


Isosorbidemononitraat Aurobindo 10, 20 en 40 mg, tabletten RVG 20915, 20916, 20917	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2309 Pag. 1 van 7

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Isosorbidemononitraat Aurobindo 10 mg, tabletten
Isosorbidemononitraat Aurobindo 20 mg, tabletten
Isosorbidemononitraat Aurobindo 40 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Isosorbidemononitraat Aurobindo 10, 20, 40 mg, bevat per tablet 10 resp. 20 en 40 mg isosorbidemononitraat.

Hulpstof met bekend effect:

Elke Isosorbidemononitraat Aurobindo 10 mg tablet bevat 61,7 mg lactosemonohydraat
Elke Isosorbidemononitraat Aurobindo 20 mg tablet bevat 142,08 mg lactosemonohydraat
Elke Isosorbidemononitraat Aurobindo 40 mg tablet bevat 246,8 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Isosorbidemononitraat Aurobindo 10, 20, 40 mg, is bedoeld ter profylaxe en onderhoudsbehandeling van angina pectoris.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering


De gebruikelijke dosering voor volwassenen bedraagt 60-80 mg per dag verdeeld over 2-3 doses. De behandeling kan worden ingesteld met een tablet van 10 mg, 2-3 maal per dag, om mogelijke initiële bijwerkingen te voorkomen.

Tijdens de onderhoudsbehandeling kan tolerantie (verlies van werkzaamheid) optreden. Dit treedt vooral op bij hoge en gelijkmatige plasmaspiegels. De klinische effecten van nitraten kunnen ten gevolge van hoge en/of constante plasmaspiegels afnemen bij herhaalde toediening. Dit kan worden voorkomen door de plasm Spiegel voor een bepaalde periode van het etmaal laag te houden. De laatste dosis dient tijdens de avondmaaltijd te worden ingenomen. Er dient rekening gehouden te worden met het feit dat de werkzaamheid gedurende 24 uur niet realiseerbaar is.

Wijze van toediening

De tabletten worden bij voorkeur met wat vloeistof ingenomen. De resorptie van isosorbidemononitraat wordt niet door voedsel beïnvloedt.

4.3 Contra-indicaties

Isosorbidemononitraat Aurobindo 10, 20 en 40 mg, tabletten RVG 20915, 20916, 20917	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2309 Pag. 2 van 7

Isosorbidemononitraat mag niet worden gebruikt bij

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, nitraten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Acute problemen met de circulatie als gevolg van ernstige hypotensie (shock en collaps)
- Een verhoogde intracraniale druk (bv. een hoofdtrauma en cerebrale bloeding)
- Ernstige anemie
- Hypovolemie
- Constrictieve pericarditis
- Hartfalen als gevolg van een obstructie (bijvoorbeeld bij een aortisklep- of mitraalklepstenose)
- Acuut of recent myocardinfarct met een lage diastolische vuldruk van de linker ventrikel.

Bovendien mag isosorbidemononitraat niet tegelijk worden gebruikt met sildenafil of andere PDE-5-remmers, omdat PDE-5-remmers het vasodilatatoire effect van isosorbidemononitraat kunnen veranderen waardoor ernstige hypotensie kan ontstaan (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hart- en vaataandoeningen

Isosorbidemononitraat is niet geschikt voor de behandeling van acute aanvallen van angina pectoris.

In het geval van een recent myocardinfarct of acuut hartfalen, mag isosorbidemononitraat alleen worden gebruikt onder strikt medisch toezicht en/of met hemodynamische controle (ernstiger gevallen zijn gecontra-indiceerd, zie rubriek 4.3).

Patiënten met coronaire hartaandoeningen, angina pectoris, myocardiaal infarct of cerebrale ischemie lijden vaak aan afwijkingen aan de kleine luchtwegen (met name alveolaire hypoxie). Onder deze omstandigheden treedt vasoconstrictie in de long op om de perfusie van plekken met alveolaire hypoxie te verplaatsen naar beter geventileerde plekken in de long. Als potente vasodilatator kan isosorbide-5-mononitraat deze corrigerende vasoconstrictie tegenwerken. Dit leidt tot een verhoogde perfusie van de slecht geventileerde gebieden, waardoor de ventilatie/perfusie disbalans verergert en een verdere verlaging van de arteriële zuurstofdruk optreedt.

Er dienen voorzorgsmaatregelen te worden genomen bij patiënten met ernstige cerebrale sclerose, hypertrofe obstructieve cardiomyopathie en aorta- of mitraalklepstenose.

Gevoeligheid voor isosorbidemononitraat

Bij een bijzondere gevoeligheid voor isosorbidemononitraat kunnen palpitaties, flauwvallen en duizeligheid optreden. Tijdens de onderhoudsbehandeling met isosorbidemononitraat kan tolerantie (een verminderd effect) optreden. Dit gebeurt vooral bij hoge en constante plasmaspiegels.


Aanbevolen wordt om de dosering zo laag mogelijk te houden en de laatste dagdosis aan het eind van de middag in te nemen.

Leverschade

Er dient een zorgvuldige afweging te worden gemaakt voordat een acute toepassing van isosorbide-5-mononitraat wordt gebruikt bij patiënten met levercirrose, vooral bij degenen met een nierfunctiestoornis.

Om tijdens de behandeling en bij het stoppen van de behandeling rekening mee te houden

De behandeling dient geleidelijk te worden begonnen, vooral bij patiënten die diuretica of andere antihypertensiva gebruiken. Aanbevolen wordt om de dosering in een zittende houding in te nemen als een van onderstaande situaties van toepassing is: aan het begin van de behandeling, bij oudere patiënten of als hogere doseringen worden gegeven dan de onderhoudsdosering.

Isosorbidemononitraat Aurobindo 10, 20 en 40 mg, tabletten RVG 20915, 20916, 20917	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2309 Pag. 3 van 7

Een langdurige onderhoudsbehandeling dient geleidelijk te worden afgebouwd om een reboundeffect te voorkomen. Een overlappende behandeling moet worden gestart om het risico op angina pectoris te voorkomen, bijvoorbeeld met kortwerkende nitraten.

Verhoging van de dosering en/of wijziging van het doseringsinterval kan een vermindering of verlies van het therapeutisch effect veroorzaken (zie rubriek 4.2).

Isosorbidemononitraat Aurobindo tabletten bevatten lactosemonohydraat

Isosorbidemononitraat tabletten bevatten lactose en mogen daarom niet worden gebruikt bij patiënten met de zeldzame erfelijke galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties die leiden tot een contra-indicatie

Het vaatverwijdende effect van organische nitraten wordt versterkt door sildenafil, dat wordt gebruikt bij de behandeling van erectiestoornissen, of door andere PDE-5-remmers. Dit kan leiden tot levensbedreigende cardiovasculaire complicaties bij patiënten die hier gevoelig voor zijn. Daarom is sildenafil gecontra-indiceerd als een patiënt met organische nitraten wordt behandeld (zie rubriek 4.3).

Interacties waarmee rekening moet worden gehouden

Het vaatverwijdende effect van isosorbidemononitraat kan worden versterkt door gelijktijdig gebruik van alcohol.

Antihypertensiva

Gelijktijdig gebruik met andere vaatverwijders of antihypertensiva kunnen het bloeddrukverlagend effect van isosorbidemononitraat verergeren.

Dihydroergotamine

Speciale aandacht moet uitgaan naar patiënten met coronaire hartaandoeningen, omdat dihydroergotamine het effect van nitraten antagoneert, wat kan leiden tot coronaire vasoconstrictie.

Laboratoriumtesten

Nitraten kunnen vals-negatieve reacties veroorzaken bij de Zlatkis-Zak-cholesteroltest.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding


Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van isosorbidemononitraat bij zwangere vrouwen. Dierstudies duiden niet op reproductietoxiciteit. Isosorbidemononitraat mag niet worden gegeven aan zwangere vrouwen, tenzij daar een duidelijke indicatie voor is en als de mogelijke voordelen opwegen tegen de risico's en er continue medische controle is.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de mogelijke overgang van isosorbidemononitraat naar de moedermelk. De voordelen voor de moeder moeten opwegen tegen de risico's voor het kind. Als vanwege het belang van borstvoeding voor het kind, de moeder doorgaat met het geven van borstvoeding tijdens de behandeling met isosorbidemononitraat, dan moet het kind worden gecontroleerd op tekenen van methemoglobinemie.

Vruchtbaarheid

Isosorbidemononitraat Aurobindo 10, 20 en 40 mg, tabletten RVG 20915, 20916, 20917	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2309 Pag. 4 van 7

Er zijn geen gegevens over het gebruik van isosorbidemononitraat op de vruchtbaarheid bij mensen. Dierstudies duiden niet op effecten van isosorbidemononitraat op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid.

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

Isosorbidemononitraat kan een negatieve invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen vanwege syncope en duizeligheid als bijwerking. Dit effect kan worden versterkt door alcohol. Patiënten mogen geen voertuig besturen of een machine bedienen of taken uitvoeren die oplettendheid vereisen als zij last hebben van deze verschijnselen.

4.8 Bijwerkingen

Zeer vaak (>1/10)
 Vaak (>1/100, <1/10)
 Soms (>1/1.000, <1/100)
 Zelden (>1/10.000, <1/1.000)
 Zeer zelden (<1/10.000), inclusief geïsoleerde gevallen
 Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Hoofdpijn, vooral aan het begin van de behandeling ('nitraathoofdpijn'), die doorgaans verbetert als de behandeling wordt voortgezet.
 Vaak: Duizeligheid

Hartaandoeningen

Vaak: Tachycardie
 Soms: Toegenomen angina pectoris, bradycardie

Bloedvataandoeningen

Vaak: Daling van de bloeddruk en orthostatische bloeddruk, die vaak samengaat met een verhoogde polsfrequentie
 Soms: Ernstige bloeddrukdaling, collaps, syncope

Maagdarmstelselaandoeningen

Soms: Misselijkheid, braken

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: Allergische huidreacties, flush
 Zeer zelden: Exfoliatieve dermatitis


Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: Slaperigheid en gevoel van zwakte.

Er is melding gemaakt van het ontstaan van tolerantie bij verschillende nitraatpreparaten. Om een verminderde werkzaamheid te voorkomen dient continue toediening van hoge doseringen vermeden te worden.

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

Isosorbidemononitraat Aurobindo 10, 20 en 40 mg, tabletten RVG 20915, 20916, 20917	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2309 Pag. 5 van 7

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

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

Methemoglobinemie werd gemeld onmiddellijk na het gebruik van organische nitraten.

In het geval van een ernstige overdosering (met name bij jonge kinderen), wordt geadviseerd om te controleren op methemoglobinemie. Klinische verschijnselen zijn cyanose, dyspnoe en kortademigheid.

Behandeling

De volgende behandeling is alleen bedoeld als algemene richtlijn en is ter beoordeling aan de behandelend arts.

Algemene aanwijzingen:

- Stop met het gebruik van isosorbidemononitraat
- Overweeg een opname reducerende behandeling (toediening van actieve kool) en overweeg in geval van een vermoedelijk ernstige intoxicatie het spoelen van de maag (indien mogelijk binnen een uur na inname).
- Algemene aanwijzingen bij een nitraatgerelateerde lage bloeddruk:
 - Leg de patiënt in horizontale positie met de benen omhoog en het hoofd naar beneden
 - Geef zuurstof
 - Houd het vaatbed gevuld

In geval van ernstige hypotensie:

- Geef norepinefrine hydrochloride of dopamine.

In geval van methemoglobinemie:

- Geef methyleenblauw: 1-2 mg/kg lichaamsgewicht
- Geef indien nodig kunstmatige beademing
- Overweeg een bloedtransfusie bij ernstige refractaire methemoglobinemie (metHEB>70%).

Start bij tekenen van een ademstilstand of stilstand van de bloedsomloop onmiddellijk reanimatie.


5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: organische nitraten, ATC-code: C01DA14.

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Isosorbide-5-mononitraat is de belangrijkste farmacologisch actieve metabooliet van isosorbidedinitraat. Het werkt krachtig vaatverwijdend, vooral op het veneuze stelsel en in mindere mate op de arteriële circulatie. Het hart behoeft hierdoor minder arbeid te verrichten tegen een lagere weerstand en verbruikt daardoor minder zuurstof. Een hemodynamisch effect kan 20 minuten na orale

Isosorbidemononitraat Aurobindo 10, 20 en 40 mg, tabletten RVG 20915, 20916, 20917	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2309 Pag. 6 van 7

toediening van de stof worden aangetoond. Op moleculair niveau wordt isosorbidemononitraat binnen de gladde spiercellen van de vaatwand omgezet in stikstofoxide. In het vaatendotheel worden diverse vaatverwijdende stoffen gesynthetiseerd en afgegeven. Een van deze stoffen is het endothelium derived relaxing factor (EDRF) dat geïdentificeerd is als stikstofoxide. Na activatie van guanylaatcyclase door stikstofoxide neemt in de gladde spiercel de cGMP-concentratie toe, resulterend in vasodilatatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene kenmerken van de werkzame stof

Absorptie en distributie

Na orale toediening wordt isosorbidemononitraat snel en volledig uit het maagdarmkanaal geabsorbeerd, zonder first-pass metabolisme. De biologische beschikbaarheid is ca. 100 %. De absorptie-halfwaardetijd bedraagt 15 minuten. Na toediening van 20 mg isosorbidemononitraat wordt na ca. 60 minuten een maximale concentratie bereikt van ca. 500 micro/l. Het distributievolume bedraagt 40-50 liter en de eiwitbinding is te verwaarlozen.

Biotransformatie en eliminatie

Isosorbidemononitraat wordt voor ongeveer 50% gedenitreerd tot isosorbide dat via de urine wordt uitgescheiden. Van het isosorbide-5-mononitraat wordt 25% via de faeces uitgescheiden als glucuronide. Slechts 2 % wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. De eliminatie-halfwaardetijd bedraagt ongeveer 4 - 5 uur. De systemische klaring is ongeveer 125 ml per minuut.

Kenmerken bij patiënten

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.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat, polyvidon, crospovidon, maïszetmeel, magnesiumstearaat en (alleen de 10 en 40 mg tabletten) microkristallijne cellulose.


6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Isosorbide mononitrate Aurobindo 10, 20 en 40 mg, tabletten RVG 20915, 20916, 20917	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2309 Pag. 7 van 7

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tabletten in flacons (PP) of in doordrukstrips (Al/PVC), verpakt in een kartonnen doosje en voorzien van tenminste een patiëntenbijsluiter per verpakking.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen speciale instructies.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn

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

RVG 20915 (10 mg tabletten), RVG 20916 (20 mg tabletten) en RVG 20917 (40 mg tabletten).

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 juli 1997
Datum van laatste verlenging: 7 juli 2012.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 4.4, 5.1, 6.1, 6.5 en 9: 11 oktober 2023.