

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ismo® 20, Tabletten:
 Jede Tablette enthält 20 mg Isosorbidmononitrat.

Ismo® retard, Retardtabletten:
 Jede Retardtablette enthält 40 mg Isosorbidmononitrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Ismo® 20: Weiße, runde Tablette mit dem Aufdruck „BM 3B“ und einer Bruchkerbe auf jeder Seite
 Ismo® retard: Weiße, runde Retardtablette

4. KLINISCHE ANWENDUNG

4.1 Anwendungsgebiete

- Bei Erwachsenen zur Prophylaxe und Langzeitbehandlung der Angina pectoris

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Für Ismo® 20, Tabletten:

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).

Für Ismo® retard, Retardtabletten

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 2-mal 1 Retardtablette (entsprechend 80 mg Isosorbidmononitrat) die 2. Arzneimittelgabe nicht später als 6 Stunden nach der 1. Arzneimittelgabe eingenommen werden.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten vor.

Art 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 erfol-

gen, da ein Rebound-Phänomen nicht auszuschließen ist.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Nitratverbindungen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Akutes Kreislaufversagen (Schock, Kreislaufkollaps)
- Kardiogener Schock, sofern nicht durch intraaortale Gegenpulsation oder positiv inotrope Pharmaka ein ausreichend hoher linksventrikulärer, enddiastolischer Druck gewährleistet ist
- Ausgeprägte Hypotonie (systolischer Blutdruck unter 90 mmHg)
- Schwere Anämie
- Schwere Hypovolämie
- Gleichzeitige 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

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).

Isosorbidmononitrat 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 Isosorbidmononitrat 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 darauffolgenden 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, völligem 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 Isosorbidmononitrat verstärken.

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Isosorbidmononitrat bei Schwangeren vor. Daher sollte in der Schwangerschaft aus Gründen besonderer Vorsicht Isosorbidmononitrat nur auf ausdrückliche Anordnung des Arztes eingenommen werden. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Isosorbidmononitrat und seine Metabolite in die Muttermilch übergehen.

Daher sollte in der Stillzeit aus Gründen besonderer Vorsicht Isosorbidmononitrat nur auf ausdrückliche Anordnung des Arztes eingenommen werden. Bei einer Einnahme von Isosorbidmononitrat in der Stillzeit ist beim Säugling auf mögliche Arzneimittelwirkungen zu achten.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Wirkung von Isosorbidmononitrat auf die Fertilität beim Menschen vor.

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, < 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)

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).

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 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.

Erhöhung der Dosis und/oder Veränderung des Einnahmeintervalls kann zu Wirkungsabschwächung oder Wirkungsverlust führen.

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

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 Isosorbidmononitrat (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. Methylenblau:
bis zu 50 ml einer 1%igen Methylenblaulösung i. v.
3. Toluidinblau:
initial 2–4 mg/kg Körpergewicht streng intravenös; falls erforderlich mehrfache Wiederholung in einständigem Abstand mit 2 mg/kg/Körpergewicht möglich.
4. Sauerstoffbehandlung, Hämodialyse, Blutaustausch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Vasodilatator; Organische Nitrate, ATC-Code: C01DA14

Wirkmechanismus

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 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 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):

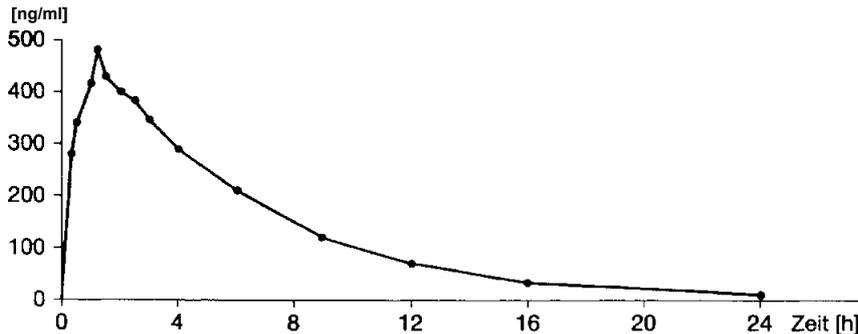
Siehe Tabelle und Abbildungen auf Seite 3

Toleranz

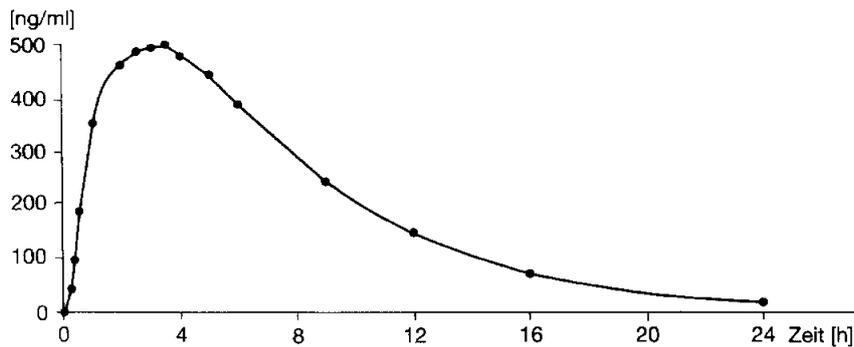
Trotz gleichbleibender Dosierung bei konstanten Nitratspiegeln wurde ein Nachlassen der Wirksamkeit beobachtet. Eine bestehende Toleranz klingt nach Absetzen der Therapie innerhalb von 24 Stunden ab.

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 Plasmakonzentration (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



Bei entsprechend intermittierender Verabreichung wurde keine Toleranzentwicklung beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Toxizität bei wiederholter Gabe

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.

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

b) Genotoxizität und kanzerogenes Potential

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

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

c) Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

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-Monohydrat (Ph. Eur.)
Lactose
Macrogol 35.000
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Montanglycolwachs
Povidon K 25
Basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph. Eur.) (Eudragit 12,5)
Saccharose
hochdisperses Siliciumdioxid
Talkum
Weißer Ton
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ismo 20, Tabletten:
5 Jahre

Ismo retard, Retardtabletten:
3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminiumblister

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

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

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150–151
14199 Berlin
Tel +49 30 338427-0
E-Mail info.germany@esteve.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

04.2023

11. VERKAUSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt