

**1. Bezeichnung der Arzneimittel****ISMN 20 Heumann®**

Tabletten mit 20 mg Isosorbidmononitrat

**ISMN 40 Heumann®**

Tabletten mit 40 mg Isosorbidmononitrat

**ISMN 40 retard Heumann®**

Hartkapseln, retardiert mit 40 mg Isosorbidmononitrat

**ISMN 60 retard Heumann®**

Hartkapseln, retardiert mit 60 mg Isosorbidmononitrat

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung****ISMN 20 Heumann®**

Eine Tablette enthält Isosorbidmononitrat 20 mg.

Eine Tablette enthält 60 mg Lactose.

**ISMN 40 Heumann®**

Eine Tablette enthält Isosorbidmononitrat 40 mg.

Eine Tablette enthält 53,33 mg Lactose.

**ISMN 40 retard Heumann®**

Eine Retardkapsel enthält Isosorbidmononitrat 40 mg.

Eine Retardkapsel enthält 138,2 mg Sucrose (Zucker).

**ISMN 60 retard Heumann®**

Eine Retardkapsel enthält Isosorbidmononitrat 60 mg.

Eine Retardkapsel enthält 207,4 mg Sucrose (Zucker).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsformen****ISMN 20 Heumann®, ISMN 40 Heumann®**

Tablette

**ISMN 40 retard Heumann®, ISMN 60 retard Heumann®**

Hartkapsel, retardiert

ISMN 20 Heumann® sind rosaweiße, runde, plankonvexe Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe.

ISMN 40 Heumann® sind mattrote, runde, plankonvexe Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe.

ISMN 40 retard Heumann® sind Hartgelatinekapseln mit hellbraun-opakem Unterteil und karamell-opakem Oberteil.

ISMN 60 retard Heumann® sind Hartgelatinekapseln mit weiß-opakem Unterteil und karamell-opakem Oberteil.

**4. Klinische Angaben****4.1 Anwendungsgebiete**

Prophylaxe und Langzeitbehandlung der Angina pectoris.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung****Dosierung**

Soweit nicht anders verordnet:

**ISMN 20 Heumann®**

Es wird 2-mal 1 Tablette ISMN 20 Heumann® (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.

Um die volle Wirkung des Arzneimittels zu erhalten, soll bei einer täglichen Dosierung von 2-mal 1 Tablette ISMN 20 Heumann® (entsprechend 2-mal 20 mg Isosorbidmononitrat) die zweite Tablette nicht später als 8 Stunden nach der ersten Tablette eingenommen werden.

**ISMN 40 Heumann®**

Es wird 1-mal 1 Tablette ISMN 40 Heumann® (entsprechend 40 mg Isosorbidmononitrat) oder 2-mal ½ Tablette ISMN 40 Heumann® (entsprechend 2-mal 20 mg Isosorbidmononitrat) pro Tag eingenommen. In Ausnahmefällen kann die Dosis auf 2-mal 1 Tablette ISMN 40 Heumann® (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 ISMN 40 Heumann® (entsprechend 80 mg Isosorbidmononitrat) die zweite Tablette nicht später als 8 Stunden nach der ersten Tablette eingenommen werden.

**ISMN 40 retard Heumann®**

Es wird 1-mal 1 Retardkapsel ISMN 40 retard Heumann® (entsprechend 40 mg Isosorbidmononitrat) pro Tag eingenommen. Bei höherem Nitratbedarf kann die Dosis auf 2-mal 1 Retardkapsel ISMN 40 retard Heumann® (entsprechend 80 mg Isosorbidmononitrat) täglich erhöht werden.

Um die volle Wirkung des Arzneimittels zu erhalten, soll bei einer täglichen Dosierung von 2-mal 1 Retardkapsel ISMN 40 retard Heumann® (entsprechend 80 mg Isosorbidmononitrat) die zweite Arzneimittelgabe nicht später als 6 Stunden nach der ersten Arzneimittelgabe erfolgen.

**ISMN 60 retard Heumann®**

Es wird 1-mal 1 Retardkapsel ISMN 60 retard Heumann® (entsprechend 60 mg Isosorbidmononitrat) pro Tag eingenommen.

**Art der Anwendung**

Die Behandlung sollte mit niedriger Dosierung begonnen und langsam bis zur erforderlichen Höhe gesteigert werden.

Die Tabletten/Retardkapseln sind unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. ein Glas Wasser) einzunehmen.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Ein Absetzen der Therapie mit ISMN Heumann® sollte nicht abrupt, sondern ausschleichend erfolgen, da ein Rebound-Phänomen nicht auszuschließen ist.

**4.3 Gegenanzeigen**

Isosorbidmononitrat darf nicht eingenommen 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
- hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, konstriktiver Perikarditis und Perikardtamponade
- gleichzeitiger Einnahme von Phosphodiesterase-5-Hemmern, z. B. Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil, da es zu lebensbedrohlichen kardiovaskulären Komplikationen kommen kann.

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

Isosorbidmononitrat darf nur mit Vorsicht angewendet werden bei:

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

ISMN Heumann® ist nicht geeignet zur Behandlung des akuten Angina pectoris-Anfalls und des akuten Myokardinfarkts.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Wirkung (Verhinderung des Abbaus von cGMP) verstärken Phosphodiesterase-5-Hemmer inklusive Sildenafil die blutdrucksenkende Wirkung von Nitraten und anderen NO-Spendern, was zu einer ernsthaften und oft behandlungsresistenten Hypotonie führen kann. Die Anwendung von Phosphodiesterase-5-Hemmern während der Behandlung mit ISMN Heumann® ist daher kontraindiziert. Patienten müssen über diese möglicherweise lebensbedrohliche Wechselwirkung informiert werden. Wenn der Phosphodiesterase-5-Hemmer bereits eingenommen wurde, so ist die Einnahme von Isosorbidmononitrat in den darauf folgenden 24 Stunden kontraindiziert.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten ISMN 20 Heumann/ISMN 40 Heumann nicht einnehmen.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten ISMN 20 Heumann/ISMN 40 Heumann nicht einnehmen.

gel sollten ISMN 40 Heumann retard/  
ISMN 60 Heumann retard nicht einnehmen.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

**Folgende Wechselwirkungen dieser Arzneimittel müssen beachtet werden:**

Die gleichzeitige Einnahme von anderen Vasodilatoren, Antihypertensiva, ACE-Hemmern, Beta-Rezeptorenblockern, Calciumantagonisten, Diuretika, Neuroleptika oder Sapropterin, trizyklischen Antidepressiva und Alkohol kann die blutdrucksenkende Wirkung von Isosorbidmononitrat verstärken.

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

Isosorbidmononitrat 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 ISMN Heumann® nur auf ausdrückliche Anordnung des Arztes eingenommen werden, da über die Anwendung bei Schwangeren keine ausreichenden Hinweise vorliegen. Tierexperimentelle Untersuchungen haben keinen Hinweis auf Fruchtschädigungen ergeben (siehe Abschnitt „5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit“).

##### Stillzeit

In der Stillzeit sollte aus Gründen besonderer Vorsicht ISMN Heumann® nur auf ausdrückliche Anordnung des Arztes eingenommen werden, da über die Anwendung bei Stillenden keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen und nicht bekannt ist, ob Isosorbidmononitrat in die Muttermilch übergeht. Bei einer Einnahme von ISMN Heumann® 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, 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 den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

<b>Sehr häufig</b>	≥ 1/10
<b>Häufig</b>	≥ 1/100 – < 1/10
<b>Gelegentlich</b>	≥ 1/1.000 – < 1/100

<b>Selten</b>	≥ 1/10.000 – < 1/1.000
<b>Sehr selten</b>	< 1/10.000
<b>Nicht bekannt</b>	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.

#### Gefäßerkrankungen

**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. Diese Erscheinungen gehen im Allgemeinen während der Behandlung zurück. Über schwerwiegende Hypotonie einschließlich Übelkeit, Erbrechen, Ruhelosigkeit, Blässe und starkem Schwitzen wurde bei der Behandlung mit organischen Nitraten berichtet.

#### Herzerkrankungen

**Gelegentlich** wurden starker Blutdruckabfall mit Verstärkung der Angina pectoris-Symptomatik sowie Kollapszustände, auch mit bradykarden Herzrhythmusstörungen und Synkopen beobachtet.

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

**Sehr selten** kann eine exfoliative Dermatitis auftreten.

#### Blutbestandteile

Insbesondere bei Patienten mit Methämoglobin-Reduktase-Mangel oder bei Patienten mit Diaphorase-Mangel und abnormaler Hämoglobin-Struktur kann es zur Bildung von Methämoglobin kommen.

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

**Gelegentlich** wurden Übelkeit bzw. Erbrechen beobachtet.

**Sehr selten** wurde über Sodbrennen 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 Gabe von Isosorbidmononitrat kann, bedingt durch eine relative Umverteilung des Blutflusses in hypoventilierte Alveolargebiete, 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 über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, 53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](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 (> 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 Drucks mit zerebralen 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 einständigem Abstand mit 2 mg/kg Körpergewicht möglich.
4. Sauerstoffbehandlung, Hämodialyse, Blutaustausch.

## 5. Pharmakologische Eigenschaften

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Organisches Nitrat, Vasodilatoren  
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. Sauerstoff-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 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

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 % der Dosis 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 entsprechend intermittierender Verabreichung wurden keine Toleranz-entwicklungen beobachtet.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### a) Chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Ratten ergaben keine Hinweise auf toxische Effekte. Nach täglicher oraler Gabe von 191 mg/kg Isosorbidmononitrat

über einen Zeitraum von 43 Tagen 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 Nachweiskgrenze (weniger als 0,02 mg/l); alkalische Phosphatase und GPT änderten sich nicht.

#### b) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Langzeituntersuchungen an der Ratte ergaben keinen Hinweis auf ein tumorerzeugendes Potential 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.

## 6. Pharmazeutische Angaben

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

**ISMN 20 Heumann®, ISMN 40 Heumann®**

Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Maisstärke, vorverkleisterte Stärke (Maisstärke), Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid; Farbstoff: Eisenoxid, rot (E 172).

**ISMN 40 retard Heumann®, ISMN 60 retard Heumann®**

Sucrose (Saccharose), Gelatine, Maisstärke, Ethylcellulose, Talkum, Stearinsäure; Farbstoffe: Titandioxid (E 171), Eisenoxide (E 172).

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

**ISMN 20 Heumann®, ISMN 40 Heumann®**

5 Jahre

**ISMN 40 retard Heumann®, ISMN 60 retard Heumann®**

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

**ISMN 20 Heumann®, ISMN 40 Heumann®**

Blister bestehend aus PVC/PVDC-Al-Folie  
Originalpackungen mit 30 [N 1](#), 60 [N 2](#)  
und 100 [N 3](#) Tabletten  
Klinikpackung mit 500 (5 × 100) Tabletten

**ISMN 40 retard Heumann®, ISMN 60 retard Heumann®**

Blister bestehend aus PVC/PVDC-Al-Folie  
Originalpackungen mit 30 [N 1](#), 60 [N 2](#)  
und 100 [N 3](#) Retardkapseln  
Klinikpackung mit 500 (5 × 100) Retardkapseln

## 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](mailto:info@heumann.de)

## 8. Zulassungsnummern

<b>ISMN 20 Heumann®</b>	7859.00.00
<b>ISMN 40 Heumann®</b>	7859.01.00
<b>ISMN 40 retard Heumann®</b>	25090.00.00
<b>ISMN 60 retard Heumann®</b>	25090.01.00

## 9. Datum der Zulassungen/Verlängerung der Zulassungen

<b>ISMN 20 Heumann®</b>	24.02.1992 / 02.07.2003
<b>ISMN 40 Heumann®</b>	24.02.1992 / 02.07.2003
<b>ISMN 40 retard Heumann®</b>	11.08.1993 / 02.07.2003
<b>ISMN 60 retard Heumann®</b>	11.08.1993 / 02.07.2003

## 10. Stand der Information

04/2013

## 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

[FachInfo-Service](#)

Postfach 11 01 71

10831 Berlin