


Isosorbidemononitraat Aurobindo Retard 60 mg, tabletten	RVG 23515	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2403 Pag. 1 van 8

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Isosorbidemononitraat Aurobindo Retard 60 mg, tabletten met gereguleerde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Isosorbidemononitraat Aurobindo Retard 60 mg bevat 60 mg isosorbide-5-mononitraat per tablet.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 103,69 mg lactose en 43,60 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met gereguleerde afgifte.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 THERAPEUTISCHE INDICATIES

Profylaxe en onderhoudsbehandeling van angina pectoris.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

1 maal daags ('s morgens) 1 tablet van 60 mg. Bij onvoldoende resultaat kan de dosis worden verhoogd tot 1 maal daags (120 mg) 2 tabletten van 60 mg. Indien tijdens het instellen van de therapie hoofdpijn optreedt wordt geadviseerd de dosering tijdelijk te verlagen tot 's morgens een halve tablet (30 mg) van 60 mg.


Wijze van toediening

Isosorbidemononitraat Aurobindo Retard 60 mg tabletten mogen niet worden stukgemaakt of gekauwd, maar moeten als hele of halve tabletten 's morgens met wat water worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

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 linkerventrikel.

Isosorbidemononitraat Aurobindo Retard 60 mg, tabletten	RVG 23515	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2403 Pag. 2 van 8

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.

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).

Hulpstoffen

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

Isosorbidemononitraat Aurobindo Retard 60 mg, tabletten	RVG 23515	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2403 Pag. 3 van 8

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

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

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 gebruiken

Isosorbidemononitraat Aurobindo Retard 60 mg, tabletten	RVG 23515	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2403 Pag. 4 van 8

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 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

Isosorbidemononitraat Aurobindo Retard 60 mg, tabletten	RVG 23515	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2403 Pag. 5 van 8

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 opnamereducerende 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.

Het belangrijkste farmacologische effect van isosorbide-5-mononitraat, een actieve metabooliet van isosorbidedinitraat, is relaxatie van het gladde spierweefsel in de vaatwanden waardoor vasodilatatie van zowel het arteriële als het veneuze vaatbed optreedt. De veneuze vasodilatatie overheerst hierbij. Het effect van de behandeling is dosis-afhankelijk. Lage plasmaspiegels leiden tot veneuze vaatverwijding, resulterend in perifere pooling van bloed, verminderde veneuze terugvloed en verlaging van de eind-diastolische druk in de linkerventrikel (pre-load). Bij hoge plasmaconcentraties treedt tevens verwijding op van het arteriële vaatbed waardoor de systemische vaatweerstand en de arteriële bloeddruk dalen, hetgeen resulteert in een verlaging van de cardiale after-load. Isosorbide-5-mononitraat heeft tevens een direct vaatverwijdend effect op de coronaire vaten. Door de vermindering van de einddiastolische druk en het einddiastolische volume, verlaagt Isosorbidemononitraat Aurobindo Retard 60 mg de intramurale druk, hetgeen leidt tot verbetering van

Isosorbidemononitraat Aurobindo Retard 60 mg, tabletten	RVG 23515	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2403 Pag. 6 van 8

de subendocardiale doorstroming. Toediening van isosorbide-5-mononitraat resulteert derhalve in een verminderde hartarbeid en een verbeterd evenwicht tussen aanbod van en behoefte aan zuurstof in het myocard.

In placebo-gecontroleerde studies is aangetoond dat isosorbide-5-mononitraat éénmaal daags effectief is bij de behandeling van angina pectoris, waarbij de inspanningstolerantie verbetert en tekenen van myocardische verminderen tot 9 uur na toediening. Isosorbide-5-mononitraat is effectief, zowel als monotherapie, als ook in combinatie met onderhoudsbehandeling met β -blokkers.

De klinische effecten van nitraten kunnen ten gevolge van hoge en/of constante plasmaspiegels afnemen bij herhaalde toediening. Dit kan voorkomen worden door de plasmaspiegels voor een bepaalde periode van het doseringsinterval laag te houden. Bij eenmaal daagse toediening van Isosorbidemononitraat Aurobindo Retard 60 mg wordt een plasmaconcentratieprofiel verkregen met hoge plasmaconcentraties overdag en lage nachtelijke plasmaconcentraties. 24 uur na tabletinname is er geen effect aanwezig. Tijdens onderhoudsbehandeling met Isosorbidemononitraat Aurobindo Retard 60 mg in een dosering van eenmaal daags van 60 of 120 mg is geen significant verlies van het anti-angineuze effect (tolerantie) waargenomen. Er zijn geen aanwijzingen voor het optreden van een rebound-fenomeen tussen twee doses.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

Isosorbide-5-mononitraat wordt volledig geabsorbeerd en is niet onderhevig aan een first-pass-effect. Hierdoor treden in vergelijking met isosorbidedinitraat minder fluctuaties op in de plasmaspiegels, hetgeen leidt tot een beter voorspelbaar en reproduceerbaar klinisch effect. Het verdelingsvolume bedraagt ca. 0,6 L/kg, de totale klaring ca. 115 ml/minuut.


Biotransformatie en eliminatie

Isosorbide-5-mononitraat wordt voor een groot deel omgezet in de lever door afsplitsing van het nitraat of door conjugatie. De metabolieten worden uitgescheiden via de nieren. Slechts ca. 2% wordt onveranderd uitgescheiden. De eliminatiehalfwaardetijd van isosorbide-5-mononitraat bedraagt ongeveer 5 uur. Verminderde lever- of nierfunctie heeft geen belangrijke invloed op de farmacokinetische eigenschappen.

Isosorbidemononitraat Aurobindo Retard 60 mg is een toedieningsvorm die het gelijkmatig vrijkomen van de werkzame stof bewerkstelligt, onafhankelijk van onder meer de pH gedurende 10 uur na tabletinname. In vergelijking met conventionele tabletten is de absorptiefase van Isosorbidemononitraat Aurobindo Retard 60 mg, evenals de duur van het effect verlengd. De biologische beschikbaarheid van Isosorbidemononitraat Aurobindo Retard 60 mg is ca. 90% in vergelijking met conventionele tabletten. Aangetoond is dat de absorptie van isosorbide-5-mononitraat door voedselinname niet wordt beïnvloed. Na herhaalde orale eenmaal daagse toediening van 60 mg wordt de maximale plasmaconcentratie (3000 nmol/L) bereikt na ca. 4 uur. De plasmaconcentratie daalt daarop geleidelijk tot 500 nmol/L aan het einde van het doseringsinterval (24 uur na inname van de dosis). 12 uur na inname van 60 mg is de plasmaconcentratie ongeveer even hoog als 1 uur na inname (\pm 1300 nmol/L).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

Isosorbidemononitraat Aurobindo Retard 60 mg, tabletten	RVG 23515	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2403 Pag. 7 van 8

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hydroxypropylmethylcellulose (2208) (E464), lactose, magnesiumstearaat (E470b), colloïdaal siliciumdioxide (E551), sucrose en als kleurstof: geel ijzeroxide (E172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet bekend.

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakking: 5 jaar.
HDPE container: 3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C in de oorspronkelijke verpakking.
Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Isosorbidemononitraat Aurobindo Retard 60 mg wordt afgeleverd in een doos met doordrukverpakking (PVC/PVDC/Al, PVC/ACLAR/Al of PVC/PE/PVDC/Al): 28 of 30 tabletten per doos, of 50 of 100 tabletten in EAV-verpakking. Tevens is een HDPE container à 500 tabletten (400ml) beschikbaar. De HDPE container is alleen bestemd voor gebruik in het ziekenhuis en bij apotheken die werken met het Geautomatiseerde Distributie Systeem (GDS).

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzonderheden.


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

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

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

RVG 23515

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

Isosorbide mononitrate Aurobindo Retard 60 mg, tabletten	RVG 23515	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2403 Pag. 8 van 8

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 juni 2000 Datum van laatste verlenging: 6 juni 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 6.3 en 6.5: 19 april 2024