SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CORUNO 16 mg Tabletten met verlengde afgifte.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het werkzame bestanddeel is molsidomine. Er zit 16 mg molsidomine in elke tablet Coruno.

Hulpstof met bekend effect : Coruno bevat lactose (zie rubriek 4.3).
Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met verlengde afgifte.
Ronde, biconvexe tabletten samengesteld uit 3 lagen: een witgekleurde actieve laag tussen 2 lichtgeelgekleurde niet-actieve lagen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Profylactische behandeling en langetermijnbehandeling van angor pectoris.
N.B. : De Coruno tabletten zijn niet geschikt voor de behandeling van een angoraanval.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen :
De posologie bedraagt 1 tablet per dag, 's morgens bij het ontbijt.

Bejaarde patiënten of patiënten met nierinsufficiëntie :
De farmacokinetiek van de molecule wordt nagenoeg niet gewijzigd in geval van nierinsufficiëntie en ook niet bij bejaarden. Er is dus meestal geen dosisaanpassing vereist bij deze patiënten.

Patiënten met leverinsufficiëntie:
Bij leverinsufficiëntie dient de dosis met voorzichtigheid te worden aangepast ; de dosis kan lager zijn dan bij patiënten met normale leverfunctie.

Wijze van toediening :
De tabletten inslikken met een beetje water, zonder er op te kauwen of op te zuigen, 's morgens bij het ontbijt. De tabletten mogen niet in stukken worden verdeeld.

4.3 Contra-indicaties

Toediening van Coruno is tegenaangewezen in geval van:

- overgevoeligheid voor molsidomine of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen van Coruno,
- acuut circulatoir falen (b.v. cardiogene shock),
- ernstige hypotensie,
- acuut myocardinfarct in combinatie met een verlaagde vullingsdruk,
- linkerventrikelinsufficiëntie in combinatie met een verlaagde vullingsdruk,
- zwangerschap en borstvoeding,
- patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

Gelijktijdige toediening van een nitraat of een NO-donor en van geneesmiddelen die gebruikt worden voor erectiestoornissen (sildenafil, vardenafil, tadalafil) is tegenaangewezen omwille van het risico voor ernstige hypotensie door versterking van de farmacologische effecten van het nitraat of van de NO-donor (zie rubriek 4.5).

Eveneens is gelijktijdig gebruik van een NO-donor, in welke vorm dan ook, met een stimulator van oplosbaar guanylaatcyclase gecontra-indiceerd vanwege een verhoogd risico op hypotensie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Patiënten met een hoog risico van hypotensiereactie moeten van nabij gevolgd worden.
- Bij leverinsufficiëntie dient de dosis met voorzichtigheid te worden aangepast ; de dosis kan lager zijn dan bij patiënten met normale leverfunctie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening van een nitraatderivaat of een NO-donor en van geneesmiddelen die gebruikt worden voor erectiestoornissen (sildenafil, vardenafil, tadalafil) is tegenaangewezen omwille van het risico voor ernstige hypotensie door versterking van de farmacologische effecten van het nitraatderivaat of van de NO-donor (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik van molsidomine en agonisten van oplosbaar guanylaatcyclase (sGC), de receptor voor stikstofmonoxide, is gecontra-indiceerd omdat de combinatie kan leiden tot een verhoogd risico op hypotensie.

Combinatie van molsidomine met orale nitraten wordt ontraden. Deze combinatie heeft geen nut en kan gevaarlijk zijn omwille van de bijkomende hypotensieve effecten van deze stoffen. In geval van een acute angoraanval mogen echter wel sublinguale nitraten gebruikt worden.

Molsidomine vertoont geen interacties met de meeste cardiovasculaire geneesmiddelen. Het mag samen met ß-blokkers, calciumantagonisten, antihypertensiva zoals diuretica en clonidine, of met anticoagulantia zoals coumarinederivaten worden toegediend.
Bij gelijktijdige toediening met hypotensiva kan molsidomine hun effect echter versterken. Dat geldt eveneens voor alcoholinname.

Een farmacodynamische interactie is mogelijk tussen NO-donors en ergotderivaten die kan resulteren in een antagonistisch effect tussen de producten. Gelijktijdig gebruik van NO-donors en ergotderivaten moet worden vermeden.

Molsidomine werd toegediend aan personen die met diazepam werden behandeld, zonder dat bijwerkingen werden waargenomen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vermits er tot nu toe onvoldoende gegevens voorhanden zijn met betrekking tot de onschadelijkheid van molsidomine tijdens de zwangerschap bij de mens, mag het niet aan zwangere vrouwen worden toegediend.
Men weet niet of molsidomine overgaat in de moedermelk ; de borstvoeding moet onderbroken worden indien een behandeling tijdens de lactatieperiode onontbeerlijk is.

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

Patiënten met tekenen van hypotensie, vertigo, nausea of hoofdpijn, moeten ontraden worden een voertuig te besturen en machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

De vaakst voorkomende bijwerking is hoofdpijn bij het begin van de behandeling. Deze hoofdpijn vermindert of verdwijnt meestal in de loop van de behandeling.

Uitzonderlijk kunnen ook andere bijwerkingen voorkomen.
In onderstaande tabel worden ze weergegeven in dalende orde van voorkomen : vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (≤1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

SYSTEEM/ORGAANKLASSEN	FREQUENTIE	BIJWERKINGEN
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend.	Thrombocytopenie.
Immuunsysteemaandoeningen	Zeer zelden.	Anafylactische shock.
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak.	Hoofdpijn.
	Soms.	Duizeligheid.
Bloedvataandoeningen	Vaak.	Hypotensie / Orthostatische hypotensie.
	Niet bekend.	Ernstige symptomatische hypotensie (bv. met circulatoire collaps en shock).
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zelden.	Bronchospasme
Maagdarmstelselaandoeningen	Soms.	Nausea. Maagdarmstelselaandoening.
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms.	Allergische huidreactie.

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:
België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be.
Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.
Luxemburg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

De toxische dosis bij de mens is heden niet gekend.

Bij inname van supratherapeutische doses kunnen zich tekenen van hypotensie voordoen, onder vorm van een gevoel van malaise, vertigo en syncope. Indien deze tekenen zich voordoen, moet de patiënt in decubitus te worden geplaatst, met de benen in hoogstand. De hemodynamische parameters moeten worden opgevolgd: bloeddruk en hartfrequentie.
In geval van tekenen van een ernstige hypotensie moet de patiënt gehospitaliseerd worden.
Bij recente orale inname moet een maagspoeling worden uitgevoerd.
Er bestaat geen specifiek antidotum; de behandeling zal dan ook symptomatisch zijn en moet gebaseerd zijn op de hemodynamische parameters.
Er moeten positief inotrope en/of vasoconstrictieve geneesmiddelen of plasma-expanders gebruikt worden; de te gebruiken dosis hangt af van de klinische toestand van de patiënt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere vasodilatatoren die gebruikt worden bij hartaandoeningen.
ATC-code : C01DX12.

Farmacodynamiek :
Het actief bestanddeel van Coruno is molsidomine. Het vermindert de veneuze tonus, veroorzaakt een perifere veneuze pooling en vermindert bijgevolg de veneuze terugvloei.
Hierdoor vermindert de voorbelasting, wat zich uit door een afname van de vullingsdruk van de linker ventrikel, een vermindering van de wandspanning van het myocard en bijgevolg een daling van het diastolisch volume van de linker ventrikel. Deze effecten verminderen het zuurstofverbruik van het myocard.
Anderzijds verhoogt de door molsidomine teweeggebrachte vasodilatatie ter hoogte van de coronaire arteriën, in het bijzonder ter hoogte van de atheromateuze letsels, de zuurstoftoevoer naar het myocard.
Door de vermindering van de wandspanning van het myocard verzekert molsidomine een betere herverdeling van de coronaire flux en verbetert het de perfusie van de subendocardiale lagen.
Molsidomine heeft geen invloed op de hartcontractiliteit.
Molsidomine bezit antiaggregerende eigenschappen.

Werkingsmechanisme :

SIN-1A, derivaat van SIN-1 en actieve metaboliet van molsidomine, stelt stikstofmonoxide (NO) vrij. Dit activeert rechtstreeks het oplosbare guanylaatcyclase, dat instaat voor de vorming van cyclisch GMP vanuit GTP. De verhoging van de hoeveelheid cyclisch GMP in de vasculaire gladde spiercellen en in de bloedplaatjes brengt respectievelijk een vasodilaterend en antiaggregerend effect teweeg. Deze effecten zijn gelijkaardig aan deze van EDRF ("endothelium derived relaxing factor"). Molsidomine, precursor van SIN-1 en SIN-1A, is dus een exogene, directe NO-bron.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Molsidomine is een pro-drug.

Absorptie
Na orale inname wordt molsidomine volledig geabsorbeerd.

Distributie/ Biotransformatie
Na orale inname wordt molsidomine volledig geabsorbeerd. Vervolgens wordt molsidomine ter hoogte van de lever tot SIN-1 omgezet, wat op zijn beurt onmiddellijk in het bloed en zonder enzymatische tussenkomst tot SIN-1A wordt omgezet. SIN-1 en SIN-1A zijn de actieve metabolieten van molsidomine. SIN-1A wordt vervolgens tot het inactieve SIN-1C afgebroken met vrijstelling van NO. Het vrijstellingsmechanisme van NO vereist geen tussenkomst van thiol-groepen, wat de afwezigheid van gewenning t.o.v. dit proces zou kunnen verrechtvaardigen.

Na toediening van 1 tablet Coruno bedraagt de maximale plasmaconcentratie van molsidomine en van SIN-1 respectievelijk circa 30 en 9 ng/ml. Deze maximale plasmaconcentraties worden ongeveer 3 uur na toediening bereikt.
Na een maaltijd rijk aan vetten is de t_{max} van molsidomine en van SIN-1 verlengd.

De binding van molsidomine aan de plasmaproteïnen is zeer zwak.

Eliminatie
De eliminatie halfwaardetijd van molsidomine en van SIN-1 bedraagt respectievelijk ongeveer 10 en 8 uur. De excretie van molsidomine en van zijn metabolieten gebeurt urinair : 90 % van de toegediende dosis wordt onder de vorm van inactieve metabolieten in de urine teruggevonden. In de urine wordt minder dan 2 % onveranderde molsidomine teruggevonden. Er is geen accumulatie bij herhaalde toediening.

Farmacokinetiek bij bijzondere patiënten
De farmacokinetiek van de molecule wordt nagenoeg niet gewijzigd in geval van nierinsufficiëntie, noch bij oudere patiënten. Bij leverinsufficiëntie is de farmacokinetiek en het metabolisme van molsidomine gewijzigd, met een toename van de eliminatiehalfwaardetijd van molsidomine en van SIN-1 en een vermindering van de molsidomineklaring.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gegevens niet verstrekt.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hypromellose
Lactose monohydraat
Glycerylbehenaat
Mannitol
Polyvinylpyrrolidone
Magnesiumstearaat
Colloïdaal silicium dioxide
Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dozen met 28 en 42 tabletten met verlengde afgifte in oranje alu/PVC-PVDC blisterverpakking.

Dozen met 28 x 1 en 42 x 1 tabletten met verlengde afgifte in oranje alu/PVC-PVDC geperforeerde eenheidsblisterverpakking.

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

THERABEL PHARMA N.V.
Humaniteitslaan 292
B-1190 Vorst

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

BE 239224 ; LU 2008069803.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning : 08/07/2002.
Datum van laatste hernieuwing : 22/02/2008.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 11/2024.