

1. Bezeichnung des Arzneimittels

MinitranS® 5; 5 mg/24 h, transdermales Pflaster

MinitranS® 10; 10 mg/24 h, transdermales Pflaster

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**MinitranS 5**

1 Pflaster (Kontaktfläche 6,7 cm²) enthält 18,0 mg Glyceroltrinitrat.

Durchschnittliche Wirkstoffabgabe auf der Haut: 0,2 mg/Stunde entspricht: 5 mg/24 h

MinitranS 10

1 Pflaster (Kontaktfläche 13,3 cm²) enthält 36,0 mg Glyceroltrinitrat.

Durchschnittliche Wirkstoffabgabe auf der Haut: 0,4 mg/Stunde entspricht: 10 mg/24 h

Sonstige Bestandteile:

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Transdermales Pflaster

Jedes MinitranS 5 bzw. 10 Pflaster ist einzeln in einem versiegelten Folienbeutel verpackt. MinitranS sind transparente farblose Pflaster, mit dem Aufdruck „MinitranS 5“ bzw. „MinitranS 10“ auf der Trägerfolie. Die wirkstoffhaltige Klebeschicht ist mit einer Schutzfolie überzogen, welche kurz vor der Anwendung auf die Haut zu entfernen ist.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

MinitranS ist ein Arzneimittel zur Prophylaxe und Langzeitbehandlung der Angina pectoris.

MinitranS wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**Dosierung**

Soweit nicht anders verordnet, wird einmal täglich ein MinitranS 5/10 Pflaster auf die Haut aufgeklebt.

Die Wirkung von Nitroverbindungen schwankt interindividuell, so dass die Mindestdosis individuell ermittelt werden muss. Da die Freisetzungsrate von Glyceroltrinitrat (GTN) für das MinitranS-Pflaster pro cm² konstant ist, hängt die Dosis ausschließlich von der Kontaktfläche des Pflasters ab.

Generell wird empfohlen, die Behandlung mit einem Pflaster MinitranS 5 pro Tag zu beginnen. Falls erforderlich, abhängig von der Verträglichkeit, kann die Behandlungsdosis auf ein MinitranS 10 Pflaster pro Tag erhöht werden.

Die Anwendung kann entweder über eine kontinuierliche Periode von 24 Stunden oder mit Unterbrechungen, bei Einhalten eines Pflaster-freien Intervalls (normalerweise über Nacht) erfolgen. Eine Abschwächung der Wirkung hat bei einigen Patienten stattgefunden, welche mit Nitraten mit verzögertem Wirkungseintritt behandelt wurden. Auf Basis der aktuellen klinischen Studien wird

empfohlen, dass in solchen Fällen MinitranS einmal täglich mit einem Pflaster-freien Intervall von 8 bis 12 Stunden angewendet wird. Eine zusätzliche antianginöse Therapie mit Arzneimitteln, die keine Nitratverbindungen enthalten, sollte für das nitratfreie Intervall in Betracht gezogen werden.

Art der Anwendung

Das Pflaster sollte auf eine gesunde, unverletzte, faltenarme und wenig behaarte Hautstelle aufgeklebt werden.

Die gewählte Stelle soll frisch gereinigt und trocken sein.

Die Haut soll nicht mit Pflegemitteln behandelt sein.

Dieselbe Hautstelle sollte erst nach einigen Tagen wieder benutzt werden.

Das Pflaster lässt sich leicht auf die Haut kleben und verbleibt dort sogar während des Badens, Duschens oder bei körperlichen Anstrengungen.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von MinitranS bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht ermittelt, deshalb können keine Empfehlungen für die Anwendung gegeben werden.

Ältere Patienten

Es sind keine spezifischen Informationen über die besondere Anwendung von MinitranS bei älteren Patienten bekannt. Ferner liegen keine Hinweise auf eine notwendige Dosisanpassung vor.

Dauer der Anwendung:

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Das Pflaster soll wegen möglicher Toleranzentwicklung täglich nur ca. 12 Stunden auf die Haut geklebt werden, so dass ein therapiefreies Intervall von ca. 8–12 Stunden erreicht wird. Das gebrauchte Pflaster ist so zu beseitigen, dass ein Missbrauch (z. B. durch Kinder) verhindert wird.

