



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mono Mack® Depot
100 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Retardtablette Mono Mack Depot enthält 100 mg Isosorbidmononitrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Die Retardtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Prophylaxe und Langzeitbehandlung der Angina pectoris.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Soweit nicht anders verordnet:

Es wird einmal 1 Retardtablette (entsprechend 100 mg Isosorbidmononitrat) pro Tag eingenommen. Bei nitratgewohnten und/oder kreislauffähigen Patienten empfiehlt sich eine einschleichende Dosierung, z. B. vom 1. bis 4. Tag ½ Retardtablette Mono Mack Depot, am 5. Tag dann 1 Retardtablette Mono Mack Depot.

Art der Anwendung

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

Die Retardtabletten sind unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (vorzugsweise ein Glas Trinkwasser) einzunehmen.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

4.3 Gegenanzeigen

Isosorbidmononitrat darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Isosorbidmononitrat, andere Nitratverbindungen oder einen der 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 < 90 mmHg),
- gleichzeitiger Einnahme von Phosphodiesterase-5-Hemmern, z. B. Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil, weil es in diesem Fall zu einem erheblichen blutdrucksenkenden Effekt kommen kann,
- gleichzeitiger Einnahme eines löslichen Guanylatcyclase(sGC)-Stimulators wie Riociguat, da die gleichzeitige Anwendung den hypotensiven Effekt des sGC-Stimulators verstärken kann,
- schwerer Hypovolämie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Isosorbidmononitrat darf nur mit Vorsicht angewendet werden bei:

- hypertroph-obstruktiver Kardiomyopathie, konstriktiver Perikarditis und Perikardtamponade,
- niedrigen Füllungsdrücken, z. B. bei akutem Herzinfarkt, eingeschränkter Funktion der linken Herzkammer (Linksherzinsuffizienz). Eine Blutdrucksenkung < 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).

Isosorbidmononitrat ist nicht geeignet zur Behandlung des akuten Angina-pectoris-Anfalls.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen dieses Arzneimittels müssen beachtet werden:

Die gleichzeitige Einnahme von anderen Vasodilatoren, Antihypertensiva (z. B. Betarezeptorenblockern, Diuretika, Calciumantagonisten, ACE-Hemmer), Neuroleptika oder trizyklischen Antidepressiva, Sapropterin und Alkohol kann die blutdrucksenkende Wirkung von Isosorbidmononitrat verstärken.

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

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 Mono Mack Depot nur auf ausdrückliche Anordnung des Arztes eingenommen 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 Mono Mack Depot nur auf ausdrückliche Anordnung des Arztes eingenommen werden, da über die Anwendung bei Stillenden keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen und nicht bekannt ist, ob Mono Mack Depot in die Muttermilch übergeht. Bei einer Einnahme von Mono Mack Depot in der Stillzeit ist beim Säugling auf mögliche Arzneimittelwirkungen zu achten.

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 den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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

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

Herzkrankungen

Häufig: bei der Erstanwendung, aber auch bei einer Dosiserhöhung, ein Abfall des Blutdrucks und/oder orthostatische Hypotension, die mit einer reflektorischen Erhöhung der Pulsfrequenz, Benommenheit sowie einem Schwindel- und Schwächegefühl einhergehen können.

Gelegentlich: starker Blutdruckabfall (mit Verstärkung der Angina-pectoris-Symptomatik, Kollapszustände, auch mit bradykarden Herzrhythmusstörungen und Synkopen)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: flüchtige Hautrötungen (Flush) und allergische Hautreaktionen
Sehr selten: exfoliative Dermatitis

Eine Toleranzentwicklung sowie das Auftreten einer Kreuztoleranz gegenüber anderen Nitratverbindungen wurden beschrieben. Zur Vermeidung einer Wirkungsabschwächung oder eines Wirkungsverlusts sollten hohe kontinuierliche Dosierungen vermieden werden.

Hinweis:

Bei der 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 Myokardialhypoxie auslösen.

Erhöhung der Dosis und/oder Veränderung des Einnahmeterminals 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 kontinuier-

liche 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, reflektorischer 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 Druckes 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 Vitalparameter überwacht und ggf. korrigiert werden.

Bei ausgeprägter Hypotonie und/oder Schock sollte eine Volumensubstitution erfolgen; in Ausnahmefällen kann zur Kreislauftherapie Norepinephrin (Noradrenalin) und/oder Dopamin bzw. Dobutamin infundiert werden.

Die Gabe von Epinephrin (Adrenalin) und verwandten 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 bis 4 mg/kg Körpergewicht streng intravenös; falls erforderlich mehrfache Wiederholung in 1-stündigem 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: C01 DA 14

Wirkmechanismus

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 verminderter 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 Auswurfwiderstands.

Isosorbidmononitrat bewirkt eine Relaxation der Bronchialmuskulatur, der ableitenden Harnwege, der Muskulatur der Gallenblase, des Gallengangs sowie des Ösophagus, des Dünn- und Dickdarms 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 bis 100 %. Isosorbidmononitrat wird in der Leber nahezu vollständig metabolisiert. Die gebildeten Metaboliten sind inaktiv.

Die Plasmahalbwertszeit beträgt 4 bis 5 Stunden. Isosorbidmononitrat wird fast ausschließlich in Form seiner Metaboliten über die Niere ausgeschieden. Nur ca. 2 % werden unverändert renal eliminiert.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 6,5 Stunden.

In Mono Mack Depot ist die Substanz in ein Hydrokolloidmatrixsystem eingebracht. Durch Quellung entsteht eine äußere Gelbarriere, durch die die Substanz kontinuierlich diffundiert. Dies bedeutet, dass die Tablette geteilt werden kann, ohne ihre Retardierung zu verlieren (nach 8 Stunden sind 80 % der Substanz aus der Tablette entlassen).

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) Chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Ratten ergaben keine Hinweise auf toxische Effekte. Nach oraler Gabe von 191 mg Isosorbidmononitrat/kg Körpergewicht wurde beim Hund ein Anstieg des Methämo-

globinspiegels um 2,6 % über den Ausgangswert gemessen. Die Nitrit-Serumkonzentration lag nach 191 mg Isosorbidmononitrat/kg Körpergewicht per os an der Nachweisgrenze (<0,02 mg/l); alkalische Phosphatase und GPT änderten sich nicht.

b) Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Langzeituntersuchungen an der Ratte ergaben keinen Hinweis auf ein tumorerzeugendes Potenzial 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

Montanglycolwachs; Hypromellose; Talkum; Octadecylhydrogenfumarat, Natriumsalz; hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Mono Mack Depot darf nach Ablauf des auf der Packung angegebenen Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Bliesterpackung mit 50 Retardtabletten N 2
Bliesterpackung mit 100 Retardtabletten N 3

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PFIZER PHARMA PFE GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tel.: 0800 8535555
Fax: 0800 8545555

8. ZULASSUNGSNUMMER

2280.00.02

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
10.03.1986

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
23.10.2003



10. STAND DER INFORMATION

August 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

August 2016 spcde-6v23mmd-rt-100

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin