

### 1. Bezeichnung des Arzneimittels

ISDN STADA® 20 mg Hartkapseln, retardiert  
ISDN STADA® 40 mg Hartkapseln, retardiert  
ISDN STADA® 80 mg Hartkapseln, retardiert  
ISDN STADA® 120 mg Hartkapseln, retardiert

### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

**ISDN STADA® 20 mg Hartkapseln, retardiert**

1 Hartkapsel, retardiert enthält 20 mg Isosorbiddinitrat.

Sonstige Bestandteile:

1 Hartkapsel, retardiert enthält 199,55 Sacrose.

**ISDN STADA® 40 mg Hartkapseln, retardiert**

1 Hartkapsel, retardiert enthält 40 mg Isosorbiddinitrat.

Sonstige Bestandteile:

1 Hartkapsel, retardiert enthält 196,8 mg Sacrose.

**ISDN STADA® 80 mg Hartkapseln, retardiert**

1 Hartkapsel, retardiert enthält 80 mg Isosorbiddinitrat.

Sonstige Bestandteile:

1 Hartkapsel, retardiert enthält 17,27 mg Lactose-Monohydrat, 143,92 mg Sacrose.

**ISDN STADA® 120 mg Hartkapseln, retardiert**

1 Hartkapsel, retardiert enthält 120 mg Isosorbiddinitrat.

Sonstige Bestandteile:

1 Hartkapsel, retardiert enthält 25,90 mg Lactose-Monohydrat, 178,35 mg Sacrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. Darreichungsform

**ISDN STADA® 20 mg Hartkapseln, retardiert**

Hartkapsel, retardiert

Kapseloberteil: rot, transparent, Kapselunterteil: gelb, transparent mit gelblich-weißen Pellets.

**ISDN STADA® 40 mg Hartkapseln, retardiert**

Hartkapsel, retardiert

Kapseloberteil: dunkelblau opak, Kapselunterteil: farblos, transparent mit gelblich-weißen Pellets.

**ISDN STADA® 80 mg Hartkapseln, retardiert**

Hartkapsel, retardiert

Kapseloberteil: braun opak, Kapselunterteil: weißgrau, opak mit gelblich-weißen Pellets.

**ISDN STADA® 120 mg Hartkapseln, retardiert**

Hartkapsel, retardiert

Kapseloberteil: lila rosa opak, Kapselunterteil: weißgrau, opak mit gelblich-weißen Pellets.

### 4. Klinische Angaben

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Prophylaxe und Langzeitbehandlung der Angina pectoris.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet

**ISDN STADA® 20 mg Hartkapseln, retardiert**

2-mal täglich 1 Hartkapsel (entsprechend 40 mg Isosorbiddinitrat). Bei höherem Nitratbedarf kann die Dosis auf 3-mal täglich 1 Hartkapsel (entsprechend 60 mg Isosorbiddinitrat) erhöht werden.

**ISDN STADA® 40 mg Hartkapseln, retardiert**

1-mal täglich 1 Hartkapsel (entsprechend 40 mg Isosorbiddinitrat). Bei höherem Nitratbedarf kann die Dosis auf 2-mal täglich 1 Hartkapsel (entsprechend 80 mg Isosorbiddinitrat) erhöht werden.

Um die volle Wirkung des Arzneimittels zu erhalten, soll bei einer täglichen Dosierung von 2-mal 1 Hartkapsel die 2. Arzneimittelgabe nicht später als 6 Stunden nach der 1. Arzneimittelgabe erfolgen.

**ISDN STADA® 80 mg Hartkapseln, retardiert**

1-mal täglich 1 Hartkapsel (entsprechend 80 mg Isosorbiddinitrat).

**ISDN STADA® 120 mg Hartkapseln, retardiert**

1-mal täglich 1 Hartkapsel (entsprechend 120 mg Isosorbiddinitrat).

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

Die zur Verfügung stehenden Daten geben keinen Hinweis darauf, dass die Dosis bei älteren Patienten angepasst werden müsste.

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Isosorbiddinitrat bei Kindern ist bisher noch nicht erwiesen.

#### **Art und Dauer der Anwendung**

Die Hartkapseln sind unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser) einzunehmen.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Nitratverbindungen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Akutes Kreislaufversagen (Schock, Kreislaufkollaps)
- Kardiogener Schock, sofern nicht durch intraaortale Gegenpulsation oder positiv inotrope Pharmaka ein ausreichend hoher linksventrikulärer, enddiastolischer Druck gewährleistet ist
- Ausgeprägte Hypotonie (systolischer Blutdruck unter 90 mmHg)
- Gleichzeitige Einnahme von Phosphodiesterase-5-Hemmern, z. B. Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil, weil es in diesem Fall zu einem erheblichen blutdrucksenkenden Effekt kommen kann
- schwere Anämie
- schwere Hypovolämie.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige Überwachung ist erforderlich bei

- hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, konstriktiver Perikarditis und Perikardtamponade
- 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 Schädelinnendruck (intrakranieller Druck) einhergehen (bisher wurde nur bei hoch dosierter i.v. Gabe von Glyceroltrinitrat eine weitere Drucksteigerung beobachtet).

ISDN STADA® ist nicht geeignet zur Behandlung des akuten Angina pectoris-Anfalls.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharose-Isomaltase-Mangel sollten ISDN STADA® nicht einnehmen.

**Zusätzlich für ISDN STADA® 80 mg/- 120 mg Hartkapseln, retardiert**

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactasemangel oder einer Glucose-Galactose-Malabsorption sollten ISDN STADA® 80 mg/- 120 mg Hartkapseln, retardiert nicht einnehmen.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Einnahme von anderen Vasodilatoren, Antihypertensiva (z. B. Beta-Rezeptorenblocker, Diuretika, Calcium-Antagonisten, ACE-Hemmer), Sapropterin, Neuroleptika oder tricyclischen Antidepressiva und Alkohol kann die blutdrucksenkende Wirkung von Isosorbiddinitrat verstärken.

Die blutdrucksenkende Wirkung von ISDN STADA® steigt insbesondere bei der gleichzeitigen Anwendung von Phosphodiesterase-5-Hemmern, z.B. Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil (siehe Abschnitt 4.3). Dies kann zu lebensbedrohlichen kardiovaskulären Komplikationen führen. Patienten unter einer Therapie mit ISDN dürfen daher keine Phosphodiesterase-5-Hemmer (wie z.B. Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) einnehmen.

Isosorbiddinitrat 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 Isosorbiddinitrat aus Gründen besonderer Vorsicht 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 auch Abschnitt 5.3).

**Stillzeit**

In der Stillzeit sollte Isosorbiddinitrat aus Gründen besonderer Vorsicht nur auf ausdrückliche Anordnung des Arztes eingenommen werden, da über die Anwendung bei Stillenden keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen und nicht bekannt ist, ob Isosorbiddinitrat in die Muttermilch übergeht. Bei einer Einnahme von ISDN STADA® in der Stillzeit ist beim Säugling auf mögliche Arzneimittelwirkungen zu achten.

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

ISDN STADA® 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 Häufigkeiten 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 können Kopfschmerzen („Nitratkopfschmerzen“) auftreten, die erfahrungsgemäß meistens nach einigen Tagen bei weiterer Einnahme abklingen.

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen.  
Nicht bekannt: Sodbrennen.

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Gelegentlich: Flüchtige Hautrötungen (Flush), allergische Hautreaktionen.  
Sehr selten: Exfoliative Dermatitis/Stevens-Johnson-Syndrom, Angioödem.

**Gefäßerkrankungen**

Häufig: Bei der Erstanwendung, aber auch bei einer Dosiserhöhung, wurden ein Abfall des Blutdrucks und/oder orthostatische Hypotonie beobachtet, 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.

Über schwerwiegende Hypotonie, einschließlich Übelkeit, Erbrechen, Ruhelosigkeit, Blässe und starkem Schwitzen wurde bei der Behandlung mit organischen Nitraten berichtet.

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

nicht bekannt: Eine Toleranzentwicklung sowie das Auftreten einer Kreuztoleranz ge-

genüber anderen Nitroverbindungen wurden beschrieben. Zur Vermeidung einer Wirkungsabschwächung oder eines Wirkungsverlustes sollten hohe kontinuierliche Dosierungen vermieden werden. Erhöhung der Dosis und/oder Veränderung des Einnahmeintervalls kann zu Wirkungsabschwächung oder Wirkungsverlust führen.

**Hinweis**

Bei der Gabe von ISDN STADA® kann, bedingt durch eine relative Umverteilung des Blutflusses in hypoventilierte Alveolargebiete, eine vorübergehende Hypoxämie auftreten und bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit eine Ischämie ausgelöst werden.

**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: www.bfarm.de*

anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Symptome einer Intoxikation

Blutdruckabfall mit orthostatischen Regulationsstörungen, reflektorische Tachykardie und Kopfschmerzen. Schwächegefühl, Schwindel, Benommenheit, Flush, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall können auftreten. Bei hohen Dosen (größer als 20 mg/kg Körpergewicht) ist infolge des beim ISDN-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.

Therapie einer Intoxikation

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 Dobutamin 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: Bei Herzkrankungen eingesetzte Vasodilatoren  
ATC-Code: C01DA08

Isosorbiddinitrat 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. O<sub>2</sub>-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.

Isosorbiddinitrat 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**

**Resorption und Verteilung**

ISDN wird über die Mundschleimhaut rasch (Wirkungseintritt 1–2(–5) min. Plasmaspiegelmaximum 6–10(–15) min), vom Magen-Darm-Trakt jedoch langsamer absorbiert (Wirkungseintritt 15–30 min. Plasmaspiegelmaximum 15 min bis 1–2 Stunden).

**Metabolismus und Elimination**

ISDN unterliegt einem *First-pass*-Effekt, der bei oraler Applikation stärker ausgeprägt ist als bei sublingualer Gabe. In der Leber, aber auch in vielen anderen Geweben, z. B. in den Erythrozyten, erfolgt stufenweise eine reduktive Denitrierung mittels Glutathion-S-transferase. Es entstehen als ebenfalls pharmakologisch aktive Metaboliten: zu ca. 60% das Isosorbid-5-nitrat (IS-5-N) und zu 20–25% das Isosorbid-2-nitrat (IS-2-N), der Rest wird vermutlich simultan zum Isosorbid denitriert. Die Isosorbidmononitrate werden wesentlich langsamer abgebaut

(HWZ für IS-5-N: 4–6 h, für IS-2-N: 1,5–2 h) als ISDN (HWZ: 30–60 min).

Endprodukte des ISDN-Metabolismus sind u. a. das Glukuronid von IS-5-N, Isosorbid und Sorbit, die Ausscheidung erfolgt zu 99% renal. Bei eingeschränkter Nierenfunktion erfolgt eine unveränderte Elimination von ISDN und seinen wirksamen Metaboliten, bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen kann die Plasmakonzentration von ISDN erhöht und die des Metaboliten IS-5-N erniedrigt sein.

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**

*Akute Toxizität*

Untersuchungen zur akuten Toxizität haben keine besondere Empfindlichkeit ergeben (siehe Abschnitt 4.9).

*Chronische Toxizität*

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Ratten und Hunden traten bei extrem hohen Dosierungen (Ratte 480 mg/kg Körpergewicht pro Tag, Hund 90 mg/kg Körpergewicht pro Tag) toxische Effekte im Sinne von ZNS-Symptomen und Lebervergrößerungen auf. Die Lebervergrößerung kann auf den pharmakodynamischen Effekt von Isosorbiddinitrat zurückgeführt werden.

*Mutagenes und tumorerzeugendes Potential*

Eine Langzeituntersuchung an der Ratte ergab keinen Hinweis auf ein tumorerzeugendes Potential von Isosorbiddinitrat. Untersuchungen in mehreren Mutagenitätstests (*in vitro* und *in vivo*) verliefen negativ.

*Reproduktionstoxizität*

Aus Untersuchungen am Tier ergaben sich keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung von Isosorbiddinitrat.

**6. Pharmazeutische Angaben**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

*ISDN STADA® 20 mg Hartkapseln, retardiert*

Gelatine, Natriumdodecylsulfat, Schellack, Talkum, Gereinigtes Wasser, Zuckerpellets (Maisstärke und Sucrose), Chinolingelb (E 104), Erythrosin (E 127), Eisen (II,III)-oxid (E 172).

*ISDN STADA® 40 mg Hartkapseln, retardiert*

Gelatine, Natriumdodecylsulfat, Schellack, Talkum, Gereinigtes Wasser, Zuckerpellets (Maisstärke und Sucrose), Erythrosin (E 127), Indigocarmin (E 132), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid x H<sub>2</sub>O (E 172).

*ISDN STADA® 80 mg Hartkapseln, retardiert*

Ethylcellulose, Gelatine, Lactose-Monohydrat, Natriumdodecylsulfat, Schellack, Talkum, Gereinigtes Wasser, Zuckerpellets (Maisstärke und Sucrose), Indigocarmin (E 132), Titandioxid (E 171), Eisen (II,III)-oxid

(E 172), Eisen (III)-oxid (E 172), Eisenoxidhydrat (E 172).

*ISDN STADA® 120 mg Hartkapseln, retardiert*

Ethylcellulose, Gelatine, Lactose-Monohydrat, Natriumdodecylsulfat, Schellack, Talkum, Gereinigtes Wasser, Zuckerpellets (Maisstärke und Sucrose), Eisen (II,III)-oxid (E 172), Eisen (III)-oxid (E 172), Erythrosin (E 127), Titandioxid (E 171).

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

*ISDN STADA® 20 mg/- 40 mg/- 120 mg Hartkapseln, retardiert*

5 Jahre.

*ISDN STADA® 80 mg Hartkapseln, retardiert*

4 Jahre.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

*ISDN STADA® 40 mg/- 80 mg Hartkapseln, retardiert*

Nicht über + 30 °C lagern.

*ISDN STADA® 20 mg/- 120 mg Hartkapseln, retardiert*

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC-Aluminium Blister.

*ISDN STADA® 20 mg Hartkapseln, retardiert*

Originalpackung mit 50 und 100 Hartkapseln, retardiert

*ISDN STADA® 40 mg Hartkapseln, retardiert*

Originalpackung mit 50, 98 und 100 Hartkapseln, retardiert

*ISDN STADA® 80 mg Hartkapseln, retardiert*

Originalpackung mit 100 Hartkapseln, retardiert

*ISDN STADA® 120 mg Hartkapseln, retardiert*

Originalpackung mit 20, 50, 98 und 100 Hartkapseln, retardiert

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

**7. Inhaber der Zulassung**

STADAPHARM GmbH  
Stadastraße 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Telefon: 06101 603-0  
Telefax: 06101 603-3888  
Internet: www.stada.de

*Nur für ISDN STADA® 120 mg Hartkapseln, retardiert*

**Mitvertrieb**  
ALIUD PHARMA® GmbH  
Gottlieb-Daimler-Straße 19  
D-89150 Laichingen  
info@aliud.de

**8. Zulassungsnummern**

269.00.00  
944.00.00  
944.01.00  
944.02.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung**

14.11.1979/23.07.2008  
13.02.1980/24.06.2002  
10.01.1985/23.07.2008  
17.01.1985/23.07.2008

**10. Stand der Information**

November 2017

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin