

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Corvaton 2 mg Tabletten
Corvaton forte 4 mg Tabletten
Corvaton retard 8 mg Tabletten
Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Corvaton 2 mg Tabletten
1 Tablette enthält 2 mg Molsidomin.

Corvaton forte 4 mg Tabletten
1 Tablette enthält 4 mg Molsidomin.

Corvaton retard 8 mg Tabletten
1 Retardtablette enthält 8 mg Molsidomin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Enthält Lactose (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Corvaton 2 mg Tabletten/forte 4 mg Tabletten
Tablette.
Weiße, längliche Tabletten mit Bruchkerbe.

Corvaton retard 8 mg Tabletten
Retardtablette.
Weiße, längliche Retardtabletten mit Bruchkerbe.

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

Corvaton 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.

Es gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Corvaton 2 mg Tabletten
In der Regel wird 2-mal täglich 1 Tablette (entsprechend 4 mg Molsidomin/Tag) eingenommen. In manchen Fällen ist eine Dosis von 2-mal täglich ½ Tablette (entsprechend 2 mg Molsidomin/Tag) ausreichend.

Bei unzureichender Wirksamkeit kann die Dosis auf 3-mal täglich 1 bis 2 Tabletten (entsprechend 6 bis 12 mg Molsidomin/Tag) bis maximal 4-mal täglich 2 Tabletten (entsprechend 16 mg Molsidomin/Tag) erhöht werden.

Für höhere Dosierungen stehen Arzneimittel mit geeigneter Stärke zur Verfügung.

Corvaton forte 4 mg Tabletten
In der Regel wird als Anfangsdosis 2-mal täglich ½ Tablette (entsprechend 4 mg Molsidomin/Tag) eingenommen.

Bei unzureichender Wirksamkeit kann die Dosis auf 3-mal täglich ½ bis 1 Tablette

(entsprechend 6 bis 12 mg Molsidomin/Tag) bis maximal 4-mal täglich 1 Tablette (entsprechend 16 mg Molsidomin/Tag) erhöht werden.

Für niedrigere Dosierungen (z. B. 2-mal 1 mg/Tag) stehen Arzneimittel mit niedrigerer Stärke zur Verfügung.

Corvaton retard 8 mg Tabletten
In der Regel beträgt die Tagesdosis 1- bis 2-mal 1 Retardtablette (entsprechend 8 bis 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 2-mal täglich ½ Retardtablette (entsprechend 8 mg Molsidomin/Tag) genügen.

Besondere Patientengruppen

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 Tabletten sind in regelmäßigen Abständen unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen.

Die Retardtabletten sind morgens bzw. morgens und abends unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen.

Die Tabletten/Retardtabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Hinweis

Bei Corvaton retard 8 mg Tabletten handelt es sich um eine erodierbare Matrixtablette hydrophiler-lipophiler Konzeption. Die Matrixstruktur der Retardtablette kann daher unter Umständen in den Fäzes gefunden werden. Der Wirkstoff Molsidomin ist jedoch auch in solchen Fällen vollständig aus der Retardtablette herausgelöst.

Corvaton 2 mg i. v.

Corvaton 2 mg i. v. ist zur intravenösen Injektion bzw. Infusion bestimmt.

Die Corvaton 2 mg i. v. Injektions- und Infusionslösung ist lichtempfindlich und daher vor direktem Licht, insbesondere Sonnenlicht, zu schützen. Die Ampullen dürfen erst unmittelbar vor der Anwendung der Verpackung entnommen werden. Die Herstellung der molsidominhaltigen Infusionslösungen muss rasch und unter möglichst geringer Lichteinwirkung unmittelbar vor Infusionsbeginn erfolgen. Die Infusion muss mittels lichtundurchlässiger Perfusionspritze und eines lichtundurchlässigen Schlauchsystems erfolgen, um erhebliche Wirkstoffverluste zu vermeiden.

