

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tanatril 5 mg tablety

Tanatril 10 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 5 mg nebo 10 mg imidapril-hydrochloridu (jako 4,6 mg nebo 9,2 mg imidaprilu).

Pomocná látka se známým účinkem:

monohydrát laktózy 54 mg (tableta 5 mg) a 72 mg (tableta 10 mg)

sodík < 1 mmol v jedné tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Popis přípravku:

Tanatril 5 mg: téměř bílé podlouhlé bikonvexní tablety s půlicí rýhou na obou stranách.

Tanatril 10 mg: téměř bílé podlouhlé bikonvexní tablety s půlicí rýhou na obou stranách.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze.

Léčba chronického srdečního selhání.

4.2 Dávkování a způsob podání

Hypertenze

Dospělí

Léčba se zahajuje dávkou 5 mg jednou denně.

Jestliže není během 3 týdnů dosaženo optimální kontroly krevního tlaku, má být denní dávka zvýšena na 10 mg. Tato dávka byla definována jako nejúčinnější denní dávka.

Přesto u malého počtu pacientů může být nutné zvýšit denní dávku na 20 mg (maximální doporučená denní dávka), nebo raději zvážit kombináční léčbu s diuretiky.

Nebylo stanoveno, zda hypertoničtí pacienti mohou profitovat z kombináční léčby imidaprilu s jiným antihypertenzivem (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Způsob podání

Doporučuje se užívat tablety vždy ve stejnou denní dobu přibližně 15 minut před jídlem. Za těchto podmínek byla prokázána účinnost.

Chronické srdeční selhání

Doporučuje se, aby byla léčba imidaprilem, obvykle v kombinaci s kalium-nešetřícími diuretiky a/nebo digoxinem a/nebo betablokátozem, zahájena pod pečlivým lékařským dohledem v doporučené úvodní dávce 2,5 mg ráno. Tato dávka může být zvýšena přidáním 2,5 mg v nejméně 2-týdenních intervalech až na 10 mg jednou denně, pokud je tato dávka tolerována. Doporučená maximální denní dávka je 10 mg jednou denně.

Úprava dávkování by měla být založena na klinické odpovědi individuálního pacienta.

U závažného srdečního selhání a u dalších pacientů považovaných za vysoce rizikové (pacienti s poruchou funkce ledvin a tendencí k elektrolytové nerovnováze, pacienti souběžně užívající diuretika a/nebo vazodilatancia) by léčba měla být zahájena pod pečlivým lékařským dohledem (viz bod 4.4).

Pacienti s vysokým rizikem symptomatické hypotenze, např. pacienti s deplecí solí s nebo bez hyponatrémie, pacienti s hypovolémií nebo pacienti, kteří užívali intenzivní diuretickou léčbu, by měli být stabilizováni, pokud možno před zahájením léčby imidaprilem. Měl by být pečlivě sledován krevní tlak, renální funkce a sérová hladina draslíku, a to před a během léčby imidaprilem (viz bod 4.4).

Starší pacienti (nad 65 let)

Iničiační dávka je 2,5 mg jednou denně. Dávka by měla být titrována v závislosti na vývoji poklesu krevního tlaku. Doporučená maximální denní dávka je 10 mg jednou denně.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Imidapril a jeho farmakologicky účinný metabolit imidaprilát jsou přednostně vylučovány ledvinami.

U pacientů s podezřením na selhávání ledvin by před zahájením léčby měly být vyhodnoceny renální funkce.

Dříve než bude zahájena léčba, může být stanovena clearance kreatininu podle Cockcroftova a Gaultova vzorce (Nephron 1976; 16: 31-41):

$$Cl_{\text{Crea}} = \frac{(140 - \text{věk /roky/}) \times \text{tělesná hmotnost /kg/}}{72 \times \text{hladina kreatininu v séru (mg/dl)}}$$

(Pro ženy bude výsledná hodnota násobena číslem 0,85. Jestliže jsou místo mg/dl použity jednotky $\mu\text{mol/l}$, číslo 72 bude nahrazeno číslem 0,813.)

Clearance kreatininu 30 - 80 ml/min (viz bod 4.4)

U těchto pacientů je nezbytné snížit dávku, a proto se léčba zahajuje dávkou 2,5 mg.

Clearance kreatininu 10 - 29 ml/min (viz bod 4.4)

Vzhledem k omezeným zkušenostem, které ukázaly, že dochází ke zvýšení AUC imidaprilátu (viz bod 5.2), imidapril se těmto pacientům nepodává.

Clearance kreatininu pod 10 ml/min (renální selhání s nebo bez hemodialýzy)

U těchto pacientů je imidapril kontraindikován (viz bod 4.3).

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater je doporučená zahajovací dávka 2,5 mg jednou denně. Těmto pacientům se imidapril podává se zvýšenou opatrností.

Pacienti se zvýšeným rizikem hypotenze po první dávce

U vysoce rizikových pacientů se může po podání první dávky vyskytnout hypotenze (viz bod 4.4). Pokud je to možné, při zahájení léčby imidaprilem je vhodné provést korekci deficitu solí nebo tekutin a 2-3 dny před podáním ACE inhibitorů je rovněž vhodné přerušit terapii diuretiky. Pokud to není možné, úvodní dávka imidaprilu má být 2,5 mg. U hypertenzních pacientů se současným srdečním selháváním by po zahájení léčby ACE inhibitory měly být sledovány příznaky symptomatické hypotenze.

U těchto pacientů by měla být úvodní dávka 2,5 mg imidaprilu jednou denně podána pod přísným lékařským dohledem. Pacienti s vysokým rizikem těžké hypotenze po první dávce by měli být po podání první dávky a vždy při zvýšení dávky imidaprilu nebo současně podávaných diuretik po dobu 6-8 hodin sledováni lékařem, nejlépe v nemocnici. Úvodní dávka by měla být 2,5 mg. Toto doporučení se také týká pacientů s anginou pectoris a cerebrovaskulárním onemocněním. Tito pacienti jsou při neočekávaně vysokém poklesu krevního tlaku ve zvýšeném riziku vzniku infarktu myokardu nebo cerebrovaskulární příhody.

Pediatrická populace

S podáváním přípravku dětem nejsou zkušenosti (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

Přípravek se nesmí podávat v těchto případech:

- Hypersenzitivita na imidapril nebo jiné ACE inhibitory nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Angioneurotický edém v anamnéze spojený s předchozím podáváním ACE inhibitorů.
- Hereditární / idiopatický angioedém.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.4 a 4.6).
- Renovaskulární hypertenze.
- Selhání ledvin s nebo bez hemodialýzy (clearance kreatininu < 10 ml/min)
- Současné užívání přípravku Tanatril s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1).
- Souběžné užívání se sakubitrilem/valsartanem. ACE inhibitor nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.4 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Těhotenství

Podávání ACE inhibitorů by nemělo být zahájeno během těhotenství. S výjimkou pacientek, pro které je dlouhodobá léčba ACE inhibitory nezbytná, by všechny ostatní pacientky měly být v případě plánovaného těhotenství převedeny na jinou antihypertenzní léčbu s lépe ověřenou bezpečností pro těhotenství a plod. Pokud došlo k otěhotnění, je třeba ihned ukončit podávání ACE inhibitorů a v případě nutnosti další léčby zahájit jinou léčbu (viz bod 4.3, 4.6).

Transplantace ledvin

S podáváním imidaprilu pacientům po nedávné transplantaci ledvin nejsou zkušenosti.

Psoriáza

Imidapril má být, stejně jako jiné ACE inhibitory, podáván s opatrností pacientům s psoriázou.

Hypotenze

Imidapril, stejně jako jiné ACE inhibitory, může způsobit vážný pokles krevního tlaku, a to zejména po první podané dávce. U nekomplikované hypertenze je symptomatická hypotenze vzácná. Je více pravděpodobné, že hypotenze se vyvine u pacientů, kteří mají snížený objem tělních tekutin způsobený diuretickou léčbou, dietním omezením solí, dialýzou, průjmem nebo zvracením.

Hypotenze byla zaznamenána převážně u pacientů s těžkým srdečním selháním s nebo bez renální insuficience. Je více pravděpodobná také u pacientů užívajících vysoké dávky kličkových diuretik, u pacientů s hyponatremií nebo poruchou funkce ledvin. U těchto pacientů se léčba zahajuje dávkou 2,5 mg pod velmi přísným lékařským dohledem, přednostně v nemocnici. Přejít na vyšší dávky musí být pečlivě titrován. Pokud je to možné, měla by být diuretická léčba přechodně přerušena. Stejná opatření se také vztahují na pacienty s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárním onemocněním, při nichž může mít těžká hypotenze za následek infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

Při vzniku hypotenze by měl být pacient položen na znak. Může být požadováno doplnění objemu tekutin intravenózně podáním fyziologického roztoku. Výskyt hypotenze po první dávce nevyklučuje pozdější pečlivou titraci imidaprilu k dosažení účinné kontroly krevního tlaku.

Pacienti s renovaskulární hypertenzí

Údaje o použití imidaprilu u pacientů s renovaskulární hypertenzí nejsou dostupné. Léčba těchto pacientů je proto kontraindikována (viz bod 4.3). V případě podání imidaprilu pacientovi s renovaskulární hypertenzí a již existující bilaterální stenózou renálních arterií nebo se stenózou artérie zásobující solitární ledvinu existuje zvýšené riziko vzniku těžké hypotenze a renálního selhání. Ke zhoršení stavu může navíc přispět i léčba diuretiky. Pokles renálních funkcí, provázený jen malými změnami sérového kreatininu, může vzniknout dokonce i u pacientů s jednostrannou stenózou renální artérie.

Pacienti s renální insuficiencí

U citlivých pacientů je možné očekávat změny renálních funkcí způsobené inhibicí systému renin – angiotenzin – aldosteron. Proto má být imidapril u pacientů s renální insuficiencí používán se stejnou opatrností jako ostatní ACE inhibitory. U pacientů s clearance kreatininu 30-80 ml/min je požadována redukce dávky (viz bod 4.2).

Vzhledem k omezeným zkušenostem nemá být imidapril podáván pacientům s clearance kreatininu nižší než 30 ml/min (viz bod 4.2 a bod 5.2).

Pokud je to nutné, mělo by být během léčby prováděno pečlivé monitorování renálních funkcí.

V souvislosti s ACE inhibitory bylo hlášeno renální selhání, které se vyskytlo převážně u pacientů s těžkým srdečním selháním nebo se základním renálním onemocněním, včetně stenózy renální artérie. Pokud jsou současně podávána diuretika, může se u některých pacientů, kteří doposud neměli zjevné již existující onemocnění ledvin, objevit zvýšení hladiny kreatininu a urey v krvi. V tomto případě může být nutné snížit dávku ACE inhibitorů nebo přerušit podávání diuretik. Během prvních týdnů léčby je doporučeno renální funkce monitorovat.

Hemodialyzovaní pacienti

Použití imidaprilu u hemodialyzovaných pacientů je v současné době, vzhledem k nedostatku zkušeností, kontraindikováno (viz bod 4.3). V případě, že je u pacientů již léčených imidaprilem hemodialýza nutná, měli bychom se vzhledem k riziku anafylaktoidní reakce provázené otokem obličeje, zčervenáním, hypotenzí a dyspnoí vyhnout vysoce-permeabilní polyakrylonitrilové membráně. Příznaky se obvykle objeví během několika minut po zahájení hemodialýzy. Proto je doporučeno použít buď jinou membránu, nebo přípravky patřící do jiné skupiny antihypertenziv.

Pacienti s LDL lipidovou aferézou

Pacienti, kteří užívají ACE inhibitory a jsou zároveň léčeni LDL lipidovou aferézou sulfátem dextranu, mohou prodělat podobnou anafylaktoidní reakci jako pacienti hemodialyzovaní vysoce-permeabilní membránou (viz výše). U těchto pacientů je doporučeno použít antihypertenzivum z jiné skupiny.

Hypersenzitivita na hmyzí toxiny a bodnutí hmyzem

U pacientů, kteří jsou hypersenzitivní na hmyzí toxiny a podstupují desenzibilizační léčbu, je při léčbě ACE inhibitory zvýšené riziko vzniku těžké anafylaktoidní reakce. Před zahájením desenzibilizace by

měla být ukončena léčba imidaprilem. Podobné reakce mohou vzniknout po bodnutí hmyzem i u pacientů bez známé hypersenzitivity na hmyzí toxiny.

Angioneurotický edém

U pacientů léčených imidaprilem se může vyvinout angioneurotický edém obličeje, končetin, rtů, sliznic, jazyka, hlasivky nebo hrtanu. Příznaky obvykle vznikají během prvních týdnů léčby. Ojedinele se však případy těžkého angioneurotického edému mohou vyvinout i po dlouhodobé léčbě imidaprilem. Léčba má být ihned přerušena a nahrazena přípravky z jiné skupiny.

Angioneurotický edém jazyka, hlasivky nebo hrtanu může být fatální. Neodkladná léčba by měla zahrnovat okamžité s.c. podání roztoku adrenalinu (epinefrin) 1:1000 (0,3-0,5 ml) nebo pomalé i.v. podání 1 mg/ml adrenalinu (dodržuj návod k ředění) s kontrolou krevního tlaku a EKG. Pacient by měl být hospitalizován a sledován nejméně 12 až 24 hodin a neměl by být propuštěn, dokud jsou některé ze symptomů přítomné.

Pacienti, u kterých se dříve objevil angioneurotický edém nesouvisející s podáním ACE inhibitorů, mohou mít po podání ACE inhibitorů zvýšené riziko rozvoje angioneurotického edému.

U pacientů černé pleti léčených ACE inhibitory byla hlášena vyšší incidence angioedému ve srovnání s pacienty jiné barvy pleti.

Souběžné užívání ACE inhibitorů a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému. Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce imidapril-hydrochloridu. Léčbu imidapril-hydrochloridem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.5).

Souběžné užívání ACE inhibitorů s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinem může vést ke zvýšenému riziku angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka spolu s poruchou dýchání nebo bez poruchy dýchání) (viz bod 4.5). U pacientů, kteří již užívají ACE inhibitor, je třeba opatrnosti při počátečním podání racekadotrilu, mTOR inhibitorů (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinu.

Kašel

Během léčby imidaprilem může vzniknout suchý a neproduktivní kašel, který po přerušení léčby mizí.

Starší pacienti

Některí, zvláště velmi staří pacienti, mohou být více citliví na imidapril než ti mladší. Pro pacienty starší než 65 let je doporučena iniciační dávka 2,5 mg denně. Na začátku léčby je doporučeno zkontrolovat renální funkce.

Pediatrická populace

Dokud nebude stanovena účinnost a bezpečnost, imidapril se dětem nesmí podávat.

Sérové kalium

ACE inhibitory mohou vyvolat hyperkalemii, protože brání uvolňování aldosteronu. U pacientů s normální funkcí ledvin není účinek obvykle významný. U pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo u pacientů užívajících doplňky stravy obsahující kalium (včetně náhražek soli), kalium šetřící diuretika, trimethoprim nebo kotrimoxazol (trimethoprim / sulfamethoxazol), a zejména antagonisty aldosteronu nebo blokátory receptorů angiotensinu se ale hyperkalemie může objevit. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto kalium šetřící diuretika a blokátory receptorů angiotensinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin (viz bod 4.5).

Chirurgie / Anestézie

Údaje o použití imidaprilu při chirurgickém zákroku nebo během celkové anestézie nejsou dostupné. Nicméně imidapril může, stejně jako jiné ACE inhibitory, u pacientů během velkého chirurgického zákroku nebo během anestézie způsobit hypotenzi nebo dokonce hypotenzní šok. Tato reakce je

vyvolána zvýšením ostatních hypotenzních potenciálů. Pokud není možné přerušit podávání imidaprilu, měla by být věnována zvýšená pozornost udržování stavu hydratace pacientů.

Stenóza aorty / Hypertofická kardiomyopatie

Imidapril by měl být užíván s opatrností u pacientů s obstrukcí výtokové části levé komory.

Neutropenie / Agranulocytóza

Při léčbě imidaprilem byla zřídka pozorována neutropenie. Údaje o jiných ACE inhibitech naznačují, že neutropenie může vzniknout u pacientů s určitým stupněm renálního selhání, zvláště pokud je spojeno s onemocněním vaskulárního kolagenu, např. systémovým lupus erythematoses, sklerodermií a léčbou imunosupresivními látkami. Po přerušení léčby ACE inhibitory je stav reverzibilní.

Proteinurie

Při léčbě imidaprilem byla zřídka pozorována proteinurie. Může vzniknout zvláště u pacientů s již existující poruchou renálních funkcí, ale byla také pozorována při poměrně vysokých dávkách jiných ACE inhibitorů.

Etnické rozdíly

ACE inhibitory jsou méně efektivní ve snižování krevního tlaku u pacientů černé pleti ve srovnání s pacienty bílé pleti.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Monohydrát laktosy

Tento přípravek obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným nedostatkem laktasy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy by tento přípravek neměli užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Diuretika

U pacientů, kteří užívají diuretika, a zvláště pak ta, která snižují objem nebo obsah solí, může na začátku léčby imidaprilem dojít k prudkému poklesu krevního tlaku. Hypotenzní účinek může být snížen přerušением podávání diuretik, zvyšováním příjmu tekutin nebo solí před podáním a zahájením léčby nižšími dávkami imidaprilu. Další zvyšování dávky by mělo být prováděno s opatrností.

Kalium šetřící diuretika, doplňky stravy obsahující kalium nebo náhražky soli obsahující kalium

Hladina draslíku v séru obvykle zůstává v normálu, ale u některých pacientů se může při léčbě ACE inhibitorem objevit hyperkalemie. Kalium šetřící diuretika (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), doplňky stravy obsahující kalium nebo náhražky soli obsahující kalium mohou vést k významnému zvýšení hladiny draslíku v séru. Při podávání imidapril-hydrochloridu společně s dalšími

látkami, které zvyšují sérové kalium, jako je trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim / sulfamethoxazol), je zapotřebí opatrnost, protože o trimethoprimu je známo, že se chová jako kalium šetřící diuretikum jako amilorid. Proto není kombinace imidapril-hydrochloridu s výše zmíněnými přípravky doporučena. Pokud je současné podávání indikováno, je třeba je podávat s opatrností a s pravidelnými kontrolami hladin draslíku v séru.

Lithium

Současné podání imidaprilu a lithia může snižovat vylučování lithia. Hladina lithia by měla být pravidelně monitorována.

Anestetika

Imidapril, stejně jako ostatní ACE inhibitory, může zvýšit hypotenzní účinek určitých anestetik.

Narkotika / Antipsychotika

Může dojít ke vzniku posturální hypotenze.

Ostatní antihypertenziva a vasodilatační látky

Současné používání s těmito léky může zvýšit hypotenzní účinek imidaprilu. Současné používání s nitroglycerinem nebo jinými nitráty či jinými léky s vasodilatačním účinkem může zesílit pokles krevního tlaku.

Alopurinol

Údaje získané z podávání jiných ACE inhibitorů ukazují na zvýšené riziko vzniku leukopenie.

Cytostatika nebo imunosupresivní látky, systémové kortikoidy nebo prokainamid

Současné podání s imidaprilem (podobně jako s jinými ACE inhibitory) může vést ke zvýšenému riziku vzniku leukopenie.

Nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSAID)

Údaje získané z podávání jiných ACE inhibitorů dokládají, že současné podání s nesteroidními protizánětlivými látkami snižuje antihypertenzní účinek ACE inhibitorů, zvyšuje hladinu draslíku v séru a snižuje renální funkce. Je pravděpodobnější, že tyto účinky se projeví u pacientů se sníženými renálními funkcemi.

Rifampicin

Podání rifampicinu snižuje plazmatickou hladinu imidaprilátu, účinného metabolitu imidaprilu. Proto by mohl být antihypertenzní účinek imidaprilu redukován.

Antidiabetika

ACE inhibitory mohou zvyšovat insulinovou senzitivitu. U pacientů současně užívajících imidapril a insulin nebo perorální antidiabetika se může vyskytnout symptomatická hypoglykémie.

Antacida

Mohou snižovat biologickou dostupnost imidaprilu.

Sympatomimetika

Mohou snižovat antihypertenzní účinek ACE inhibitorů. Pacienti by měli být pečlivě monitorováni, aby se potvrdilo, že je dosaženo požadovaného účinku.

Alkohol

Může zvyšovat hypotenzní účinek ACE inhibitorů.

Léky zvyšující riziko angioedému

Souběžné užívání ACE inhibitorů a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému (viz body 4.3 a 4.4).

Souběžné užívání ACE inhibitorů s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinem může vést ke zvýšenému riziku angioedému (viz bod 4.4).

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypozenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Cyklosporin

Při souběžném užívání ACE inhibitorů a cyklosporinu se může objevit hyperkalemie. Doporučuje se kontrolovat hladinu draslíku v séru.

Heparin

Při souběžném užívání ACE inhibitorů a heparinu se může objevit hyperkalemie. Doporučuje se kontrolovat hladinu draslíku v séru.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství:

Podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství není doporučeno (viz bod 4.4). Podávání ACE inhibitorů v druhém a třetím trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz bod 4.3, 4.4).

Epidemiologické údaje o riziku teratogenity po podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nejsou konzistentní, avšak mírně zvýšené riziko nelze vyloučit. Pokud není další léčba ACE inhibitory pro pacientku nezbytná, měly by být všechny ženy, které plánují těhotenství, převedeny na jinou antihypertenzivní léčbu s lépe ověřenou bezpečností pro těhotenství. Je-li zjištěno těhotenství, je nutno ihned ukončit podávání ACE inhibitorů a v případě potřeby je nahradit jinou léčbou.

Jsou-li ACE inhibitory podávány během druhého a třetího trimestru těhotenství, působí fetotoxicitu (snížení renálních funkcí, oligohydramnion, opoždění osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenzi, hyperkalémii). (Viz bod 5.3) Pokud došlo k expozici ACE inhibitorům po druhém trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvukové vyšetření ledvin a lebky. Děti matek, které užívaly v těhotenství ACE inhibitory, musí být sledovány pro možnou hypotenzi.

Kojení:

Podávání přípravku Tanatril 5 mg/Tanatril 10 mg během kojení se nedoporučuje, protože nejsou dostupné žádné údaje. Je vhodnější používat jinou léčbu, která má lépe doložený bezpečnostní profil během kojení, obzvláště u matek kojících novorozence nebo nedonošené děti.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Je třeba vzít v úvahu, že při řízení motorových vozidel a obsluze strojů se může občas vyskytnout únava a závrať.

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit motorová vozidla nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

Výskyt nežádoucích účinků u pacientů s hypertenzí, kteří užívali imidapril, byl 34 %, u placebo 36 %. V imidaprilové skupině se častěji objevoval kašel, závrať, únava/spavost, dyspepsie a zvracení.

Nežádoucí účinky, které byly pozorovány a hlášeny během léčby imidaprilem v předregistrační fázi jsou uvedeny v tabulce s následujícími frekvencemi:

velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů (dle MedDRA)	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Méně časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$	Vzácné $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$
Infekce a infestace		bronchitida, virová infekce, infekce horních cest dýchacích	
Poruchy nervového syst.	bolest hlavy, závratě, únava/ospalost	cerebrovaskulární poruchy, synkopy, parestezie	
Srdeční poruchy		palpitace	
Gastrointestinální poruchy	nauzea	zvracení, bolest v epigastriu, dyspepsie	
Poruchy kůže a podkožní tkáň		vyrážka, pruritus	
Poruchy krve a lymfatického systému			leukopenie, anemie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	kašel	rinitida	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		bolest na hrudi, bolest končetin, edém (kloubů, periferní)	
Vyšetření		hyperkalemie, zvýšení kreatininu, zvýšení urey, zvýšení ALT, zvýšení gama-glutamyltransferázy	zvýšení amylázy v krvi, zvýšení AST, snížení albuminu, zvýšení alkalické fosfatázy, snížení bílkoviny v séru, zhoršení renální funkce

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány ve spojení s imidaprilem nebo jinými ACE inhibitory (viz bod 4.4).

Vyšetření

U několika pacientů bylo hlášeno snížení hemoglobinu, hematokritu, trombocytů i leukocytů, stejně jako zvýšení jaterních enzymů, sérového bilirubinu a kreatinfosfokinázy. Vzestup urey a kreatininu v krvi, reversibilní po přerušení podávání, se může vyskytnout, a to zvláště v případě renální insuficience. Může se objevit zvýšení hladiny draslíku v krvi, protože imidapril snižuje sekreci aldosteronu.

Poruchy krve a lymfatického systému

Ve vzácných případech byla u pacientů užívajících ACE inhibitory hlášena neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie, pancytopenie a anemie. U pacientů s vrozeným deficitem glukózo-6-fosfát-dehydrogenázy (G-6-PDH) byla po podání jiných ACE inhibitorů v ojedinělých případech hlášena hemolytická anémie.

Poruchy nervového systému

Byly hlášeny závratě, únava a vyčerpanost. Vzácně mohou vzniknout deprese, poruchy spánku, parestesie, erektilní dysfunkce, poruchy rovnováhy, stavy zmatenosti, tinitus, poruchy vidění (rozmazané vidění), bolest hlavy a poruchy chuti.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

U značné části pacientů ACE inhibitory vyvolávají kašel. Vzácně se může objevit dušnost, sinusitida, rýma, glositida, bronchitida, bronchospasmus a angioneurotický edém postihující horní cesty dýchací a velmi vzácně alergická alveolitida/eosinofilní pneumonie.

Gastrointestinální poruchy

Při užívání ACE inhibitorů se může objevit průjem, nauzea, zvracení, gastritida, bolest břicha, zácpa, sucho v ústech, cholestatická žloutenka, hepatitida, pankreatitida a ileus.

U pacientů léčených ACE inhibitory byl vzácně hlášen intestinální angioedém s abdominálními příznaky (bolestí), a to jak s nauzeou a zvracením nebo bez těchto příznaků.

Poruchy ledvin a močových cest

Vzácně může vzniknout nebo být zvýrazněno renální selhání. Po podání jiných ACE inhibitorů bylo hlášeno akutní renální selhání. Vzácně byla zaznamenána proteinurie.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Ojedinele byly hlášeny alergické a hypersenzitivní reakce, jako vyrážka (rash), pruritus, exantém a kopřivka. U ACE inhibitorů byly hlášeny případy erythema multiforme, Stevens-Johnsonova syndromu, toxické epidermální nekrolýzy, psoriaziformní dermatitidy a alopecie. Kožní příznaky mohou být doprovázeny horečkou, myalgií, arthralgií, eosinofilií nebo vzestupem antinukleárních protilátek. Imidapril, stejně jako ostatní ACE inhibitory, může být spojován se vznikem angioneurotického edému zahrnujícího obličej a orofaryngeální tkáně.

Srdeční poruchy

Při zahájení léčby nebo při zvyšování dávky může u určitých rizikových skupin pacientů vzniknout těžká hypotenze. Spolu s hypotenzí se mohou objevit příznaky jako závratě, pocit slabosti, poruchy vidění, vzácně krátkodobá ztráta vědomí (synkopa). V individuálních případech byla ve spojení s ACE inhibitory a hypotenzí pozorována tachykardie, palpítace, arytmie, angina pectoris, infarkt myokardu, přechodná ischemická ataka a cerebrální hemorhagie.

Poruchy jater a žlučových cest

U pacientů užívajících ACE inhibitory se rozvinula žloutenka nebo výrazně vzrostly hodnoty jaterních enzymů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Příznaky předávkování jsou těžká hypotenze, šok, stupor, bradykardie, porucha elektrolytové rovnováhy a renální selhání. Po předávkování by měl být pacient pečlivě sledován, přednostně na jednotce intenzivní péče. Pravidelně je třeba sledovat sérové elektrolyty a kreatinin. Léčebný zázrak závisí na povaze a závažnosti příznaků. Opatření k omezení absorpce a urychlení eliminace, jako jsou výplach žaludku, podání adsorbentů a síranu sodného, by mělo být provedeno do 30ti minut po předávkování.

Jestliže vznikne hypotenze, je třeba pacienta uložit do protišokové polohy a rychle zajistit náhradu solí a tekutin. Měla by být zvážena léčba angiotenzinem II. Bradykardie a rozsáhlá vagová reakce by měla být léčena podáním atropinu. Je možné zvážit použití pacemakeru. Imidapril a imidaprilát mohou být z cirkulace odstraněny hemodialýzou. Je třeba se vyhnout použití vysoce-permeabilních polyakrylonitrilových membrán.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém, ACE inhibitory, samotné

ATC kód: C09AA16

Hypotenzní účinek imidaprilu u hypertenze v první řadě vyplývá ze suprese plazmatického systému renin-angiotenzin-aldosteron. Renin je endogenní enzym syntetizovaný ledvinami a po uvolnění do cirkulace konvertuje angiotenzinogen na angiotenzin I, relativně neaktivní dekaeptid. Angiotenzin I je potom angiotenzinkonvertázou (peptidylpeptidázou) konvertován na angiotenzin II. Angiotenzin II je látka se silným vazokonstrikčním účinkem, která je odpovědná za arteriální vazokonstrikci a zvýšení krevního tlaku, stejně jako za stimulaci sekrece aldosteronu v nadledvinách. Inhibice ACE má za následek pokles plasmatické hladiny angiotenzinu II, což vede k poklesu vazopresorické aktivity a k redukci sekrece aldosteronu.

Ačkoliv pozdější pokles je malý, může se objevit malé zvýšení koncentrace draslíku v séru spolu se ztrátami tekutin a sodíku. Přerušeni negativní zpětné vazby angiotenzinu II na sekreci reninu má za následek zvýšení plazmatické aktivity reninu.

Další funkcí konvertujícího enzymu je přeměna silně vazodilatačně působícího peptidu bradykininu na neaktivní metabolity. Proto inhibice ACE vede ke zvýšení aktivity cirkulujícího i lokálně působícího kalikrein-kininového systému, což může vést k periferní vazodilataci způsobené aktivací prostaglandinů. Tento mechanismus je pravděpodobně zodpovědný za hypotenzní účinek ACE inhibitorů i za některé nežádoucí účinky.

Podání imidaprilu pacientům s hypertenzí vede ke stejnému snížení krevního tlaku vsedě, vleže a vstoje v rozsahu, který nevede ke zvýšení tepové frekvence. Vrchol hypotenzního účinku byl pozorován za 6-8 hodin po podání přípravku.

Dosažení optimálních hodnot snížení krevního tlaku může u některých pacientů vyžadovat několikátýdenní terapii. Antihypertenzní účinek je během dlouhodobé terapie udržován. Náhlé přerušeni léčby nebývá spojeno s prudkým zvýšením krevního tlaku.

Nastává zvýšení průtoku krve ledvinami, glomerulární filtrace se obvykle nemění.

ACE inhibitory jsou účinné i u hypertenzních pacientů s nízkou hladinou reninu. Ačkoli antihypertenzní účinky při studiích s různými rasami byly prokázány, odpověď hypertoniků s černou pletí (obvykle hypertenzní populace s nízkou hladinou reninu) na monoterapii ACE inhibitory byla v průměru menší než u pacientů jiné barvy pleti. Tento rozdíl při přidání diuretika mizí.

Imidapril snižuje srdeční práci snížením preloadu a afterloadu.

Studie u pacientů se srdečním selháním prokázaly:

- snížení hmotnosti hypertrofické levé komory srdeční
- zvýšení doby a tolerance zátěže v závislosti na dávce
- zlepšení kvality života.

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů.

Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a na mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání je imidapril rychle absorbován z gastrointestinálního traktu a maximální plazmatické koncentrace dosahuje za 2 hodiny. Plazmatická koncentrace klesá monofázicky s poločasem zhruba 2 hodiny. Absorpce imidaprilu je zhruba 70%. Tučné jídlo výrazně snižuje absorpci imidaprilu.

Imidapril je převážně hydrolyzován na farmakologicky aktivní metabolit imidaprilát. Maximální plazmatické koncentrace imidaprilátu je dosaženo za 7 hodin. Plazmatická koncentrace imidaprilátu klesá bifázicky s iniciálním poločasem zhruba 7-9 hodin a terminálním poločasem více než 24 hodin. Absolutní biologická dostupnost imidaprilátu je přibližně 42 %.

Vazba imidaprilu a imidaprilátu na plazmatické bílkoviny je mírná (85 % resp. 53 %).

Na základě plazmatických koncentrací a koncentrací v moči se zdá, že absorpce imidaprilu po perorálním podání jednotlivé dávky v rozsahu 10 až 240 mg je lineární. Po perorálním podání radioaktivně označené dávky je okolo 40% celkové radioaktivity vyloučeno močí a okolo 50% stolicí.

Při opakovaném podávání bylo rovnovážného stavu imidaprilátu dosaženo přibližně za 5 dní po první dávce imidaprilu. U pacientů s poškozením renálních funkcí byla pozorována zvýšená plazmatická hladina i hodnoty AUC imidaprilu a imidaprilátu. U pacientů s clearance kreatininu 30-80ml/min bylo pozorováno dvojnásobné zvýšení AUC u imidaprilátu a téměř desetinásobné zvýšení u pacientů s clearance kreatininu 10-29 ml/min. U všech stupňů poškození ledvin jsou zkušenosti s podáváním imidaprilu velmi omezené, s dávkou 20 mg pak žádné.

U pacientů s onemocněním jater byla AUC imidaprilu a imidaprilátu mírně zvýšená proti zdravým jedincům, ale t_{max} byla v obou skupinách stejná. Dále u pacientů s onemocněním jater bylo významně zvýšeno $t_{1/2}$ imidaprilátu, ale ne imidaprilu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Z krátkodobých studií (včetně mutagenity) ani z dlouhodobých studií (včetně kancerogenity) nebyla zjištěna žádná nová data, která by poskytla nové údaje, dosud neznámé z podávání imidaprilu lidem.

V reprodukčních studiích prováděných na zvířatech, v nichž byl imidapril podáván v dávce 1500 mg/kg, nebyla fetotoxicita jasně prokázána, přestože u potkaních mláďat byla pozorována prenatální růstová

retardace a redukce tělesné hmotnosti. Fertilita samců i samic potkanů nebyla poškozena. Teratogenní studie u potkanů a králíků neodhalily teratogenní riziko.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydrogenfosforečnan vápenatý, předbobtnalý kukuřičný škrob, monohydrát laktózy, sodná sůl kroskarmelózy a glycerol-distearát.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/PVC//Al blistr, krabička.

Průhledný PVC/PVDC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Do 30. 4. 2023:

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36, Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13, Irsko

Od 1. 5. 2023:

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
Dublin, Irsko

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)

Tanatril 5 mg: 58/086/03-C

Tanatril 10 mg: 58/087/03-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 5.3.2003

Datum posledního prodloužení registrace: 27.4.2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 11. 2022