

1.3.1.1 Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Isosorbide-5-mononitraat Accord 20 mg, tabletten

Isosorbide-5-mononitraat Accord 40 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Isosorbide-5-mononitraat Accord 20 mg, tabletten

Elke tablet bevat 20 mg isosorbidemononitraat.

Hulpstof(fen) met bekend effect: 5 mg lactosemonohydraat per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Isosorbide -5-mononitraat Accord 40 mg, tabletten

Elke tablet bevat 40 mg isosorbidemononitraat.

Hulpstof(fen) met bekend effect: 10 mg lactosemonohydraat per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Isosorbide-5-mononitraat Accord 20 mg tabletten:

Witte of vaalwitte, ronde, platte tabletten met een afgeschuinde kant, zonder omhulling, aan een kant gegraveerd met 'AS' en met een breuklijn aan de andere zijde. De tabletten kunnen in twee gelijke helften worden verdeeld.

Isosorbide-5-mononitraat Accord 40 mg tabletten:

Witte of vaalwitte, ronde, platte tabletten met een afgeschuinde kant, zonder omhulling, aan een kant gegraveerd met 'AT' en met een breuklijn aan de andere zijde. De tabletten kunnen in twee gelijke helften worden verdeeld.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Profylactische en langdurige behandeling van angina pectoris.

4.2 Dosering en de wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Voor 20 mg:

De gebruikelijke dosering van isosorbidemononitraat is 1 tablet Isosorbide-5-mononitraat Accord 20 mg, asymmetrisch in te nemen (om een nitraatarme periode in te lassen) 2 tot 3 maal daags. Indien dit niet tot het gewenste effect leidt, kan de dosering worden verhoogd tot 1 tablet van Isosorbide-5-mononitraat Accord 40 mg, 2 tot 3 maal daags.

Voor 40 mg:

De gebruikelijke dosering van isosorbidemononitraat is 1 tablet Isosorbide-5-mononitraat Accord 40 mg, asymmetrisch in te nemen (om een nitraatarme periode in te lassen) 2 tot 3 maal daags.

De dosis kan worden verhoogd tot 120 mg per dag.

Het doseringsregime moet worden bepaald aan de hand van de klinische respons van de patiënt.

De laagste effectieve dosis dient te worden gebruikt.

Bij patiënten die tweemaal daags isosorbidemononitraat innemen, moet de tweede dosis 8 uur na de eerste dosis worden ingenomen. Als de dosis driemaal daags één tablet is, moet om de zes uur één tablet worden ingenomen. Zo wordt er een nitraatvrije periode van 6-8 uur bewerkstelligd.

De maximale dosis is 3 tabletten isosorbidemononitraat 40 mg per dag.

Om te voorkomen dat er mogelijk in het begin ongewenste bijwerkingen optreden, kan het wenselijk zijn om de behandeling met een zo laag mogelijke dosis te beginnen en deze langzaam te verhogen naar de noodzakelijke dosis.

Om tolerantie te voorkomen, wordt het aangeraden de dosering zo laag mogelijk te houden en tevens een voldoende lang nitraatvrij interval in te lassen teneinde de gevoeligheid te herstellen (eerste dosis 's morgens en laatste dosis 's middags laat, bijv. om 08:00 en 15:00 uur).

Het doseringsregime dient aangepast te worden aan de klinische respons van de patiënt. De behandeling dient bij een lage dosering te beginnen en langzaam verhoogd te worden tot het vereiste niveau. De laagste effectieve dosis dient te worden gebruikt.

De duur van toepassing wordt door de behandelend arts bepaald.

Ouderen

Er is geen bewijs dat erop wijst dat aanpassing van de dosis bij ouderen noodzakelijk is.

Pediatrie patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van isosorbidemononitraat zijn niet bij kinderen onderzocht.

Wijze van toediening

De tabletten moeten zonder kauwen worden doorgeslikt met voldoende vloeistof (bijv. 1 glas water). De behandelend arts bepaalt de duur van gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Isosorbidemononitraat mag niet worden gebruikt in geval van:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Acuut falen van de bloedcirculatie (shock, vasculaire collaps);
- Cardiogene shock, tenzij een voldoende hoge linkerventrikel-einddiastolische druk wordt gegarandeerd door intra-aortische tegenpulsatie of positieve inotrope geneesmiddelen;
- Hypertrofe obstructieve cardiomyopathie, constrictieve pericarditis en cardiale tamponade;
- Zeer lage bloeddruk (systolische bloeddruk onder 90 mmHg);
- Ernstige hypovolemie;
- Ernstige bloedarmoede;
- Ziekten geassocieerd met een verhoogde intracraniale druk, bijv. ten gevolge van een hoofdtrauma of hersenbloeding.

