarkeitsuntersuchung (offen, cross-over, randomisiert) an 24 gesunden männlichen Probanden (19-37 Jahre) ergab nach Mehrfachgabe im Vergleich zum Referenzpräparat:

### Molsidomin

	Testpräparat	Referenzpräparat
$C_{\text{maxss}}$ [ng/ml] maximale Plasmakonzentration	16,69 ± 8,83	17,44 ± 8,47
$t_{\text{max}}$ [h] Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration	1,40 ± 0,61	1,52 ± 1,15
$AUC_{\text{ss}}$ [ng/m <sup>3</sup> h] Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	124,98 ± 71,00	130,05 ± 76,16
PTF [%] Peak-Trough-Fluktuation	307,25 ± 67,18	315,06 ± 83,68

Angabe der Werte als arithmetische Mittelwerte und Streubreite (Standardabweichung)

Die Bestimmung der Plasmaspiegel über 24 Stunden erfolgte am 5. Tag im steady-state, nachdem 4 Tage 1 mal täglich mit Molsidomin 8 mg aufgesättigt wurde.

Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Molsidomin im steady-state im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:

