



1. Bezeichnung des Arzneimittels

Molsigamma® 8 mg retard Tabletten
Wirkstoff: Molsidomin 8 mg
Retardtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Retardtablette enthält:
Wirkstoff: Molsidomin 8 mg
Sonstige Bestandteile: Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Retardtabletten
Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

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:

Molsigamma® 8 mg retard Tabletten sind wegen des verzögerten Wirkungseintritts nicht zur Kupierung eines akuten Angina-Pectoris-Anfalls geeignet.

4.2 Dosierung, Art und Dauer 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:
In der Regel beträgt die Tagesdosis 1–2 Retardtabletten pro Tag (entsprechend 8–16 mg Molsidomin/Tag). Bei unzureichender Wirksamkeit kann die Dosis auf 3 Retardtabletten pro Tag (entsprechend 24 mg Molsidomin/Tag) erhöht werden.

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 und Dauer der Anwendung

Die Retardtabletten sind in regelmäßigen Abständen unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen. Molsigamma® 8 mg retard Tabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Die Dauer der Anwendung von Molsigamma® 8 mg retard Tabletten richtet sich nach Art, Schwere und Verlauf der Erkrankung.

4.3 Gegenanzeigen

Molsigamma® 8 mg retard Tabletten dürfen nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Molsidomin oder einen der sonstigen Bestandteile
- akutem Kreislaufversagen (Schock, Kreislaufkollaps)

- schwerer Hypotonie (systolischer Blutdruck unter 100 mmHg)
- stillenden Frauen

Molsigamma® 8 mg retard Tabletten 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).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Molsigamma® 8 mg retard Tabletten dürfen nur mit Vorsicht angewendet werden bei:

- hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, konstriktiver Perikarditis oder 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 dürfen Molsigamma® 8 mg retard Tabletten nur nach Kreislaufstabilisierung, unter strengster ärztlicher Überwachung und kontinuierlicher Kontrolle der Kreislaufverhältnisse angewendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen dieses Arzneimittels müssen beachtet werden:

Bei gleichzeitiger Anwendung von Molsigamma® 8 mg retard Tabletten und anderen Arzneimitteln, die blutdrucksenkend wirken (z.B. Vasodilatoren wie Nitrate, Beta-Rezeptorenblocker, Calciumantagonisten, andere Antihypertensiva), oder Alkohol kann deren blutdrucksenkende Wirkung verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Gabe von Stickstoffmonoxid-Donatoren, wie z.B. dem Wirkstoff von Molsigamma® 8 mg retard Tabletten, und Arzneimittel 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).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

In der Schwangerschaft und Stillzeit sollten Molsigamma® 8 mg retard Tabletten nicht eingenommen werden, da über die Sicherheit einer Anwendung beim Menschen keine Erfahrungen vorliegen.

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 Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 10 %)
Häufig (≥ 1 % – < 10 %)
Gelegentlich (≥ 0,1 % – < 1 %)
Selten (≥ 0,01 % – < 0,1 %)
Sehr selten (< 0,01 % oder unbekannt)

Nervensystem

Häufig können zu Beginn der Behandlung mit Molsigamma® 8 mg retard Tabletten Kopfschmerzen auftreten, die im weiteren Verlauf der Therapie meist abklingen. Sehr selten wurde über Schwindel berichtet.

Haut

Selten wurde über allergische Reaktionen der Haut berichtet.

Verdauungstrakt

Selten wurde über Übelkeit berichtet.

Herz-Kreislauf-System

Der Ruheblutdruck wird unter Molsigamma® 8 mg retard Tabletten bei normalen Ausgangswerten kaum und bei erhöhten mäßig gesenkt. Unter der Behandlung mit Molsigamma® 8 mg retard Tabletten kann es zu Blutdruckabfall, selten bis hin zu Kollaps und Schock kommen. Dann kann eine Dosisreduktion oder das Absetzen des Arzneimittels erforderlich werden. Weiterhin kann es gelegentlich zu einer reflektorischen Tachykardie sowie orthostatischer Dysregulation kommen.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Selten wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. allergische Reaktionen der Haut, Bronchospasmus, Asthma) berichtet. Sehr selten kann ein anaphylaktischer Schock auftreten.

Hinweis:

In Tierversuchen hat Molsidomin, der Wirkstoff von Molsigamma® 8 mg retard Tabletten, in hohen Dosen Krebs hervorgerufen. Solange die Übertragbarkeit dieser Befunde auf den Menschen nicht geklärt ist, bleibt ein Verdacht Krebs erregender 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: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

a) 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.

b) 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:
Koronartherapeutikum

ATC-Code: C01DX 12

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.

In pharmakologischen Experimenten zeigte sich ein additiver Effekt auf die Plättchenaggregation bei gleichzeitiger Anwendung von Iloprost und Molsidomin, dessen Metabolit SIN-1 eine Plättchenaggregation über die Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) inhibiert. Die klinische Bedeutung dieses Phänomens ist noch nicht geklärt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Molsidomin ist ein Prodrug und wird erst in der Leber in seine eigentliche Wirkform, das aktive Derivat (SIN-1A) 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 1–2 Stunden. Wegen des First-Pass-Metabolismus, aus dem der aktive Metabolit SIN-1 und schließlich das wirksame Endprodukt NO hervorgeht, werden nur 44–59 % der oralen Dosis von Molsidomin im Blut wiedergefunden. Die Halbwertszeit ($T_{1/2}$) für SIN-1 liegt bei 1–2 Stunden. Über 90 % der verabreichten Dosis werden renal ausgeschieden. Die Eiweißbindung der Muttersubstanz ist sehr gering (3–11 %).

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. Die Clearance war bei Leberkranken ebenfalls herabgesetzt. Bei Patienten mit Lebererkrankungen und dekompensierter Herzinsuffizienz wurden ähnliche Veränderungen beobachtet, bei Patienten mit KHK in wesentlich geringerem Umfang. 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 ist, traten bei Ratten unter hohen Dosierungen und nach langen Expositionszeiten bösartige Tumoren im Ethmotubinalbereich 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 getesteten Dosis von 150 mg/kg bzw. 200 mg/kg keine Anzeichen für eine embryotoxische Wir-

kung 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

Povidon K30, Stearinsäure (Ph.Eur.), Mannitol (Ph.Eur.), Poly[ethylacrylat-co-methylmethacrylat-co- (2-trimethylammonioethyl) methacrylchlorid], Poly (ethylacrylat-co-methylmethacrylat) (2:1), Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Aluminiumoxid

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Molsidomin, der Wirkstoff von Molsigamma® 8 mg retard Tabletten, ist lichtempfindlich.

Tabletten vor Licht schützen!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Alu-/Alu-Blister.

Originalpackungen mit 30, 60 und 100 Retardtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Inhaber der Zulassung
Wörlag Pharma GmbH & Co. KG
Calwer Str. 7
71034 Böblingen
Telefon: 07031/6204-0
Fax: 07031/6204-31
E-Mail: info@woerlagpharma.com

Mitvertrieb

AAA-Pharma GmbH
Calwer Str. 7
71034 Böblingen
Telefon: 0800/00 04 433
Fax: 0800/00 04 434
E-Mail: info@aaa-pharma.de

8. Zulassungsnummer(n)

48485.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

12.06.2003

10. Stand der Information

Juli 2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig