
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. Naam van het geneesmiddel

Isosorbide Mononitraat Retard Mylan 60 mg, tabletten met gereguleerde afgifte.

2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Bevat per tablet met gereguleerde afgifte 60 mg isosorbidemononitraat.

Hulpstoffen met bekend effect:

Bevat per tablet 0,8 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. Farmaceutische vorm

Tablet met gereguleerde afgifte.

Licht gele, ellipsvormige, filmomhulde tabletten (ongeveer 13.1 x 7.1 mm), met de opdruk 'IM' deelstreep '60' aan de ene zijde en een deelstreep aan de andere zijde. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. Klinische eigenschappen

4.1 Therapeutische indicaties

Profylactische behandeling van angina pectoris.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Isosorbide Mononitraat Retard Mylan is bedoeld voor profylactische therapie. De dosering dient individueel te worden aangepast en te worden gevolgd aan de hand van de klinische respons.

Volwassenen

Bij starten van de therapie bij nieuwe patiënten kan de dosering worden getitreerd om de frequentie van hoofdpijn te verminderen door 30 mg (halve tablet) gedurende de eerste 2-4 dagen toe te dienen.

De gebruikelijke dosering is 60 mg, 's morgens in te nemen. Indien noodzakelijk kan de dosering worden verhoogd tot 120 mg per dag, 's morgens in te nemen.

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

Indien noodzakelijk kan het product worden gebruikt in combinatie met bèta-adrenoreceptor blokkers en calcium-antagonisten.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Pediatrische patiënten De veiligheid en effectiviteit van *Isosorbide Mononitrat Retard Mylan 60 mg* bij kinderen is niet vastgesteld.

Ouderen

Er is geen bewijs gevonden voor de noodzaak tot routinematige aanpassing van de dosering bij ouderen, maar speciale zorg kan nodig zijn bij die patiënten met een verhoogde gevoeligheid voor hypotensie of aanzienlijke lever- of nierinsufficiëntie.

Wijze van toediening

Oraal gebruik

De tablet is deelbaar, echter, indien in zijn geheel of gedeeld ingenomen, mag deze niet worden gekauwd of fijn gemalen en dient te worden doorgeslikt met een half glas vloeistof.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere nitraten, of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Cardiogene shock, tenzij een voldoende hoge linkerventrieklein-diastolische druk wordt verzekerd door intra-aortische counterpulsatie of positieve inotrope geneesmiddelen.

Acute circulatoire collaps (shock, vasculair falen).

Constrictieve pericarditis, pericardiale tamponade en restrictieve cardiomyopathie.

Gelijktijdige behandeling met preparaten die fosfodiësterase type 5-remmers (zoals sildenafil) bevatten.

Ernstige cerebrovasculaire insufficiëntie (zoals trauma of bloedingen) of hypotensie vormen relatieve contra-indicaties voor het gebruik van *Isosorbide Mononitrat Retard Mylan*.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Isosorbide Mononitrat Retard Mylan is bedoeld voor de profylaxe van angina pectoris en niet voor de behandeling van acute angina-aanvallen. Bij een acute aanval dient orale of sublinguale nitroglycerine tabletten worden gebruikt.

De werking van orale nitraten concentreert zich rond vasculaire relaxatie van glad spierweefsel dat op zijn beurt primair een vermindering in de preload veroorzaakt, maar ook in de afterload. Als gevolg hiervan wordt de cardiale belasting verminderd. Een dergelijke respons hoeft echter niet van voordeel te zijn als de angina behandeld wordt en gepaard gaat met hypertrofische cardiomyopathie door welke oorzaak ook, of restrictieve cardiomyopathie of condities gekenmerkt door een lage output als gevolg van aorta- of mitralisklepstenose, rechter ventrikel infarct, hypoxemie, hypovolemie of cardiogene shock. Het gebruik van orale nitraten bij dergelijke condities kan een acute syncope uitlokken en mogelijke vasculaire collaps.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Vasculaire dilatatie kan veneuze pooling uitlokken met een verminderde terugkeer naar het hart, hypotensie en reflex-tachycardie. Daarom dienen orale nitraten niet te worden gebruikt door patiënten die gevoelig zijn voor de effecten van hypotensie, zoals diegene met pre-existente hypotensie, shock, vasculaire collaps of significante cerebrovasculaire ziekte, significante anemie of hypothyreoïdie. Om dezelfde reden dienen orale nitraten met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met angina als gevolg van andere oorzaken of angina met pre-existente hyperdynamische condities. Daar orale nitraten veneuze dilatatie veroorzaken, dienen ze niet te worden gebruikt bij patiënten met een verhoogde intracraniale druk.

Dit geneesmiddel bevat Lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen met een bloeddrukverlagende werking; bijvoorbeeld bètablokkers, calcium-antagonisten, vaatverwijders (waaronder neuroleptica en tricyclische antidepressiva), alprostadil, aldesleukine, antihypertensiva, diuretica, angiotensine-II-receptor antagonisten etc en/of alcohol kunnen het hypotensieve effect van Isosorbidemononitrat Retard Mylan versterken.

Het bloeddrukverlagende effect van Isosorbidemononitrat Retard Mylan zal toenemen wanneer het gelijktijdig gebruikt wordt met fosfodiesterase type 5-remmers (zoals sildenafil), die gebruikt worden bij erectiele dysfunctie. Dit kan leiden tot levensbedreigende vasculaire complicaties. Patiënten die behandeld worden met Isosorbidemononitrat Retard Mylan mogen geen fosfodiesterase type 5-remmers gebruiken (zie rubriek 4.3).

Meldingen suggereren dat bij gelijktijdig gebruik van Isosorbidemononitrat Retard Mylan de bloedspiegels van dihydroergotamine verhoogt en dat het bloeddrukverhogende effect wordt versterkt.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de interactie met voedsel.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

De veiligheid en effectiviteit van isosorbidemononitrat tijdens zwangerschap of borstvoeding zijn niet vastgesteld.

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

Isosorbide Mononitrat Retard Mylan kan in incidentele gevallen een daling in de bloeddruk teweeg brengen, wat duizeligheid kan veroorzaken. Dit is met name het geval bij de start van de behandeling of bij verhoging van de dosering. Indien dit optreedt, bestuur dan geen voertuig of gebruik geen machines.

4.8 Bijwerkingen

De meeste bijwerkingen worden farmacologisch gemedieerd en zijn dosisafhankelijk. Hoofdpijn treedt op bij ongeveer 25% van de patiënten bij het begin van de behandeling en kan worden toegeschreven aan het vasodilaterend effect van het preparaat. De hoofdpijn verdwijnt gewoonlijk binnen ca. een week. Hypotensie (met

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

duizeligheid, reflex tachycardie, flauwvallen en nausea) is gemeld, maar deze verwijnt bij voortzetting van de behandeling.

De frequentie van de hieronder vermelde ongewenste reacties is gedefinieerd met gebruikmaking van de volgende conventie:

- 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: duizeligheid
Zelden: flauwvallen
Niet bekend: slaperigheid

Hartaandoeningen

Vaak: tachycardie
Niet bekend: (verergering van) angina pectoris, bradyaritmie, orthostatische hypotensie

Bloedvataandoeningen

Vaak: hypotensie
Soms: blozen
Niet bekend: circulatoire collaps

Maagdarmstelsel-aandoeningen

Vaak: nausea
Soms: braken, diarree

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: uitslag, pruritus
Niet bekend: exfoliatieve dermatitis, allergische huidreacties

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zeer zelden: myalgie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: vermoeidheid

De frequentie van hoofdpijn kan worden verminderd door de behandeling te starten met 30 mg gedurende de eerste 2-4 dagen en de dosering geleidelijk omhoog te titreren als nodig is (zie rubriek 4.2).

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).

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

4.9 Overdosering

Symptomen van intoxicatie

(Orthostatische) hypotensie, reflex tachycardie en hoofdpijn, vermoeidheid, duizeligheid, vertigo, blozen, misselijkheid, braken en diarree kunnen voorkomen. Na hoge doseringen methemoglobinemie kunnen cyanose, dyspneu en tachypnoe optreden op basis van het nitriet ion.

Behandeling

Indien noodzakelijk opwekking van braken, geactiveerde kool en aspiratie van maaginhoud. Bij klinisch significante hypotensie dient toediening van intraveneuze vloeistoffen te worden overwogen. (In gevallen van cyanose als gevolg van methemoglobinemie, methylthionine 1-2 mg/kg, langzaam intraveneus te geven). Behandel symptomatisch.

In geval van uitgesproken hypotensie dient de patiënt op de rug te worden gelegd met de benen in een verhoogde positie.

5. Farmacologische eigenschappen

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Dit preparaat is een verlengde afgiftevorm van isosorbide-5-mononitrat, die een actieve metaboliet is van isosorbidedinitrat. Nitro-verbindingen veroorzaken een dosis-afhankelijke relaxatie van glad spierweefsel. Het therapeutische effect is afhankelijk van de dosis en individuele gevoeligheid.

Lage doses produceren dilatatie van de venen en een verminderde venueze terugvloed naar het hart (verminderde preload). Hoge doses produceren tevens arteriële dilatatie en verminderde vaatweerstand (verminderde afterload). Isosorbidemononitrat reduceert de belasting van het hart door veneuze en arteriële dilatatie en kan een direct vaatverwijdend effect op de coronaire arteriën hebben. Door de eind-diastolische druk en volume te verminderen verlaagt het de druk binnen de kamer en derhalve verbetert het de subendocardiale bloeddorstrooming. Het netto effect van isosorbidemononitrat is een verminderde belasting voor het hart en betere zuurstofvoorziening voor het myocard.

Isosorbidemononitrat is bedoeld voor gebruik in de profylactische behandeling van angina pectoris. De duur van het effect gemeten aan de hand van stress-testen, bedraagt tenminste 12 uur. Bij dit tijdpunt is de plasmaconcentratie op hetzelfde niveau als 1-2 uur na inname van de tablet (ca. 1300 nmol/liter).

Continue behandeling met nitro-preparaten wordt in verband gebracht met het ontwikkelen van tolerantie die per individu varieert. Om deze reden dienen de tabletten eenmaal per dag te worden ingenomen om een interval met lage nitraatconcentratie te verkrijgen.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Isosorbide Mononitraat Retard Mylan bestaat uit een onoplosbare omhulsel die vaak via de darmperistaltiek wordt ontleed. De tablet kan dus volledig intact lijken terwijl de werkzame stof al is opgelost tijdens het passeren van het maagdarmkanaal.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Het effect van dit geneesmiddel treedt binnen 1 uur op. De biologische beschikbaarheid van tabletten met gereguleerde afgifte bedraagt ongeveer 90%. Absorptie wordt niet beïnvloed door gelijktijdige voedselinname. Isosorbidemononitraat met verlengde afgifte bewerkstelligt een geleidelijke en pH-onafhankelijke vrijgifte van het actieve bestanddeel die na ongeveer 10 uur ophoudt. Na herhaalde orale toediening met 60 mg eenmaal daags worden maximale plasmaspiegels bereikt na ongeveer 4 uur (ca. 3000 nmol/liter). Vervolgens neemt de plasmaconcentratie af en aan het eind van het doseringsinterval daalt deze onder 500 nmol/liter (24 uur na een dosis).

Distributie

Het verdelingsvolume van isosorbidemononitraat bedraagt ca. 0,6 liter/kg en de klaring is 115 ml/minuut.

Biotransformatie

Eliminatie vindt voornamelijk plaats door denitrering en conjugatie in de lever tot inactieve metabolieten. De metabolieten worden voornamelijk via de nieren uitgescheiden. Slechts voor ongeveer 2% van een toegediende dosis wordt onveranderd via de nieren uitgescheiden.

Leveraandoeningen en nierinsufficiëntie

Een verminderde lever- of nierfunctie zal het klinisch effect niet beïnvloeden.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er is geen relevante informatie voor de voorschrijver.

6. Farmaceutische eigenschappen

6.1. Lijst van hulpstoffen

Kern

Microkristallijne cellulose
Zwaar kaolien
Magnesiumstearaat
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Synthetische paraffinewas
Vaste paraffinewas

Omhulling

Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Lactose monohydraat
Macrogol
IJzeroxide geel (E172)

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

IJzeroxide zwart (E172)

IJzeroxide rood (E172)

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

3 jaar.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn geen speciale bewaarcondities.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVdC, transparant, Aluminiumfolie blister. Polypropyleenflacons met polyethyleen deksel (met optioneel een polyethyleen 'ullage filler').

Verpakkingsgrootten: 7, 14, 28, 30, 60, 90, 98, 100, 250 tabletten en 100 x 1 (EAV).

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

Mylan Pharmaceuticals Ltd

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

DUBLIN

Ierland

8. Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen

RVG 27105

9. Datum van eerste verlening van de vergunning/hernieuwing van de vergunning

3 december 2001/23 oktober 2008

10. Datum van herziening van de samenvatting

De laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 3: 11 november 2024