

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Imdur 30 mg depottabletter  
Imdur 60 mg depottabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder henholdsvis 30 mg og 60 mg isosorbid-5-mononitrat

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

## 3. LEGEMIDDELFORM

Depottablett

Imdur 30 mg depottablett er rosa, oval med delestrek, merket A/II, 7 x 13 mm  
Imdur 60 mg depottablett er lysegul, oval med delestrek, merket A/ID, 7 x 13 mm.

Depotformuleringen gir gradvis frisetting av virkestoffet over en lang periode. Plastskjelettet i Imdur depottabletter er inaktivt i mavesaften, men henfaller i tarmen når alt virkestoff er frisatt.

Depottabletten kan deles i like doser.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Profylaktisk behandling av angina pectoris.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Individuell. Anbefalt dosering er 1 depottablett (60 mg) daglig - om morgenen. Døgndosen kan økes til 120 mg gitt i én dose. For å unngå problemet med initial hodepine, anbefales dosetitrering, dvs. initialdosen reduseres til 30 mg daglig de første 2-4 dager i behandlingen. For pasienter med nattlig angina anbefales dosering ved sengetid. Imdur er ikke beregnet til behandling av akutte angina-anfall. I disse tilfeller bør sublinguale eller buccale nitropreparater benyttes. *Det er viktig at dosering skjer kun én gang daglig. Derved oppnår man innenfor doseringsintervallet perioder med lav nitratkonsentrasjon slik at risiko for toleranseutvikling blir minst mulig.*

Depottablettens plastskjelett er uoppløselig men henfaller når virkestoffet er frisatt. Av og til passerer plastskjelettet tarmkanalen uten å henfalle og kan ses i avføringen. Dette betyr ikke at effekten av legemidlet er redusert.

#### Administrasjonsmåte

*Depottablettene kan deles, men må ikke knuses eller tygges. Skal svelges hele med ½ glass væske.*  
Depottablettene kan tas med eller uten mat.

### 4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig hypotensjon og hypovolemi.
- Sjokk.
- Hjertetamponade.
- Konstriktiv perikarditt.
- Obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.
- Økt intrakranielt trykk.

Pasienter som behandles med Imdur må ikke samtidig gis fosfodiesterase type 5-hemmere (f eks. sildenafil) (Se pkt. 4.5).

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

*Hypoksemi, alvorlig anemi, nylig gjennomgått hjerteinfarkt*

Forsiktighet bør utvises ved arteriell hypoksemi som skyldes alvorlig anemi da biotransformasjon av isosorbidmononitrat er redusert. Pasienter med hypoksemi og ubalansert ventilasjon/perfurasjon pga. lungesykdommer eller iskemisk hjertefeil skal behandles med særskilt forsiktighet. Hos pasienter med angina pectoris, hjerteinfarkt eller cerebral iskemi kan nitrater forverre balansen mellom ventilasjon/perfurasjon og føre til nedgang i arterielt partielt oksygentrykk.

*Aortastenose og mitralstenose:* Nitrater kan gi blodtrykksfall og kraftig reduksjon av minuttvolumet hos pasienter med aortastenose og mitralstenose.

*Hypotensjon:* Forsiktighet bør utvises ved hypotensjon.

*Alvorlig cerebral arteriosklerose:* Forsiktighet anbefales hos pasienter med alvorlig cerebral arteriosklerose.

*Alvorlig nyre eller leversykdom:* Brukes med forsiktighet til pasienter med nedsatt nyre eller leverfunksjon pga. redusert eliminasjon av isosorbidmononitrat.

*Toleranseutvikling:* Toleranseutvikling eller avtagende effekt forekommer ved kontinuerlig eller hyppig dosering av langtidsvirkende nitrater, inkludert transdermale systemer. Nitratfrie intervaller på 8-12 timer hvert døgn anbefales for å forhindre toleranseutvikling. Ved dosering av depottabletter en gang daglig oppnås lav plasmakonsentrasjon mot slutten av doseringsintervallet, og risiko for toleranseutvikling blir minst mulig.

*Seponering/nedtrapping og reboundeffekt:* Brå seponering/nedtrapping bør unngås pga. risiko for angina pectoris anfall, og overlappende behandling bør igangsettes.

### 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

*Sildenafil:* Ved samtidig bruk av alle former for nitrater og fosfodiesterase type 5-hemmere (f eks sildenafil) kan det oppstå betydelig blodtrykksfall, noe som kan gi alvorlige bivirkninger som synkope eller hjerteinfarkt hos disponerte pasienter. Imdur skal ikke gis samtidig som fosfodiesterase type 5-hemmere (se pkt. 4.3)

*Vasodilaterende og blodtrykkssenkende midler:* Samtidig behandling med vasodilaterende midler, kalsiumantagonister, ACE-hemmere, betablokkere, diuretika og andre antihypertensiva kan potensere den blodtrykkssenkende effekten av isosorbidmononitrat.

*Trisykliske antidepressiva og alkohol:* Samtidig med bruk av trisykliske antidepressiva og alkohol kan den blodtrykkssenkende effekten potenseres av isosorbidmononitrat.

*Ergotamin:* Isosorbidmononitrat kan øke biotilgjengeligheten av dihydroergotamin. Hos pasienter med koronar arteriesykdom kan dihydroergotamin antagonisere effekten av isosorbidmononitrat og føre til koronar vasokonstriksjon.

Muligheten for at inntak av acetylsalisylsyre og NSAIDs kan redusere effekten av isosorbidmononitrat kan ikke utelukkes.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

Sikkerheten ved bruk under graviditet er ikke klarlagt da erfaring fra mennesker er utilstrekkelig. Dyrestudier er heller ikke tilstrekkelig til å utrede eventuelle reproduksjonstoksiske effekter. Preparatet skal bare brukes under graviditet hvis fordelene oppveier en mulig risiko.

##### Amming

Det er ikke klarlagt om barn som ammes kan få skadelige effekter. Preparatet bør derfor ikke brukes ved amming.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner**

Legemidlet antas normalt ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller betjene maskiner. Pasienter bør informeres om at Imdur kan gi bivirkninger som f.eks. svimmelhet og hodepine, særlig i starten av behandlingen, og at dette kan nedsette reaksjonsevnen.

#### **4.8 Bivirkninger**

Flertallet av bivirkningene er farmakologisk medierte og doseavhengige. Hodepine kan oppstå i forbindelse med behandlingsstart, men denne bivirkningen forsvinner vanligvis ved fortsatt behandling. Hypotensjon med symptomer som f.eks. svimmelhet, kvalme og i enkelte tilfeller synkope er rapportert. Disse symptomene forsvinner vanligvis ved fortsatt behandling.

| <b>Organklasser</b>                       | <b>Vanlige</b><br>(≥1/100 til <1/10) | <b>Mindre vanlige</b><br>(≥1/1000 til <1/100) | <b>Sjeldne</b><br>(≥1/10 000 til <1/1000) | <b>Svært sjeldne</b><br>(<1/10 000) |
|-------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------|
| Nevrologiske sykdommer                    | Hodepine, Svimmelhet                 |                                               | Besvimelse                                |                                     |
| Hjertesykdommer                           | Takykardi                            |                                               |                                           |                                     |
| Karsykdommer                              | Hypotensjon                          |                                               |                                           |                                     |
| Gastrointestinale sykdommer               | Kvalme                               | Oppkast, Diaré                                |                                           |                                     |
| Hud- og underhudssykdommer                |                                      |                                               | Utslett, Pruritus                         |                                     |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett |                                      |                                               |                                           | Myalgi                              |

##### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## 4.9 Overdosering

### *Symptomer*

Pulserende hodepine. Mer alvorlige symptomer er eksitasjon, flushing, kaldsvetting, kvalme, oppkast, vertigo, synkope, takykardi og blodtrykksfall.

### *Behandling*

Brekninger bør fremkalles. Behandling med aktivert kull. I tilfeller med kraftig hypotensjon bør pasienten legges på ryggen med bena hevet. Intravenøs væsketilførsel om nødvendig.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kardilaterende middel ved hjertesykdommer. ATC-kode: C01D A14

#### Virkningsmekanisme

Virker avslappende på glatt muskulatur via dannelselse av nitrogenoksid (NO) og cGMP.

#### Farmakodynamiske effekter

Isosorbid-5-mononitrat er en aktiv metabolitt av isosorbid-dinitrat. Den viktigste farmakologiske virkningen er avslapning av glatt muskulatur, som forårsaker dilatasjon av arterier og vener. Effekten er doseavhengig. Lav plasmakonsentrasjon fører til venedilatasjon, som forårsaker perifer blodkonsentrasjon, nedsatt tilbakestrømming og redusert preload. Høy plasmakonsentrasjon medfører også arteriedilatasjon som reduserer systemisk vaskulære motstand og arterielt trykk, noe som igjen fører til redusert afterload.

Isosorbid-5-mononitrat kan også ha en direkte dilaterende virkning på koronararteriene. Ved å redusere diastolisk trykk og volum, senkes det intramurale trykket, og dette fører til bedret subendokariell blodstrøm. Nettoeffekten blir derfor at hjertes arbeid minskes, og forholdet mellom hjertets oksygentilførsel og behov bedres.

I kontrollerte kliniske studier er det ikke observert toleranseutvikling med hensyn på antianginal effekt ved bruk av Imdur 60 mg eller 120 mg en gang daglig. Rebound effekt mellom doseringstidspunktene, som er beskrevet for intermittent nitratplasterbehandling, er heller ikke sett ved bruk av Imdur.

Imdur tolereres godt også i forbindelse med akutt hjerteinfarkt. Første dose var 30 mg og deretter 30 mg 12 timer senere, deretter 60 mg daglig. Plasmakonsentrasjoner hos pasienter med akutt hjerteinfarkt var tilsvarende det som er sett hos friske frivillige. Samtidig administrering av morfin kan muligens gi forlenget absorpsjonstid.

### 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

#### Absorpsjon

Isosorbid-5-mononitrat absorberes fullstendig og det er ingen first-pass metabolisme. Dette reduserer intra- og inter-individuelle variasjoner i plasmanivå og fører til forutsigbar og reproducerbar klinisk effekt. Imdur er en depotformulering med forlenget frisetting. Den aktive substansen frisettes uavhengig av pH over en 10-timers periode. Biotilgjengeligheten av Imdur er ca. 90% sammenlignet med vanlige tabletter. Sammenlignet med vanlige tabletter er absorpsjonsfasen for Imdur forlenget, og effektvarigheten utvidet. Matinntak påvirker ikke absorpsjonen vesentlig.

### Distribusjon

Distribusjonsvolumet er ca. 0,6 l/kg og total clearance omtrent 115 ml/minutt. Ved gjentatt administrering av 60 mg en gang daglig oppnås maks plasmakonsentrasjon (ca. 3000 nmol/l) etter omtrent 4 timer. Deretter synker plasmakonsentrasjonen gradvis til omtrent 500 nmol/l ved slutten av doseringsintervallet (24 timer etter doseinntak). Når Imdur gis en gang daglig om morgenen, er plasmanivået høyt om dagen og lavt om natten. Terapeutisk plasmakonsentrasjon opprettholdes i ca. 15 timer.

### Eliminasjon

Halveringstiden er ca. 5 timer. Eliminering skjer ved denitrering og konjugering. Metabolittene utskilles hovedsakelig via nyrene. Bare ca. 2 % av dosen utskilles uforandret i urin.

Nedsatt leverfunksjon eller nyrefunksjon påvirker ikke vesentlig de farmakokinetiske egenskapene.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Subkroniske toksisitetsstudier viste methemoglobindannelse hos hunder. Mutagen effekt er ikke observert. Karsinogenstudier på rotter viste ingen okogen effekt. Reproduksjonstoksikologiske studier på rotter viste dødfødsel og neonatal død ved høye doser.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Natriumaluminiumsilikat,  
Parafin,  
Magnesiumstearat,  
Hydroksypropylcellulose,  
Kolloidal silika,  
Hypromellose,  
Makrogol,  
Titandioksid (E 171),  
Jernoksid (E 172).

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 25 °C.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Blisterpakning PVC/Aluminium

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ingen spesielle forholdsregler.

**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

TopRidge Pharma (Ireland) Limited, 6-9 Trinity Street, Dublin 2, Irland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE**

30 mg: 7933

60 mg: 7934

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 2. november 1993

Dato for siste fornyelse: 6. desember 2003

**10. OPPDATERINGSDATO**

15.01.2018