

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

ISDN-ratiopharm® 5 mg Tabletten

ISDN-ratiopharm® 20 mg Retardkapseln

ISDN-ratiopharm® 40 mg Retardkapseln

ISDN-ratiopharm® 60 mg Retardkapseln

ISDN-ratiopharm® 80 mg Retardkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

ISDN-ratiopharm® 5 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 5 mg Isosorbiddinitrat.

ISDN-ratiopharm® 20 mg Retardkapseln

Jede Retardkapsel enthält 20 mg Isosorbiddinitrat.

ISDN-ratiopharm® 40 mg Retardkapseln

Jede Retardkapsel enthält 40 mg Isosorbiddinitrat.

ISDN-ratiopharm® 60 mg Retardkapseln

Jede Retardkapsel enthält 60 mg Isosorbiddinitrat.

ISDN-ratiopharm® 80 mg Retardkapseln

Jede Retardkapsel enthält 80 mg Isosorbiddinitrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

ISDN-ratiopharm® 5 mg Tabletten

Tablette

Weiß, runde beidseits gewölbte Tablette mit einer Bruchkerbe auf einer Seite und der Prägung „D5“ auf derselben Seite.

ISDN-ratiopharm® 20 mg Retardkapseln

Retardkapsel

Kapseloberteil: gelb, undurchsichtig, mit dem Aufdruck „ISD 20“; Kapselunterteil: gelb, undurchsichtig mit dem Aufdruck „ISD 20“.

ISDN-ratiopharm® 40 mg Retardkapseln

Retardkapsel

Kapseloberteil: orange, undurchsichtig, mit dem Aufdruck „ISD 40“, Kapselunterteil: orange, undurchsichtig, mit dem Aufdruck „ISD 40“.

ISDN-ratiopharm® 60 mg Retardkapseln

Retardkapsel

Kapseloberteil: caramel-farben, undurchsichtig, mit dem Aufdruck „ISD 60“; Kapselunterteil: farblos, durchsichtig, mit dem Aufdruck „ISD 60“.

ISDN-ratiopharm® 80 mg Retardkapseln

Retardkapsel

Kapseloberteil: rotbraun, undurchsichtig, mit dem Aufdruck „ISD 80“; Kapselunterteil: farblos, durchsichtig, mit dem Aufdruck „ISD 80“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ISDN-ratiopharm® 5 mg Tabletten

Behandlung des akuten Angina-pectoris-Anfalls.

ISDN-ratiopharm® 20/40/60/80 mg Retardkapseln

Prophylaxe und Langzeitbehandlung der Angina pectoris.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

ISDN-ratiopharm® 5 mg Tabletten

Die Dosierung erfolgt individuell nach Bedarf.

Hinweis:

Trotz gleichbleibender Dosierung und bei konstanten Nitratspiegeln wurde ein Nachlassen der Wirksamkeit beobachtet.

ISDN-ratiopharm® 20 mg Retardkapseln

Soweit nicht anders verordnet:

Es werden 2-mal 1 Retardkapsel *ISDN-ratiopharm® 20 mg Retardkapseln* (entsprechend 40 mg Isosorbiddinitrat) pro Tag eingenommen.

Bei höherem Nitratbedarf kann die Dosis auf 3-mal 1 Retardkapsel *ISDN-ratiopharm® 20 mg Retardkapseln* (entsprechend 60 mg Isosorbiddinitrat) täglich erhöht werden.

ISDN-ratiopharm® 40 mg Retardkapseln

Soweit nicht anders verordnet:

Es wird 1-mal 1 Retardkapsel *ISDN-ratiopharm® 40 mg Retardkapseln* (entsprechend 40 mg Isosorbiddinitrat) pro Tag eingenommen.

Bei höherem Nitratbedarf kann die Dosis auf 2-mal 1 Retardkapsel *ISDN-ratiopharm® 40 mg Retardkapseln* (entsprechend 80 mg Isosorbiddinitrat) täglich erhöht werden.

Um die volle Wirkung des Arzneimittels zu erhalten, soll bei einer täglichen Dosierung von 2-mal 1 Retardkapsel die 2. Arzneimittelgabe nicht später als 6 Stunden nach der 1. Arzneimittelgabe erfolgen.

ISDN-ratiopharm® 60 mg Retardkapseln

Soweit nicht anders verordnet:

Es wird 1-mal 1 Retardkapsel *ISDN-ratiopharm® 60 mg Retardkapseln* (entsprechend 60 mg Isosorbiddinitrat) pro Tag eingenommen.

Bei höherem Nitratbedarf kann die Dosis auf 2-mal 1 Retardkapsel *ISDN-ratiopharm® 60 mg Retardkapseln* (entsprechend 120 mg Isosorbiddinitrat) täglich erhöht werden.

Um die volle Wirkung des Arzneimittels zu erhalten, soll bei einer täglichen Dosierung von 2-mal 1 Retardkapsel die 2. Arzneimittelgabe nicht später als 6 Stunden nach der 1. Arzneimittelgabe erfolgen.

ISDN-ratiopharm® 80 mg Retardkapseln

Soweit nicht anders verordnet:

Es wird 1-mal 1 Retardkapsel *ISDN-ratiopharm® 80 mg Retardkapseln* (entsprechend 80 mg Isosorbiddinitrat) pro Tag eingenommen.

Art der Anwendung

ISDN-ratiopharm® 5 mg Tabletten

Sublinguale Verabreichung:

Im Anfall oder vor Belastung die Tablette unter der Zunge oder in der Wangentasche zergehen lassen oder die Tablette zerkauen und ohne hinunterzuschlucken im Mund belassen.

ISDN-ratiopharm® 20/40/60/80 mg Retardkapseln

Die Retardkapseln 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.

Dauer der Anwendung

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

4.3 Gegenanzeigen

Isosorbiddinitrat darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere 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

Während der Behandlung mit ISDN-ratiopharm® dürfen keine Phosphodiesterase-5-Hemmer, z. B. Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil, eingenommen werden, weil es in diesem Fall zu einem erheblichen blutdrucksenkenden Effekt kommen kann.

ISDN-ratiopharm® 5 mg Tabletten

ISDN-ratiopharm® 5 mg Tabletten darf auch dann nicht angewendet werden, wenn Patienten, die Phosphodiesterase-5-Hemmer, z. B. Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil, eingenommen haben, akute pektanginöse Beschwerden entwickeln.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Isosorbiddinitrat 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 Mitralstenose
- Neigung zu orthostatischen Kreislaufregulationsstörungen
- Erkrankungen, die mit einem erhöhten Schädelinnendruck (intrakraniellen Druck) einhergehen (bisher wurde nur bei hochdosierter i.v.-Gabe von Glyceroltrinitrat eine weitere Drucksteigerung beobachtet)

ISDN-ratiopharm® 20/40/60/80 mg Retardkapseln

ISDN-ratiopharm® 20/40/60/80 mg Retardkapseln ist nicht geeignet zur Behandlung des akuten Angina-pectoris-Anfalls.

Sonstige Bestandteile

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium

ISDN-ratiopharm® 20/40/60/80 mg Retardkapseln

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Retardkapsel, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

ISDN-ratiopharm® 5 mg Tabletten

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen dieser Arzneimittel 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 von *ISDN-ratiopharm®* verstärken.

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

ISDN-ratiopharm® 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

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

Stillzeit

In der Stillzeit sollte aus Gründen besonderer Vorsicht *ISDN-ratiopharm*® nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden, da über die Anwendung bei Stillenden keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen und nicht bekannt ist, ob Isosorbiddinitrat in die Muttermilch übergeht. Bei einer Einnahme von *ISDN-ratiopharm*® 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:

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

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

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:

- Übelkeit, Erbrechen, flüchtige Hautrötungen (Flush) und allergische Hautreaktionen
- starker Blutdruckabfall mit Verstärkung der Angina-pectoris-Symptomatik
- Kollapszustände, auch mit bradykarden Herzrhythmusstörungen und Synkopen

Sehr selten kann eine exfoliative Dermatitis/Stevens-Johnson-Syndrom oder ein Angioödem auftreten. Sehr selten wurde das Auftreten von Sodbrennen beobachtet.

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

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 *ISDN-ratiopharm*® 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 Einnahme-Intervalls 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 ISDN-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 einstündigem Abstand mit 2 mg/kg/Körpergewicht möglich.
4. Sauerstoffbehandlung, Hämodialyse, Blutaustausch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Vasodilatator, Organisches Nitrat, ATC-Code: C01 DA 08

Wirkungsweise

Isosorbiddinitrat 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.

