
Samenvatting van de Productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mono-Cedocard Retard 25, capsules met gereguleerde afgifte 25 mg
Mono-Cedocard Retard 50, capsules met gereguleerde afgifte 50 mg
Mono-Cedocard Retard 100, capsules met gereguleerde afgifte 100 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Mono-Cedocard Retard capsules met gereguleerde afgifte bevatten als werkzaam bestanddeel respectievelijk 25 mg, 50 mg en 100 mg isosorbidemononittraat per capsule.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules met gereguleerde afgifte.

Mono-Cedocard Retard 25 capsules hebben een witte romp en een roodbruine dop.

Mono-Cedocard Retard 50 capsules hebben een roze romp en een roodbruine dop.

Mono-Cedocard Retard 100 capsules hebben een roodbruine romp en een roodbruine dop.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Profylaxe en onderhoudsbehandeling van angina pectoris.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De gebruikelijke onderhoudsdosering bedraagt éénmaal daags 1 capsule à 50 mg. In verband met het optreden van mogelijke initiële bijwerkingen kan een insluipdosis van éénmaal daags 1 capsule à 25 mg gewenst zijn. Bij onvoldoende resultaat kan de dosis worden verhoogd tot éénmaal daags 2 capsules à 50 mg, in één gift, of éénmaal daags 1 capsule à 100 mg.

De klinische effecten van nitraten kunnen ten gevolge van hoge en/of constante plasmaspiegels afnemen bij herhaalde toediening (zie rubriek 4.4). Dit kan worden voorkomen door de plasmaspiegel voor een bepaalde periode van het etmaal laag te houden. Daarom wordt aangeraden Mono-Cedocard Retard éénmaal daags te gebruiken, waarbij rekening dient te worden gehouden met het feit dat de werkzaamheid gedurende 24 uur niet realiseerbaar is.

Ouderen

Er zijn geen specifieke doseerinstructies voor ouderen.

Lever- of nierinsufficiëntie

Er zijn geen specifieke doseerinstructies voor patiënten met lever- of nierinsufficiëntie.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van isosorbidemononittraat bij kinderen is nog niet vastgesteld.

Wijze van toediening

De capsules dienen 's morgens direct na het opstaan, met wat water in zijn geheel te worden doorgeslikt.

4.3 Contra-indicaties

Mono-Cedocard Retard mag niet gebruikt worden in geval van:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Hypotensie (systolische bloeddruk < 90 mmHg)
- Ernstige anemie
- Shock

Samenvatting van de Productkenmerken

- Myocardinsufficiëntie ten gevolge van obstructie (bv. constructieve pericarditis of harttamponnade)
- Het gebruik van fosfodiësteraseremmers (bijv. sildenafil) (zie rubriek 4.5)
- Verhoogde intracraniale druk

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Mono-Cedocard Retard is niet geschikt voor behandeling van acute aanvallen van angina pectoris. Idiosyncrasie voor nitraten, zich uitend in syncope, kan bij een klein aantal patiënten voorkomen. Voorzichtigheid dient betracht te worden bij patiënten met ernstige cerebrale sclerose, aortaklep- en/of mitralis-stenose, na een recent hartinfarct, orthostatische disfunctie en bij ernstige coronaire atherosclerose. Bij bijzondere gevoeligheid voor isosorbidedemonittraat kunnen hartkloppingen ontstaan. Angina pectoris veroorzaakt door hypertrofische cardiomyopathie kan verergeren. De instelling en het vervolgen van een behandeling van gedecompenseerde patiënten dient onder nauwkeurige klinische supervisie plaats te vinden.

Verminderde werking

In het algemeen geldt, ook voor alle andere nitraten, dat na herhaalde toediening vermindering van de werking niet kan worden uitgesloten. Dit kan worden voorkomen door de plasmaspiegels gedurende een bepaalde periode van het doseringsinterval laag te houden; om deze reden verdient de intermitterende toediening de voorkeur (zie verder rubriek 4.2).

Fosfodiësteraseremmers

Patiënten die organische nitraten als onderhoudsbehandeling ontvangen dienen er op gewezen te worden, dat zij geen fosfodiësteraseremmers (zoals bijvoorbeeld sildenafil) bevattende producten mogen gebruiken: de therapie met nitraten mag ook niet kortdurend worden onderbroken om fosfodiësteraseremmers toe te dienen, daar de kans op het ontwikkelen van een angina pectoris aanval dan toeneemt (zie rubriek 4.5).

Hypoxemie

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hypoxemie en ventilatie/perfusie onbalans veroorzaakt door longziekte of ischemisch hartfalen. Als potente vasodilator kan het gebruik van Mono-Cedocard Retard resulteren in een verhoogde perfusie van slecht geventileerde gebieden, verslechtering van de ventilatie/perfusie onbalans en een verdere afname in arteriële partiële zuurstofdruk.

Het hypotensieve effect van Mono-Cedocard Retard kan versterkt worden door gelijktijdig gebruik van alcohol (zie rubriek 4.5).

Dit geneesmiddel bevat lactose en sucrose.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, fructose-intolerantie Lapp lactasedeficiëntie, sucrase-isomaltase insufficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Andere bloeddrukverlagende middelen

Bij gelijktijdig gebruik van Mono-Cedocard Retard en andere geneesmiddelen met bloeddrukverlagende eigenschappen zoals vasodilatoren, ACE-remmers, calciumantagonisten, tricyclische antidepressiva, neuroleptica en alcohol kan een versterkte bloeddrukdaling optreden.

Fosfodiësteraseremmers

Het vaatverwijdend effect van organische nitraten wordt ook versterkt door fosfodiësteraseremmers (bijv. sildenafil), die worden toegepast bij de behandeling van erectiele disfunctie (zie ook rubriek 4.3 en rubriek 4.4). Dit kan eventueel leiden tot levensbedreigende cardiovasculaire complicaties in daarvoor gevoelige patiënten. Indien de patiënt onder een behandeling met organische nitraten staat, dient derhalve te worden afgezien van het gebruik van fosfodiësteraseremmers.

Samenvatting van de Productkenmerken

Sapropterine

Sapropterine (Tetrahydrobiopterine, BH4) is een co-factor voor stikstofmonoxide synthetase. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van isosorbidedemononitrat en een sapropterine bevattend geneesmiddel omdat dit mogelijk kan leiden tot versterkte vaatverwijding.

Bloeddrukverhogende middelen

Gelijktijdige toediening van isosorbidedemononitrat en dihydroergotamine kan het bloeddrukverhogende effect van deze laatste stof versterken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Over het gebruik van isosorbidedemononitrat tijdens de zwangerschap bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te kunnen beoordelen. Beperkte gegevens uit dierstudies wijzen niet op nadelige effecten op de zwangerschap of de ongeboren vrucht. Isosorbidedemononitrat dient niet te worden gebruikt gedurende de zwangerschap, gezien het ontbreken van ervaring.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens bekend over eventuele passage van isosorbidedemononitrat in de moedermelk, maar enige uitscheiding lijkt waarschijnlijk. Isosorbidedemononitrat dient niet te worden gebruikt gedurende borstvoeding.

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

Vanwege het mogelijke optreden van duizeligheid kan de rijvaardigheid en de bekwaamheid om machines te bedienen, ongunstig beïnvloed worden.

4.8 Bijwerkingen

De frequenties van de bijwerkingen worden als volgt aangeduid: 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 (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Hoofdpijn

Vaak: Licht gevoel in het hoofd bij het opstaan, duizeligheid, slaperigheid

Hartaandoeningen

Vaak: Reflex tachycardie, hartkloppingen

Soms: Verergerde symptomen van angina pectoris, bradyaritmie

Bloedvataandoeningen

Vaak: Hypotensie of orthostatische hypotensie*

Soms: Collaps, syncope

Maagdarmsstelselaandoeningen

Soms: Misselijkheid, braken

Zeer zelden: Zuurbranden

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: Allergische huidreactie (b.v. rash), overmatig blozen

Zeer zelden: exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson syndroom

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: Gevoel van zwakte, vermoeidheid

Samenvatting van de Productkenmerken

Zeer zelden: Angio-oedeem

* Deze kunnen gepaard gaan met misselijkheid, braken, rusteloosheid, bleekheid en overmatig transpireren.

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

De volgende symptomen van overdosering kunnen optreden: hypotensie, bleekheid, transpireren, zwakke pols, tachycardie, licht gevoel in het hoofd bij het opstaan, hoofdpijn, zwakte, duizeligheid, misselijkheid, braken, diarree.

Methemoglobinemie is gerapporteerd in patiënten die andere organische nitraten krijgen toegediend. In geval van ernstige overdosering (vooral bij jonge kinderen) is het raadzaam te controleren op het ontstaan van methemoglobinemie. Klinisch uit deze zich in cyanose, dyspnoe en respiratoire insufficiëntie.

Behandeling

Onderstaande behandelingen zijn slechts bestemd als richtlijn en zijn ter beoordeling van de behandelend arts.

Algemene procedure:

- Stop met het gebruik van Mono-Cedocard retard
- Overwegen van absorptieverminderende therapie (toediening van actieve kool) en bij verdenking op een ernstige intoxicatie overwegen de maag te spoelen (indien uitvoerbaar binnen 1 uur na inname)
- Algemene procedure bij een voorval van nitraatgerelateerde lage bloeddruk
 - de patiënt in horizontale houding met de benen omhoog en het hoofd lager neerleggen
 - geef zuurstof
 - plasmavolume op peil houden

In geval van aanhoudende hypotensie

- Toediening van norepinefrine HCl of dopamine

Behandeling bij methemoglobinemie

- Toediening van methyleenblauw, 1-2 mg/kg lichaamsgewicht
- Zo nodig kunstmatige beademing toepassen
- Bij zeer ernstige therapieresistente methemoglobinemie (metHEB > 70%) overwegen van wisseltransfusie.

In geval van signalen van een respiratoire- en circulatoire stilstand, start onmiddellijk met reanimatie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: vasodilatantia, organische nitraten

ATC-code: C01D A14

De werking van organische nitraten zoals isosorbidemononitraat berust hoofdzakelijk op

Samenvatting van de Productkenmerken

relaxatie van het gladde spierweefsel van de vaatwand, waardoor vasodilatatie ontstaat. Bij lagere dosering is deze hoofdzakelijk veneus, bij hogere dosering ook arterieel. Door dit mechanisme neemt de linker ventriculaire einddiastolische druk af. De zuurstofbehoefte van het myocard wordt verminderd. Door vermindering van de wandspanning van het myocard wordt bovendien een betere doorbloeding van de subendocardiale lagen verkregen.

Op moleculair niveau worden nitraten zoals isosorbidemononitraat binnen de gladde spiercellen van de vaatwand omgezet in stikstofoxide (NO). In het vaatendotheel worden diverse vaatverwijdende stoffen gesynthetiseerd en afgegeven. Eén van deze stoffen is het Endothelium-Derived Relaxing Factor (EDRF) dat geïdentificeerd is als NO. Na activatie van guanylaatcyclase door NO neemt in de gladde spiercel de cGMP concentratie toe, resulterend in vasodilatatie.

Mono-Cedocard Retard is een toedieningsvorm, waaruit 70% van de werkzame stof geleidelijk vrijkomt. Doordat 30% isosorbidemononitraat als oplaaddosis is verwerkt, is gemiddeld een half uur na toediening van Mono-Cedocard Retard reeds een hemodynamisch effect meetbaar. Met de onderhavige dosering is de anti-angineuze werking gedurende een periode van 8 uur na toediening aangetoond.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Isosorbidemononitraat wordt goed geabsorbeerd, en is niet onderhevig aan een "first-pass" metabolisme. De biologische beschikbaarheid is 80 % tot 90%.

De eiwitbinding van isosorbidemononitraat is verwaarloosbaar. Het distributievolume bedraagt 40-50 l. Isosorbidemononitraat wordt voor ca. 50% gedenitreerd tot isosorbide dat via de urine wordt uitgescheiden. Ongeveer 25% wordt via de faeces uitgescheiden als glucuronide. Ongeveer 2 % wordt in onveranderde vorm uitgescheiden met de urine en de faeces. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ca. 4,5 uur. De systemische klaring is ongeveer 125 ml/min.

In patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring 5-25 ml/min) is de kinetiek van isosorbidemononitraat onveranderd. Ook de kinetiek bij patiënten met levercirrose is mogelijk onveranderd, maar de ervaring is beperkt. Geadviseerd wordt, met de laagste dosering te starten.

De werking van Mono-Cecocard Retard wordt niet beïnvloed door de gelijktijdige inname van voedsel.

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose, maïszetmeel, lactose, talk (E553b), ethylcellulose (E462), polyethyleenglycol, hydroxypropylcellulose (E463). De capsulewand bevat titaniumdioxide (E171), rood en zwart ijzeroxide (E172), gelatine (E441).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Samenvatting van de Productkenmerken

Doos met 30 capsules met vertraagde afgifte in een polypropyleen / aluminiumfolie blisterverpakking, polypropyleen/polypropyleen blisterverpakking of PVC/aluminiumfolie blisterverpakking.
Doos met 50 capsules (eenheidsverpakking) in een PVC/aluminiumfolie blisterverpakking.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen.

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Duitsland

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

Mono-Cedocard Retard 25: RVG 17289

Mono-Cedocard Retard 50: RVG 13645

Mono-Cedocard Retard 100: RVG 20822

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Mono-Cedocard Retard 25: 30 januari 1995

Mono-Cedocard Retard 50: 3 april 1989

Mono-Cedocard Retard 100: 4 juli 1997

Datum van laatste verlenging:

Mono-Cedocard Retard 25: 30 januari 2015

Mono-Cedocard Retard 50: 3 april 2014

Mono-Cedocard Retard 100: 4 juli 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 5 juli 2021