

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Minitran 5, pleister met gereguleerde afgifte 5 mg/24 uur.
Minitran 10, pleister met gereguleerde afgifte 10 mg/24 uur.
Minitran 15, pleister met gereguleerde afgifte 15 mg/24 uur.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Minitran 5 heeft een oppervlakte van 6,7 cm² en bevat 18 mg nitroglycerine. De gemiddelde hoeveelheid die vrijgegeven wordt per 24 uur bedraagt 5 mg.

Minitran 10 heeft een oppervlakte van 13,3 cm² en bevat 36 mg nitroglycerine. De gemiddelde hoeveelheid die vrijgegeven wordt per 24 uur bedraagt 10 mg.

Minitran 15 heeft een oppervlakte van 20,0 cm² en bevat 54 mg nitroglycerine. De gemiddelde hoeveelheid die vrijgegeven wordt per 24 uur bedraagt 15 mg.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Minitran pleisters met gereguleerde afgifte zijn transdermale therapeutische systemen, bestaande uit een transparante polyethyleenlaag van lage dichtheid waarop een nitroglycerine bevattende matrix is aangebracht, die voorzien is van een kleeflaag. De matrix, bestaande uit een driedimensionale structuur, reguleert de afgiftesnelheid van de werkzame stof. De pleister wordt beschermd door middel van een polyesterfolie, die verwijderd wordt alvorens de pleister te gebruiken.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ter vermijding van aanvallen van angina pectoris, tijdens inspanning en in rust, indien er sprake is van coronairinsufficiëntie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De individuele gevoeligheid voor nitraatpreparaten is verschillend en derhalve dient men in elk afzonderlijk geval de minimaal effectieve dosis voor te schrijven. Het verdient daarom aanbeveling de behandeling te starten met 1 Minitran 5 pleister per dag en afhankelijk van effectiviteit en verdraagzaamheid de dosis te verhogen.

Om het optreden van tolerantie (verlies van effectiviteit) tegen te gaan, dient men een nitraatvrij interval van 8 uur in acht te nemen; dit betekent dat de pleister voor de nacht verwijderd dient te

worden of, indien de pijn 's nachts optreedt, alleen gedurende de nacht gedragen dient te worden. Continu gebruik dient ontraden te worden.

Gebruik bij ouderen: over het gebruik in deze leeftijdsgroep zijn geen specifieke gegevens beschikbaar, er zijn echter geen aanwijzingen dat de dosis aangepast dient te worden.

Pediatrische patiënten

De verdraagzaamheid en effectiviteit bij kinderen dient nog nader onderzocht te worden. Derhalve wordt gebruik bij kinderen niet aanbevolen.

Wijze van toediening

Elke Minitran pleister is apart verpakt in een sacht. De kleeflaag wordt afgedekt door een beschermlaag, die verwijderd dient te worden voordat de pleister op de huid wordt aangebracht.

1. Haal de pleister uit het zakje
2. Trek de beschermstrook langzaam los.
3. Als de beschermstrook gedeeltelijk los is, pakt men de smalle zijde tussen duim en wijsvinger en trekt men de beschermstrook verder los.
4. Plak de Minitran pleister op een onbeschadigd, weinig behaard, schoon (d.w.z. geen zalfresten) en droog deel van de huid, b.v. aan de zijkant van de borst (links of rechts) langs de ribben. De borst is het meeste aan te bevelen maar ook andere gedeelten van de huid (behalve de armen en benen beneden de elleboog respectievelijk knie) kunnen worden gebruikt. De gekozen plaats mag geen snijwondjes of andere beschadigingen vertonen, Knip eventueel aanwezige haren weg. Nooit wegscheren! Breng Minitran niet onmiddellijk na het douchen of baden aan, Het beste is te wachten tot de huid volkomen droog is. Druk dan krachtig met de palm van de hand gedurende 10-15 seconden de pleister aan. Als de pleister eenmaal is aangebracht, raak deze dan niet meer aan. Trek ook niet aan de pleister om te proberen of de pleister wel goed vastzit!
5. Verwijder Minitran na de voorgeschreven draagtijd en werp de pleister weg. Zorg ervoor dat ook de gebruikte en weggegooid Minitran pleisters buiten het bereik van kinderen blijven. Breng de nieuwe Minitran pleister aan op een ander gedeelte van de huid (b.v. de andere kant van de borstkas). Pas na enige dagen mag de plaats van de huid, waar de Minitran pleister gezeten heeft, daarvoor opnieuw gebruikt worden. Eventuele resten van de kleefstof op de huid kunnen met wasbenzine gemakkelijk worden verwijderd. De Minitran pleister blijft goed op de huid vastzitten en is bestand tegen water en laat niet los bij lichamelijke activiteit. Mocht de pleister loslaten, dan moet hij niet langer worden gebruikt en dient een nieuwe pleister, aan de andere zijde van de borstkas, te worden aangebracht.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, verwante organische nitraatverbindingen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige anemie
- Acute circulatiestoornissen, die gepaard gaan met een sterk verlaagde bloeddruk (shock)
- Ziekten die gepaard gaan met een verhoogde intracraniale of intraoculaire druk
- Myocardiale insufficiëntie vanwege obstructie, zoals bij aorta-, mitralisstenose of constructieve pericarditis
- Gelijktijdig gebruik van fosfodiësterase-5-remmers als sildenafil. Fosfodiësterase-5-remmers versterken het vaatverwijdend effect van Minitran wat kan resulteren in ernstige hypotensie (zie rubriek 4.5)

- Ernstige hypotensie (systolische bloeddruk lager dan 90 mm Hg)
- Ernstige hypovolemie
- Tijdens de behandeling met nitraten mag riociguat, stimulator van oplosbaar guanylaatcyclase, niet worden gebruikt (zie rubriek 4.5.).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Minitran is niet geschikt voor de behandeling van acute aanvallen van angina pectoris. Minitran dient alleen onder medische observatie (hemodynamische monitoring) toegediend te worden bij een recent myocard infarct of acute hartinsufficiëntie.

Zoals ook bij andere nitraten, dient bij het overstappen op een andere lange termijn behandeling, nitroglycerine geleidelijk afgebouwd te worden en de nieuwe therapie overlappend gestart te worden.

Bij het ontwikkelen van significante hypotensie kan verwijdering van de pleister worden overwogen.

Het gebruik van Minitran kan aanleiding geven tot orthostatische hypotensie, de patiënten dienen derhalve opmerkzaam gemaakt te worden dat zij plotselinge houdingsveranderingen tijdens het begin van de therapie dienen te vermijden.

Bij het gebruik van Minitran bij patiënten met arteriële hypoxemie vanwege ernstige anemie (bijvoorbeeld door G6DP deficiëntie) dient terughoudendheid betracht te worden wegens verminderde afbraak van nitroglycerine. Terughoudendheid is ook wenselijk bij hypoxemie en ventilatoire perfusiestoornissen bij longziekten of ischemisch hartfalen. In patiënten met alveolaire hypoventilatie ontstaat vasoconstrictie in de longen zodat de perfusie verplaatst van gebieden met alveolaire hypoxie naar beter geventileerde gebieden van de longen (Euler-Liljestrand mechanisme).

Patiënten met angina pectoris, myocardinfarcten of cerebrale ischemie hebben vaak afwijkingen van de kleinere luchtwegen (met name alveolaire hypoxemie). Onder deze omstandigheden vindt vasoconstrictie plaats in de longen waarbij perfusie verschuift van de gebieden met alveolaire hypoxemie naar beter geventileerde gebieden. Als sterke vaatverwijder, kan nitroglycerine de beschermende vasoconstrictie opheffen wat resulteert in toename van perfusie in slecht geventileerde gebieden. Hiermee verslechtert de ventilatie/perfusie onbalans en neemt de arteriële partiële zuurstofdruk af.

Behandeling met nitraten kan angina veroorzaakt door hypertrofische cardiomyopathie verslechteren.

Rekening dient gehouden te worden met toename van de frequentie van angina tijdens de pleistervrije perioden. In deze gevallen is gelijktijdige behandeling met andere anti-angineuze medicatie wenselijk.

Tijdens het herhaald of continu gebruik van langwerkende nitraten, transdermale therapeutische systemen waaronder Minitran, kan tolerantie voor het preparaat of kruistolerantie met andere nitraten optreden. Dit kan voorkomen worden door de plasmaspiegels gedurende een bepaalde periode van het doseringsinterval te verlagen, derhalve dient de therapie intermitterend te worden uitgevoerd (zie dosering en wijze van toediening).

Bij het ontwikkelen van tolerantie voor nitroglycerine kan het effect van sublinguaal nitroglycerine bij inspanning gedeeltelijk teniet worden gedaan.

Alvorens te cardioverteren of te defibrilleren verdient het aanbeveling Minitran te verwijderen. Minitran bevat geen metaalcomponenten en hoeft daarom niet verwijderd te worden voorafgaand aan diathermie.

Het gebruik van producten voor lokale toediening, met name van lange duur, kan aanleiding geven tot overgevoeligheid, in voorkomende gevallen dient de therapie onderbroken te worden en moet men adequate therapeutische maatregelen nemen.

Te hoge startdoses kunnen bij sommige patiënten zware hoofdpijn of ernstige hypotensie veroorzaken.

Nitroglycerine kan interfereren met de bepaling van catecholaminen en hun metaboliëten omdat de uitscheiding van deze stoffen in de urine toeneemt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gecontra-indiceerde combinatie:

- Bij gelijktijdig gebruik van Minitran en andere vasodilatoren (bijvoorbeeld fosfodiësterase -5- remmers zoals sildenafil) kan een versterkte bloeddrukdaling optreden (zie rubriek 4.3). Het vaatverwijdende effect van organische nitraten wordt versterkt door sildenafil, dat wordt toegepast bij de behandeling van erectiele dysfunctie. Dit kan eventueel leiden tot levensbedreigende cardiovasculaire complicaties, zoals ernstige hypotensie, in daarvoor gevoelige patiënten. Indien de patiënt onder een behandeling met organische nitraten staat, dient derhalve te worden afgezien van het gebruik van sildenafil.
- Het gebruik van nitroglycerine met riociguat, een stimulator van oplosbaar guanylaatcyclase, is gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3) omdat gelijktijdig gebruik hypotensie kan veroorzaken.

Interacties waar rekening mee gehouden moet worden:

- Bij gelijktijdig gebruik van Minitran en calciumantagonisten, beta-blokkers, ACE-remmers, diuretica, antihypertensiva, tricyclische antidepressiva, neuroleptica en alcohol kan het bloeddruk verlagende effect van Minitran worden versterkt.
- Bij gelijktijdige toediening van dihydroergotamine neemt de biologische beschikbaarheid van dihydroergotamine toe. Wees bedachtzaam bij patiënten met arteriosclerose, omdat door het antagoneerend effect van dihydroergotamine de werking van nitroglycerine afneemt en het risico bestaat op constrictie van de coronaire arteriën.
- Het gelijktijdig gebruik van prostaglandinesynthetaseremmers, met uitzondering van acetylsalicylzuur, vermindert mogelijk het therapeutisch effect van Minitran.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Over het gebruik van Minitran in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Er zijn tot dusverre geen aanwijzingen voor schadelijkheid bij dierproeven. Geadviseerd wordt, het preparaat niet te gebruiken tijdens de zwangerschap, tenzij na overleg met de arts. Indien het middel regelmatig wordt gebruikt, dient bij zwangerschap onmiddellijk contact met de arts te worden opgenomen. Het voordeel voor de moeder moet tegen het risico voor het kind worden afgewogen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of de werkzame stof in de moedermelk, bij mens of dier, overgaat. Een risico voor de zuigeling is niet uit te sluiten.

De voordelen van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling van de moeder moeten worden afgewogen in de beslissing of borstvoeding of Minitran te stoppen.

Vruchtbaarheid

Over het effect van Minitran op de vruchtbaarheid zijn geen gegevens beschikbaar.

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

Patiënten die uit hoofde van hun functioneren bij voortdurende goed moeten kunnen waarnemen en de beschikking moeten hebben over de volledige motoriek van hun ledematen, moeten worden gewaarschuwd dat hun capaciteiten in deze beïnvloed kunnen worden door orthostatische hypotensie of duizeligheid. Deze effecten worden met name ervaren bij de start van de behandeling of dosisveranderingen. Patiënten die deze effecten ervaren dienen niet te rijden of machines te gebruiken.

4.8. Bijwerkingen

Binnen de orgaansysteemclassificatie worden bijwerkingen gegroepeerd naar frequentie (aantal patiënten die volgens verwachting de bijwerking zullen ervaren) met de volgende categorieën:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (Bijwerkingen verzameld uit post-marketing onderzoek met Minitran, via spontane meldingen en uit de literatuur. Dit zijn meldingen die vrijwillig worden gedaan, waarbij de populatiegrootte onbekend is, waardoor geen betrouwbare schatting gemaakt kan worden van de frequentie).

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Hoofdpijn¹

Zeer zelden: Duizeligheid

Niet bekend: Syncope¹

Hartaandoeningen

Zelden: Tachycardie²

Niet bekend: Palpitaties

Bloedvataandoeningen

Zelden: Orthostatische hypotensie, flushes²

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak: Misselijkheid en braken

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: Roodkleuring van de huid

Niet bekend: Algemene uitslag

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: Roodheid van de applicatieplaats, jeuk, brandend gevoel, huidirritatie³

Onderzoeken

Zelden: Verhoogde hartslag

¹ Net als bij het gebruik van andere nitraten, veroorzaakt Minitran vaak dosis-afhankelijke hoofdpijn door cerebrale vasodilatatie. Deze verdwijnt vaak na enkele dagen bij onveranderde therapie. Als de hoofdpijn aanhoudt bij intermitterende behandeling dienen milde analgetica toegepast te worden. Aanhoudende hoofdpijn is een indicatie om de dosering van Minitran te verlagen of stoppen.

² Een milde door reflux geïnduceerde verhoging van de hartslag kan worden voorkomen door, indien nodig, een combinatie behandeling met een beta-blokker.

³ Na het verwijderen van de pleister verdwijnt de milde roodheid van de huid binnen enkele uren. De applicatieplaats dient regelmatig gewijzigd worden om plaatselijke huidirritatie te voorkomen.

De hierboven genoemde verschijnselen verdwijnen over het algemeen enkele uren na het verwijderen van de pleister zonder dat andere maatregelen noodzakelijk zijn. Het verdient aanbeveling om de applicatieplaats dagelijks te wijzigen in verband met mogelijke plaatselijke huidirritatie.

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

Hogere doses van nitroglycerine kunnen leiden tot een versterkt optreden van systemische bijwerking bijvoorbeeld tot een sterke bloeddrukdaling, shock, tachycardie, methemoglobinemie, cyanose, coma, collaps en convulsies. Verwijder bij overdosering onmiddellijk de pleister van de huid en was de applicatieplaats zo goed mogelijk schoon.

Een eventuele bloeddrukdaling en collapsverschijnselen kunnen worden opgeheven door de benen van de patiënt hoog te leggen of indien nodig compressieverband om de benen te plaatsen. Ernstige methemoglobinemie bestrijden met methylthionine of toloniuminjectie.

Bij een gecontroleerde, geleidelijke afgifte van nitroglycerine, zoals die plaatsvindt bij Minitran, is echter de kans op overdosering zeer gering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Nitraten, vasodilatantia bij hartziekten, ATC Code: C01 DA 02

Nitroglycerine, het werkzame bestanddeel van Minitran, werkt via een mechanisme waarin stikstofoxide een centrale rol heeft met name door relaxatie van de gladde spiercellen van de bloedvaten, hetgeen resulteert in vasodilatatie. Bij lagere doseringen is deze werking voornamelijk veneus, bij hogere doseringen ook arterieel. Verder kan nitroglycerine de coronaire

bloedstroom verhogen.

Nitroglycerine heeft geen direct effect op de inotrope of chronotrope staat van het hart. Het beïnvloedt de cardiale output door het effect op de veneuze capaciteit en de weerstand van de arteriolen. De effecten op preload en afterload verlagen myocardiaal zuurstofgebruik en zijn primair verantwoordelijk voor het mechanisme hoe nitroglycerine angina pectoris symptomen verlicht. De meest voorkomende bijwerkingen (hoofdpijn, flushes, duizeligheid, posturale hypotensie en tachycardie) zijn een gevolg van het ontspannen van de gladde spiercellen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Minitran wordt aangebracht op de huid en geeft gedurende 24 uur een gelijkmatige hoeveelheid nitroglycerine af (gemiddeld 0,75 mg/cm² per 24 uur), waardoor de plasmaspiegels constant blijven. Omdat hoge piekspiegels in het bloed niet voorkomen, wordt de kans op bijwerkingen geminimaliseerd. Nitroglycerine wordt gemetaboliseerd tot dinitraten en mononitraat. Door opname in de bloedsomloop bereikt nitroglycerine de gewenste organen (hart en vaatstelsel) voor deactivatie in de lever.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen gegevens bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ethyloleaat
Glycerolmonolaureaat
Isooctylacrylaat acrylamide copolymeer
Polyethyleen

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

LDPE folie in aluminium sachet. 30 sachets per verpakking.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Mylan Healthcare B.V.
Krijgsman 20
1186 DM Amstelveen

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Minitran 5, pleister met gereguleerde afgifte	RVG 15864
Minitran 10, pleister met gereguleerde afgifte	RVG 15865
Minitran 15, pleister met gereguleerde afgifte	RVG 15866

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

10 februari 1993

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 18 december 2018