Isosorbiddinitrat bewirkt eine Relaxation der Bronchialmuskulatur, der ableitenden Harnwege, der Muskulatur der Gallenblase, des Gallenganges sowie des Ösophagus, des Dün- 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

ISDN wird über die Mundschleimhaut rasch (Wirkungseintritt 1-2[-5] min, Plasmaspiegelmaximum 6-10[-15] min), vom Magen-Darm-Trakt jedoch langsamer absorbiert (Wirkungseintritt 15-30 min, Plasmaspiegelmaximum 15 min bis 1-2 h).

ISDN unterliegt einem „First-pass-Effekt“, der bei oraler Applikation stärker ausgeprägt ist als bei sublingualer Gabe. In der Leber, aber auch in vielen anderen Geweben, z. B. in den Erythrozyten, erfolgt stufenweise eine reduktive Denitrierung mittels Glutathion-S-transferase. Es entstehen als ebenfalls pharmakologisch aktive Metaboliten: zu ca. 60 % das Isosorbid-5-Nitrat (IS-5-N) und zu 20-25 % das Isosorbid-2-Nitrat (IS-2-N), der Rest wird vermutlich simultan zum Isosorbid denitriert. Die Isosorbidmononitrate werden wesentlich langsamer abgebaut (HWZ für IS-5-N: 4-6 h, für IS-2-N: 1,5-2 h) als ISDN (HWZ: 30-60 min).

Endprodukte des ISDN-Metabolismus sind u. a. das Glucuronid von IS-5-N, Isosorbid und Sorbit, die Ausscheidung erfolgt zu 99 % renal. Bei eingeschränkter Nierenfunktion erfolgt eine unveränderte Elimination von ISDN und seinen wirksamen Metaboliten, bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen kann die Plasmakonzentration von ISDN erhöht und die des Metaboliten IS-5-N erniedrigt sein.

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 entsprechend intermittierender Verabreichung wurde keine Toleranzentwicklung beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

Untersuchungen zur akuten Toxizität haben keine besondere Empfindlichkeit ergeben (siehe Abschnitt 4.9).

b) Chronische Toxizität

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Ratten und Hunden traten bei extrem hohen Dosierungen (Ratte 480 mg/kg Körpergewicht pro Tag, Hund 90 mg/kg Körpergewicht pro Tag) toxische Effekte im Sinne von ZNS-Symptomen und Lebervergrößerungen auf. Die Lebervergrößerung kann auf den pharmakodynamischen Effekt von Isosorbiddinitrat zurückgeführt werden.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Eine Langzeituntersuchung an der Ratte ergab keinen Hinweis auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Isosorbiddinitrat.

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

d) Reproduktionstoxizität

Aus Untersuchungen am Tier ergaben sich keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung von Isosorbiddinitrat.

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 Isosorbiddinitrat zu beobachten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

ISDN-ratiopharm® 5 mg Tabletten

Lactose-Monohydrat, Mannitol (Ph.Eur.), Maisstärke, Mikrokristalline Cellulose, Copovidon, Talkum, Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Natriumcyclamat.

ISDN-ratiopharm® 20 mg Retardkapseln

Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Mikrokristalline Cellulose, Carmellose-Natrium, Hypromellose, Siliciumdioxid, Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ A), Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B), Triethylcitrat, Gelatine, Gereinigtes Wasser, Titandioxid, Eisen (III)-hydroxid-oxid x H₂O.

ISDN-ratiopharm® 40 mg Retardkapseln

Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Mikrokristalline Cellulose, Carmellose-Natrium, Hypromellose, Siliciumdioxid, Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ A), Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B), Triethylcitrat, Gelatine, Gereinigtes Wasser, Titandioxid, Eisen (III)-oxid, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O.

ISDN-ratiopharm® 60 mg Retardkapseln

Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Mikrokristalline Cellulose, Carmellose-Natrium, Hypromellose, Siliciumdioxid, Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ A), Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B), Triethylcitrat, Gelatine, Gereinigtes Wasser, Titandioxid, Eisen (III)-oxid, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O.

ISDN-ratiopharm® 80 mg Retardkapseln

Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Mikrokristalline Cellulose, Carmellose-Natrium, Hypromellose, Siliciumdioxid, Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ A), Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B), Triethylcitrat, Gelatine, Gereinigtes Wasser, Titandioxid, Eisen (III)-oxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung*ISDN-ratiopharm® 20 mg Retardkapseln**ISDN-ratiopharm® 40 mg Retardkapseln*

Nicht über 30 °C lagern.

*ISDN-ratiopharm® 5 mg Tabletten**ISDN-ratiopharm® 60 mg Retardkapseln**ISDN-ratiopharm® 80 mg Retardkapseln*

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses*ISDN-ratiopharm® 5 mg Tabletten*

Packung mit 50 Tabletten

Packung mit 100 Tabletten

*ISDN-ratiopharm® 20 mg Retardkapseln**ISDN-ratiopharm® 40 mg Retardkapseln**ISDN-ratiopharm® 60 mg Retardkapseln**ISDN-ratiopharm® 80 mg Retardkapseln*

Packung mit 50 Retardkapseln

Packung mit 100 Retardkapseln

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. ZULASSUNGSNUMMER(N)*ISDN-ratiopharm® 5 mg Tabletten*

3195.00.01

ISDN-ratiopharm® 20 mg Retardkapseln
3195.00.00

ISDN-ratiopharm® 40 mg Retardkapseln
3195.01.00

ISDN-ratiopharm® 60 mg Retardkapseln
3195.02.00

ISDN-ratiopharm® 80 mg Retardkapseln
3195.03.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

ISDN-ratiopharm® 5 mg Tabletten
Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Dezember 1983
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 7. Juli 2004

ISDN-ratiopharm® 20 mg Retardkapseln
Datum der Erteilung der Zulassung: 30. Mai 1983
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. September 2003

ISDN-ratiopharm® 40 mg Retardkapseln
Datum der Erteilung der Zulassung: 30. Mai 1983
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 9. Dezember 2003

ISDN-ratiopharm® 60 mg Retardkapseln
Datum der Erteilung der Zulassung: 30. Mai 1983
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. September 2003

ISDN-ratiopharm® 80 mg Retardkapseln
Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Dezember 1983
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 7. Juli 2004

10. STAND DER INFORMATION

November 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

– ISDN-ratiopharm® 20/60/80

Für ISDN-ratiopharm® 20/60/80 wurden keine aktuellen Bioverfügbarkeitsuntersuchungen durchgeführt. Nachfolgend wird die Bioverfügbarkeitsuntersuchung einer entsprechenden Zubereitung mit einem Gehalt von 40 mg Isosorbiddinitrat (ISDN-ratiopharm® 40) 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 Bestandteil und Hilfsstoffen
- gleicher Hersteller beider Arzneimittel
- Vorliegen einer Studie zur Bioverfügbarkeit für das ursprüngliche Arzneimittel
- gleiche In-vitro-Freisetzung unter geeigneten analogen Prüfbedingungen

– ISDN-ratiopharm® 40 mg Retardkapseln

Eine im Jahr 1989 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 16 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

Tab. 1: Pharmakokinetische Parameter von Isosorbiddinitrat nach Einmalgabe von 1 Retardkapsel ISDN-ratiopharm® 40 mg Retardkapseln bzw. Referenzpräparat:

	ISDN-ratiopharm® 40 mg Retardkapseln (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C _{max} [ng/ml]	5,67 ± 1,93	5,99 ± 3,05
t _{max} [h]	2,69 ± 1,09	4,19 ± 1,05
AUC [h x ng/ml]	35,92 ± 11,76	38,98 ± 18,35

Tab. 2: Pharmakokinetische Parameter von Isosorbid-2-mononitrat nach Einmalgabe von 1 Retardkapsel ISDN-ratiopharm® 40 mg Retardkapseln bzw. Referenzpräparat:

	ISDN-ratiopharm® 40 mg Retardkapseln (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C _{max} [ng/ml]	27,33 ± 7,07	29,46 ± 10,84
t _{max} [h]	5,00 ± 1,32	6,06 ± 1,24
AUC [h x ng/ml]	263,95 ± 81,97	288,99 ± 100,12

Tab. 3: Pharmakokinetische Parameter von Isosorbid-5-mononitrat nach Einmalgabe von 1 Retardkapsel ISDN-ratiopharm® 40 mg Retardkapseln bzw. Referenzpräparat:

	<i>ISDN-ratiopharm® 40 mg Retardkapseln</i> (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{\max} [ng/ml]	148,43 ± 35,97	170,76 ± 49,54
t_{\max} [h]	6,38 ± 2,00	7,06 ± 1,34
AUC [h x ng/ml]	2070,56 ± 581,99	2356,19 ± 693,29

C_{\max} maximale Plasmakonzentration

t_{\max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

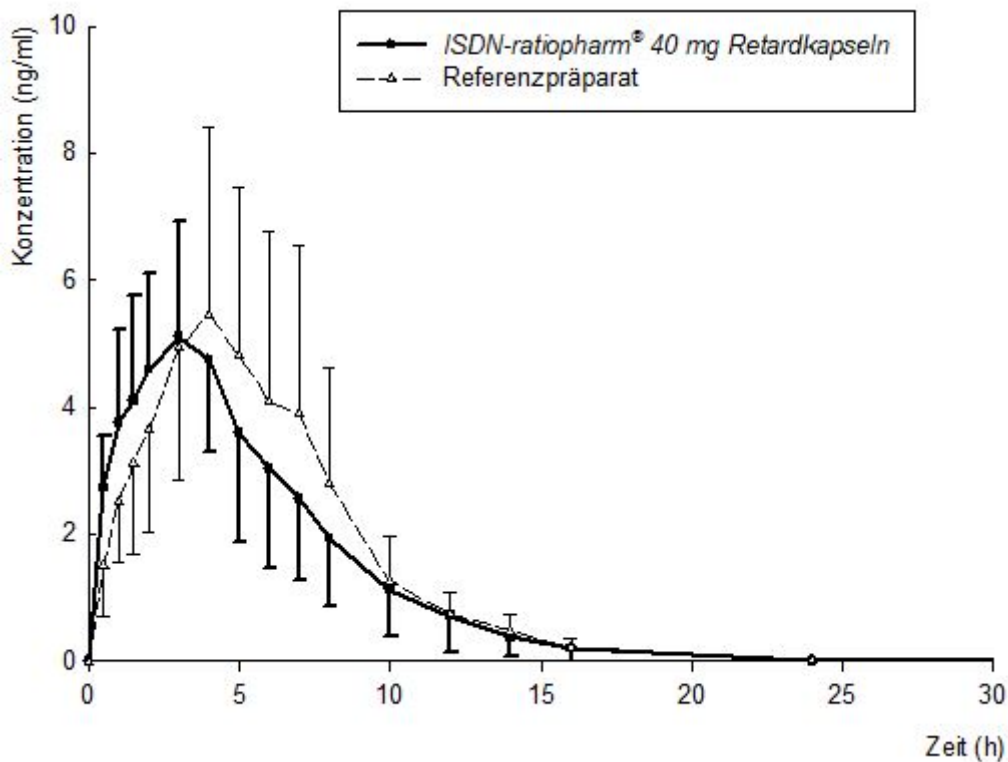


Abb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Isosorbiddinitrat nach Einmalgabe von 1 Retardkapsel ISDN-ratiopharm® 40 mg Retardkapseln bzw. Referenzpräparat.

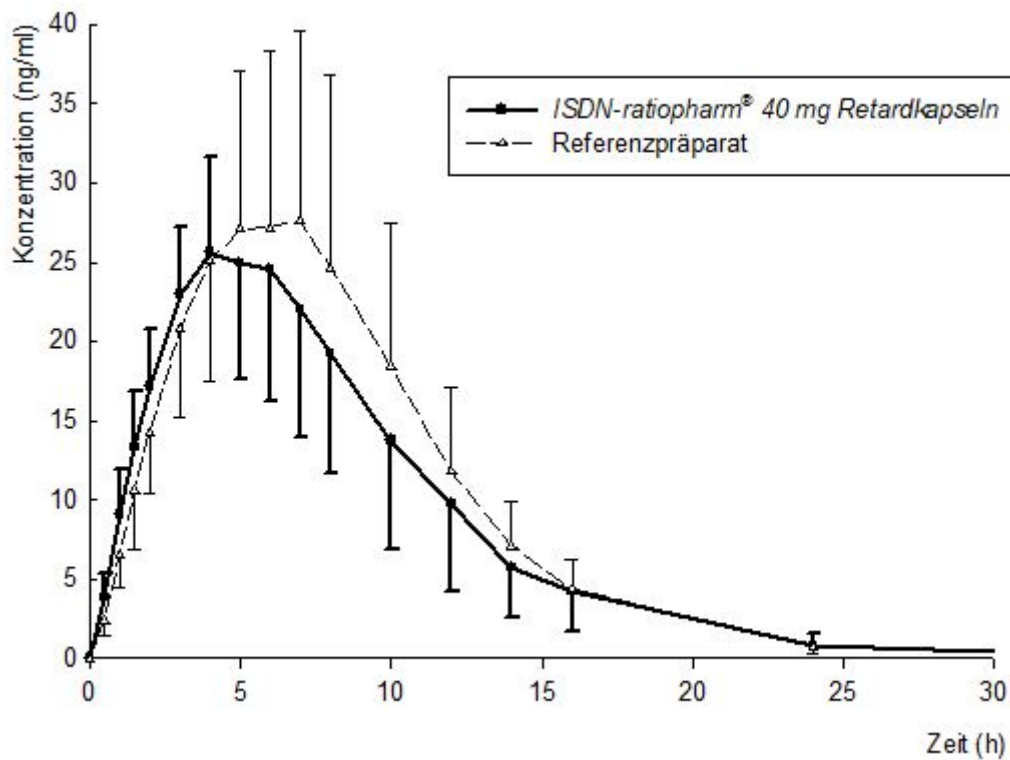


Abb. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Isosorbid-2-mononitrat nach Einmalgabe von 1 Retardkapsel ISDN-ratiopharm® 40 bzw. Referenzpräparat.

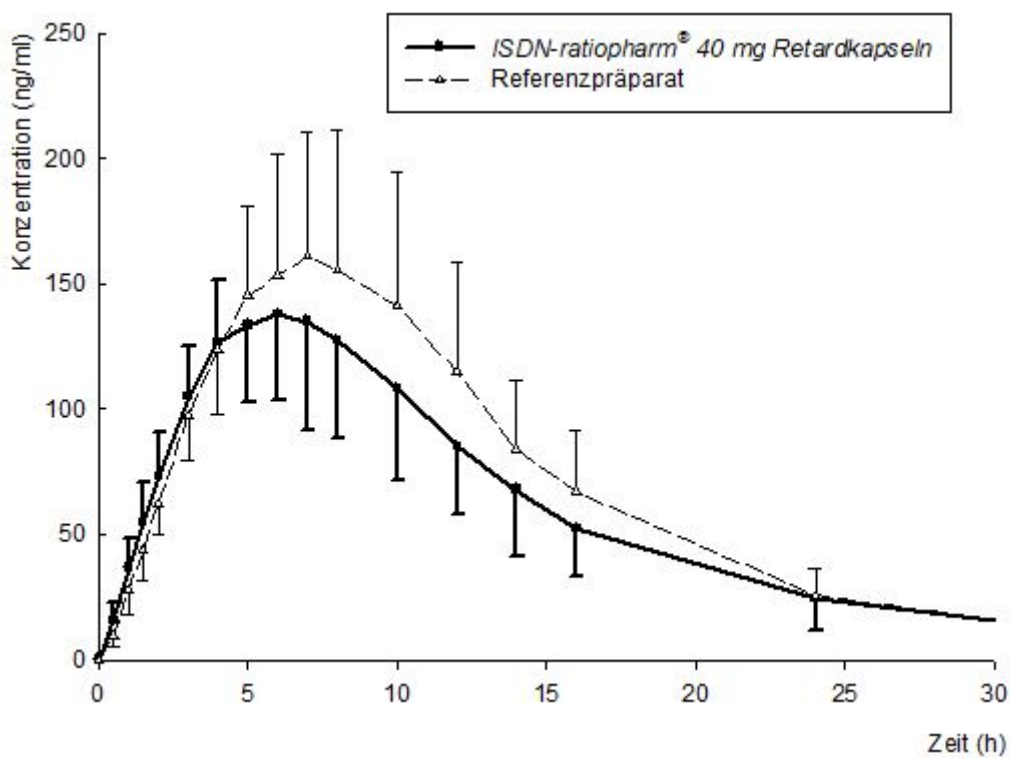


Abb. 3: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Isosorbid-5-mononitrat nach Einmalgabe von 1 Retardkapsel ISDN-ratiopharm® 40 bzw. Referenzpräparat.