Unter diesen Anwendungsbedingungen ist Corvaton 2 mg i. v. Injektions- und Infusionslösung in folgenden Basis-Infusionslösungen physikalisch und chemisch haltbar: isotonische Kochsalzlösung, Dextran-60-Lösung 6 %, Glucoselösung 10 %.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung von Corvaton richtet sich nach Art, Schwere und Verlauf

der Erkrankung. Eine Toleranzentwicklung tritt nicht auf.

4.3 Gegenanzeigen

Corvaton 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.

Corvaton 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 Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Corvaton 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 Corvaton nur nach Kreislaufstabilisierung, unter strengster ärztlicher Überwachung und kontinuierlicher Kontrolle der Kreislaufverhältnisse angewendet werden.

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

Corvaton Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Corvaton 2 mg Tabletten, Corvaton forte 4 mg Tabletten und Corvaton retard 8 mg Tabletten nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen dieser Arzneimittel 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 Corvaton, 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 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

In der Schwangerschaft sollte Corvaton nicht angewendet 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 Corvaton nicht gestillt werden.

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

Diese Arzneimittel können auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, 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, < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000, < 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 Corvaton, die im weiteren Verlauf der Therapie meist abklingen.

Eventuell können Kopfschmerzen durch individuelle Anpassung der Dosis vermindert oder beseitigt werden.

Selten: Schwindel.

Herzkrankungen

Gelegentlich: reflektorische Tachykardie.

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: orthostatische Dysregulation.

Häufig: Hypotonie.

Unter der Behandlung mit Corvaton kann es zu Blutdruckabfall, selten bis hin zu Kollaps und Schock, kommen. Dann kann eine Dosisreduktion oder das Absetzen des Arzneimittels erforderlich werden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Selten: Übelkeit.

Daten aus Post-Marketing-Beobachtungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während des Post-Marketing-Gebrauchs von Corvaton 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 Corvaton, in hohen Dosen Krebs hervorgerufen (siehe Abschnitt 5.3). 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 Herzkrankungen 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 placebokontrollierten Studie an Patienten mit akutem Myokardinfarkt zeigten sich bez. Sterblichkeit oder Auftreten schwerer Herz-Kreislauf-Ereignisse für Molsidomin im Vergleich zu Placebo keine Unterschiede. Daten bez. 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 bis 2 Stunden. Wegen des First-Pass-Metabolismus, aus dem der aktive Metabolit SIN-1 und schließlich das wirksame Endprodukt NO hervorgehen, werden nur 44 bis 59 % der oralen Dosis von Molsidomin im Blut wiedergefunden. Die Halbwertszeit ($t_{1/2}$) für SIN-1 liegt bei 1 bis 2 Stunden. Über 90 % der verabreichten Dosis werden renal ausgeschieden. Die Eiweißbindung der Muttersubstanz ist sehr gering (3 bis 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, sodass 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

Corvaton 2 mg Tabletten/forte 4 mg Tabletten

Lactose-Monohydrat, Crospovidon, Macrogol 6.000, Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

Corvaton retard 8 mg Tabletten

Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Macrogol 6.000, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), hydriertes Rizinusöl.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Corvaton 2 mg Tabletten
3 Jahre.

Corvaton forte 4 mg Tabletten
2 Jahre.

Corvaton retard 8 mg Tabletten
18 Monate.

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

Corvaton 2 mg Tabletten
Blisterpackung
Packungen mit 30, 50 und 100 Tabletten.

Corvaton forte 4 mg Tabletten
Blisterpackung
Packungen mit 30, 50 und 100 Tabletten.

Corvaton retard 8 mg Tabletten
Retardtabletten
Blisterpackung
Packungen mit 30, 50 und 100 Retardtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Corvaton 2 mg Tabletten: 6429.02.01
Corvaton forte 4 mg Tabletten: 6429.01.01
Corvaton retard 8 mg Tabletten: 6429.00.02

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

23. Mai 1986

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. September 2002

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.