

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TANATRIL 5 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka zawiera 5 mg imidaprylu chlorowodoru (*Imidapryli hydrochloridum*)

Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Prawie białe, podłużne, dwuwypukłe tabletki o prostych krawędziach, z rowkiem dzielącym po obu stronach

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia samoistnego

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli:

Leczenie należy rozpoczynać od dawki 5 mg raz na dobę. Jeżeli po co najmniej trzech tygodniach leczenia nie uzyska się optymalnej kontroli ciśnienia krwi, dawkę dobową należy zwiększyć do 10 mg. U większości pacjentów najmniejsza dawka skuteczna wynosi 10 mg podawane raz na dobę. U niewielkiej liczby chorych może być konieczne zwiększenie dawki dobowej do 20 mg (zalecana dawka maksymalna), lub należy rozważyć leczenie skojarzone z lekiem moczopędnym.

Brak danych na temat równoczesnego stosowania imidaprylu i innych leków przeciwnadciśnieniowych.

Zaleca się przyjmowanie tabletek o tej samej porze dnia, około 15 minut przed posiłkiem.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Zalecana początkowa dawka wynosi 2,5 mg raz na dobę. Dawki należy dostosować do skuteczności leczenia u konkretnego pacjenta. Zalecana dawka maksymalna wynosi 10 mg raz na dobę.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Imidapryl i jego farmakologicznie aktywny metabolit imidaprylat wydane są głównie w moczu.

U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń czynności nerek, przed rozpoczęciem leczenia imidaprylem należy ocenić czynność nerek.

Klirens kreatyniny można oznaczać bezpośrednio lub pośrednio, stosując wzór COCKROFTA i GAULTA:

$$\text{Klirens kreatyniny} = \frac{(140 - \text{wiek [lat]} \times \text{masa ciała [kg]})}{72 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl]}}$$

(dla kobiet otrzymaną wartość należy pomnożyć przez 0,85; jeśli stosuje się jednostki $\mu\text{mol/l}$ zamiast mg/dl, współczynnik 72 należy zastąpić współczynnikiem 0,813).

U pacjentów z klirensem kreatyniny wynoszącym od 30 ml/min do 80 ml/min zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg (patrz punkt 4.4: „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

U pacjentów z klirensem kreatyniny od 10 ml/min do 29 ml/min imidaprylu nie należy stosować.

U pacjentów, u których klirens kreatyniny jest mniejszy niż 10 ml/min, lek jest przeciwwskazany.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg na dobę. Imidapryl należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem objawowej hipotonii

U pacjentów z zaburzeniami równowagi wodno – elektrolitowej występuje zwiększone ryzyko objawowego niedociśnienia. Przed rozpoczęciem leczenia należy usunąć zaburzenia równowagi wodno – elektrolitowej i (jeśli to możliwe) odstawić lek moczopędny dwa lub trzy dni przed podaniem

pierwszej dawki inhibitora ACE (ACE-I). Jeżeli nie jest to możliwe, początkowa dawka imidaprylu powinna wynosić 2,5 mg.

U pacjentów z nadciśnieniem i niewydolnością serca leczonych ACE-I występuje zwiększone ryzyko niedociśnienia objawowego. U tych pacjentów zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg imidaprylu raz na dobę, podawane pod ścisłym nadzorem medycznym. Pacjenci z wysokim ryzykiem wystąpienia ciężkiego, objawowego niedociśnienia po pierwszej dawce, powinni pozostawać pod nadzorem medycznym, najlepiej w szpitalu, przez 6-8 godzin po podaniu pierwszej dawki oraz po każdym zwiększeniu dawki imidaprylu lub leku moczopędnego w przypadku leczenia skojarzonego. Dawka początkowa powinna wynosić 2,5 mg. Te same zasady należy stosować u pacjentów z dławicą piersiową i niewydolnością tętnic zaopatrujących mózg. Tacy pacjenci należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu w przypadku znacznego niedociśnienia.

Dzieci:

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci.

Imidaprylu nie należy podawać dzieciom.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na imidapryl lub inny inhibitor konwertazy angiotensyny,
- obrzęk naczynioruchowy związany z uprzednim leczeniem inhibitorem ACE,
- dziedziczny lub samoistny obrzęk naczynioruchowy,
- ciąża,
- karmienie piersią,
- nadciśnienie tętnicze naczyniowo - nerkowe,
- niewydolność nerek, zarówno leczona hemodializą jak i bez hemodializy (klirens kreatyniny < 10 ml/min).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy.

Przeszczepienie nerki

Brak doświadczeń dotyczących podawania imidaprylu pacjentom po przeszczepieniu nerki.

Łuszczyca

Podobnie jak i w przypadku innych inhibitorów ACE, imidapryl należy stosować ostrożnie u chorych z łuszczycą.

Niedociśnienie

Imidapryl, podobnie jak inne inhibitory ACE, może powodować objawowe niedociśnienie, najczęściej po podaniu pierwszej dawki.

Objawowe niedociśnienie u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem jest stosunkowo rzadkie. Wystąpienie objawowego niedociśnienia jest bardziej prawdopodobne u pacjentów, którzy byli leczeni lekami moczopędnymi, stosowali dietę z ograniczeniem soli, byli poddawani dializie, oraz u pacjentów z biegunką lub wymiotami.

Niedociśnienie występowało głównie u chorych z ciężką niewydolnością serca z towarzyszącą niewydolnością lub bez niewydolności nerek. Jego wystąpienie jest bardziej prawdopodobne u pacjentów stosujących wysokie dawki pętlowych leków moczopędnych, u pacjentów z niedoborem sodu we krwi lub z zaburzeniem czynności nerek. U pacjentów z wymienionymi zaburzeniami leczenie należy rozpoczynać pod bardzo ścisłym nadzorem medycznym, najlepiej w szpitalu, dawką imidaprylu 2,5 mg, i ostrożnie zwiększać dawkę. Jeśli jest to możliwe, leczenie lekiem moczopędnym należy okresowo przerwać. Takie same zasady należy stosować u pacjentów z dławicą piersiową lub niewydolnością tętnic zaopatrujących mózg, u których znaczne niedociśnienie mogłoby spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu.

W przypadku objawowego niedociśnienia, pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach z uniesionymi nogami. Może być konieczne podanie we wlewie dożylnym 0,9% roztworu chlorku sodu w celu zwiększenia objętości krwi krążącej. Wystąpienie niedociśnienia po dawce początkowej nie wyklucza późniejszego stosowania imidaprylu. Należy jednak bardzo ostrożnie zwiększać dawki i monitorować pacjenta w czasie leczenia imidaprylem.

Pacjenci z nadciśnieniem naczyniowo – nerkowym

Brak dostępnych danych na temat stosowania imidaprylu u pacjentów z nadciśnieniem naczyniowo - nerkowym. Leczenie takich pacjentów imidaprylem jest więc przeciwwskazane (patrz punkt 4.3: „Przeciwwskazania”). W przypadku gdy imidapryl jest jednak podawany pacjentowi z nadciśnieniem naczyniowo - nerkowym i wcześniej występującym obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy u pacjenta z jedną nerką, występuje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia i niewydolności nerek. Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych dodatkowo nasila ryzyko. Znaczne zaburzenie czynności nerek może objawiać się jedynie niewielkimi zmianami stężenia kreatyniny w surowicy, także u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej.

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów podatnych można spodziewać się zaburzeń czynności nerek na skutek hamowania układu renina - angiotensyna - aldosteron. Dlatego imidapryl, podobnie jak inne inhibitory ACE, należy stosować ostrożnie u pacjentów z niewydolnością nerek. Dla pacjentów z klirensiem kreatyniny między 30 ml/min a 80 ml/min konieczne jest zmniejszenie dawki początkowej (patrz punkt 4.2: „Dawkowanie i sposób podawania”).

Imidaprylu nie należy podawać pacjentom z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min, z uwagi na ograniczone doświadczenia ze stosowaniem leku w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2: „Dawkowanie i sposób podawania” oraz punkt 5.2 "Właściwości farmakokinetyczne").

W przypadkach, w których leczenie inhibitorem ACE jest konieczne, należy odpowiednio często kontrolować czynności nerek.

Niewydolność nerek w związku ze stosowaniem inhibitorów ACE występowała głównie u pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub chorobą nerek, w tym zwężeniem tętnicy nerkowej. U niektórych pacjentów bez zdiagnozowanej choroby nerek zaobserwowano zwiększenie stężeń mocznika i kreatyniny w krwi przy równoczesnym stosowaniu imidaprylu i leku moczopędnego. Może być konieczne zmniejszenie dawki inhibitora ACE i (lub) przerwa w podawaniu leku moczopędnego. Zaleca się, aby w pierwszych tygodniach leczenia szczególnie często kontrolować czynność nerek.

Pacjenci poddawani hemodializie

Stosowanie imidaprylu u pacjentów poddawanych hemodializie jest obecnie przeciwwskazane (patrz punkt 4.3: „Przeciwwskazania”) z uwagi na brak danych dotyczących stosowania w tej grupie pacjentów.

W przypadku, gdy hemodializa jest konieczna u pacjenta już leczonego imidaprylem, nie należy stosować poliakrylonitrylowych błon dializacyjnych o wysokiej przepuszczalności, z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktoidalnych, takich jak obrzmienie twarzy, nagłe zaczerwienienie, niedociśnienie i duszność. Objawy występują zwykle w ciągu paru minut po rozpoczęciu hemodializy. Zaleca się stosowanie innego rodzaju błon dializacyjnych albo - jeśli jest to możliwe - odpowiednio wcześniejsze odstawienie ACE-I oraz zmianę sposobu leczenia nadciśnienia.

Pacjenci poddawani zabiegowi aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL)

U pacjentów leczonych inhibitorem ACE i poddawanych zabiegowi aferezy LDL z użyciem siarczanu dekstranu występuje zwiększone ryzyko reakcji anafilaktoidalnych podobnych do reakcji obserwowanych u pacjentów poddawanych hemodializie przy użyciu błon dializacyjnych o wysokiej przepuszczalności. W takich przypadkach zaleca się zmianę sposobu leczenia nadciśnienia.

Nadwrażliwość na jad owadów i leczenie odczulające

Pacjenci nadwrażliwi na jad owadów poddawani leczeniu odczulającemu wykazują zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji uczuleniowych podczas leczenia inhibitorem ACE. Przed leczeniem odczulającym należy przerwać leczenie imidaprylem.

Objawy ciężkich reakcji uczuleniowych mogą wystąpić u osób z nierozpoznaną wrażliwością na jad owadów.

Obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych imidaprylem może wystąpić obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani. Obrzęk naczynioruchowy najczęściej występuje w pierwszych tygodniach leczenia, ale może także wystąpić w dowolnym momencie leczenia inhibitorem ACE. W takich przypadkach imidapryl należy natychmiast odstawić i zmienić sposób leczenia nadciśnienia.

W przypadku wystąpienia obrzęku należy natychmiast podać podskórną od 0,3 do 0,5 ml roztworu adrenaliny (epinefryna) rozcieńczonego 1:1000 (należy przestrzegać instrukcji rozcieńczania) lub powoli dożylnie roztwór adrenaliny 1 mg/ml, kontrolując czynność serca (elektrokardiogram)

i ciśnienie tętnicze krwi. Pacjenta należy hospitalizować do czasu ustąpienia objawów, ale nie krócej niż 12 do 24 godzin. Obrzęk naczynioruchowy języka, głośni, krtani bezpośrednio zagraża życiu.

Kaszel

W czasie leczenia imidaprylem może wystąpić suchy kaszel bez odkrztuszania, który przemija bez specjalnego leczenia po przerwaniu leczenia imidaprylem.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Niektórzy pacjenci w podeszłym wieku mogą silniej reagować na imidapryl niż pacjenci młodszy. Dla pacjentów w wieku powyżej 65 lat zalecana początkowa dawka dobową imidaprylu powinna wynosić 2,5 mg. Zaleca się przeprowadzanie oceny czynności nerek po rozpoczęciu leczenia.

Dzieci

Imidapryl nie powinien być podawany dzieciom do czasu ustalenia jego bezpieczeństwa i skuteczności stosowania w tej grupie wiekowej.

Hiperkaliemia

W czasie leczenia imidaprylem może niekiedy wystąpić hiperkaliemia, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek i (lub) niewydolnością serca.

Ogólnie, nie zaleca się suplementów potasu ani jednoczesnego stosowania leków moczopędnych oszczędzających potas, ponieważ mogą one powodować nadmierne zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Jeśli jednak równoczesne stosowanie powyższych leków jest konieczne, należy odpowiednio często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Zabieg chirurgiczny/znieczulenie ogólne

U pacjentów nie leczonych imidaprylem, podczas znieczulenia ogólnego i leczenia chirurgicznego nagły spadek ciśnienia tętniczego powoduje uwolnienie reniny, zwiększoną syntezę angiotensyny II i wzrost ciśnienia tętniczego krwi. Podczas leczenia imidaprylem (podobnie jak innymi inhibitorami ACE), synteza angiotensyny II jest zahamowana i może wystąpić niedociśnienie a nawet wstrząs hipotensyjny. Należy brać to pod uwagę podczas znieczulenia i zabiegów chirurgicznych, gdy są stosowane leki obniżające ciśnienie. W przypadku, gdy niemożliwe jest odstawienie imidaprylu, należy ostrożnie regulować objętość płynów krążących.

Brak jest dostępnych danych na temat stosowania imidaprylu u pacjentów poddawanych znieczuleniu ogólnemu i zabiegom chirurgicznym.

Zwężenie aorty/kardiomiopatia przerostowa

Imidapryl należy ostrożnie stosować u pacjentów ze zwężeniem drogi odpływu krwi z lewej komory serca.

Neutropenia/agranulocytoza

Neutropenia była rzadko obserwowana w czasie stosowania imidaprylu. Dane uzyskane z obserwacji stosowania innych inhibitorów ACE sugerują, że neutropenia częściej występuje u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zwłaszcza gdy towarzyszy jej kolagenoza naczyń (np. toczeń rumieniowaty układowy, twardzina skóry) i leczenie środkami immunosupresyjnymi. Neutropenia przemija bez specjalnego leczenia po odstawieniu inhibitora ACE.

Białkomocz

Białkomocz był rzadko obserwowany w czasie stosowania imidaprylu. Najczęściej występuje u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, ale obserwowano go także przy stosowaniu stosunkowo dużych dawek innych inhibitorów ACE.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Leki moczopędne oszczędzające potas lub preparaty zawierające potas:

Imidapryl, podobnie jak inne inhibitory ACE, może hamować utratę potasu wywołaną podawaniem leków moczopędnych.

Podczas jednoczesnego stosowania z imidaprylem leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, triamteren czy amilorid), lub soli potasu i innych leków zwiększających stężenie potasu w surowicy, należy odpowiednio często kontrolować stężenie potasu ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia hiperkaliemii. Jeżeli zalecane jest łączne stosowanie w związku ze stwierdzoną hipokaliemią, leki te należy stosować ostrożnie i często oznaczać stężenie potasu w surowicy.

Leki moczopędne:

Jednoczesne podawanie imidaprylu z lekami moczopędnymi nasila działanie przeciwnadciśnieniowe. Należy zmniejszyć dawkę imidaprylu, lub (jeśli to możliwe) odstawić lek moczopędny albo zmniejszyć jego dawkę (patrz także punkt 4.4: „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące

stosowania”). Możliwość wystąpienia niedociśnienia można zredukować poprzez zwiększenie objętości płynów krążących lub zwiększenie spożycia soli przed przyjęciem leku.

Lit:

Jednoczesne podawanie imidaprylu z litem może zmniejszać wydalanie litu. Należy odpowiednio kontrolować stężenie litu w surowicy i w razie konieczności dostosować jego dawkę.

Leki stosowane w znieczuleniu ogólnym:

Imidapryl, podobnie jak inne inhibitory ACE, może powodować nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi związane z działaniem niektórych leków stosowanych w czasie znieczulenia ogólnego.

Narkotyczne leki przeciwbólowe, leki przeciwpsychotyczne:

Może wystąpić niedociśnienie ortostatyczne.

Leki przeciwnadciśnieniowe:

Nasilają działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów ACE.

Allopurynol:

Dane dotyczące innych inhibitorów ACE wskazują na zwiększone ryzyko leukopenii.

Cytostatyki, leki immunosupresyjne, kortykosteroidy działające ogólnoustrojowo, prokainamid:

Jednoczesne podawanie z imidaprylem, podobnie jak z innymi inhibitorami ACE, może powodować zwiększone ryzyko leukopenii.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ):

W przypadku innych inhibitorów ACE potwierdzono, że stosowanie równocześnie z niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym może osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów ACE, zwiększać stężenie potasu w surowicy i zaburzać czynność nerek. Występowanie tych działań jest najbardziej prawdopodobne u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek.

Ryfampicyna:

Podawanie ryfampicyny obniża w osoczu stężenie imidaprylatu, aktywnego metabolitu imidaprylu. Przeciwnadciśnieniowe działanie imidaprylu może być osłabione.

Insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe:

Inhibitory ACE mogą zwiększać wrażliwość tkanek na działanie insuliny. W efekcie, u pacjentów przyjmujących insulinę lub doustne środki przeciwcukrzycowe równocześnie z imidaprylem może wystąpić objawowa hipoglikemia.

Środki przeciw nadkwaśności:

Mogą zmniejszać biodostępność imidaprylu.

Leki sympatykomimetyczne:

Mogą zmniejszać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE; pacjenci powinni być starannie monitorowani aby potwierdzić, że osiągnięte jest wymagane działanie imidaprylu.

Alkohol:

Może nasilać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów ACE.

4.6 Ciąża i laktacja

Imidapryl jest przeciwwskazany w okresie ciąży i podczas karmienia piersią.

Stosowanie w okresie ciąży.

Inhibitory ACE przenikają przez łożysko i mogą powodować zwiększoną śmiertelność noworodków. Ekspozycja płodu na inhibitory ACE może powodować hipotonię, niewydolność nerek, deformacje czaszki.

Przed rozpoczęciem leczenia imidaprylem należy stwierdzić, pacjentka nie jest w ciąży i poinformować o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji podczas leczenia. W przypadku stwierdzenia ciąży w czasie leczenia, preparat należy natychmiast odstawić i zmienić sposób leczenia nadciśnienia.

Niemowlęta, których matki w jakimkolwiek okresie ciąży stosowały inhibitory ACE, powinny być ściśle obserwowane w kierunku niedociśnienia, oligurii i hiperkaliemii.

Stosowanie podczas karmienia piersią

Kobiety leczone imidaprylem lub innymi inhibitorami ACE nie powinny karmić piersią.

Inhibitory ACE mogą przenikać do mleka kobiecego a ich wpływ na niemowlę nie został zbadany.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Przy prowadzeniu pojazdów i obsługiwaniu maszyn należy brać pod uwagę, że podczas leczenia imidaprylem mogą niekiedy wystąpić zawroty głowy lub uczucie nadmiernego zmęczenia (patrz punkt 4.8: „Działania niepożądane”).

Nie przeprowadzono badań nad wpływem imidaprylu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane występowały u 34% chorych z nadciśnieniem leczonych imidaprylem, wobec 36% leczonych placebo. W grupie leczonych imidaprylem częściej występował kaszel, zawroty głowy, uczucie nadmiernego zmęczenia/senność, niestrawność i wymioty.

Podczas leczenia imidaprylem lub innymi inhibitorami ACE zaobserwowano następujące działania niepożądane:

- **Zaburzenia serca, zaburzenia naczyniowe:**

W pewnych grupach ryzyka po rozpoczęciu leczenia lub zwiększeniu dawki może wystąpić ciężkie niedociśnienie, objawiające się m.in. zawrotami głowy, uczuciem nadmiernego osłabienia, zaburzeniami widzenia, rzadziej zaburzeniami świadomości (omdlenia). W pojedynczych przypadkach udowodniono związek między hipotonią i wystąpieniem częstoskurczu lub innych rodzajów niemierności serca, uczucia kołatania serca, dławicy piersiowej, zawału mięśnia sercowego, przejściowych ataków niedokrwiennych (TIA) i krwotoku do mózgu.

- **Zaburzenia nerek i dróg moczowych:**

Może wystąpić lub ulec nasileniu niewydolność nerek. Ostrą niewydolność nerek odnotowano przy stosowaniu innych inhibitorów ACE.

- **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:**

Udokumentowane zostało, że inhibitory ACE u pewnej liczby chorych wywołują kaszel. Rzadziej może wystąpić duszność, zapalenie zatok, nieżyt nosa, zapalenie języka, zapalenie oskrzeli, skurcz oskrzeli i obrzęk naczynioruchowy górnych dróg oddechowych.

- **Zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia wątroby i dróg żółciowych :**

Sporadycznie zgłaszano biegunkę i nudności. Rzadko mogą wystąpić wymioty, nieżyt żołądka, bóle brzucha, zaparcie, uczucie suchości w ustach, żółtaczka cholestatyczna, zapalenie wątroby, zapalenie trzustki i niedrożność jelit.

- **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:**

Rzadko zgłaszano reakcje uczuleniowe i nadwrażliwości, objawiające się między innymi: wysypką, swędzeniem, wypryskiem i pokrzywką. Dla inhibitorów ACE zgłaszano przypadki rumienia wielopostaciowego, zespołu Stevensa - Johnsona, martwicy toksycznej rozplywnej naskórka, wysypki luszcycopodobnej i łysienia. Objawom skórnym może towarzyszyć gorączka, bóle mięśni, bóle stawów, eozynofilia i (lub) zwiększone miano przeciwciał przeciwjądrowych (ANA). W czasie leczenia imidaprylem, podobnie jak innymi inhibitorami ACE, może wystąpić obrzęk naczynioruchowy twarzy, warg, języka, głośni, krtani.

- **Zaburzenia układu nerwowego:**

Sporadycznie zgłaszano zawroty głowy, uczucie nadmiernego zmęczenia. Rzadziej mogą wystąpić: depresja, zaburzenia snu, zaburzenia czucia, impotencja, zaburzenia równowagi, dezorientacja, szumy uszne, zaburzenia widzenia, ból głowy i zaburzenia odczuwania smaku.

- **Badania diagnostyczne:**

Może dojść, zwłaszcza w przypadku niewydolności nerek, do zwiększenia stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy, które przemijają po odstawieniu imidaprylu.

Może wystąpić zwiększenie stężenia potasu w surowicy, ponieważ stosowanie imidaprylu prowadzi do zmniejszenia wydzielania aldosteronu.

U kilku chorych odnotowano spadki stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu i liczby płytek krwi oraz krwinek białych, a także zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, stężenia bilirubiny i aktywności fosfokinazy kreatyniny w surowicy (CPK). W pojedynczych przypadkach może wystąpić agranulocytoza lub niedokrwistość aplastyczna. U chorych z wrodzonym niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanu (G-6-PDH) zgłaszano pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej podczas stosowania innych inhibitorów ACE .

4.9. Przedawkowanie

Objawy przedawkowania to ciężkie niedociśnienie, wstrząs, osłupienie, bradykardia, zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej i niewydolność nerek. Po przyjęciu nadmiernej dawki chory powinien przebywać pod ścisłym nadzorem lekarskim, najlepiej w oddziale intensywnej opieki medycznej. Należy kontrolować stężenia elektrolitów i kreatyniny w surowicy. Sposób leczenia przedawkowania należy dostosować do rodzaju i nasilenia objawów. W krótkim czasie od przedawkowania (około 30 minut) skuteczne może być wykonanie płukania żołądka, podanie środków adsorbujących i siarczanu sodu w celu usunięcia lub opóźnienia wchłaniania preparatu. W przypadku przedawkowania leku i wystąpienia niedociśnienia należy zwiększyć objętość krwi krążącej podając we wlewie dożylnym 0,9% roztwór chlorku sodu. Imidapryl można usunąć z surowicy za pomocą hemodializy. Bradykardię lub inne zaburzenia związane z nadmiernym napięciem nerwu błędnego należy leczyć podawaniem atropiny. W przypadkach, gdy leczenie farmakologiczne bradykardii jest nieskuteczne, należy zastosować elektrostymulację serca. Imidapryl i imidaprylat można usunąć w czasie hemodializy. Nie należy stosować poliakrylonitrylowych błon o wysokiej przepuszczalności.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory konwertazy angiotensyny

Kod ATC : C09AA16

Działanie przeciwnadciśnieniowe imidaprylu u pacjentów z nadciśnieniem jest związane głównie z hamowaniem układu renina-angiotensyna-aldosteron w osoczu. Renina jest endogennym enzymem syntezowanym przez nerki i uwalnianym do krwi, gdzie przekształca angiotensynogen we względnie nieaktywny decapeptyd angiotensynę I. Angiotensyna I przekształcana jest następnie przez enzym konwertazę angiotensyny (ACE), peptydopeptydazę, w angiotensynę II. Angiotensyna II jest silnym czynnikiem zwężającym naczynia odpowiedzialnym za zwężenie naczyń tętniczych i zwiększone ciśnienie krwi, a także za pobudzanie nadnerczy do wydzielania aldosteronu. Hamowanie aktywności ACE powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II w osoczu, co prowadzi do obniżonej aktywności wazokonstrykcyjnej i do zmniejszonego wydzielania aldosteronu.

Chociaż wpływ na wydzielanie aldosteronu jest niewielki, może jednak wystąpić niewielki wzrost stężenia potasu w surowicy wraz z utratą sodu i płynów. Przerwanie ujemnego sprzężenia zwrotnego dotyczącego wpływu angiotensyny II na wydzielanie reniny prowadzi do wzrostu aktywności reniny w osoczu.

Inną funkcją enzymu konwertującego jest rozkładanie bradykininy, peptydu kininowego silnie rozszerzającego naczynia, do nieaktywnych metabolitów. Dlatego hamowanie ACE daje w rezultacie zwiększoną aktywność ogólną i miejscową układu kalikreina – kinina, co może mieć udział w rozszerzaniu naczyń obwodowych przez aktywowanie układu prostaglandynowego. Taki mechanizm prawdopodobnie uczestniczy w działaniu przeciwnadciśnieniowym inhibitorów ACE i jest odpowiedzialny za niektóre działania niepożądane.

Podawanie imidaprylu chorym na nadciśnienie prowadzi do obniżenia ciśnienia krwi w zbliżonym stopniu w pozycji siedzącej, leżącej na plecach i stojącej, bez odruchowej tachykardii. Najsilniejsze działanie przeciwnadciśnieniowe obserwowano po 6-8 godzinach od podania leku. Uzyskanie optymalnego obniżenia ciśnienia krwi u niektórych chorych może wymagać kilku tygodni leczenia. Przeciwnadciśnieniowe działanie utrzymuje się w czasie długotrwałego leczenia. Nagłe odstawienie imidaprylu nie powoduje nagłego wzrostu ciśnienia krwi.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym imidapryl szybko wchłania się z przewodu pokarmowego i osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 2 godzin. Wchłania się około 70% podanej dawki. Eliminacja jest jednofazowa; okres półtrwania wynosi około 2 godzin. Bogaty w tłuszcz posiłek znacznie zmniejsza wchłanianie imidaprylu.

Imidapryl jest głównie hydrolizowany do aktywnego farmakologicznie metabolitu, imidaprylatu. Imidaprylat osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 7 godzin. Stężenie imidaprylatu w osoczu zmniejsza się dwufazowo, z początkowym okresem półtrwania około 7-9 godzin i końcowym okresem półtrwania ponad 24 godziny. Całkowita biodostępność imidaprylatu wynosi około 42%. Wiązanie z białkami imidaprylu i imidaprylatu jest umiarkowane (odpowiednio 85% i 53%).

Wchłanianie imidaprylu po jednorazowej dawce doustnej przebiegało liniowo od co najmniej 10 mg do 240 mg imidaprylu, w oparciu o dane stężenia w osoczu i wydalania z moczem. Po doustnym podaniu znakowanego izotopem promieniotwórczym związku, około 40% całkowitej radioaktywności wydalone jest z moczem i około 50% z kałem.

Zwiększone stężenia w osoczu i wartości AUC (polea pod krzywą) imidaprylu i imidaprylatu obserwowano u chorych z zaburzeniem czynności nerek. Dwukrotne zwiększenie AUC imidaprylatu występowało u chorych z klirensiem kreatyniny od 30 ml/min do 80 ml/min, a prawie dziesięciokrotne zwiększenie u chorych z klirensiem kreatyniny od 10 ml/min do 29 ml/min.

Doświadczenie ze stosowaniem imidaprylu we wszystkich stopniach niewydolności nerek jest bardzo ograniczone. Brak jest badań z dawką 20 mg przy upośledzeniu czynności nerek.

U chorych z zaburzeniem czynności wątroby AUC imidaprylu i imidaprylatu były nieco większe niż u osób zdrowych, natomiast Tmaks dla obu związków był podobny w obu grupach. Ponadto, okres półtrwania imidaprylatu, ale nie imidaprylu, był znacznie dłuższy u chorych z zaburzeniem czynności wątroby.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Zarówno krótkotrwałe badania toksyczności przeprowadzone na zwierzętach (w tym badania mutagenności) ani przedłużone badania toksyczności (w tym badania rakotwórczości), nie dostarczyły innych istotnych informacji niż uzyskane w czasie stosowania u ludzi po wprowadzeniu imidaprylu do obrotu (badania IV fazy).

W badaniach dotyczących reprodukcji u zwierząt imidapryl nie wykazywał wyraźnej toksyczności dla płodu, chociaż zahamowanie wzrostu przedurodzeniowego i wolniejszy przyrost masy ciała obserwowano u potomstwa szczurów po dawkach

1500 mg/kg mc. Nie zaobserwowano wpływu imidaprylu na płodność u szczurów. Badania teratogenności u szczurów i królików nie wykazały potencjału teratogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych:

Wapnia wodorofosforan bezwodny
Skrobia kukurydziana żelowana
Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa
Glicerolu palmitostearnian
Woda oczyszczona

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie są znane.

6.3. Okres trwałości

3 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze do 30°C, chronić od wilgoci.

Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

6.5. Rodzaj i zawartość pojemnika

Blistry z folii PVC/PVDC/Al w tekturowym pudełku
2 blistry po 14 tabletek

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Jelfa SA
58-500 Jelenia Góra, ul. Wincentego Pola 21

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
10698

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**
30.04.2004 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

2008 -07- 09