

## Indicatie

Isosorbidedinitraat (sublinguale tabletten) is geregistreerd voor de behandeling van acute aanvallen van angina pectoris en voor de kortdurende profylaxe van aanvallen van angina pectoris bij meer dan normaal inspannende bezigheden. Isosorbidedinitraat (orale tabletten) is geregistreerd voor de onderhoudsbehandeling van angina pectoris en voor de symptomatische behandeling van decompensatio cordis, ter verbetering van de inspanningstolerantie en afname van longstuwing bij patiënten die onvoldoende reageren op een behandeling met hartglycosiden en diuretica. (1,2)

## Standpunt Ephor en samenvatting

**Isosorbidedinitraat** wordt door Ephor als mogelijk middel geadviseerd voor de behandeling van een acute angina pectoris aanval op basis van ruime praktijkervaring met het middel, klein actiepotentieel en goed gebruiksgemak. Er is geen bewijs voor effectiviteit bij ouderen.

Ook ter voorkoming van angina pectoris aanvallen en als adjuvante behandeling in het kader van de onderhoudsbehandeling van hartfalen wordt **isosorbidedinitraat** als mogelijk middel geadviseerd. Dit op basis van enig bewijs voor effectiviteit bij ouderen, ruime praktijkervaring met het middel en een klein interactiepotentieel.

Het bijwerkingenprofiel voor ouderen is ongunstig, gezien het risico op orthostatische hypotensie en als gevolg een verhoogde kans op vallen. Een nadeel ten opzichte van isosorbidemononitraat is een groot first pass-effect door een hoge extractieratio in de lever, wat bij ouderen (door verminderde leverdoorbloeding) kan resulteren in een hogere biologische beschikbaarheid dan verwacht.

### Dosering:

Isosorbidedinitraat 5 mg tablet voor sublinguaal gebruik. Zo nodig na enkele minuten herhalen. Doserend 2-4 maal daags. Geen dosis aanpassing vereist op basis van leeftijd. Langwerkend isosorbidedinitraat: 30 mg (titradose) en 20 mg (retard) tablet. (2)

### Gebruiksgemak:

Isosorbidedinitraat 5 mg: tablet voor sublinguaal gebruik. Zo nodig na enkele minuten herhalen. Niet fijnmalen. De 30 mg titradose tablet kan fijngemaakt worden of verdeeld worden in twee gelijke doses, de 20 mg retard tablet kan met hulp van de breukgleuf gebroken worden. (3, 4)

### Stoppen van de medicatie:

STOP-criterium K3: stop langwerkende nitraten bij orthostatische hypotensie. (5). Bij stabiele angina patiënten (ten minste gedurende drie maanden) kan behandeling met nitraten gepoogd worden te staken zonder af te bouwen. Monitoring vereist op recidief angina pectoris. (6)

### Ervaring:

Er is een zeer klein aantal (< 100) patiënten > 65 jaar onderzocht in RCTs.

### Effectiviteit:

Er is in 1 systematische review en meta-analyse, 1 RCT en 3 cohortstudies de effectiviteit van isosorbidedinitraat bij ouderen onderzocht bij chronisch hartfalen. Er zijn geen data bij ouderen voor de effectiviteit van isosorbidedinitraat bij de acute behandeling van AP. Bij chronische AP klachten geeft het een significante reductie in frequentie en duur van de ischemische episoden (7). De toevoeging van isorbidedinitraat aan bestaande calciumkanaal blokker therapie heeft geen toegevoegde waarde op de uitkomst van patiënten met chronisch hartfalen(8). Isosorbidedinitraat kan, als het intraveneus gegeven wordt bij acuut hartfalen, de kans op heropname verminderen. (9)

### **Bijwerkingen:**

Zeer vaak: hoofdpijn. Vaak orthostatische hypotensie en duizeligheid bij ouderen (>75 jaar). Vaak verhoogde valneiging. Bloeddrukverlagend effect. Misselijkheid en toename van reflux. (2, 10).

### **Interactiepotentieel:**

Klein (< 5 geneesmiddel groepen): fosfodiësteraseremmers en antihypertensiva (2)

### **Farmacokinetiek:**

Geen farmacokinetiek studies bij ouderen. Een groot first pass-effect door een hoge extractieratio in de lever, wat bij ouderen (door verminderde leverdoorbloeding) kan resulteren in een hogere biologische beschikbaarheid dan verwacht

## **Uitgebreide tekst**

### **Dosis**

Acute angina pectoris: isosorbidedinitraat 5 mg tablet voor sublinguaal gebruik onder de tong laten smelten, zo nodig na enkele minuten herhalen.

Profylaxe angina pectoris: enkele minuten vóór de inspanning isosorbidedinitraat 5 mg tablet voor sublinguaal gebruik onder de tong laten smelten.

Onderhoudsbehandeling angina pectoris:

-*'titradose'*: 30 mg 2-4×/dag (om tolerantie te voorkomen de laatste dagdosis niet later dan met de avondmaaltijd innemen); in individuele gevallen kunnen hogere doses nodig zijn.

-*Retardtablet*: begin dosering 20 mg 1-2×/dag met een interval van max. 6 uur, vanwege mogelijke initiële bijwerkingen kan een insluipdosis van 10 mg 1-2×/dag gewenst zijn; max. 80 mg 1-2×/dag.

(1,2)

**Is dosisaanpassing bij ouderen nodig?** Nee.

**Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:** nee.

**Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:** nee (2,3)

## **Gebruiksgemak**

### **Doseringsfrequentie en toediening**

Isosorbidedinitraat 5 mg: tablet voor sublinguaal gebruik (laten smelten, niet kauwen, delen of fijnmalen).

Isosorbidedinitraat 30 mg 'titradose': tablet: ronde tablet met een diepe breukgleuf (de tablet kan verdeeld worden in twee gelijke doses), tablet mag fijngemaakt worden. Doorslikken met water.

Isosorbidedinitraat 20 mg retard. Niet kauwen, met water in geheel innemen. Niet fijnmalen, mag wel gebroken worden (breukgleuf).(3, 4)

**Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?** Nee.

## Stoppen van de medicatie

**Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?**

Bij stabiele angina patiënten (ten minste gedurende drie maanden) kan gepoogd worden nitraten te staken zonder af te bouwen. Bij recidief klachten (die meestal binnen een maand optreden) herstarten. (6)

STOP criterium K3: stop langwerkende nitraten bij orthostatische hypotensie. (5).

## Ervaring

**Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs):** geen.

### Praktijkervaring

**Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland?** Bron: GIP-database (11).

65-74 jaar: 127.000 mannen en 83.770 vrouwen.

> 75 jaar: 233.100 mannen en 308.000 vrouwen.

Isosorbidedinitraat is sinds 1981 internationaal in de handel. (1)

## Effectiviteit

**Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op eindpunten voor de gekozen indicatie bij ouderen?**

### Indicatie chronisch hartfalen

#### *Cohortstudies*

In een cohortstudie bij 1429 patiënten met Prinzmetal angina (mediane leeftijd 66 jaar; 24% vrouw) werd combinatietherapie van isosorbidedinitraat dosering en een soort preparaat met een calcium kanaal blokker vergeleken met gebruik van calcium kanaal blokker alleen. In totaal 695 patiënten kregen de combinatie therapie. De uitkomst was het doormaken van een major adverse cardiaal event (MACE). De follow up periode was 32 maanden. De Hazard ratio (HR) was 1.28 (95% confidence interval (CI): 0.72-2.28, niet significant). Het gebruik van isosorbidedinitraat had geen toegevoegde waarde op de uitkomst (8).

In een (retrospectieve en deels prospectieve) cohort studie bij 5168 Afro-Afrikaanse patiënten met chronisch hartfalen met een linker ventrikel ejectiefractie < 40% (gem. leeftijd 65 jaar, <3% vrouw) werd het effect van tenminste 6 maanden isosorbidedinitraat (dosering en soort preparaat onbekend) vergeleken met geen isosorbidedinitraat (niet gerandomiseerd). In totaal 15.2% van de patiënten (n=785) kreeg isosorbidedinitraat. De follow up periode was 18 maanden. De uitkomst maat was overlijden. Gebruik van isosorbidedinitraat toonde een adjusted hazard ratio van 0.85; 95% confidence interval: 0.73 - 1.00) (12)

**Wat is het number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?**

Onbekend.

**Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?**

Onbekend.

## **Bijwerkingen en veiligheid**

**Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

Geen data over bijwerkingen specifiek bij ouderen in de literatuur, EPAR (Europees openbaar beoordelingsrapport van European Medicine Agency) en Eudravigilance database.

Zeer vaak (> 10%): hoofdpijn.

Vaak (1-10%): duizeligheid, slaperigheid. Tachycardie. (Orthostatische) hypotensie.

Gevoel van zwakte, overmatig transpireren, bleekheid. (1,2,10)

**Wat is het number needed to harm (NNH) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?**

Onbekend.

**Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?**

Onbekend.

**Is een post-autorisatie safety studie bij ouderen gepland?**

Nee.

**Anticholinerge effecten**

Nee.

**Delier**

Nee.

**Duizeligheid**

Vaak (1-10%).

**Valneiging en/of motorische functie**

Vaak (1-10%) duizeligheid en (orthostatische) hypotensie, waardoor het valrisico toeneemt.

Soms (0.1-1%) circulatoire collaps (soms i.c.m. bradyaritmie en syncope). Een klein aantal patiënten vertoont verhoogde gevoeligheid voor nitraten (idiosyncrasie), zich uitend in flauwvallen(2).

**Sedatieve effecten**

Vaak 1-10%: slaperigheid.

**Orthostatische effecten**

Vaak (1-10%) (orthostatische) hypotensie.

**Invloed op voedsel inname**

Zeer zelden (< 0,01%) misselijkheid en braken, waardoor de voedselinname verminderd kan zijn.

## Hemostase

Geen invloed op de stolling.

## Cardiovasculaire bijwerkingen

Soms (0,1-1%): verergering van angina pectoris, circulatoire collaps (soms i.c.m. bradyaritmie en syncope).

## Cognitie

Isosorbidedinitraat heeft geen invloed op de cognitie.

## Invloed op rijvaardigheid

Vooraf in het begin van de behandeling kunnen duizeligheid en een gevoel van zwakte optreden, waardoor het reactievermogen nadelig kan worden beïnvloed (2).

Geen advies op [www.rijveiligmetmedicijnen.nl](http://www.rijveiligmetmedicijnen.nl)

## Intoleranties en/of allergieën

Soms (0,1-1%): allergische huidreacties (bv. uitslag).

Zeer zelden (< 0,01%): angio-oedeem, Stevens-Johnsonsyndroom, exfoliatieve dermatitis.

Een klein aantal patiënten vertoont verhoogde gevoeligheid voor nitraten (idiosyncrasie), zich uitend in flauwvallen(2).

## Interactiepotentieel

### Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties? (1,2,10)

Het gelijktijdig gebruik van alcohol dient te worden ontraden daar hierdoor het vaatverwijdende effect van Isosorbidedinitraat wordt versterkt.

Het vaatverwijdende effect van organische nitraten wordt versterkt door fosfodiësterase-remmers zoals sildenafil (bij gebruik i.v.m. erectiele dysfunctie).

### Het interactiepotentieel

Klein (<5 klinisch relevante interacties met geneesmiddelen(groepen)).

### Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Wees voorzichtig bij patiënten met een hypoxemie en ventilatie-perfusie-mismatch door longaandoeningen, ischemisch hartfalen, angina pectoris, myocardinfarct of cerebrale ischemie. (2)

## Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek

Vasodilatantia, organische nitraten. Werkt vooral op het veneuze stelsel (preload) en in mindere mate op de arteriële circulatie (afterload). Grijpt in op de specifieke nitraatreceptoren van de gladde spieren van de vaatwand. Farmacologische activiteit ten gevolge van gecombineerde actie van isosorbidedinitraat en actieve metabolieten, isosorbide-2-mononitraat en isosorbide-5-mononitraat. De werking treedt bij oromucosale toediening binnen 2 tot 5 minuten op.

Resorptie: snel en volledig sublinguaal. Orale biologische beschikbaarheid sublinguaal, oraal is 20-30% door een groot first-pass-effect. T<sub>1/2</sub>: 1/2-1 uur (isosorbidedinitraat), ca. 2 uur (isosorbide-2-mononitraat), 4-6 uur (isosorbide-5-mononitraat). Slow release: 8 uur. (13).

Metabolisering: lever tot actief isosorbide-5-mononitraat en -2-mononitraat. Uitscheiding: renaal. (10,11,14)

Er is weinig onderzoek naar farmacokinetiek/-dynamiek bij ouderen en de verschillen met jongere volwassenen. In reviews wordt hier wisselend over gedacht. Enerzijds zijn er enkele aanwijzingen dat ouderen een groter veneus effect van nitraten hebben op (m.n. veneus) vasculair glad spierweefsel, echter dit is gebaseerd op een kleine studie waarin nitraten snel na een myocardinfarct intraveneus of onder de tong werden toegediend. (16, 17) Een andere review suggereert dat de afgenomen baroreflex functie bij ouderen de gevoeligheid voor bijwerkingen verklaart en niet zozeer een groter veneus effect. (18) Qua kinetiek suggereert men een verhoogd distributievolumen en verlengde eliminatie halfwaardetijd bij ouderen. Ook zou de afname van het first-pass metabolisme bij ouderen tot een hogere biologische beschikbaarheid kunnen leiden, dit geldt meer voor de dinitraten dan mononitrat. (18)

**Is er een single-dose pk-studie bij ouderen >65 verricht?** Nee.

**Is er een multiple-dose pk-studie bij ouderen >65 verricht?**

Nee.

**Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?**

Nee.(15)

**Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?**

Ja, het middel heeft een lage biologische beschikbaarheid (oraal 20-3-%) door een groot first-pass effect. De grote extractieratio kan door de verminderde leverdoorbloeding bij ouderen, bij hen minder zijn, resulterend in een hogere biologische beschikbaarheid.

**Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutische drug monitoring of lab controle gewenst?**

Nee.

## **Patiënten informatie in de bijsluiter**

**Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?**

Nee.

## **Referenties**

1. College ter beoordeling van geneesmiddelen. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter isosorbidedinitraat. [Internet] Available from: [https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h08807\\_smpc.pdf](https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h08807_smpc.pdf) [Accessed 15 April 2023]
2. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Geneesmiddeltekst isosorbidedinitraat. [Internet] Available from: [https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/i/isosorbide\\_dinitraat\\_bij\\_cardiovasculaire\\_aandoening](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/i/isosorbide_dinitraat_bij_cardiovasculaire_aandoening) [Accessed 15 April 2023]
3. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI). Geneesmiddeltekst isosorbidedinitraat [Internet] Available from: <https://farmaka.bcfi.be/nl/geneesmiddelen/geneesmiddel/155> [Accessed 15 April 2023]
4. Pletmedicatie Vlaamse vereniging Ziekenhuis Apothekers. Isosorbide mononitrat. [Internet] Available from <https://vza.be/bibliotheek-pletmedicatie/pletfiches> [Accessed 15 April 2023]
5. Ephor, KNMP en NHG. START-NL en STOP-NL 2020. [Internet] Available from: [https://ephor.nl/wp-content/uploads/02\\_Tabel-1-STOP-NL-criteria-van-potentieel-](https://ephor.nl/wp-content/uploads/02_Tabel-1-STOP-NL-criteria-van-potentieel-)

- ongeschikte-medicijnen-voor-oudere-patie%CC%88nten-versie-2020\_0.pdf [Accessed 15 April 2023]
6. George J, Kitzis I, Zandorf D, Golovner M, Shapira I, Laniado S, et al. Safety of nitrate withdrawal in angina-free and hemodynamically stable patients with coronary artery disease. *Chest*. 2003;124(5):1652-7.
  7. Friedensohn A, Meshulam R, Schlesinger Z. Randomized double-blind comparison of the effects of isosorbide dinitrate retard, verapamil sustained-release, and their combination on myocardial ischemic episodes. *Cardiology*. 1991;79 Suppl 2:31-40.
  8. Takahashi J, Nihei T, Takagi Y, Miyata S, Odaka Y, Tsunoda R, et al. Prognostic impact of chronic nitrate therapy in patients with vasospastic angina: multicentre registry study of the Japanese coronary spasm association. *Eur Heart J*. 2015;36(4):228-37.
  9. Chambord J, Attivi D, Thuus V, Zeghmouli C, Gibaud S. The effect of intravenous isosorbide dinitrate in acute decompensated heart failure in hospital. *Int J Clin Pharm*. 2017;39(3):536-41.
  10. Bijwerkingencentrum Lareb. Isosorbidedinitraat (bij cardiovasculaire aandoening) 2020. [Internet] Available from: <https://www.lareb.nl/nl/databank/result?formGroup=&atc=C01DA08&drug=ISOSORBIDEDINITRAAT> [Accessed 15 April 2023]
  11. GIP-database. Aantal DDD's voor ATC-code C01DA [Internet] Available from: [https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=g&label=00-totaal&tabel=B\\_03-lftgesl&geg=ddd&item=C01DA](https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=g&label=00-totaal&tabel=B_03-lftgesl&geg=ddd&item=C01DA) [Accessed 15 April 2023]
  12. Ziaeeian B, Fonarow GC, Heidenreich PA. Clinical Effectiveness of Hydralazine-Isosorbide Dinitrate in African-American Patients With Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2017;5(9):632-9.
  13. Di Bianco R, Ronan JA, Jr., Donohue DJ, Lindgren KM. A new oral slow release form of isosorbide dinitrate. Effect on the hemodynamics and exercise capacity of patients with angina. *Chest*. 1983;84(6):707-13.
  14. Morrison RA, Wiegand UW, Jähnchen E, Höhmann D, Bechtold H, Meinertz T, et al. Isosorbide dinitrate kinetics and dynamics after intravenous, sublingual, and percutaneous dosing in angina. *Clin Pharmacol Ther*. 1983;33(6):747-56.
  15. Fung HL, McNiff EF, Ruggirello D, Darke A, Thadani U, Parker JO. Kinetics of isosorbide dinitrate and relationships to pharmacological effects. *Br J Clin Pharmacol*. 1981;11(6):579-89.
  16. Stokes GS, Ryan M, Brnabic A, Nyberg G. A controlled study of the effects of isosorbide mononitrate on arterial blood pressure and pulse wave form in systolic hypertension. *Journal of Hypertension*. 1999;17(12):1767-73.
  17. Alpert JS. Nitrate therapy in the elderly. *American Journal of Cardiology*. 1990;65(21):23J-7J.
  18. Kelly, J.G., O'Malley, K. Nitrates in the Elderly. *Drugs & Aging* 2. 2013; 14-19 (1992). <https://doi.org/10.2165/00002512-199202010-00003>.