

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tanatril 5 mg
Tanatril 10 mg
Tanatril 20 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Tanatril 5 mg: 1 tableta obsahuje: imidapriliumchlorid 5 mg, čo zodpovedá 4,6 mg imidaprilu.
Tanatril 10 mg: 1 tableta obsahuje: imidapriliumchlorid 10 mg, čo zodpovedá 9,2 mg imidaprilu.
Tanatril 20 mg: 1 tableta obsahuje: imidapriliumchlorid 20 mg, čo zodpovedá 18,4 mg imidaprilu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Tanatril 5 mg: šedobiele bikonvexné oválne tablety s hladkými rohmi s ryhou na oboch stranách.
Tanatril 10 mg: šedobiele bikonvexné oválne tablety s hladkými rohmi s ryhou na oboch stranách.
Tanatril 20 mg: šedobiele bikonvexné oválne tablety s hladkými rohmi s ryhou na oboch stranách.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dospelí

Liečba má začať úvodnou dávkou 5 mg raz denne. Ak po najmenej 3 týždňoch liečby sa nedosiahla optimálna regulácia tlaku krvi, denná dávka má byť zvýšená na 10 mg, ktorá bola stanovená ako najefektívnejšia denná dávka.

U malého počtu pacientov môže byť nutné zvýšiť dennú dávku na 20 mg (odporúčaná maximálna dávka), alebo prednostne uvážiť kombinovanú terapiu s diuretikami.

Nebolo stanovené, či pacienti s vysokým krvným tlakom by mohli mať prínos z kombinácie imidaprilu s inou antihypertenznou terapiou.

Odporúča sa užívať tablety v približne rovnakom čase, asi 15 minút pred jedlom, to sú podmienky, za ktorých bola preukázaná účinnosť.

Starší pacienti (65 rokov alebo starší)

Úvodná dávka je 2,5 mg raz denne. Dávka má byť titrovaná podľa zmeny tlaku krvi.
Odporúčaná maximálna dávka je 10 mg raz denne.

Porucha funkcie obličiek

Imidapril a jeho farmakologicky účinný metabolit, imidaprilát, sú prevažne vylučované obličkami. U pacientov s podozrením na poruchu funkcie obličiek má byť hodnotená renálna funkcia pred začatím terapie.

Klírens kreatinínu môže byť stanovený pred liečbou, použitím vzorca COCKROFT & GAULT (Nephron 1976; 16: 31 – 41):

$$Cl_{\text{crea}}(\text{ml/min}) = 1,23 \times (140 - \text{vek}) \times \text{hmotnosť} (\text{kg}) / \text{kreatinín} (\mu\text{mol/l})$$

(u žien sa výsledná hodnota vynásobí 0,85; $Cl_{\text{crea}}(\text{ml/min}) = 1,04 \times (140 - \text{vek}) \times \text{hmotnosť} (\text{kg}) / \text{kreatinín} (\mu\text{mol/l})$)

Klírens kreatinínu medzi 30 ml/min a 80 ml/min (pozri časť 4.4).

U týchto pacientov sa vyžaduje redukovaná dávka a preto sa odporúča začať terapiu úvodnou dávkou 2,5 mg.

Klírens kreatinínu medzi 10 ml/min a 29 ml/min (pozri časť 4.4).

Z dôvodu obmedzených skúseností, ktoré poukazujú na zvýšenie hodnoty AUC imidaprilátu (pozri časť 5.2), imidapril sa nemá podávať týmto pacientom.

Klírens kreatinínu pod 10 ml/min (renálne zlyhanie s hemodialýzou alebo bez nej)

Liek je kontraindikovaný u týchto pacientov.

Porucha funkcie pečene

Odporúčaná úvodná dávka u pacientov s poruchou funkcie pečene je 2,5 mg raz denne.

Imidapril má byť užívaný s opatrnosťou u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Pacienti so zvýšeným rizikom vzniku hypotenzie po prvej dávke

U vysoko rizikových pacientov sa môže vyskytnúť hypotenzia po prvej dávke (pozri časť 4.4). Ak je to možné, začiatok terapie si vyžaduje úpravu pri nedostatku solí a/alebo nedostatku telesných tekutín, a prerušenie liečby diuretikami 2 – 3 dni pred liečbou ACE inhibítormi.

Ak to nie je možné, úvodná dávka imidaprilu má byť 2,5 mg. U pacientov s vysokým tlakom krvi a súčasným srdcovým zlyhaním bola pozorovaná symptomatická hypotenzia po liečbe ACE inhibítormi.

U týchto pacientov má byť úvodná dávka, za dôkladnej lekárskej kontroly, 2,5 mg imidaprilu raz denne. Pacienti s vysokým rizikom vzniku ťažkej akútnej hypotenzie po prvej dávke majú byť sledovaní lekárom, prednostne v nemocnici, po prvej dávke imidaprilu najviac do 6-8 hodín po podaní a zakaždým, keď sa zvýši dávka imidaprilu alebo súčasne podávaných diuretík. Úvodná dávka má byť 2,5 mg. Taktiež sa to týka aj pacientov s angínou pectoris a cerebrovaskulárnym ochorením. U týchto pacientov po nadmernej hypotenzii je zvýšené riziko infarktu myokardu alebo cerebrovaskulárnej príhody.

Pediatrická populácia

Použitie imidaprilu v pediatrii nebolo testované. Z toho dôvodu nemá byť imidapril podávaný deťom.

4.3 Kontraindikácie

- precitlivenosť na imidapril alebo na iný ACE inhibítor, alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok
- angioneurotický edém v anamnéze spojený s predchádzajúcou liečbou ACE inhibítormi
- dedičný / idiopatický angioedém
- druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6)
- renovaskulárna hypertenzia

- obličkové zlyhanie s hemodialýzou alebo bez nej (klírens kreatinínu < 10 ml/min)
- súbežné používanie Tanatrilu s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.5 a 5.1)
- súbežná liečba sakubitriľom/valsartanom. Liečba imidaprilom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitriľu/valsartanu (pozri tiež časti 4.4 a 4.5)

4.4 Osobité upozornenia a opatrenia pri používaní

Transplantácia obličiek

Neexistujú žiadne skúsenosti týkajúce sa podávania imidaprilu u pacientov s nedávnou transplantáciou obličiek.

Psoriáza

Imidapril, tak ako iné ACE inhibítory, má byť s opatnosťou užívaný u pacientov so psoriázou.

Hypotenzia

Imidapril, ako aj iné ACE inhibítory, môže byť príčinou hlbokého poklesu tlaku krvi zvlášť po prvej dávke. U hypertenzných pacientov bez komplikácií je symptomatická hypotenzia zriedkavá. Výskyt je viac pravdepodobný u pacientov s depléciou objemu telesných tekutín po diuretickej liečbe, po zníženom príjme soli, dialýze, hnačke alebo vracaní.

Predovšetkým bola hypotenzia hlásená u pacientov s ťažkým srdcovým zlyhaním s pridruženou renálnou insuficienciou alebo bez nej. Viac pravdepodobná je u pacientov liečených vysokými dávkami kľúčkových diuretík alebo u pacientov s hyponatriémiou alebo poruchou funkcie obličiek. U týchto pacientov sa má liečba začať pod prísny dohľadom lekára, vhodnejšie v nemocnici, s dávkou 2,5 mg imidaprilu a starostlivou titráciou dávky. Ak je to možné, diuretická liečba má byť dočasne prerušená. Podobné opatrenia sa vzťahujú aj na pacientov s angínou pectoris alebo cerebrovaskulárnym ochorením, u ktorých by výrazná hypotenzia mohla viesť ku vzniku infarktu myokardu alebo mozgovej príhode.

Keď sa rozvinie hypotenzia, pacient má byť uložený do vodorovnej polohy (ležiacej na chrbte). Môže byť potrebné intravenózne podanie solných roztokov na doplnenie objemu telesných tekutín. Vznik hypotenzie po úvodnej dávke nevyklučuje následnú starostlivú titráciu dávky imidaprilu na dosiahnutie účinnej liečby.

Pacienti s renovaskulárnou hypertenziou

Nie sú dostupné údaje o užívaní imidaprilu pacientmi s renovaskulárnou hypertenziou. Z toho dôvodu je liečba imidaprilom u takýchto pacientov kontraindikovaná (pozri časť 4.3). V prípade, že aj napriek tomu je podaný imidapril pacientom s renovaskulárnou hypertenziou a včasnou bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie či samotnej obličky, existuje zvýšené riziko vzniku ťažkej hypotenzie a renálnej insuficiencie. Liečba diuretikami môže byť prispievajúci faktor. Strata renálnej funkcie sa môže vyskytnúť len s miernymi zmenami hladiny sérového kreatinínu aj u pacientov s unilaterálnou stenózou renálnej artérie.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1). Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Pacienti s renálnou insuficienciou

Z dôvodu inhibície systému renín–angiotenzín-aldosterón, sa u citlivých pacientov môžu očakávať zmeny renálnej funkcie. Preto imidapril, tak ako ďalšie ACE inhibítory, majú byť u pacientov s renálnou insuficienciou používané s opatnosťou. U pacientov s klírensom kreatinínu medzi 30 ml/min a 80 ml/min (pozri časť 4.2) sú potrebné znížené dávky. Z dôvodu obmedzených skúseností, nemá byť podávaný imidapril u pacientov s klírensom kreatinínu nižším ako 30 ml/min (pozri časti 4.2 a 5.2). Ak je to považované za vhodné, má byť počas liečby imidaprilom vykonané podrobné monitorovanie renálnej funkcie.

V spojitosti s ACE inhibítormi bolo hlásené renálne zlyhanie, hlavne u pacientov s ťažkým srdcovým zlyhaním alebo základným renálnym ochorením, vrátane stenózy renálnej artérie. U niektorých pacientov, s nejasným včasným renálnym ochorením, sa môže zvýšiť hladina močoviny a kreatinínu v krvi, pri súčasnom podávaní diuretík. Môže byť potrebné zníženie dávky ACE inhibítora a/alebo prerušenie podávania diuretík. Počas prvého týždňa liečby je odporúčané monitorovanie renálnej funkcie.

Hemodialyzovaní pacienti

Kvôli nedostatku skúseností, je v súčasnosti kontraindikované (pozri časť 4.3) užívanie imidaprilu u hemodialyzovaných pacientov. V prípade, že je nevyhnutná hemodialýza u pacientov už liečených imidaprilom, má sa vyhnúť použitiu vysoko-prúdovej polyakrylonitrilovej membrány kvôli riziku vzniku anafylaktickej reakcie ako je opuch tváre, začervenanie, hypotenzia alebo dyspnoe. Symptómy sa zvyčajne prejavujú v priebehu niekoľkých minút po začatí hemodialýzy. Preto sa odporúča používať alternatívnu membránu alebo liek patriaci do inej triedy antihypertenzívnych liekov.

Pacienti na LDL lipidovej aferéze

Pacienti liečení ACE inhibítormi podstupujúcich LDL lipidovú aferézu so sulfátom dextransu môžu mať anafylaktickú reakciu podobnú tej, ktorú vidáme u pacientov pri hemodialýze s použitím vysoko-prúdovej membrány (pozri hore). Odporúča sa, aby sa u týchto pacientov užívali lieky z inej triedy antihypertenzív.

Precitlivenosť na toxíny hmyzu, uštipnutie hmyzom

Pacienti precitlivení na toxíny hmyzu, ktorí boli podrobení desenzibilizačnej terapii, majú zvýšené riziko pre ťažkú anafylaktickú reakciu pri súčasnej liečbe ACE inhibítormi. Preto pred desenzibilizačnou terapiou má byť prerušená liečba imidaprilom. Podobné reakcie sa môžu vyskytnúť po uštipnutí hmyzom u pacientov, ktorí nevedia o tom, že sú precitlivení na toxíny hmyzu.

Hypersenzitivita/angioedém

U pacientov liečených imidaprilom sa môže vyskytnúť angioedém tváre, končatín, pier, mukózných membrán, jazyka, hlasivkovej štrbiny a/alebo hrtanu. Symptómy sa hlavne objavujú počas prvých týždňoch liečby. Po dlhodobej liečbe imidaprilom sa môže rozvinúť v zriedkavých prípadoch vážny angioedém. Liečba má byť ihneď prerušená a nahradená zástupcom patriacim do inej triedy liekov. Angioedém jazyka, hlasivkovej štrbiny alebo hrtanu môže byť fatálny. Záchranná medikácia má byť podaná spolu s (avšak nie nevyhnutne) roztokom adrenalínu (epinefrínu) 1: 1000 (0,3 – 0,5 ml) podaného okamžite intramuskulárne alebo adrenalínom 1 mg/ml (pozri návod na riedenie) podaného pomaly intravenózne s kontrolou EKG a krvného tlaku. Pacient má byť hospitalizovaný a pozorovaný najmenej 12 až 24 hodín. Pokiaľ symptómy kompletne nevymiznú, pacient nemá byť prepustený z liečby.

Pacientom na súbežnej liečbe mTOR inhibítormi (napr. sirolimom, everolimom, temsirolimom) môže hroziť vyššie riziko angioedému (pozri časť 4.5).

Súbežné užívanie inhibítora angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované v dôsledku zvýšeného rizika angioedému. Liečba sakubitrilom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky imidaprilu. Liečba imidaprilom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Súbežné užívanie inhibítorov ACE s racekadotrilom, inhibítormi mTOR (mammalian target of rapamycin, cicavčia cieľová kináza rapamycínu) (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou respiračnej funkcie alebo bez nej) (pozri časť 4.5). Pri začatí liečby racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom u pacientov, ktorí už užívajú inhibítor ACE, je potrebná opatrnosť.

Kašeľ

Počas liečby imidaprilom sa môže vyskytnúť suchý, neproduktívny kašeľ, ktorý po prerušení liečby vymizne.

Starší pacienti

Niektorí starší, hlavne veľmi starí pacienti, môžu byť vnímavejší na imidapril ako mladší pacienti. Pre starších pacientov (65 rokov a viac), má byť úvodná dávka imidaprilu 2,5 mg. Pred začatím liečby sa odporúča sledovať funkciu obličiek.

Pediatrická populácia

Imidapril sa nemá podávať deťom, pretože u nich nebola stanovená bezpečnosť a účinnosť.

Hladiny draslíka v sére

Inhibitory ACE môžu spôsobiť hyperkaliémiu, pretože inhibujú uvoľňovanie aldosterónu. Účinok zvyčajne nie je významný u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Avšak hyperkaliémia sa môže vyskytnúť u pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo u pacientov užívajúcich doplnky draslíka (vrátane náhrad solí), draslík šetriace diuretiká, trimetoprim alebo kotrimoxazol známy tiež ako trimetoprim/sulfametoxazol a predovšetkým antagonisty aldosterónu alebo blokátory receptorov angiotenzínu. Draslík šetriace diuretiká a blokátory receptorov angiotenzínu sa majú používať s opatrnosťou u pacientov užívajúcich inhibitory ACE a u týchto pacientov sa má sledovať hladina draslíka v sére a funkcia obličiek (pozri časť 4.5).

Chirurgický zákrok / anestézia

Údaje o užívaní imidaprilu pri chirurgickom zákroku alebo anestézii nie sú dostupné. Imidapril, tak ako iné ACE inhibitory, môže spôsobiť hypotenziu alebo dokonca hypotenzný šok u pacientov podstupujúcich veľký chirurgický zákrok alebo počas anestézie.

Ak nie je možné vysadiť imidapril, musí sa starostlivo postupovať pri kontrole objemu tekutín.

Aortálna stenóza / Hypertrofická kardiomyopatia

Imidapril sa má s opatrnosťou užívať u pacientov s obštrukciou výtokového traktu ľavej komory.

Neutropénia / Agranulocytóza

Výskyt neutropénie pri liečbe imidaprilom bol pozorovaný zriedkavo. Údaje o ďalších ACE inhibítormi naznačujú, že neutropénia sa môže vyskytnúť u pacientov s určitým stupňom poruchy funkcie obličiek, hlavne v spojitosti s kolagénovým vaskulárnym ochorením (napr. systémový lupus erythematosus, sklerodermia) a liečbou imunosupresívami. Po prerušení liečby ACE inhibítormi, neutropénia vymizne.

Proteinúria

Proteinúria bola zriedka pozorovaná pri liečbe imidaprilom. Môže sa vyskytnúť najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek, ale bola taktiež pozorovaná pri liečbe relatívne vysokými dávkami iných ACE inhibítorov.

Gravidita

Liečba ACE inhibítormi sa nemá začať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračujúca liečba ACE inhibítorom považovaná za nevyhnutnú, pacientky plánujúce otehotnieť je potrebné prestaviť na inú alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má potvrdený bezpečnostný profil pre použitie v gravidite. Ak sa gravidita potvrdí, liečba ACE inhibítormi sa má okamžite ukončiť a v prípade potreby sa má začať s inou alternatívou liečby (pozri časti 4.3 a 4.6).

Etnické rozdiely

U pacientov čiernej rasy sú ACE -inhibítory menej účinne v znižovaní krvného tlaku ako u pacientov bielej rasy.

Liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktózy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Lieky zvyšujúce riziko angioedému

Súbežné užívanie inhibítorov ACE so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, pretože sa zvyšuje riziko angioedému (pozri časti 4.3 a 4.4).

Súbežné užívanie inhibítorov ACE s racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (pozri časť 4.4).

Diuretiká

U pacientov liečených diuretikami a hlavne tými, ktoré znižujú objem a / alebo odčerpávajú soli z organizmu, môže dôjsť, po začatí liečby imidaprilom, k nadmernému poklesu tlaku krvi. Možnosť hypotenzívneho účinku môže byť znížená prerušením liečby diuretikami, zvýšením objemu alebo príjmu soli pred začatím liečby s nižšou dávkou imidaprilu. K následnému zvyšovaniu dávky musíme pristupovať s opatrnosťou.

Lítium

Súbežné podávanie imidaprilu s lítiom môže znížiť vylučovanie lítia. Hladina sérového lítia má byť často kontrolovaná.

Anestetiká

Imidapril, tak ako iné ACE inhibítory, môže zvýšiť hypotenzný účinok niektorých anestetík.

Narkotiká / Antipsychotiká

Môže sa vyskytnúť posturálna hypotenzia.

Antihypertenzíva

Zvýšenie hypotenzívneho účinku ACE inhibítorov.

Alopurinol

Údaje o ďalších ACE inhibítoroch uvádzajú zvýšené riziko vzniku leukopénie.

Cytostatiká alebo imunosupresíva, systémové kortikosteroidy alebo prokainamid

Súčasné podávanie s imidaprilom, ako aj inými ACE inhibítormi, môže viesť k zvýšenému riziku vzniku leukopénie.

Nesteroidné antiflogistiká

Existuje dôkaz o iných ACE inhibítoroch, že súčasné podanie nesteroidných antiflogistík môže znižovať antihypertenzívny účinok ACE inhibítorov, zvyšovať hladinu sérového draslíka a znižovať renálnu funkciu. Tieto účinky sa viac pravdepodobne vyskytujú u pacientov s obmedzenou renálnou funkciou.

Rifampicín

Podanie rifampicínu znižuje plazmatickú hladinu imidaprilátu - aktívneho metabolitu imidaprilu. Antihypertenzívny účinok môže byť preto znížený.

Antidiabetiká

ACE inhibítory môžu zvýšiť inzulínovú senzitivitu. U pacientov súčasne prijímajúcich inzulín alebo perorálne antidiabetiká s imidaprilom sa ako dôsledok môže vyskytnúť symptomatická hypoglykémia.

Antacidá

Môžu spôsobiť zníženie biodostupnosti imidaprilu.

Sympatomimetiká

Môžu znížiť antihypertenzívny účinok ACE inhibítorov, pacienti majú byť starostlivo kontrolovaní za účelom zistenia, či bol dosiahnutý požadovaný účinok.

Alkohol

Môže zvýšiť hypotenzívny účinok ACE inhibítorov.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Draslík šetriace diuretiká, doplnky draslíka alebo náhrady solí obsahujúce draslík

Hoci hladiny draslíka v sére zvyčajne zostávajú v rámci normálnych hodnôt, u niektorých pacientov liečených imidaprilom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Užívanie draslík šetriacich diuretík (napr. spironolaktón, triamterén alebo amilorid), doplnkov draslíka alebo náhrad solí obsahujúcich draslík môže viesť k významnému zvýšeniu hladín draslíka v sére. Opatrnosť je tiež potrebná pri súbežnom podávaní imidaprilu s inými liekmi, ktoré zvyšujú hladinu draslíka v sére, napríklad trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), keďže trimetoprim pôsobí ako draslík šetriace diuretikum, rovnako ako amilorid. Preto sa užívanie imidaprilu v kombinácii s vyššie uvedenými liekmi neodporúča. Ak je indikované ich súbežné užívanie, majú sa užívať s opatrnosťou a majú sa často sledovať hladiny draslíka v sére.

Cyklosporín

Pri súbežnom užívaní inhibítorov ACE s cyklosporínom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Odporúča sa monitorovanie hladiny draslíka v sére.

Heparín

Hyperkaliémia sa môže vyskytnúť pri súbežnom užívaní inhibítorov ACE s heparínom. Odporúča sa monitorovanie hladiny draslíka v sére.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Používanie ACE inhibítorov sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Počas druhého a tretieho trimestra gravidity je používanie ACE inhibítorov kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa rizika teratogenity po expozícii ACE inhibítorom počas prvého trimestra gravidity nebol jednoznačný; napriek tomu sa malé zvýšenie rizika nedá vylúčiť. Liečba ACE inhibítormi sa nemá začať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračujúca liečba ACE inhibítorom považovaná za nevyhnutnú, pacientky plánujúce otehotnieť je potrebné prestaviť na inú alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má potvrdený bezpečnostný profil pre použitie v gravidite. Ak sa

gravídita potvrdí, liečba ACE inhibítormi sa má okamžite ukončiť a v prípade potreby sa má začať s inou alternatívou liečby. (Pozri časti 4.3 a 4.4)

O expozícii ACE inhibítormi počas druhého a tretieho trimestra je známe, že u ľudí môže vyvolať fetotoxicitu (zníženú funkciu obličiek, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (zlyhanie obličiek, hypotenziu, hyperkaliémiu) (pozri časť 5.3). Ak došlo k expozícii ACE inhibítormi od druhého trimestra gravidity, odporúča sa vykonať ultrazvukové vyšetrenie obličiek a lebky. Dojčatá, ktorých matky užívali ACE inhibítory, sa majú starostlivo sledovať na hypotenziu (pozri časti 4.3 a 4.4).

Dojčenie

Pre nedostatok dostupných informácií o užívaní imidaprilu počas dojčenia sa užívanie imidaprilu neodporúča a počas dojčenia je vhodnejšie použiť alternatívnu liečbu s lepšie preukázaným bezpečnostným profilom, najmä v období dojčenia novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

4.7 Ovlivnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ak vediete vozidlo alebo obsluhujete stroje máte vziať v úvahu, že sa môže vyskytnúť závrat alebo vyčerpanosť. Nie sú dostupné štúdie účinnosti imidaprilu na schopnosť viesť vozidlo.

4.8 Nežiaduce účinky

Incidenca nežiaducich účinkov imidaprilu u hypertenzných pacientov bola 34 % a pre placebo 36 %. Kašeľ, závrat, únava/ospanlivosť, dyspepsia a vracanie sa vyskytlo častejšie u skupiny s imidaprilom. Konkrétnejšie, nasledujúce nežiaduce účinky boli pozorované v spojitosti s imidaprilom alebo inými ACE inhibítormi:

Kardiovaskulárny systém

Ťažká hypotenzia sa môže vyskytnúť po začatí liečby alebo zvyšovaní dávky u určitých rizikových skupín. Príznaky ako závrat, pocit slabosti, zhoršené videnie, zriedkavo porucha vedomia (synkopa) sa môžu vyskytnúť v spojitosti s hypotenziou. V spojitosti s hypotenziou pri liečbe ACE inhibítormi bola v jednotlivých prípadoch hlásená tachykardia, palpitácia, arytmia, angína pectoris, infarkt myokardu, tranzitórny ischemický atak a cievna mozgová hemorágia.

Obličky

Zriedkavo sa môže vyskytnúť renálna insuficiencia alebo jej zintenzívnenie. U ostatných ACE inhibítormi bolo hlásené akútne renálne zlyhanie.

Respiračný systém

Bolo preukázané, že ACE inhibítory vyvolávajú suchý kašeľ u značného počtu pacientov. Zriedkavo dyspnoe, sínusitídu, rinitídu, glositídu, bronchitídu, bronchospazmus a môže sa vyskytnúť angioedém týkajúci sa horných dýchacích ciest.

Gastrointestinálny systém

Príležitostne boli hlásené hnačka a nauzea. Zriedkavo sa môže vyskytnúť vracanie, gastritída, bolesť brucha, zápcha, suchosť v ústach, cholestatický ikterus, hepatitída, pankreatitída a ileus.

Koža, cievy

Zriedkavo bola hlásená alergická a hypersenzitívna reakcia ako kožná vyrážka, pruritus, exantém a urtikária. U ACE inhibítormi boli hlásené prípady multiformného erytému, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, toxickej epidermálnej nekrolýzy, eflorescencia podobná psoriáze a alopecia. Kožné zmeny môžu byť sprevádzané horúčkou, myalgiou, artralgiou, eozinofiliou a / alebo zvýšeným titrom ANA protilátok. Imidapril, podobne ako ostatné ACE inhibítory, môže mať súvislosť so začínajúcim sa angioneurotickým edémom týkajúcim sa tváre a orofaryngeálneho tkaniva.

Nervový systém

Príležitostne boli hlásené závraty, bolesť hlavy, vyčerpanosť a únava. Zriedkavo sa môže vyskytnúť depresia, poruchy spánku, parestézia, impotencia, porucha rovnováhy, zmätenosť, tinnitus, neostré videnie a porucha chuti.

Laboratórne parametre

Môže sa vyskytnúť zvýšenie koncentrácie močoviny a kreatinínu v plazme, ktoré sú reverzibilné pri prerušení liečby, a to najmä u pacientov s renálnou insuficienciou.

Zvýšenie hladiny sérového draslíka sa môže vyskytnúť aj vzhľadom k tomu, že imidapril vedie k zníženiu sekrécie aldosterónu.

U malého počtu pacientov bolo zaznamenané zníženie hemoglobínu, hematokritu, počtu krvných doštičiek a bielych krviniek tak ako, zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov a sérového bilirubínu. V ojedinelých prípadoch sa môže vyskytnúť agranulocytóza alebo pancytopenia. Pri liečbe inými ACE inhibítormi bola v ojedinelých prípadoch u pacientov s kongenitálnym deficitom G-6-PDH zaznamenaná hemolytická anémia.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Symptómy predávkovania sú ťažká hypotenzia, šok, stupor, bradykardia, elektrolytová nerovnováha a renálne zlyhanie. Po užití nadmernej dávky má byť pacient pod starostlivým dohľadom, najlepšie na jednotke intenzívnej starostlivosti, kde sérové elektrolyty a kreatinín musia byť často monitorované. Terapeutické opatrenia závisia od povahy a závažnosti symptómov. Po nedávnom prehltnutí (v priebehu 30 minút po užití) majú byť použité opatrenia k zabráneniu absorpcie a urýchleniu eliminácie ako výplach žalúdka, podanie adsorbentov a síranu sodného.

Ak sa vyskytne hypotenzia, pacient má byť umiestnený do protišokovej polohy a rýchlo mu majú byť dodané solné roztoky a doplnený objem tekutín. Je treba zvážiť liečbu angiotenzínom II. Bradykardia alebo nadmerná reakcia vágu má byť liečená podaním atropínu. Môže byť zvažované použitie kardiostimulátora. Imidapril a imidaprilát môžu byť z krvného obehu odstránené hemodialýzou. Je potrebné vyhnúť sa použitiu vysoko priepustných polyakrylonitrilových membrán.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ACE inhibítory, imidapril
ATC: C09AA16

Hypotenzívny účinok imidaprilu sa zdá byť výsledkom predovšetkým potlačenia účinku systému renín-angiotenzín-aldosterón v plazme. Renín je endogénny enzým syntetizovaný obličkami a uvoľňovaný do krvného obehu, kde konvertuje angiotenzinogén na angiotenzín I (relatívne inaktívny decapeptid). Potom je angiotenzín I konvertovaný angiotenzín-konvertujúcim enzýmom (peptidylpeptidáza) na angiotenzín II. Angiotenzín II je silný vazokonstriktor, zodpovedný za arteriálnu vazokonstrikciu a narastajúci tlak krvi, a taktiež za stimuláciu nadobličiek k sekrécii aldosterónu. Inhibícia ACE spôsobí zníženie hladiny angiotenzínu II v plazme, ktorý vedie k zníženiu vazopresívneho účinku a redukovaniu sekrécie aldosterónu.

Hoci zníženie je malé, môže sa vyskytnúť malé zvýšenie hladiny sérového draslíka, popri strate sodíka a tekutín. Odstránenie negatívnej spätnej väzby angiotenzínu II na sekréciu renínu vedie k zvýšeniu plazmatickej aktivity renínu.

Ďalšia funkcia konvertujúceho enzýmu je odbúranie silného vazodepresívne pôsobiaceho bradykinínu, kinínového peptidu, na inaktívne metabolity. Preto výsledkom inhibície ACE je zvýšená aktivita cirkulujúceho a lokálneho kalikreín-kinínového systému, ktorý môže prispieť k periférnej vazodilatácii aktiváciou prostaglandínového systému. Je možné, že tento mechanizmus sa zúčastňuje na hypotenznom účinku ACE inhibítorov a je zodpovedný za určité vedľajšie účinky.

Podanie imidaprilu hypertenzným pacientom vedie k približne rovnakému zníženiu tlaku krvi v polohe sedacej, v polohe ležmo a stojacej bez kompenzačného zvýšenia srdcovej frekvencie. Vrchol hypotenzného účinku bol pozorovaný 6-8 hodín po užití lieku. U niektorých pacientov môže dosiahnutie optimálneho zníženia tlaku krvi požadovať niekoľko týždňov liečby. Antihypertenzné účinky sú zachované počas dlhotrvajúcej liečby. Náhle prerušenie terapie nebolo spojené s náhlym vzostupom tlaku krvi.

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievných mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálnom podaní je imidapril rýchlo absorbovaný z gastrointestinálneho traktu a v priebehu 2 hodín dosahuje maximálnu plazmatickú koncentráciu. Plazmatické koncentrácie klesajú jednofázovo s polčasom eliminácie okolo 2 hodín. Absorpcia imidaprilu je približne 70 %. Jedlá s vysokým obsahom tukov znižujú absorpciu imidaprilu.

Imidapril je prevažne hydrolyzovaný na jeho farmakologicky aktívny metabolit - imidaprilát. Maximálna plazmatická koncentrácia imidaprilátu je dosiahnutá v priebehu 7 hodín. Plazmatická koncentrácia imidaprilátu klesá bifázicky s počiatočným polčasom eliminácie približne 7-9 hodín a konečným viac než 24 hodín. Absolútna biodostupnosť imidaprilátu je približne 42 %.

Väzba imidaprilu a imidaprilátu na plazmatické proteíny bola mierna (85 % a 53 %).

Perorálna absorpcia imidaprilu sa javí lineárne po jednorazovom podaní v rozpätí od 10 mg do 240 mg imidaprilu v závislosti od hodnôt plazmatickej eliminácie a eliminácie močom. Po perorálnom podaní rádioaktívne značenej zlúčeniny je približne 40 % celkovej rádioaktivity vylúčenej močom a približne 50 % stolicou.

Po viacnásobných dávkach, približne po 5 dňoch od prvého podania imidaprilu, je dosiahnutý rovnovážny stav koncentrácie imidaprilátu. U pacientov s poruchou funkcie obličiek bolo pozorované zvýšenie plazmatických hladín a hodnôt AUC imidaprilu a imidaprilátu. U pacientov s klírensom kreatinínu 30 až 80 ml/min bol dvojnásobné zvýšenie hodnoty AUC imidaprilátu a takmer desaťnásobné zvýšenie u pacientov s klírensom kreatinínu 10 až 29 ml/min. Skúsenosti pri všetkých stupňoch poruchy funkcie obličiek sú veľmi obmedzené. Neexistujú skúsenosti s dávkou 20 mg podávanou pri poruche funkcie obličiek.

U pacientov s poruchou funkcie pečene boli hodnoty AUC imidaprilu a imidaprilátu mierne vyššie než u zdravých jedincov aj keď t_{max} pre obe látky bol podobný u oboch skupín. Okrem toho bol u pacientov s poruchou funkcie pečene podstatne zvýšený $t_{1/2}$ imidaprilátu, ale nie imidaprilu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neboli zaznamenané žiadne špecifické účinky ani z krátkych štúdií (vrátane štúdií mutagenity) ani z dlhodobých štúdií toxicity (vrátane štúdií karcinogenity), ktoré by poskytovali dodatočné relevantné údaje k údajom dostupných z užívania imidaprilu u ľudí.

Štúdie reprodukčnej toxicity u zvierat, nepreukázali u imidaprilu jasný dôkaz fetotoxicity, hoci bolo pozorované spomalenie prenatálneho rastu a zníženie telesnej hmotnosti u potkaních mláďat pri dávke 1500 mg/kg. Fertilita samcov a samičiek potkanov nebola zhoršená. Štúdie teratogenity u potkanov a králikov neodhalili žiaden teratogénny potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

laktóza
dihydrát fosforečnanu vápenatého
predželatínovaný kukuričný škrob
sodná soľ karmelózy
glycerolpalmitostearát

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C, v pôvodnom obale.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Al/Al blistrový strip alebo PVDC/Al blister.

Balenia po 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100 a 1000 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

TS Pharma s.r.o.
Lazovná 60, 974 01
Banská Bystrica
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Tanatril 5 mg: 58/0064/04-S

Tanatril 10 mg: 58/0065/04-S

Tanatril 20 mg: 58/0066/04-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. apríl 2004

Dátum posledného predĺženia registrácie: 8. december 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2021