

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**Molsidomin 2 Heumann**

Tabletten mit 2 mg Molsidomin

Molsidomin 4 Heumann

Tabletten mit 4 mg Molsidomin

Molsidomin 8 retard Heumann

Retardtabletten mit 8 mg Molsidomin

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**Molsidomin 2 Heumann**

1 Tablette enthält 2 mg Molsidomin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Tablette enthält 50 mg Lactose-Monohydrat.

Molsidomin 4 Heumann

1 Tablette enthält 4 mg Molsidomin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Tablette enthält 110 mg Lactose-Monohydrat.

Molsidomin 8 retard Heumann

1 Retardtablette enthält 8 mg Molsidomin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM**Molsidomin 2 Heumann****Molsidomin 4 Heumann**

Tablette

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Molsidomin 8 retard Heumann

Retardtablette

Die Retardtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

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

Molsidomin Heumann ist wegen des verzögerten Wirkungseintritts nicht zur Kupierung eines akuten Angina pectoris-Anfalls geeignet.

4.2 Dosierung und Art 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:

Molsidomin 2 Heumann

In der Regel wird 2-mal täglich 1 Tablette (entsprechend 4 mg Molsidomin/Tag) eingenommen. In manchen Fällen ist eine Dosis von 2-mal täglich ½ Tablette (entsprechend 2 mg Molsidomin/Tag) ausreichend. Bei unzureichender Wirksamkeit kann die Dosis auf 3-mal täglich 1–2 Tabletten (entsprechend 6–12 mg Molsidomin/Tag) bis maximal 4-mal 2 Tabletten (entsprechend 16 mg Molsidomin/Tag) erhöht werden. Für eine höhere Dosierung stehen Arzneimittel mit geeigneter Stärke zur Verfügung.

Eine Tagesdosis von 16 mg Molsidomin sollte nicht überschritten werden.

Molsidomin 4 Heumann

In der Regel wird 2-mal täglich ½ Tablette (entsprechend 4 mg Molsidomin/Tag) eingenommen. Bei unzureichender Wirksamkeit kann die Dosis auf 3-mal täglich ½-1 Tablette (entsprechend 6–12 mg Molsidomin/Tag) bis maximal 4-mal 1 Tablette (entsprechend 16 mg Molsidomin/Tag) erhöht werden.

Für niedrigere Dosierungen (z. B. 2-mal 1 mg pro Tag) stehen Arzneimittel mit niedrigerer Stärke zur Verfügung.

Eine Tagesdosis von 16 mg Molsidomin sollte nicht überschritten werden.

Molsidomin 8 retard Heumann

In der Regel beträgt die Tagesdosis 1–2-mal 1 Retardtablette (entsprechend 8–16 mg Molsidomin/Tag). Bei unzureichender Wirksamkeit kann die Dosis auf 3-mal täglich 1 Retardtablette (entsprechend 24 mg Molsidomin/Tag) erhöht werden.

In leichteren Fällen kann 2-mal täglich ½ Retardtablette (entsprechend 8 mg Molsidomin/Tag) genügen.

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 der Anwendung

Die Tabletten sind in regelmäßigen Abständen unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. ein Glas Wasser) einzunehmen.

Die Retardtabletten sind morgens bzw. morgens und abends unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. ein Glas Wasser) einzunehmen.

Molsidomin Heumann kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung von Molsidomin Heumann richtet sich nach Art, Schwere und Verlauf der Erkrankung. Eine Toleranzentwicklung tritt nicht auf.

4.3 Gegenanzeigen

Molsidomin Heumann darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- akutem Kreislaufversagen (z. B. Schock, Kreislaufkollaps),
- schwerer Hypotonie (systolischer Blutdruck unter 100 mmHg),
- stillenden Frauen.

Molsidomin Heumann 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 Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Molsidomin Heumann darf 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 und die Dosis muss ggf. dem Zustand des Patienten angepasst werden.

Beim frischen Herzinfarkt darf Molsidomin Heumann nur nach Kreislaufstabilisierung, unter strengster ärztlicher Überwachung und kontinuierlicher Kontrolle der Kreislaufverhältnisse angewendet werden.

Bei der Therapie mit Molsidomin Heumann sollte berücksichtigt werden, dass der Ruheblutdruck, vor allem der systolische Wert, gesenkt werden kann, wobei hypertone Ausgangsdrücke deutlicher ansprechen als normotone oder hypotone.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Molsidomin 2 Heumann und Molsidomin 4 Heumann nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen dieser Arzneimittel müssen beachtet werden:

Bei gleichzeitiger Anwendung von Molsidomin Heumann 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 Molsidomin Heumann, und Arzneimitteln 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 Effekts kommen (siehe Abschnitt 4.3).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft**

In der Schwangerschaft sollte Molsidomin Heumann nicht eingenommen werden, da über die Sicherheit einer Anwendung beim Menschen keine Erfahrungen vorliegen.

Stillzeit

Molsidomin geht in die Muttermilch über. Um eine Aufnahme von Molsidomin über die Muttermilch beim Kind zu verhindern, darf während der Behandlung mit Molsidomin Heumann nicht gestillt werden.

Molsidomin Heumann

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 Maß 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

Daten aus klinischen Studien Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. allergische Hautreaktionen, Bronchospasmen, Asthma).

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, insbesondere zu Beginn der Behandlung mit Molsidomin, die im weiteren Verlauf der Therapie meist abklingen.

Eventuell können Kopfschmerzen durch individuelle Anpassung der Dosis vermindert oder beseitigt werden.

Selten: Schwindel.

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Reflektorische Tachykardie.

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Orthostatische Dysregulation.

Häufig: Hypotonie.