4.3 Gegenanzeigen

Glyceroltrinitrat darf nicht angewendet werden bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff Glyceroltrinitrat und anderen Nitratverbindungen oder einem der sonstigen Bestandteile von MinitranS
- akutem Kreislaufversagen (Schock, Kreislaufkollaps)
- Vorliegen eines erhöhten Hirndrucks
- Myokardinsuffizienz als Folge von Obstruktion: Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (HOCM), konstriktive Perikarditis, Perikardtamponade, Aorten- oder Mitralklappenstenose
- gleichzeitiger Einnahme von Phosphodiesterase-5-Hemmern, z. B. Sildenafil, weil PDE5-Hemmer den gefäßerweiternden Effekt von MinitranS verstärken können und zu einer schwerwiegenden Hypotonie führen können
- kardiogenem Schock, sofern nicht durch intraaortale Gegenpulsation oder positiv inotrope Pharmaka ein ausreichend hoher linksventrikulärer, enddiastolischer Druck gewährleistet ist

- ausgeprägter Hypotonie (systolischer Blutdruck weniger als 90 mmHg)
- ausgeprägter Hypovolämie

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

MinitranS 5 bzw. 10 ist nicht geeignet zur Behandlung plötzlicher Herzschmerzen (z. B. akuter Angina pectoris Anfall, akuter Myokardinfarkt), welche eine akute Behandlung erfordern.

In Fällen eines kürzlichen Myokardinfarktes oder bei akutem Herzversagen sollte die Behandlung mit MinitranS mit Vorsicht, unter strikter medizinischer Beobachtung und/oder hämodynamischer Kontrolle durchgeführt werden.

Wie auch bei anderen Nitrat-Präparaten üblich, sollte bei Beendigung einer Langzeitbehandlung zugunsten einer anderen, die Dosis von Glyceroltrinitrat langsam reduziert werden und eine überlappende Behandlung durchgeführt werden.

Bei Präparaten zur topischen Anwendung, besonders solchen mit verzögerter Wirkstofffreisetzung kann eine Sensibilisierung auftreten. In diesem Fall sollte die Behandlung ausgesetzt werden und passende therapeutische Maßnahmen ergriffen werden.

Bei Patienten mit signifikanter Hypotonie sollte eine Entfernung des MinitranS-Pflasters in Erwägung gezogen werden.

Besondere Vorsicht ist erforderlich bei Patienten, die zu Kreislaufregulationsstörungen durch niedrigen Blutdruck (orthostatische Dysregulation) neigen.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

Bei folgenden Erkrankungen/Symptomen darf MinitranS nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden

– Hypoxämie

Bei Patienten mit arterieller Hypoxämie infolge schwerer Anämie (davon betroffen sind auch die G6PD-Mangel induzierten Formen) darf MinitranS nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden, da bei solchen Patienten die Biotransformation von Glyceroltrinitrat reduziert ist. Ebenso ist besondere Vorsicht notwendig bei der Anwendung bei Patienten mit Hypoxämie und einem Ungleichgewicht von Ventilation und Perfusion aufgrund einer Lungenerkrankung oder Myokardinsuffizienz. Bei Patienten mit alveolärer Hypoventilation wird durch die Vaso-konstriktion in der Lunge die Durchblutung von Gebieten mit alveolärem Sauerstoffmangel in besser ventilierter Gebiete umgeleitet (Euler-Liljestrand-Mechanismus). Patienten mit Angina pectoris, Myokardinfarkt oder zerebraler Ischämie leiden häufig an Störungen der kleinen Luftwege (besonders an alveolärer Hypoxie). Glyceroltrinitrat als potenter Vasodilatator kann diese schützende Vasokonstriktion rückgängig machen, was zu einer Steigerung der Perfusion hypoventilierter Gebiete und zu einer Verschlechterung des Ventilation/Perfusion-Gleichgewichts führen kann. Dadurch kann der arterielle Sauerstoffpartialdruck weiter absinken.

– Hypertrophe Kardiomyopathie

Die Nitrattherapie kann eine Angina pectoris, die durch hypertrophe Kardiomyopathie ausgelöst wurde, verschlimmern.

– (verstärkte) Angina pectoris Anfälle

Es sollte berücksichtigt werden, dass während der therapiefreien Intervalle die Häufigkeit von Angina pectoris Anfällen zunehmen kann. In diesen Fällen ist eine gleichzeitige nitratfreie antianginöse Therapie zu empfehlen.

– Toleranzentwicklung mit sublingualem Glyceroltrinitrat

Bei Toleranzentwicklung gegenüber Glyceroltrinitrat Pflaster, kann der Effekt von sublingualem Glyceroltrinitrat partiell abgeschwächt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen, die eine gleichzeitige Einnahme kontraindizieren

Die gleichzeitige Einnahme von MinitranS und anderen Vasodilatoren (z.B. Phosphodiesterase-5-Hemmer, wie Sildenafil [VIAGRA]), Vardenafil oder Tadalafil, verstärken den blutdrucksenkenden Effekt von MinitranS (siehe Abschnitt 4.3).

Wechselwirkungen, die berücksichtigt werden müssen

Die gleichzeitige Einnahme von Kalziumantagonisten, ACE-Hemmern, Beta-Rezeptorenblockern, Diuretika, Antihypertensiva, trizyklischen Antidepressiva, Neuroleptika oder Tranquilizer und Alkohol kann die blutdrucksenkende Wirkung von MinitranS 5 bzw. 10 verstärken.

MinitranS 5 bzw. 10 kann bei gleichzeitiger Anwendung von Dihydroergotamin die Bioverfügbarkeit von Dihydroergotamin erhöhen. Dies sollte besonders bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung berücksichtigt werden, da Dihydroergotamin den Effekt von Glyceroltrinitrat antagonisiert und zu einer koronaren Gefäßverengung führen kann.

Nichtsteroidale Entzündungshemmer (NSAR) außer Acetylsalicylsäure können die therapeutische Wirkung von MinitranS verringern.

Bei gleichzeitiger Gabe von MinitranS mit Amifostin und Acetylsalicylsäure können die blutdrucksenkenden Effekte von MinitranS potenziert werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Heparin und MinitranS 5 bzw. 10 kommt es zu einer Wirkungsabschwächung von Heparin.

Unter engmaschigen Kontrollen der Blutgerinnungsparameter ist die Heparindosis entsprechend anzupassen. Nach Absetzen von Glyceroltrinitrat kann es zu einer deutlich verminderten Blutgerinnung (sprunghafter Anstieg der PTT) kommen, so dass eine Reduktion der Heparindosis erforderlich sein kann.

Bei mit organischen Nitratverbindungen, z. B. Isosorbiddinitrat, Isosorbid-5-Mononitrat, vorbehandelten Patienten kann eine höhere Dosierung von Glyceroltrinitrat zur Erzielung der gewünschten hämodynamischen Wirkung erforderlich sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es liegen keine Informationen zum Einfluss von MinitranS auf die Fertilität beim Menschen vor.

Schwangerschaft

In der Schwangerschaft und Stillzeit sollte Glyceroltrinitrat aus Gründen besonderer Vorsicht nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden. Es liegen für den Menschen keine ausreichenden Erfahrungen, insbesondere für das erste Trimester der Schwangerschaft vor.

Stillzeit

Es liegen nur begrenzte Informationen über den Übergang von Glyceroltrinitrat in menschliche oder tierische Muttermilch vor. Ein Risiko für das gestillte Baby kann nicht ausgeschlossen werden.

Die Entscheidung, das Stillen zu beenden oder die Arzneimitteltherapie mit MinitranS zu beenden, muss eine genaue Nutzen-Risiko-Abwägung beinhalten, welche den Vorteil des Stillens des Kindes und den Vorteil der Arzneimitteltherapie für die Frau, beinhaltet.

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 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.

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Kopfschmerzen¹
Sehr selten: Schwindel

Herzerkrankungen:

Selten: Tachykardie²
Nicht bekannt: Herzklopfen

Gefäßerkrankungen:

Selten: orthostatische Hypotonie, flüchtige Hautrötungen (Flush)³, Kollapszustände (häufig mit Herzrhythmusstörungen, Verlangsamung der Pulsfrequenz und plötzlichem Bewusstseinsverlust)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Gelegentlich: Kontaktdermatitis
Nicht bekannt: generalisierter Hautausschlag, exfoliative Dermatitis

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Gelegentlich: Erythem am Verabreichungsort, Pruritus, brennendes Gefühl, Hautirritationen³

Untersuchungen:

Selten: Erhöhung der Pulsfrequenz

- Wie auch bei anderen Nitrat-Präparaten kann MinitranS dosisabhängig Kopfschmerzen (sog. Nitratkopfschmerz), bedingt durch cerebrale Gefäßerweiterung, auslösen. Trotz einer weiterführenden Therapie sind diese Kopfschmerzen meist nach einigen Tagen reversibel. Sollten die Kopfschmerzen während der Therapie weiterhin auftreten, dann sollten sie mit einem leichten Analgetikum behandelt werden. Falls milde Analgetika bei diesen Kopfschmerzen nicht ansprechen, ist dies ein Zeichen dafür, dass die Dosierung von Glyceroltrinitrat reduziert oder die Behandlung unterbrochen werden sollte.
- Falls notwendig kann eine leichte reflektorische Erhöhung der Herzfrequenz durch Kombination mit einem Beta-Blocker vermieden werden.
- Jegliche leichte Hautrötung verschwindet in der Regel innerhalb weniger Stunden nach Entfernen des Pflasters. Um lokale Irritationen zu vermeiden sollte das Pflaster immer an wechselnden Stellen am Körper und auf den Armen aufgebracht werden.

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.

Bei der Anwendung von MinitranS 5 bzw. 10 kann, bedingt durch eine relative Umverteilung des Blutflusses in hypoventilierte Alveolargebiete, eine vorübergehende Hypoxämie auftreten und bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung eine myokardiale Hypoxie auslösen.

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: <http://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 GTN-Abbau entstehenden Nitrit-Ions mit Methämoglobinbildung, Zyanose, Atemnot und Tachypnoe zu rechnen. Bei chronischer Überdosierung wurden erhöhte Methämoglobinspiegel gemessen, deren klinische Relevanz umstritten ist.

Bei sehr hohen Dosen kann es zur Erhöhung des intrakraniellen Druckes mit cerebralen Symptomen kommen.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Der Nitratreffekt von MinitranS-Pflaster kann schnell durch einfaches Entfernen des Pflasters beendet werden.

Hypotension oder Kollaps können durch Hochlegen oder, falls notwendig, durch Kompressionsbandagen der Beine des Patienten, behandelt werden.

Neben allgemeinen Maßnahmen wie 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: bei Herzerkrankungen eingesetzte Vasodilatoren; organische Nitrate

ATC-Code: C01 DA 02

Wirkungsweise:

Glyceroltrinitrat wirkt direkt relaxierend auf die glatte Gefäßmuskulatur und führt zu einer Vasodilatation. Es hat keinen Effekt auf den inotropen oder chronotropen Zustand des Herzens.

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.

Glyceroltrinitrat 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

Bei oraler Gabe wird GTN intestinal vollständig absorbiert, unterliegt aber einem extensiven hepatischen First-pass-Metabolismus sowie einer Spontanhydrolyse im Blut. Außerdem erfolgt eine hohe Erythrozytenbindung sowie eine Anreicherung in der Gefäßwand.

Bei sublingualer Applikation wird Glyceroltrinitrat aus der Mundhöhle rasch resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt bei sublingualer Gabe ca. 39 % und nach topischer Anwendung als Pflaster ca. 55 %.

Die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 60 %. Die Eliminationshalbwertszeit für GTN ist kurz. Nach sublingualer Gabe werden Werte von 2,5–4,4 min, nach intravenöser Gabe von 2–2,5 min angegeben.

Der GTN-Abbau, der in der Leber, aber auch in vielen anderen Zellen, z. B. in den Erythrozyten, erfolgt, beinhaltet die Abspaltung einer oder mehrerer Nitratgruppen.

Neben der Verstoffwechselung des GTN findet eine renale Elimination der Metaboliten statt.

Therapeutischer Blutspiegelbereich:
0,1 ng/ml – 3 (–5) ng/ml.

Plasmaspiegel:

Nach sublingualer Applikation wurden große intra- und individuelle Schwankungen der Plasmaspiegel beobachtet. Für eine sublinguale Dosis von 0,4 mg betragen die C_{max}-Werte 1,9 ± 1,6 ng/ml (Variationskoeffizient 87 %) und die t_{max}-Werte 5 ± 2 min (Bereich 2–10 min).

Der Applikationsort des Pflasters (Oberarm, Thorax, Hüfte) beeinflusst die Plasmakonzentration nicht.

Bioverfügbarkeit der Pflaster:

Eine im Jahr 1989 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 24 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

Siehe Tabelle und Abbildung auf Seite 4.

Toleranz:

Trotz gleich bleibender 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

Die Prüfung von GTN in Zellkulturen und im Tierversuch zeigte keine für den therapeutischen Dosisbereich relevanten mutagenen oder kanzerogenen Wirkungen.

Reproduktionsstudien an Tieren liegen mit intravenöser, intraperitonealer und dermaler Gabe vor. In Studien zur Embryotoxizität und Fertilität ergaben sich bis in einen für die Elterntiere toxischen Dosisbereich keine Hinweise auf eine Beeinflussung des Embryos oder auf Fertilitätsstörungen. Insbesondere fanden sich keine Anhaltspunkte für teratogene Eigenschaften. Dosen oberhalb von 1 mg/kg/Tag (i.p.) und 28 mg/kg/Tag (dermal) zeigten fetotoxische Wirkungen (verminderte Geburtsgewichte) nach Anwendung während der Fetalentwicklung bei trächtigen Ratten. Untersuchungen zur Bestimmung der Wirkstoffkonzentrationen in der Muttermilch sind nicht bekannt.

