

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

IS 5 mono-ratiopharm® 20 mg Tabletten
IS 5 mono-ratiopharm® 40 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

IS 5 mono-ratiopharm® 20 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 20 mg Isosorbidmononitrat.

IS 5 mono-ratiopharm® 40 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 40 mg Isosorbidmononitrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Prophylaxe und Langzeitbehandlung der Angina pectoris

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

IS 5 mono-ratiopharm® 20 mg Tabletten
Soweit nicht anders verordnet:

Es wird 2-mal 1 Tablette IS 5 mono-ratiopharm® 20 mg Tabletten (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.

IS 5 mono-ratiopharm® 40 mg Tabletten
Soweit nicht anders verordnet:

Es wird 1-mal 1 Tablette IS 5 mono-ratiopharm® 40 mg Tabletten (entsprechend 40 mg Isosorbidmononitrat) oder 2-mal ½ Tablette IS 5 mono-ratiopharm® 40 mg Tabletten (entsprechend 2-mal 20 mg Isosorbidmononitrat) pro Tag eingenommen. In Ausnahmefällen kann die Dosis auf 2-mal 1 Tablette IS 5 mono-ratiopharm® 40 mg Tabletten (entsprechend 80 mg Isosorbidmononitrat) täglich erhöht werden.

Um die volle Wirkung des Arzneimittels zu erhalten, soll bei einer täglichen Dosierung von 2-mal 1 Tablette IS 5 mono-ratiopharm® 40 mg Tabletten (entsprechend 80 mg Isosorbidmononitrat) die 2. Tablette nicht später als 8 Stunden nach der 1. Tablette eingenommen werden.

Art der Anwendung

Die Tabletten 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.

4.3 Gegenanzeigen

Isosorbidmononitrat darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Isosorbidmononitrat, anderen Nitratverbindungen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten 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
- hereditärer Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption
- gleichzeitiger Einnahme von Phosphodiesterase-5-Hemmern, z. B. Sildenafil, Vardenafil oder 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 Perikardtampnade
- 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 Mitralstenose
- Neigung zu orthostatischen Kreislaufregulationsstörungen
- Erkrankungen, die mit einem erhöhten intrakraniellen Druck einhergehen (bisher wurde nur bei hoch dosierter i.v.-Gabe von Glyceroltrinitrat eine weitere Drucksteigerung beobachtet)

Diese Arzneimittel sind nicht geeignet zur Behandlung des akuten Angina-pectoris-Anfalls.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten IS 5 mono-ratiopharm® 20/40 mg Tabletten nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen dieses Arzneimittels müssen beachtet werden:

Die gleichzeitige Anwendung von anderen Vasodilatoren, Antihypertensiva, ACE-Hemmern, Beta-Rezeptorenblockern, Kalzium-Antagonisten, Diuretika, Sapropterin, Neuroleptika oder trizyklischen Antidepressiva und Alkohol kann die blutdrucksenkende Wirkung dieser Arzneimittel verstärken.

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

Diese Arzneimittel können bei gleichzeitiger Anwendung von Dihydroergotamin zum Anstieg des DHE-Spiegels führen und damit dessen blutdrucksteigernde Wirkung verstärken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

In der Schwangerschaft sollten aus Gründen besonderer Vorsicht diese Arzneimittel nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden, da über die Anwendung bei Schwangeren keine ausreichenden Hinweise vorliegen. Tierexperimentelle Untersuchungen haben keinen Hinweis auf Fruchtschädigungen ergeben (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

In der Stillzeit sollten aus Gründen besonderer Vorsicht diese Arzneimittel nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden, da über die Anwendung bei Stillenden keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen und nicht bekannt ist, ob diese Arzneimittel in die Muttermilch übergehen. Bei einer Einnahme dieser Arzneimittel in der Stillzeit ist beim Säugling auf mögliche Arzneimittelwirkungen zu achten.

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 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 der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

<i>sehr häufig</i>	≥ 1/10
<i>häufig</i>	≥ 1/100 bis < 1/10
<i>gelegentlich</i>	≥ 1/1.000 bis < 1/100
<i>selten</i>	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
<i>sehr selten</i>	< 1/10.000
<i>nicht bekannt</i>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig können bei Behandlungsbeginn Kopfschmerzen („Nitratkopfschmerzen“) auftreten, die erfahrungsgemäß meistens nach einigen Tagen bei weiterer Einnahme abklingen.

Herzkrankungen

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. Gelegentlich wurde beobachtet:

- starker Blutdruckabfall mit Verstärkung der Angina-pectoris-Symptomatik
- Kollapszustände, auch mit bradykarden Herzrhythmusstörungen und Synkopen.

Über schwerwiegende Hypotonie, einschließlich Übelkeit, Erbrechen, Ruhelosigkeit, Blässe, und starkem Schwitzen wurde bei der Behandlung mit organischen Nitraten berichtet.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Gelegentlich wurden Übelkeit und Erbrechen beobachtet.

Sehr selten: Sodbrennen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich wurden flüchtige Hautrötungen (Flush) und allergische Hautreaktionen beobachtet.

Sehr selten kann eine exfoliative Dermatitis auftreten.

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 dieser Arzneimittel 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.

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 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 cerebralen 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 ggf. 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 1-stündigem Abstand mit 2 mg/kg/Körpergewicht möglich.
4. Sauerstoffbehandlung, Hämodialyse, Blutaustausch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Vasodilatator
ATC-Code: C01DA14

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 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 Dün- und Dickdarmes einschließlich der Sphinkteren.

Auf molekularer Ebene wirken die Nitrats 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.

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 entsprechender 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 oraler Gabe von 191 mg/kg Isosorbidmononitrat 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.

b) Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Langzeituntersuchungen an der Ratte ergaben keinen Hinweis auf ein tumorerzeugendes Potenzial 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**

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Copovidon, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20 Tabletten
50 Tabletten
100 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

IS 5 mono-ratiopharm® 20 mg Tabletten
6063.00.00

IS 5 mono-ratiopharm® 40 mg Tabletten
6063.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:
3. Januar 1986

Datum der Verlängerung der Zulassungen:
8. Dezember 2003

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

**Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH
zur Bioverfügbarkeit von IS 5 mono-ratiopharm® Tabletten**

● **IS 5 mono-ratiopharm® 20 mg Tabletten**

Für **IS 5 mono-ratiopharm® 20 mg Tabletten** wurde keine Bioäquivalenzstudie durchgeführt.

Nachfolgend wird die Bioverfügbarkeitsuntersuchung von **IS 5 mono-ratiopharm® 40 mg Tabletten** dokumentiert. Es darf hier gemäß CPMP-Guideline „Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz“ auf Dosislinearität geschlossen werden, da sich die Arzneimittel nur in der Masse der wirksamen Bestandteile unterscheiden und folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- lineare Pharmakokinetik
- gleiche qualitative Zusammensetzung
- gleiches Verhältnis zwischen wirksamen Bestandteilen und Hilfsstoffen
- gleicher Hersteller beider Arzneimittel
- Vorliegen einer Studie zur Bioverfügbarkeit für das ursprüngliche Arzneimittel
- gleiche In-vitro-Freisetzung unter geeigneten analogen Prüfbedingungen

● **IS 5 mono-ratiopharm® 40 mg Tabletten**

Für **IS 5 mono-ratiopharm® 40 mg Tabletten** wurde im Jahr 1990 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 16 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von Isosorbidmononitrat nach Einmalgabe von 1 Tablette **IS 5 mono-ratiopharm® 40 mg Tabletten** bzw. 1 Tablette Referenzpräparat:

	IS 5 mono-ratiopharm® 40 mg Tabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} [ng/ml]	925,34 ± 290,52	1057,64 ± 292,96
t_{max} [h]	0,56 ± 0,34	0,48 ± 0,44
AUC [h × ng/ml]	5233,93 ± 1050,77	5439,27 ± 933,42

- C_{max} maximale Plasmakonzentration
- t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
- AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
- MW Mittelwert
- SD Standardabweichung

Siehe Abbildung.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **IS 5 mono-ratiopharm® 40 mg Tabletten** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 96,2 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

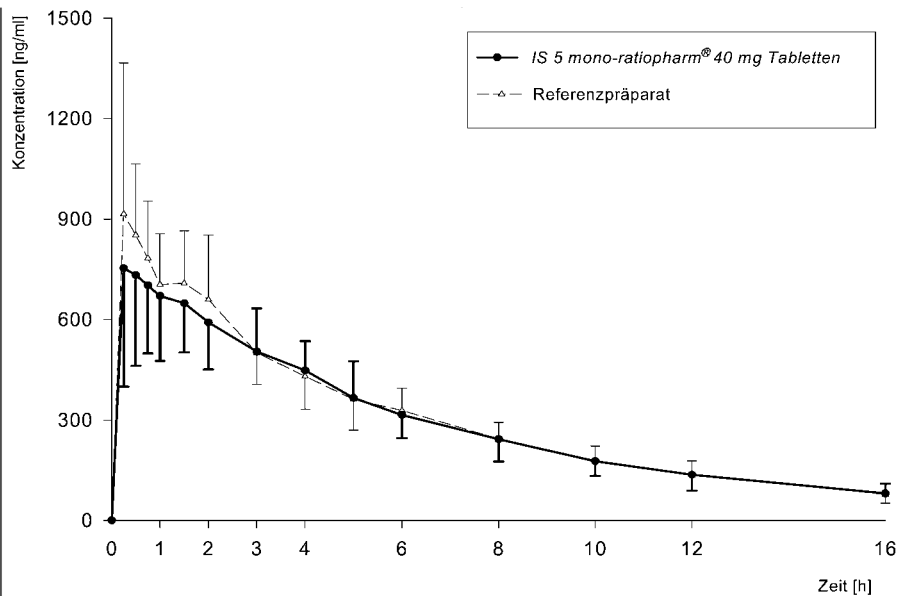


Abb.: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Isosorbidmononitrat nach Einmalgabe von 1 Tablette **IS 5 mono-ratiopharm® 40 mg Tabletten** bzw. 1 Tablette Referenzpräparat.