Isosorbidemononitraat mag niet gelijktijdig worden ingenomen met:

- fosfodiësterase-5-remmers (bijv. sildenafil, vardenafil, tadalafil) (zie rubrieken 4.4 en 4.5);
- riociguat, een stimulator van oplosbaar guanylaatcyclase (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzonder nauwgezette monitoring is vereist in het geval van:

- lage vuldruk b.v. bij acuut myocardinfarct, linkerventriculaire hartinsufficiëntie (linkerventrikelfalen). Een daling van de systolische bloeddruk tot onder 90 mmHg moet worden vermeden.
- aorta- en/of mitralisklepstenose.
- gevoeligheid voor orthostatische circulatoire ontregeling.

Isosorbidemononitraat is niet geschikt voor de behandeling van een acute aanval van angina pectoris, aangezien de werking ervan niet snel genoeg intreedt.

De ontwikkeling van tolerantie (vermindering van de werkzaamheid) en het ontstaan kruistolerantie met andere nitraatverbindingen (verminderd effect als gevolg van eerdere behandeling met andere nitraatverbindingen) zijn beschreven. Om een verzwakking van het effect of verlies van effect te vermijden, dienen ononderbroken hoge doseringen vermeden te worden.

Tijdens behandeling met isosorbidemononitraat mogen geen geneesmiddelen die fosfodiësterase-5-remmers bevatten (bijv. sildenafil, tadalafil, vardenafil) worden gebruikt om erectiestoornissen te behandelen, aangezien het risico bestaat dat dit een zeer grote bloeddrukdaling kan veroorzaken, die ernstige gevolgen kan hebben, zoals syncope of myocardinfarct. Patiënten die een onderhoudsbehandeling met isosorbidemononitraat krijgen, moeten worden verteld dat ze geen geneesmiddelen mogen gebruiken die fosfodiësterase-5-remmers bevatten (b.v. sildenafil, tadalafil, vardenafil). De behandeling met isosorbidemononitraat mag niet worden onderbroken om geneesmiddelen te gebruiken die fosfodiësterase-5-remmers bevatten (b.v. sildenafil, tadalafil, vardenafil), omdat het risico op een aanval van angina pectoris groter kan worden (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Hypoxemie

Voorzorg wordt aanbevolen bij patiënten met hypoxemie en ventilatie/perfusie-mismatch als gevolg van longziekte of ischemische hartziekte.

Isosorbidemononitraat, een krachtig vaatverwijdend middel, kan de perfusie verhogen in gebieden met een lage zuurstoftoevoer, wat leidt tot versterking van de ventilatie/perfusie-mismatch en een verdere daling in de arteriële partiële zuurstofdruk.

Alcoholconsumptie dient vermeden te worden tijdens behandeling met isosorbidemononitraat, aangezien alcohol het bloeddrukverlagende effect van isosorbidemononitraat kan versterken (zie rubriek 4.5).

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De volgende interacties van dit geneesmiddelen moeten in overweging genomen worden:

Het gebruik van riociguat, een stimulator van oplosbaar guanylaatcyclase, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3), aangezien gelijktijdig gebruik kan leiden tot hypotensie.

Het bloeddrukverlagende effect van isosorbidemononitraat zal met name toenemen wanneer het

gelijktijdig gebruikt wordt met fosfodiësterase-5-remmers zoals sildenafil, vardenafil of tadalafil (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Dit kan tot leiden tot levensbedreigende cardiovasculaire complicaties. Daarom mogen patiënten die behandeld worden met isosorbidedemonittraat geen fosfodiësterase-5-remmers gebruiken (b.v. sildenafil, tadalafil, vardenafil).

Gelijktijdig gebruik van andere vaatverwijdende middelen, medicijnen met een bloeddrukverlagende werking (bijv. bètablokkers, diuretica, calciumantagonisten, ACE-remmers, monoamineoxidaseremmers), neuroleptica of tricyclische antidepressiva en alcohol kan het bloeddrukverlagende effect van isosorbidedemonittraat versterken.

Gelijktijdig gebruik van isosorbidedemonittraat met dihydro-ergotamine (DHE) kan leiden tot een toename in de bloedspiegels van DHE en daardoor het bloeddrukverhogende effect ervan versterken.

Sapropterine (tetrahydrobiopterine, BH₄) is een cofactor voor stikstofmonoxidesynthase. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van sapropterinebevattende geneesmiddelen met alle werkzame stoffen die vasodilatatie veroorzaken door beïnvloeding van het metabolisme of de werking van stikstofmonoxide (NO), inclusief de klassieke NO-donoren (bijv. glyceryltrinitraat (GTN), isosorbidedinitraat (ISDN), isosorbide-5-monittraat (5-ISMN) en andere).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van isosorbidedemonittraat tijdens de zwangerschap om mogelijke schadelijke effecten te kunnen bepalen. Beperkte gegevens van dierstudies duiden niet op ongunstige effecten op de zwangerschap of het ongeboren kind. Als voorzorgsmaatregel wordt bij voorkeur het gebruik van isosorbidedemonittraat tijdens de zwangerschap vermeden.

Borstvoeding

Er zijn gegevens dat nitraten worden uitgescheiden in de moedermelk en bij zuigelingen methemoglobinemie kunnen veroorzaken. Er zijn geen gegevens over de passage van isosorbidedemonittraat in moedermelk, maar enige uitscheiding lijkt aannemelijk. De effecten van deze blootstelling op een zuigeling zijn onbekend. Uit voorzorg zou borstvoeding tijdens behandeling met isosorbidedemonittraat moeten worden onderbroken.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van isosorbidedemonittraat op de vruchtbaarheid bij mensen. Dierstudies suggereren geen effect van de behandeling met isosorbidedemonittraat op mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid.

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

Zelfs als ze gebruikt worden zoals voorgeschreven, kunnen deze geneesmiddelen het reactievermogen dermate veranderen dat het vermogen om auto te rijden of te fietsen, machines te bedienen of te werken zonder een veilig steunpunt voor de voeten verminderd is. Dit geldt in nog sterkere mate aan het begin van behandeling, bij een dosisverhoging en bij overschakeling op andere middelen, evenals in combinatie met alcohol.

4.8 Bijwerkingen

De beoordeling van de bijwerkingen is gebaseerd op de volgende frequentiecategorieën:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

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

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

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

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

De volgende bijwerkingen kunnen tijdens behandeling met isosorbidedimonittraat waargenomen worden:

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn ('nitraathoofdpijn') aan het begin van de behandeling, die doorgaans verdwijnt na enkele dagen van aanhoudende behandeling.

Vaak: licht gevoel in het hoofd, duizeligheid (waaronder orthostatische duizeligheid), slaperigheid

Hartaandoeningen

Vaak: (reflex)tachycardie

Soms: scherpe daling in bloeddruk met verergering van symptomen van angina pectoris

Bloedvataandoeningen

Vaak: hypotensie en/of orthostatische hypotensie

Soms: circulatoire collaps (mogelijk in combinatie met bradyaritmie en syncope)

Maagdarmstelselaandoeningen

Soms: misselijkheid, braken

Zeer zelden: brandend maagzuur

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: allergische huidreacties (bijv. huiduitslag), voorbijgaande roodkleuring van de huid (overmatig blozen)

Zeer zelden: exfoliatieve dermatitis

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: angio-oedeem

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: gevoel van zwakte

Opmerking

Ernstige hypotensie, met inbegrip van nausea, braken, rusteloosheid, bleekheid en overmatige transpiratie zijn gerapporteerd tijdens behandeling met organische nitraten.

Tijdens de behandeling met isosorbidedimonittraat kan een tijdelijke hypoxie voorkomen, te wijten aan een relatieve herverdeling van de bloedstroom naar de gehypoventileerde alveolen. Met name bij patiënten met coronair lijden kan dit tot myocardiale hypoxie leiden.

Het verhogen van de dosis of het aanpassen van het interval tussen doses kan leiden tot een vermindering van het effect of verlies van effect.

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 van een overdosering

Er kan sprake zijn van een daling van de bloeddruk (≤ 90 mmHg) met orthostatische verstoring, (reflex)tachycardie, bleekheid, zweten, zwakke polsslag en hoofdpijn, gevoel van zwakte, duizeligheid (bij het veranderen van positie), licht gevoel in het hoofd, blozen, misselijkheid, braken en diarree.

Methemoglobinemie is gemeld bij patiënten die andere organische nitraten krijgen. Bij hoge doses (meer dan 20 mg/kg lichaamsgewicht) zijn cyanose, kortademigheid, tachypneu, angstgevoel, bewustzijnsverlies en hartstilstand te verwachten als gevolg van het vrijkomen van nitraationen tijdens afbraak van ISMN en de daarop volgende vorming van methemoglobine.

Bij zeer hoge doses kan de intracranieële druk verhoogd worden, met cerebrale symptomen.

Bij chronische overdosering zijn er verhoogde spiegels van methemoglobine gemeten, waarvan de klinische relevantie nog niet eenduidig is.

Therapeutische maatregelen bij overdosering

Direct stoppen met het gebruik van isosorbidedimonitrat. Naast algemene maatregelen zoals maagspoeling en de patiënt in horizontale positie plaatsen met de benen omhoog en het hoofd omlaag, moeten de vitale parameters bewaakt worden en indien nodig gecorrigeerd worden in de intensive care.

In het geval van ernstige hypotensie en/of shock dient er volumesuppletie toegediend te worden; in uitzonderlijke gevallen kunnen dobutamine of andere vaatvernauwende middelen geïnfundeerd worden voor hemodynamische ondersteuning. Toediening van epinefrine (adrenaline) en verwante stoffen is gecontra-indiceerd.

Afhankelijk van de ernst zijn de volgende tegengiften beschikbaar voor de behandeling van methemoglobinemie:

1. Vitamine C: 1 g p.o. of als natriumzout i.v.;
2. Methyleenblauw: tot 50 ml van een 1% oplossing i.v.;
3. Toluïdineblauw: eerst 2 - 4 mg/kg lichaamsgewicht uitsluitend i.v.; indien nodig enkele malen herhaald met een tussenpoze van een uur met 2 mg/kg lichaamsgewicht;
4. Zuurstoftherapie, voorbereiding op kunstmatige ademhaling, hemodialyse, substitutietransfusie, reanimatiemaatregelen.

In geval van het stoppen van de ademhaling en bloedsomloop onmiddellijk met reanimatie beginnen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: organische nitraten, vaatverwijdende middelen

ATC code: C01DA14

Werkingsmechanisme

Isosorbide heeft een direct ontspannend effect op het gladde spierweefsel van de vaatwand en veroorzaakt vaatverwijding.

De venulen en de grote slagaderen – met name de nog responsieve delen van de kransslagaderen –

worden in hogere mate beïnvloed dan de arteriolen. De vaatverwijding in de circulatie leidt tot een toegenomen veneuze capaciteit ('pooling'), de terugstroom naar het hart wordt verminderd en ventriculaire volumes en vuldruk dalen (verlaging van preload).

De kleinere ventriculaire doorsnede en verminderde systolische wandspanning verlagen de myocardiale energie en zuurstofbehoefte.

De afname van de cardiale vuldruk stimuleert perfusie van de subendocardiale wandlagen die risico op ischemie hebben en de regionale wandbeweging en hartprestatie kunnen verbeterd worden.

Verwijding van de grote epicardiale slagaderen leidt tot een verlaging van zowel de systemische (verlaging van de afterload) als pulmonale weerstand.

Isosorbidemononitrat veroorzaakt ontspanning van het bronchiale spierweefsel, de urinewegen, het spierweefsel van de galblaas, de galwegen en slokdarm, en de dunne en dikke darm, waaronder de sluitspiers.

Op moleculair niveau werken nitraten hoogstwaarschijnlijk door de vorming van stikstofmonoxide (NO) en cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP), vermoedelijk de mediator van de ontspanning.

Tolerantie

Ondanks behandeling in een onveranderde dosering en met constante nitraatspiegels is er verlaging van de werkzaamheid waargenomen. Alle tolerantie die plaatsvindt, verdwijnt binnen 24 uur na stopzetting van de therapie. Er is geen ontwikkeling van tolerantie waargenomen wanneer doses afwisselend op deze wijze werden toegediend.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening wordt isosorbidemononitrat snel en volledig geabsorbeerd. De systemische biologische beschikbaarheid is 90-100%. Isosorbidemononitrat wordt bijna volledig in de lever gemetaboliseerd. De metabolieten zijn inactief.

De plasmahalfwaardetijd is 4-5 uur. Isosorbidemononitrat wordt bijna uitsluitend via de nieren uitgescheiden in de vorm van zijn metabolieten. Slechts ongeveer 2% wordt in ongewijzigde vorm via de nieren uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Chronische toxiciteit

Studies naar chronische toxiciteit bij ratten gaven geen aanwijzingen voor toxische effecten. Na orale toediening van hoge doses isosorbidemononitrat aan honden werd een verhoging in het gehalte methemoglobine ten opzichte van de baseline gemeten.

Mutageen en carcinogeen potentieel

Langetermijnstudies bij ratten gaven geen aanwijzingen voor carcinogeen potentieel van isosorbidemononitrat. De resultaten van meerdere mutageniteitstesten (*in vitro* en *in vivo*) waren negatief.

Reproductietoxiciteit

Dierstudies gaven geen aanwijzingen voor teratogeen effect van isosorbidemononitrat.

In studies naar perinatale/postnatale toxiciteit verschenen foetotoxische effecten pas na zeer hoge doses in het bereik dat maternale toxiciteit veroorzaakte.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose-monohydraat

Microkristallijne cellulose (PH 102) (E460)

Natrium-zetmeel-glycolaat (type A)

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551)

Magnesiumstearaat (E470b)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Al/PVC en Al/PVC-PVDC blister met 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 80, 84, 90, 100, 200 of 500 tabletten in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten: 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 80, 84, 90, 100, 200 of 500 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgroottes 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

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nederland

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

Isosorbide-5-mononitraat Accord 20 mg: RVG 56948

Isosorbide-5-mononitraat Accord 40 mg: RVG 56949

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 juni 1988

Datum van laatste verlenging: 31 oktober 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.3, 4.4 en 5.3: 31 maart 2021