Chronische Toxizität:

Bei Ratten zeigten sich nach zweijähriger Verabreichung von bis zu 38,1 mg/kg Körpergewicht (KG)/Tag im Futter keine signifikanten toxischen Schädigungen. Bei höheren Dosierungen kam es zu einer Verminderung der Futteraufnahme, Reduktion der Gewichtszunahme, Methämoglobinbildung und hepatozellulären Veränderungen.

Bei Mäusen zeigten sich nach zweijähriger Verabreichung von bis zu 115 mg/kg KG/Tag im Futter keine toxischen Schädigungen. Bei höheren Dosierungen kam es zu einer Verminderung der Futteraufnahme, Reduzierung der Gewichtszunahme sowie Methämoglobinbildung.

Hunde wurden oral über 12 Monate mit 25 mg/kg KG/Tag behandelt, wobei ebenfalls eine dosisabhängig leicht erhöhte Methämoglobinbildung beobachtet wurde.

6. Pharmazeutische Angaben**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Poly(acrylamid, isooctylacrylat), Ethyloleat, Glycerolmonododecanoat

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C aufbewahren!

	Testpräparat (= MinitranS 10)	Referenzpräparat
maximale Plasmakonzentration (C_{max}):	169,6 ± 98,9 pg/ml	203,3 ± 88,3 pg/ml
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}):	10,6 ± 7,1 h	11,3 ± 8,2 h
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC_{0-24}):	2306 ± 1014 pg * h/ml	2826 ± 1173 pg * h/ml

Angabe der Werte als Mittelwerte und Streubreite.

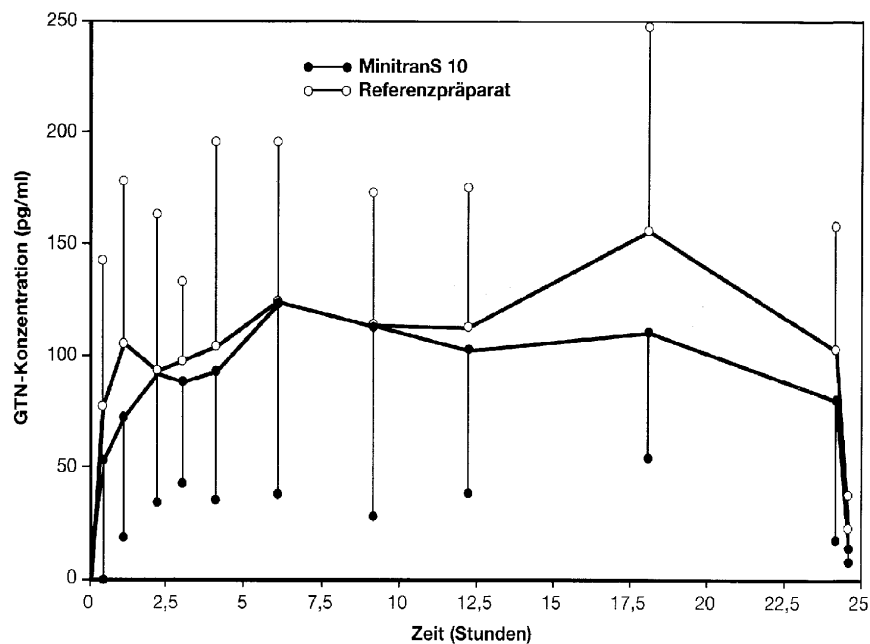


Abb.: Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

MinitranS 5:

Packung mit 10 Pflastern N 1

Packung mit 30 Pflastern N 2

Packung mit 100 Pflastern N 3

MinitranS 10:

Packung mit 10 Pflastern N 1

Packung mit 30 Pflastern N 2

Packung mit 100 Pflastern N 3

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Das gebrauchte Pflaster ist so zu beseitigen, dass ein Missbrauch (z.B. durch Kinder) verhindert wird.

7. Inhaber der Zulassung

MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstraße 1
61352 Bad Homburg
Telefon (06172) 888-01
Telefax (06172) 888-27 40

8. Zulassungsnummern

MinitranS 5: 27583.00.00

MinitranS 10: 27583.01.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

MinitranS 5 bzw. 10: 04.06.1993/18.08.2003

10. Stand der Information

Mai 2013

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin