

Isosorbidemononitraat

ATC-code: C01DA14, januari 2024

Indicatie

Isosorbidemononitraat is geregistreerd als profylaxe en onderhoudsbehandeling van angina pectoris. (1-3)

Standpunt Ephor en samenvatting

Isosorbidemononitraat wordt door Ephor als mogelijk middel geadviseerd als profylaxe en onderhoudsbehandeling van angina pectoris wegens het gebruiksgemak, het kleine interactiepotentieel en ruime praktijkervaring met het middel. Wel dient rekening gehouden te worden met het risico op orthostatische hypotensie met als gevolg een verhoogde kans op vallen. Het voordeel ten opzichte van isosorbidedinitraat is de afwezigheid van een first pass effect, waardoor de biologische beschikbaarheid hoog is.

Dosering:

- gewone tablet: aanvankelijk 2-3 x per dag 10 mg. Indien noodzakelijk kan verhoogd worden tot 2-3x per dag 20-40 mg. In individuele gevallen kan besloten worden om nóg hoger te doseren. In verband met een nitraatvrije periode van 8-12 uur (nodig om tolerantie te voorkomen) de laatste dagdosis niet later dan de avondmaaltijd innemen. (2, 3)

- preparaat met gereguleerde afgifte: aanvankelijk 1 x per dag 25-30 mg in de ochtend gevolgd door een onderhoudsdosering van 1 x per dag 50-60 mg. Indien noodzakelijk kan de onderhoudsdosering verhoogd worden naar 1 x per dag 100-120 mg in de ochtend. (2, 3)

Gebruiksgemak:

Gewone tablet: tablet voor oraal gebruik (geen bezwaar voor delen, fijnmalen of oplossen in water). De meeste preparaten met een normaal afgifte profiel hebben geen breukstreep waardoor de tabletten verdeeld kunnen worden in gelijke helften. (4)

Gereguleerde afgifte (25-120mg): tablet voor oraal gebruik (mag in verband met vertraagde afgifte profiel niet fijngemaakt worden). De meeste gereguleerde afgifte preparaten hebben een breukstreep. (4)

Stoppen van de medicatie:

Wanneer patiënten met angina pectoris gedurende tenminste 3 maanden stabiel zijn kan getracht worden om de isosorbidemononitraat af te bouwen (2) tot de laagst beschikbare dosering en dan te stoppen. Indien er na staken van de medicatie opnieuw klachten optreden (meestal na 1 maand) dient het geneesmiddel herstart te worden. (5)

Bij isosorbidemononitraat is het STOP criterium K3 (stop langwerkende nitraten bij orthostatische hypotensie) van toepassing. (6)

Ervaring: het aantal in RCT's bestudeerde ouderen (voor de indicatie angina pectoris) is: tenminste 61.

Effectiviteit:

Isosorbidemononitraat is bestudeerd in 2 placebogecontroleerde RCT's bij patiënten met angina pectoris bij patiënten >65 jaar. Deze klinische studies onderzochten geen (harde) eindpunten zoals mortaliteit, ziekenhuisopnamen, kwaliteit van leven, psychisch functioneren of fysiek

functioneren. Eén van beide studies liet een significante verandering zien in het aantal episodes van angina pectoris en in het gebruik van nitroglycerine als escape-medicatie. (7, 8)

Actief gecontroleerde studies

Verder zijn twee doseringen isosorbidemononitraat (50 mg en 100mg) met elkaar vergeleken bij patiënten > 65 jaar. De dosering van 100 mg liet een betere effectiviteit zien. (9). Verder bleek in een andere actief gecontroleerde studie dat isosorbidemononitraat niet effectiever was dan amlopidine. (10)

Bijwerkingen:

Bij meer dan 10% van de patiënten: hoofdpijn. (1-3)

Bij 1-10%: licht gevoel in hoofd bij het opstaan, duizeligheid, slaperigheid, reflaxtachycardie, hartkloppingen, (orthostatische) hypotensie, gevoel van zwakte en vermoeidheid. (1-3)

Interactiepotentieel:

Klein (< 5 geneesmiddel groepen): fosfo-diësterase remmers (1-3)

Farmacokinetiek:

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde cross-over studie werden 10 patiënten met systolische hypertensie resistent voor conventionele antihypertensiva (gemiddelde leeftijd 69 jaar (range 65 tot 77), 80% vrouw) behandeld met isosorbidemononitraat en placebo. Op de laatste dag van de behandeling werden spiegels op 08:00 (dalspiegel), 12:00, 16:00 en 08:00 uur de volgende dag afgenomen. Op de C_{max} liet isosorbidemononitraat een significante daling in systolische bloeddruk ($p < 0.01$), piekejectie ($p < 0.02$), augmentatie component van de P-golf ($p < 0.001$) en een beperkte, maar statistisch significant verhoogde hartfrequentie (van +3.3 en +4.7 slagen/min op $t=4u$ en $8u$ na inname, $p < 0.03$) ten opzichte van placebo. In de studie worden geen farmacokinetische parameters als klaring en distributie volume berekend. (11)

Uitgebreide tekst

Dosis

Indicatie: Angina Pectoris

- gewone tablet: aanvankelijk 2-3 x per dag 10 mg. Indien noodzakelijk kan verhoogd worden tot 2-3x per dag 20-40 mg. In individuele gevallen kan besloten worden om nóg hoger te doseren. In verband met een nitraatvrije periode van 8-12 uur (nodig om tolerantie te voorkomen) de laatste dagdosis niet later dan de avondmaaltijd innemen. (1-3)

- preparaat met gereguleerde afgifte: aanvankelijk 1 x per dag 25-30 mg in de ochtend gevolgd door een onderhoudsdosering van 1 x per dag 50-60 mg. Indien noodzakelijk kan de onderhoudsdosering verhoogd worden naar 1 x per dag 100-120 mg in de ochtend. (1-3)

Is dosisaanpassing bij ouderen nodig?

In de literatuur wordt geadviseerd om bij ouderen met een lage dosis te beginnen. Een studie laat zien dat ouderen een sterke respons kunnen hebben met hypotensie, derhalve adviseren we een zo laag mogelijke (effectieve) dosis te handhaven. (11, 12)

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

Er zijn aanwijzingen voor een verhoogd effect van nitraten op (m.n. veneus) vasculair glad spierweefsel bij ouderen, echter dit is niet onomstotelijk aangetoond. (12,13)

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Nee (1-3)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Nee. (1, 3, 14)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

Gewone tablet (10, 20 & 40 mg): tablet voor oraal gebruik (geen bezwaar voor delen, fijnmalen of oplossen in water), de 20 mg en 40 mg variant hebben een breukstreep waardoor de tabletten verdeeld kunnen worden in gelijke helften. (4)

Gereguleerde afgifte (25-120mg): tablet voor oraal gebruik (mag in verband met vertraagde afgifte profiel niet fijngemaakt worden). De meeste gereguleerde afgifte preparaten (m.u.v. van de 30 mg en de Promocard durette tablet mga 120mg) hebben een breukstreep. (4)

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Wanneer patiënten met angina pectoris gedurende tenminste 3 maanden stabiel zijn kan getracht worden om de isosorbidemononitrat af te bouwen tot de laagst beschikbare dosering en te stoppen. (2) Indien er na staken van de medicatie opnieuw klachten optreden (meestal na 1 maand) dient het geneesmiddel herstart te worden. (5)

Bij isosorbidemononitrat is het STOP criterium K3 (stop langwerkende nitraten bij orthostatische hypotensie) van toepassing. (6)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs): 61

Hoeveel patiënten zijn er geïncludeerd:

>65-75 jaar: 50

>75 jaar: 11

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron: GIP-database 2022)

65-74 jaar: 21544 mannen en 13515 vrouwen. (15)

≥75 jaar: 40899 mannen en 39513 vrouwen. (15)

Isosorbidemononitrat is sinds 1981 internationaal in de handel. (1-3)

Effectiviteit

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

Placebogecontroleerde studies

Isosorbidemononitrat is bestudeerd in 2 placebogecontroleerde RCT's bij patiënten met angina pectoris bij patiënten >65 jaar. Deze klinische studies onderzochten geen (harde) eindpunten zoals mortaliteit, ziekenhuisopnamen, kwaliteit van leven, psychisch functioneren of fysiek

functioneren. Eén van de twee studies liet een significante verandering zien in het aantal episodes van angina pectoris en het gebruik van nitroglycerine als escape-medicatie. (7, 8)

In de eerste gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde cross-over studie werden 15 patiënten met hart- en vaatziekten en stabiele angina pectoris (gemiddelde leeftijd 65 jaar, range 52-60 jaar, 20% vrouw) behandeld met 25, 50 en 100mg isosorbidemononitraat en placebo. Isosorbidemononitraat liet een significante, dosisafhankelijke reductie in de som van het aantal in het ST-segment depressies zien (28.6% voor 25mg, 46% voor 50mg en 63.5% voor 100mg) bij een vergelijkbare inspanning ($p < 0.001$). Verder was er vergeleken met placebo een significante daling in de frequentie van het aantal angina pectoris episodes (28.6% voor 25mg, 50.6% voor 50mg en 70.1% voor 100mg) ($p < 0.001$) en het gebruik van nitroglycerine als escape-medicatie (33.3% voor 25mg, 50% voor 50mg en 70.5% voor 100mg) ($p < 0.001$). (7)

In een tweede gerandomiseerde dubbelblinde cross-over studie bij patiënten met angina pectoris die waren ingesteld op een bèta-blokker (gemiddelde leeftijd 75 ± 5 jaar, 30% vrouw) werd isosorbidemononitraat vergeleken met zowel placebo als de calciumkanaalblokker felodipine. Isosorbidemononitraat was niet effectiever dan placebo en minder effectief dan felodipine in de tijd tot ischemie ($p = 0.02$). (8)

Actiefgecontroleerde studies

In een eerste actief gecontroleerde studie bij patiënten met angina pectoris (gemiddelde leeftijd 69 ± 9 jaar, 36% vrouw) werden de doseringen 50 mg en 100mg isosorbidemononitraat met elkaar vergeleken ($n=453$). De dagelijkse dosering van 100mg gaf een betere mobiliteitsscore, psychische stress index en angineuze pijn gemeten met een vragenlijst gebaseerd op de "SF-36" kwaliteit van leven vragenlijst en de Angina Pectoris kwaliteit van leven vragenlijst ($p < 0.001$) dan de dosering van 50 mg op. (9)

In een tweede gecontroleerde studie bij patiënten met angina pectoris (gemiddelde leeftijd 72 jaar, range 64-86 jaar, 27% vrouw) werd dagelijks 25-50 mg isosorbidemononitraat ($n=96$) vergeleken met dagelijks 5-10 mg amlodipine ($n = 97$). Isosorbidemononitraat was minder effectief in het vergroten van de totale inspanningstijd (vergeleken met uitgangswaarde) dan amlodipine (112.2 vs. 32.2 seconden, $p = 0.016$). (10)

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

Onbekend.

Is de tijd tot effect (time to benefit) van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

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.

Placebo gecontroleerde studies

In de tweede gerandomiseerde dubbelblinde cross-over studie bij patiënten met angina pectoris (gemiddelde leeftijd 75 ± 5 jaar, 30% vrouw) werd isosorbidemononitraat vergeleken met zowel

placebo als felodipine. Isosorbidemononitraat werd minder goed verdragen dan felodipine en significant meer patiënten stopten met het gebruik van isosorbidemononitraat ($p < 0.05$). (8)

In een derde gerandomiseerde, dubbelblinde, cross-over studie werden 10 patiënten met systolische hypertensie resistent voor conventionele antihypertensiva (gemiddelde leeftijd 69 jaar, range 65-77 jaar, 80% vrouw) behandeld met 60 mg isosorbidemononitraat per dag (m.u.v. 1 patiënt die werd behandeld met 120 mg/dag) en placebo. Tijdens de behandelperiode met isosorbidemononitraat werd een beperkte, maar significante verhoogde hartfrequentie gezien (van +3.3 en +4.7 slagen/min op $t=4u$ en $8u$ na inname, $p < 0.03$) ten opzichte van placebo. (11)

In de vierde gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde klinische studie met 32 patiënten met slecht gecontroleerde geïsoleerde systolische hypertensie (gemiddelde leeftijd 77 ± 7 jaar, 50% vrouw) werd isosorbidemononitraat 40-60 mg met vertraagde afgifte vergeleken met placebo ($n = 26$). Isosorbidemononitraat reduceerde niet-significant de polsdruk (5.28 vs. 7.49 mmHg, $p = 0.79$), en liet ook geen verandering in andere relevante klinische parameters zien. (16)

Actief gecontroleerde studies

In een actief gecontroleerde studie bij patiënten met angina pectoris (gemiddelde leeftijd 69 jaar ± 9 , 36% vrouw) werden de doseringen 50 mg en 100mg isosorbidemononitraat met elkaar vergeleken ($n=453$). De dagelijkse dosering van 100mg leverde niet significant meer bijwerkingen op dan de dagelijkse dosering van 50 mg. (9)

In een tweede gecontroleerde studie bij patiënten met angina pectoris (gem. leeftijd 72 jaar, range 64–86 jaar, 27% vrouw) werd dagelijks 25-50 mg isosorbidemononitraat ($n=96$) vergeleken met dagelijks 5-10 mg amlodipine ($n = 97$). Bij de patiënten in de isosorbidemononitraat groep werden niet significant meer bijwerkingen gezien dan in de amlodipine groep (112.2 vs. 32.2, $p = 0.016$). (10)

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

Bijwerkingen Eudravigilance (Europees bijwerkingencentrum van het European Medicines Agency):

Gemelde bijwerkingen door ouderen >75 jaar met een relatieve Odds ratio (ROR) $>1,5$ versus volwassenen <75 (ondergrens betrouwbaarheidsinterval >1): Hypotensie, syncope, duizeligheid, hoofdpijn, misselijkheid, malaise, pruritus, pijn op de borst, orthostatische hypotensie, bradycardie, hyperhidrose, hartkloppingen, myocardinfarct, pijn in de bovenbuik, uitdroging, tachycardie, slapeloosheid, visusstoornis, verhoogde hartslag, presyncope, een abnormaal gevoel, verlaagde bloeddruk, verhoogde bloedglucose, subarachnoïdale bloeding, perifere zwelling, spierzwakte, cognitieve stoornis, angio-oedeem, angst, alopecia, zwelling van de lippen. (17)

Vaak (1-10%) en zeer vaak ($>10\%$) voorkomende bijwerkingen:

Zeer vaak ($> 10\%$): hoofdpijn.

Vaak (1–10%): vermoeidheid, zwakte, licht gevoel in het hoofd bij opstaan, duizeligheid, slaperigheid. (Orthostatische) hypotensie, (reflex-) tachycardie, hartkloppingen.

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-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten:

Nee.

Delier:

Nee.

Duizeligheid:

Vaak (1-10%).

Valneiging en/of motorische functie:

Bij isosorbide mononittraat zijn duizeligheid, een licht gevoel in het hoofd bij het opstaan, (orthostatische) hypotensie, gevoel van zwakte, slaperigheid en vermoeidheid allen als een vaak voorkomende bijwerking (1-10%) beschreven. Verder zijn bradyaritmie, collaps en syncope gemeld als bijwerking die soms (<1%) optreden. Deze bijwerkingen kunnen bijdragen aan een verhoogd valrisico.

Sedatieve effecten:

Het geneesmiddel heeft geen anti-histaminerge werking of aangrijppunt op het GABA-systeem, echter slaperigheid en vermoeidheid staan wel beschreven als vaak voorkomende bijwerkingen (1-10%).

Orthostatische effecten:

Vaak (1-10%).

Invloed op voedselinname:

Misselijkheid en braken staan als bijwerkingen beschreven die soms (<1%) optreden. Hierdoor kan de voedselinname verminderd zijn.

Hemostase:

Geen beschreven invloed op de hemostase.

Cardiovasculaire bijwerkingen:

Vaak (1-10%): hartkloppingen.

Soms (<1%): verergerde symptomen van angina pectoris, bradyaritmie, collaps & syncope.

Cognitie:

Er is geen beschreven invloed op de cognitie.

Invloed op rijvaardigheid:

Er staan geen waarschuwing voor invloed op de rijvaardigheid beschreven. Tevens staat er op www.rijveiligmetmedicijnen.nl staat geen advies beschreven. Wel staat in de bijsluiter dat in het geval van duizeligheid de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen wel negatief beïnvloed kan worden. (1, 18)

Intoleranties en/of allergieën:

Geen specifieke intoleranties/allergieën bekend voor de werkzame stof. (1)

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Toename concentratie isosorbidemononitrat: geen.

Afname concentratie isosorbidemononitrat: geen.

Overige interacties

Het gelijktijdig gebruik van alcohol dient te worden ontraden. Door het gelijktijdig gebruik kan namelijk het vaatverwijdende effect van isosorbidemononitrat worden versterkt. (1, 2)

Combinatie met fosfodiësteraseremmers is gecontra-indiceerd. Deze combinatie leidt namelijk tot plotselinge en langdurige bloeddrukval. (1-3).

Volgens de bijsluiter mag de therapie met nitraten mag ook niet kortdurend worden onderbroken om fosfodiësteraseremmers toe te dienen, omdat dan de kans op het ontwikkelen van een angina pectoris aanval toeneemt. (1)

Riociguat (een guanylaatcyclasestimulans die wordt gebruikt bij pulmonale hypertensie en (offlabel) bij chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie, CTEPH) lijkt het bloeddrukverlagende effect te versterken. De combinatie wordt daarom ontraden (3)

Ergot-alkaloïden (potente alfablokkers die gebruikt worden in de behandeling van migraine) kunnen mogelijk de coronaire vasodilaterende werking van nitraten tegengaan. (2)

Het interactiepotentieel

Klein (<5 klinisch relevante interacties met geneesmiddelen(groepen)). (1-3)

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hypoxemie en ventilatie/perfusie disbalans veroorzaakt door een longziekte of ischemisch hartfalen. Als potente vasodilatator kan het gebruik van isosorbidemononitrat resulteren in een verhoogde perfusie van slecht geventileerde gebieden, verslechtering van de ventilatie/perfusie disbalans en een verdere afname in arteriële partiële zuurstofspanning. (1-3)

Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek

Isosorbide(-5-)mononitrat behoort tot de organische nitraten. In vivo worden organische nitraten gedenitreerd waarbij vrij stikstofmono-oxide vrijkomt. De vrijgekomen stikstofmono-oxide zorgt voor relaxatie van het gladde spierweefsel in de vaatwand waardoor zowel in het arteriële als het veneuze vaatbed vasodilatatie optreedt. In lagere doseringen vindt het effect vooral in veneuze vaatstelsel plaats, terwijl hogere doseringen ook vaatverwijding in het arteriële vaatbed veroorzaken. Met name bij lagere dosering vindt er minder veneuze terugvloed plaats bij een geringe afname in de arteriële weerstand. Deze verlaging van de afterload zorgt dat er minder arbeid door het hart verricht hoeft te worden. Hierbij vermindert de zuurstofbehoefte, waardoor ischemie van het myocardweefsel en de daarmee geassocieerde angineuze pijn wordt verminderd of kan worden opgeheven. Tegelijkertijd zorgt isosorbidemononitrat voor een vaatverwijdend effect op de coronaire vaten. (2, 3)

Isosorbidemononitrat wordt na orale toediening goed geabsorbeerd. De biologische beschikbaarheid (F) van het preparaat met reguliere afgifte is vrijwel 100%, er is geen first-pass effect. Bij de preparaten met gereguleerde afgifte ligt de biologische beschikbaarheid rond de 80-90%. De werking treedt in na 15-20 minuten en de C_{max} van het gewone preparaat wordt na ongeveer 1 uur bereikt.

Bij Promocard® wordt de maximale concentratie na ongeveer 4 uur bereikt. Bij het preparaat Mono-Cedocard® komt 30% van de dosis direct beschikbaar als een oplaaddosis waarna 70% via een verlengde afgifte wordt afgegeven gedurende 10 uur. Bij de capsules met vertraagde afgifte duurt de anti-angineuze werking 8 uur, bij de tabletten met gereguleerde afgifte minimaal 9 uur. (2, 3)

Minder dan 5% van het geneesmiddel bindt aan plasma-eiwitten en het verdelingsvolume is circa 0.6 L/kg. De halfwaardetijd is ongeveer 4,5 uur. In de lever wordt ongeveer 50% van de dosis gedenitreeerd tot het inactieve isosorbide en andere metabolieten zonder farmacologische werking. De uitscheiding vindt met name in de vorm van metabolieten via de urine en een deel (~25%) als glucuronide via de feces plaats. Ongeveer 2 wordt in de onveranderde vorm via de feces en urine uitgescheiden. Middels hemodialyse is het mogelijk om de eliminatie van isosorbidemononitrat te versnellen. (2, 3)

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. (11, 12) Een andere review suggereert dat de afgenomen baroreflex functie bij ouderen de gevoeligheid voor bijwerkingen verklaart en niet zozeer een groter veneus effect. (19) Qua kinetiek suggereert men een verhoogd distributievolume en verlengde eliminatie halfwaardetijd bij ouderen. Ook zou de afname van het first-pass metabolisme bij ouderen tot een hogere biologische beschikbaarheid kunnen leiden, maar dit geldt meer voor de dinitraten dan mononitrat. (19)

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Nee.

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

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde cross-over studie werden 10 patiënten met resistente systolische hypertensie onder conventionele antihypertensiva (gemiddelde leeftijd 69 jaar (range 65 tot 77), 80% vrouw) behandeld met isosorbidemononitrat en placebo. Op de laatste dag van de behandeling werden spiegels op 08:00 (dalspiegel), 12:00, 16:00 en 08:00 uur de volgende dag afgenomen. Op de C_{max} liet isosorbidemononitrat een significante daling in systolische bloeddruk ($p < 0.01$), piekejectie ($p < 0.02$), augmentatie component van de P-golf ($p < 0.001$) en een beperkte, maar significante verhoogde hartfrequentie gezien (van +3.3 en +4.7 slagen/min op t=4u en 8u na inname, $p < 0.03$) ten opzichte van placebo. In de studie worden geen farmacokinetische parameters als klaring en distributie volume berekend. (11)

Is accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

Nee.

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

Nee. (2)

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutisch 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 isosorbidedimonittraat. [Internet] Available from: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h17157_smpc.pdf [Accessed: 11-SEP-2023].
2. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Geneesmiddeltekst isosorbidedimonittraat. [Internet] <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/i/isosorbidedimonittraat> [Accessed: 11-SEP-2023].
3. Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie. KNMP Kennisbank. Geneesmiddeltekst Isosorbidedimonittraat. [Internet]. Available from: https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/S1921.html [Accessed: 11-SEP-2023] [NB: deze bron is niet vrij beschikbaar].
4. Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie. Oralia VTGM. Geneesmiddeltekst Isosorbidedimonittraat. [Internet] Available from: https://kennisbank.knmp.nl/article/oralia_vtgm/intro.html [Accessed: 11-SEP-2023] [NB: deze bron is niet vrij beschikbaar].
5. George J, Kitzis I, Zandorf D, Golovner M, Shapira I, Laniado S, Roth A. Safety of nitrate withdrawal in angina-free and hemodynamically stable patients with coronary artery disease. *Chest*. 2003;124(5):1652-7.
6. Nederlands Huisartsen Genootschap, Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, Expertisecentrum Pharmacotherapie bij ouderen. Tabel 1 STOP-NL: criteria van potentieel ongeschikte medicijnen voor oudere patiënten (> 70 jaar). [Internet] Available from: https://richtlijndatabase.nl/gerelateerde_documenten/f/11821/STOP%20START%20NL%20criteria.pdf [Accessed: 11-SEP-2023].
7. Kenedi P, Gathmann-Lewik U. Dose-effect relationship amongst three different sustained-release forms of isosorbide 5-mononitrate in patients with coronary artery disease. *Cardiology*. 1987;74(SUPPL. 1):29-33.
8. De Vries RJM, Dunselman PHJM, Van Veldhuisen DJ, Van Den Heuvel AFM, Wielenga RP, Lie KI. Comparison between felodipine and isosorbide mononitrate as adjunct to beta blockade in patients >65 years of age with angina pectoris. *American Journal of Cardiology*. 1994;74(12):1201-6.
9. Zwinderman AH, Cleophas TJ, Van Der Sluijs H, Niemeyer MG, Buunk BP, Van Der Wall EE. Comparison of 50-mg and 100-mg sustained-release isosorbide mononitrate in the treatment of stable angina pectoris: Effects on quality-of-life indices. *Angiology*. 1999;50(12):963-9.
10. Hall R, Chong C. A double-blind, parallel-group study of amlodipine versus long-acting nitrate in the management of elderly patients with stable angina. *Cardiology*. 2001;96(2):72-7.
11. 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.
12. Alpert JS. Nitrate therapy in the elderly. *American Journal of Cardiology*. 1990;65(21):23J-7J.

13. Come PC, Pitt B. Nitroglycerin-induced severe hypotension and bradycardia in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1976;54(4):624-8.
14. Healthbase. Geneesmiddelen bij levercirrose. Geneesmiddeltekst Nitraten. [Internet] Available from: <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl/zorgverleners/geneesmiddelen/nitraten/> [Accessed 11-SEP-2023].
15. Zorginstituut Nederland. GIPdatabank. Geneesmiddeltekst isosorbidemononitraat. [Internet] Available from: https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=g&label=00-totaal&tabel_g_00-totaal=B_03-lftgesl&tabel_h_00-totaal=B_01-basis&geg=gebr&spec=ddd_gebr&item=C01DA14 [Accessed 11-9-2023].
16. Abad-Pérez D, Novella-Arribas B, Rodríguez-Salvanés FJ, et al. Effect of oral nitrates on pulse pressure and arterial elasticity in patients aged over 65 years with refractory isolated systolic hypertension: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2013;14(1).
17. EMEA. Eudravigilance Database [Accessed 1-AUG-2023]. 2023.
18. Instituut Verantwoord Medicijngebruik. Rij veilig Met Medicijnen.nl. [Internet]. Available from: <https://rijveiligmetmedicijnen.nl/> [Accessed 11-SEP-2023].
19. 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>.