

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Isosorbide Mononitraat Retard RPH 30 mg, tabletten met gereguleerde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet met gereguleerde afgifte bevat 30 mg isosorbidemononitraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Elke tablet met gereguleerde afgifte bevat 113 mg lactose.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met gereguleerde afgifte.

Witte tot crèmekleurige, ovale tablet. Afmetingen: 7 x 13 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Isosorbide Mononitraat Retard RPH is geïndiceerd voor de profylactische behandeling van angina pectoris bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Er bestaat een risico op ontwikkeling van tolerantie wanneer nitraat-therapie wordt gegeven. Om deze reden is het belangrijk dat Isosorbide Mononitraat Retard RPH eenmaal daags wordt gegeven om een interval te verkrijgen met een lage nitraatconcentratie, waardoor het risico op het ontwikkelen van tolerantie wordt verminderd.

Isosorbide Mononitraat Retard RPH kan worden gebruikt in combinatie met bèta-adrenoreceptorblokkers en calciumantagonisten.

Dosering

Volwassenen

Isosorbide Mononitraat Retard RPH dient eenmaal daags 's ochtends te worden ingenomen.

Om het risico op hoofdpijn te verminderen, kan de behandeling worden opgestart met eenmaal daags 30 mg als startdosis gedurende de eerste 2-4 dagen van de behandeling. De gebruikelijke dosering is 60 mg (twee tabletten) eenmaal daags. Indien noodzakelijk kan de dosering worden verhoogd tot 120 mg per dag.

Oudere patiënten

Er is geen bewijs gevonden voor de noodzaak tot aanpassing van de gebruikelijke dosering bij ouderen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen en jongeren (jonger dan 18 jaar oud) zijn niet vastgesteld. Geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

De tablet mag niet worden gekauwd of fijngemalen. Het moet altijd met ten minste een half glas water worden doorgeslikt. De tabletten mogen met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Gelijktijdige behandeling met fosfodiësteraseremmers type 5 (bijv. sildenafil, tadalafil, vardenafil)
- Acut myocardinfarct met lage vuldruk van het hart
- Constrictieve pericarditis, pericardtamponade of constrictieve cardiomyopathie
- Acut circulatoir falen (shock, vasculaire collaps)
- Gelijktijdige toediening met riociguat (zie rubriek 4.5)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Isosorbide Mononitraat Retard RPH is geïndiceerd als profylaxe van angina pectoris en niet voor de behandeling van acute angina-aanvallen.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met:

- hypotensie en hypovolemie
- ernstige cerebrovasculaire insufficiëntie
- verhoogde intracranieële druk
- aortastenose, mitralisklepstenose
- hypertrofische obstructieve cardiomyopathie
- anemie
- hypoxemie
- hypothyreoïdie

Gelijktijdig gebruik van Isosorbide Mononitraat Retard RPH met fosfodiësteraseremmers type 5 (bijv. sildenafil, tadalafil, vardenafil) kan het vasodilaterende effect van Isosorbide Mononitraat Retard RPH vergroten, met ernstige bijwerkingen zoals syncope of myocardinfarct als mogelijk gevolg (zie rubriek 4.3 en rubriek 4.5).

Er bestaat een risico op ontwikkeling van tolerantie wanneer nitraattherapie wordt gegeven. Het is belangrijk Isosorbide Mononitraat Retard RPH te doseren zoals beschreven in rubriek 4.2 om het risico van ontwikkeling van tolerantie te beperken.

Er dient mogelijk bijzondere zorg te worden besteed aan mensen met een verhoogd risico op hypotensie.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Het gebruik van fosfodiësteraseremmers type 5 (bijv. sildenafil, tadalafil, vardenafil) is gecontra-indiceerd bij de behandeling met nitraatpreparaten die de vasodilaterende werking van het geneesmiddel versterken; dit kan leiden tot ernstige bijwerkingen zoals syncope of myocardinfarct.
- Het effect van vasodilaterende en bloeddrukverlagende geneesmiddelen kan worden versterkt bij gelijktijdige toediening met isosorbide mononitraat.
- Alcohol kan het bloeddrukverlagende effect van isosorbide mononitraat versterken.
- Het gebruik van isosorbide mononitraat met riociguat, als stimulator van oplosbaar guanylaatcyclase, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3), aangezien gelijktijdig gebruik hypotensie kan veroorzaken.
- Isosorbide mononitraat kan de concentratie dihydroergotamine in het bloed verhogen en bijgevolg de bloeddruk verhogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is weinig klinische ervaring met zwangere vrouwen. Gegevens uit dieronderzoek duiden niet op een verhoogd risico op foetaal letsel.

Als voorzorgsmaatregel verdient het de voorkeur om het gebruik van Isosorbide Mononitraat Retard RPH tijdens de zwangerschap te vermijden.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over uitscheiding van Isosorbide Mononitraat Retard RPH in de moedermelk bij de mens. Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Isosorbide Mononitraat Retard RPH dient niet tijdens borstvoeding te worden gebruikt.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Indien de patiënt last heeft van hoofdpijn of duizeligheid bij de start van de behandeling met Isosorbide Mononitraat Retard RPH, moet worden gewacht met het besturen van een voertuig of het gebruik van machines totdat de situatie zich heeft gestabiliseerd.

4.8 Bijwerkingen

De meeste bijwerkingen worden farmacodynamisch gemedieerd en zijn dosisafhankelijk. Hoofdpijn treedt op bij het begin van de behandeling en kan worden toegeschreven aan het vasodilaterend effect van het preparaat, maar de hoofdpijn verdwijnt gewoonlijk binnen een week. Hoofdpijn kan worden voorkomen door de eerste 2 tot 4 dagen 30 mg voor te schrijven. Hypotensie met symptomen zoals duizeligheid en misselijkheid, en met enkele gevallen van syncope, zijn gemeld.

De incidentie van bijwerkingen is als volgt geclassificeerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($1/100$ tot $< 1/10$), soms ($1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($1/10.000$ tot $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanclassificatie	Frequentie	Bijwerkingen
Hartaandoeningen	Vaak	Tachycardie
Aandoeningen van het centraal en perifere zenuwstelsel	Vaak	Hoofdpijn, duizeligheid
	Zelden	Syncope
<u>Bloedvataandoeningen</u>	Vaak	Hypotensie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Misselijkheid
	Soms	Braken, diarree
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer zelden	Myalgie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zelden	Huiduitslag, jeuk

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Symptomen

Kloppende hoofdpijn. Ernstigere symptomen zoals opwinding, roodheid, koud zweet, misselijkheid, braken, duizeligheid, syncope, tachycardie en hypotensie. Extreem hoge doses kunnen methemoglobinemie veroorzaken (zeer zelden).

Behandeling

Opwekking van braken, geactiveerde kool. Bij significante hypotensie moet de patiënt eerst op de rug te worden gelegd met de benen iets hoger. Indien nodig dienen intraveneuze vloeistoffen te worden toegediend. (In gevallen van cyanose als gevolg van methemoglobinemie, dient langzaam intraveneus methylthionine (methyleenblauw) 1-2 mg/kg te worden toegediend). Het advies van een deskundige moet worden ingewonnen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Vasodilatoren gebruikt bij hartziekten, organische nitraten, ATC-code: C01DA14

Isosorbide Mononitraat Retard RPH is een verlengde afgiftevorm van isosorbidedimononitraat, die een actieve metabooliet is van isosorbidedinitraat.

Net als bij andere organische nitraten is het primaire farmacologische werkingsmechanisme van isosorbidedimononitraat de afgifte van stikstofmonoxide (NO), wat proteïnefosforylering veroorzaakt met relaxatie van glad spierweefsel in de vaatwand tot gevolg. Dit resulteert in veneuze en arteriële perifere vasodilatatie en kan zelfs een direct dilaterend effect op de coronaire vaten hebben. Het effect is afhankelijk van de dosis. Lage doses produceren dilatatie van de aders en een verminderde veneuze terugvloed naar het hart (verminderde preload). Hoge doses produceren tevens arteriële dilatatie en verminderde vaatweerstand (verminderde afterload). Door de eind-diastolische druk en het volume te verminderen, verlaagt het de druk binnen de kamer en derhalve verbetert het de subendocardiale

bloeddoorstroming. Het netto effect van isosorbidemononitraat is dan een verminderde belasting voor het hart en betere zuurstofvoorziening voor het myocard.

Bij de onderhoudsbehandeling met nitraten kan tolerantie ontwikkelt worden, die per individu varieert. Om deze reden dient Isosorbide Mononitraat Retard RPH eenmaal per dag te worden ingenomen om een interval met lage nitraatconcentratie te verkrijgen (zie rubriek 4.2. en rubriek 4.4).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De werkzame stof wordt onafhankelijk van de pH afgegeven.

Isosorbidemononitraat wordt snel en volledig geabsorbeerd na orale toediening. Absorptie wordt niet beïnvloed door gelijktijdige voedselinname. In tegenstelling tot andere nitraten is isosorbidemononitraat niet afhankelijk van first-pass metabolisme. De orale biologische beschikbaarheid bedraagt derhalve bijna 100%. Deze eigenschap draagt zeer waarschijnlijk bij aan de relatief lage schommelingen in de plasmaconcentraties waargenomen bij personen na inname van het geneesmiddel. De piekplasmaconcentratie van isosorbidemononitraat na orale toediening van een tablet met gemodificeerde afgifte treedt op binnen 3,1 tot 4,5 uur.

Distributie

Het distributievolume van isosorbidemononitraat is ongeveer 0,6 l/kg en de plasma-eiwitbinding is te verwaarlozen (ongeveer 4%).

Metabolisme

Isosorbidemononitraat wordt in de lever gemetaboliseerd naar diverse inactieve metabolieten.

Eliminatie

Eliminatie vindt hoofdzakelijk plaats door middel van denitrificatie en conjugatie in de lever. De metabolieten worden voornamelijk uitgescheiden door de nieren. Slechts 2% van de toegediende dosis wordt onveranderd via de nieren uitgescheiden. De halfwaardetijd van isosorbidemononitraat in plasma bij zowel gezonde vrijwilligers als de meeste patiënten is ongeveer 6,5 uur na toediening van de tabletten met gereguleerde afgifte.

Bijzondere patiëntenpopulaties

De farmacokinetiek van isosorbidemononitraat blijft onveranderd bij nier- of leveraandoeningen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen relevante informatie voor de voorschrijver.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hypromellose

Lactosemonohydraat

Pregegelatiniseerd zetmeel

Magnesiumstearaat

Watervrij colloïdaal silica

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/Aluminium blisterverpakking met 28 of 98 tabletten.

HDPE-fles en PP-dop met 100 tabletten, moeilijk te openen door kinderen

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RPH Pharmaceuticals AB
Box 603
101 32 Stockholm
Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 122502

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 oktober 2018

Datum van laatste verlenging: 18 januari 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 17 december 2021