Unter der Behandlung mit Molsidomin Heumann kann es zu Blutdruckabfall, selten bis hin zu Kollaps und Schock, kommen. Dann kann eine Dosisreduktion oder das Absetzen des Arzneimittels erforderlich werden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Selten: Übelkeit.

Daten aus Post-Marketing-Beobachtungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während des Post-Marketing-Gebrauchs von Molsidomin beobachtet. Die Nebenwirkungen wurden in Spontanberichten gemeldet.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Nicht bekannt: Thrombozytopenie.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Anaphylaktischer Schock.

Hinweise

In Tierversuchen hat Molsidomin, der Wirkstoff von Molsidomin Heumann, in hohen Dosen Krebs hervorgerufen (siehe Abschnitt 5.3). 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, 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: Herztherapie; bei Herzerkrankungen eingesetzte Vasodilatoren, 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 endothelialabhängigen Relaxationsfaktors (endothelial-derived relaxing factor, EDRF), welcher sowohl die glatte Gefäßmuskulatur relaxiert als auch die Plättchenfunktion hemmt.

Als pharmakologischer NO-Donor wirkt Molsidomin einem pathologischen NO-Defizit in sklerotisierten Koronargefäßen entgegen, dilatiert die epikardialen Koronargefäße und erhöht die Sauerstoffversorgung des Myokards.

SIN-1 bewirkt in den Thrombozyten durch direkte Freisetzung von NO eine reversible Hemmung der grundlegenden Plättchenfunktion (Adhäsion, Sekretion, Aggregation).

Wegen der spontanen, enzymunabhängigen Freisetzung von NO aus SIN-1 kommt es unter Molsidomin zu keiner pharmakologischen Toleranzentwicklung.

In einer placebokontrollierten Studie an Patienten mit akutem Myokardinfarkt zeigten sich bzgl. Sterblichkeit oder Auftreten schwerer Herz-Kreislauf-Ereignisse für Molsidomin im Vergleich zu Placebo keine Unterschiede. Daten bzgl. Mortalität/Morbidität liegen bei Patienten mit instabiler Angina pectoris nicht vor.

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 hervorgehen, werden nur 44–59% der oralen Dosis von Molsidomin im Blut wieder gefunden. 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. Bei Patienten mit Lebererkrankungen und dekompensierter Herzinsuffizienz wurden ähnliche Veränderungen beobachtet, bei Patienten mit KHK in wesentlich geringerem Umfang. Die Clearance war bei Leberkranken ebenfalls herabgesetzt. Bei eingeschränkter Nierenfunktion zeigte die Pharmakokinetik von Molsidomin jedoch keine markante Veränderung.

Im Allgemeinen sind aufgrund des hohen therapeutischen Dosisbereiches und der bisher gewonnenen klinischen Erfahrungen keine Dosisanpassungen notwendig.

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 Ethmoturbinalbereich der Nase auf. Ein genotoxischer Mechanismus konnte als Ursache ausgeschlossen werden, so dass 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 Wirkung 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

Molsidomin 2 Heumann, Molsidomin 4 Heumann

Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich].

Molsidomin 8 retard Heumann

Povidon K 30, Stearinsäure (Ph. Eur.) [pflanzlich], Mannitol (Ph. Eur.), Poly[ethylacrylat-co-methylmethacrylat-co-(2-trimethylammonioethyl)methacrylchlorid] (1:2:0,1), Poly[ethylacrylat-co-methylmethacrylat] (2:1), Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Aluminiumoxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Molsidomin 2 Heumann

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 4 Jahre.

Molsidomin 4 Heumann

PVC/Aclar/Alu-Blister

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 4 Jahre.

HDPE-Flaschen:

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

Molsidomin 8 retard Heumann

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 5 Jahre.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Molsidomin, der Wirkstoff von Molsidomin Heumann, ist lichtempfindlich.

Molsidomin 2 Heumann

Molsidomin 4 Heumann

Nicht über 30 °C lagern. In der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Molsidomin 8 retard Heumann

In der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Molsidomin 2 Heumann

Blister bestehend aus PVC/Aclar/Alu-Folie. Originalpackungen mit 30 N 1, 60 N 2 und 100 N 3 Tabletten.

Klinikpackung mit 600 (10 × 60) Tabletten.

Molsidomin 4 Heumann

Blister bestehend aus PVC/Aclar/Alu-Folie. Originalpackungen mit 30 N 1, 60 N 2 und 100 N 3 Tabletten.

Klinikpackung mit 600 (10 × 60) Tabletten.

HDPE-Flasche:

Mehrpersonenpackung mit 100 Tabletten.*

* Zur Anwendung an mehr als einem Patienten.

Molsidomin 8 retard Heumann

Blister bestehend aus PAD/Al/PVC/Al-Folie. Originalpackungen mit 30 N 1, 60 N 2 und 100 N 3 Retardtabletten.

Klinikpackung mit 600 (10 × 60) Retardtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

HEUMANN PHARMA

GmbH & Co. Generica KG
Südwestpark 50
90449 Nürnberg
Telefon /Telefax: 0700 4386 2667
E-Mail: info@heumann.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Molsidomin 2 Heumann, Tabletten
Zul.-Nr. 7856.01.00

Molsidomin 4 Heumann, Tabletten
Zul.-Nr. 7856.02.00

Molsidomin 8 retard Heumann, Retardtabletten
Zul.-Nr. 48484.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Molsidomin 2 Heumann, Tabletten
16.08.1986/10.01.2005

Molsidomin 4 Heumann, Tabletten
16.08.1986/10.01.2005

Molsidomin 8 retard Heumann, Retardtabletten
12.06.2003/02.12.2010

10. STAND DER INFORMATION

08/2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt