

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TANATRIL, 5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka zawiera 5 mg imidaprylu chlorowodorku (*Imidaprili hydrochloridum*)

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna

1 tabletka zawiera 54 mg laktozy jednowodnej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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.

Sposób podawania

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 zaburzeniami czynności nerek

Imidapryl i jego farmakologicznie aktywny metabolit imidaprylat wydalone 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 klirens kreatyniny wynoszącym od 30 ml/min do 80 ml/min zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z klirens 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 zaburzeniami czynności wątroby

Zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg na dobę. Imidapryl należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami 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 konwertazy angiotensyny (ACE). Jeżeli nie jest to możliwe, początkowa dawka imidaprylu powinna wynosić 2,5 mg.

U pacjentów z nadciśnieniem i niewydolnością serca leczonych inhibitorem ACE 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 i młodzież

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży. Imidaprylu nie należy podawać dzieciom i młodzieży.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na imidapryl lub inny inhibitor konwertazy angiotensyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- obrzęk naczynioruchowy związany z uprzednim leczeniem inhibitorem ACE;
- dziedziczny lub samoistny obrzęk naczynioruchowy;
- drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6);
- karmienie piersią;
- nadciśnienie tętnicze naczyniowo – nerkowe;
- niewydolność nerek, zarówno leczona hemodializą jak i bez hemodializy (klirens kreatyniny < 10 ml/min);

- jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Tanatril z produktami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1);
- jednoczesne stosowanie z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan. Nie należy rozpoczynać leczenia imidaprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz także punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora AT_1 dla angiotensyny II (AIIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora AT_1 dla angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora AT_1 dla angiotensyny II.

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).

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 zwiększa ryzyko. Znaczne zaburzenie czynności nerek może objawiać się jedynie niewielkimi zmianami stężenia kreatyniny w surowicy, także u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej. U tych

pacjentów leczenie należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem medycznym, stosując małe dawki, ostrożnie je zwiększając i monitorować czynność nerek.

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).

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 punkty 4.2 i 5.2). 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 hemodializoterapii

Stosowanie imidaprylu u pacjentów poddawanych hemodializoterapii jest obecnie przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) 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 rzekomoanafilaktycznych, 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 inhibitora ACE oraz zmianę sposobu leczenia nadciśnienia.

Przeszczepienie nerki

Brak doświadczeń dotyczących podawania imidaprylu pacjentom po przeszczepieniu nerki.

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 anafilaktycznych 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.

Nadwrażliwość/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 podskórnie 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. Dodatkowo należy zapewnić drożność dróg oddechowych. Pacjenta należy hospitalizować do czasu ustąpienia objawów, ale nie krócej niż 12 do 24 godzin. Obrzęk naczynioruchowy języka, głośni, krtani bezpośrednio zagraża życiu.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki imidaprylu. Nie wolno rozpoczynać leczenia imidaprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez) (patrz punkt 4.5). Należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną u pacjentów przyjmujących inhibitor ACE.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Bardzo rzadko, stosowanie inhibitorów ACE było związane z zespołem rozpoczynającym się od żółtaczki cholestatycznej, prowadzącej do piorunującej martwicy wątroby i (czasami) zgonu. Mechanizm tego zespołu nie jest znany. U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, u których wystąpiła żółtaczka lub zwiększyła się aktywność enzymów wątrobowych, należy przerwać stosowanie inhibitora ACE oraz rozpocząć odpowiednie leczenie.

Kaszel

W czasie leczenia imidaprylem może wystąpić suchy kaszel bez odkrztuszania, który ustępuje bez konieczności 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. Leczenie pacjentów w wieku powyżej 65 lat powinno się rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarską a zalecana początkowa dawka dobową imidaprylu powinna wynosić 2,5 mg. Zaleca się przeprowadzanie oceny czynności nerek po rozpoczęciu leczenia.

Dzieci i młodzież

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

Stężenie potasu w surowicy

Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, niekontrolowaną cukrzycą, hipoaldosteronizmem, u pacjentów przyjmujących suplementy potasu (w tym substytuty soli kuchennej), leki moczopędne oszczędzające potas, heparynę, trimetoprym lub kotrimoksazol (będący skojarzeniem trimetoprymu z sulfametoksazolem), a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub antagonistami receptora angiotensyny II może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas i antagonistów receptora angiotensyny II należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE oraz należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek (patrz punkt 4.5).

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 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/agranulocytoza, trombocytopenia oraz niedokrwistość mogą wystąpić u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym imidaprylem. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez dodatkowych czynników ryzyka neutropenia występuje rzadko. Należy niezwykle ostrożnie stosować imidapryl u pacjentów z chorobami tkanki łącznej (kolagenozy naczyń), przyjmujących leki immunosupresyjne, allopurynol lub prokainamid, a także, gdy czynniki te współistnieją, w szczególności, jeśli uprzednio występowały zaburzenia czynności nerek. U niektórych z tych pacjentów rozwijały się ciężkie zakażenia oporne na intensywne leczenie antybiotykami.

Jeżeli imidapryl jest stosowany u tych pacjentów, zaleca się sprawdzenie liczby leukocytów we krwi przed rozpoczęciem leczenia, następnie co 2 tygodnie podczas pierwszych trzech miesięcy stosowania imidaprylu oraz okresowo w dalszym czasie. Pacjenci powinni być poinformowani o konieczności zgłaszania wszelkich objawów infekcji podczas leczenia (np. ból gardła, gorączka). W takich przypadkach należy sprawdzić liczbę leukocytów we krwi.

Jeśli stwierdzono neutropenię (liczba neutrofilów mniejsza niż $1000/\text{mm}^3$) lub istnieje podejrzenie neutropenii należy przerwać leczenie imidaprylem i innymi, stosowanymi jednocześnie produktami leczniczymi.

U większości pacjentów liczba neutrofilów powraca szybko do prawidłowych wartości po przerwaniu leczenia imidaprylem.

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.

Pacjenci z cukrzycą

U pacjentów z cukrzycą, leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, należy ściśle monitorować stężenie glukozy we krwi podczas pierwszego miesiąca stosowania inhibitora ACE.

Łuszczyca

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

Różnice etniczne

Inhibitory ACE zdecydowanie mniej skutecznie zmniejszają ciśnienie krwi u osób rasy czarnej, niż u osób innych ras, prawdopodobnie z powodu większej częstości występowania stanów małego stężenia reniny w populacji osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Interakcje

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Tanatril z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, solami potasu i litem (patrz punkt 4.5).

Ciąża i karmienie piersią

Imidapryl jest przeciwwskazany w drugim i trzecim trymestrze ciąży oraz nie powinien być stosowany w pierwszym trymestrze ciąży. U pacjentek planujących zajście w ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe, dla których ustalony jest profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba, że dalsze leczenie imidaprylem uważane jest za niezbędne.

W przypadku rozpoznania ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie imidaprylu oraz, jeśli to właściwe, rozpocząć leczenie innymi lekami (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Stosowanie imidaprylu w czasie karmienia piersią jest przeciwwskazane.

Laktoza

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletce, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki zwiększające ryzyko obrzęku naczynioruchowego

Inhibitory NEP: Ponieważ jednoczesne hamowanie neprylizyny (NEP) i ACE może zwiększać ryzyko obrzęku naczynioruchowego, podawanie sakubitrylu/walsartanu nie należy rozpoczynać przed upływem 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki imidaprylu. Leczenie imidaprylem nie może być rozpoczęte przed upływem 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu/walsartanu.

Jednoczesne stosowanie innych inhibitorów NEP (np. racekadotrylu) i imidaprylu może również zwiększać ryzyko obrzęku naczynioruchowego. Przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami NEP u pacjentów przyjmujących imidapryl konieczna jest dokładna ocena stosunku korzyści do ryzyka (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Inhibitory mTOR i wildagliptyna: Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z inhibitorami mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) i wildagliptyną może prowadzić do zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez). Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania stosowania inhibitorów mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) i wildagliptyny u pacjentów przyjmujących imidapryl (patrz punkt 4.4).

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli kuchennej zawierające potas:

Mimo że stężenie potasu w surowicy zazwyczaj utrzymuje się w zakresie wartości prawidłowych, u niektórych pacjentów leczonych imidaprylem może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amilorid), suplementy potasu lub substytuty soli kuchennej zawierające potas mogą prowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy również zachować ostrożność podając imidapryl jednocześnie z innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy, takimi jak trimetoprym i kotrimoksazol (trimetoprym z sulfametoksazolem), ponieważ wiadomo, że trimetoprym działa jak lek moczopędny oszczędzający potas, taki jak amilorid. Dlatego nie zaleca się leczenia skojarzonego imidaprylem i wymienionymi wyżej lekami. Jeśli jednoczesne stosowanie tych leków jest wskazane, należy je podawać z zachowaniem ostrożności i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

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

Cyklosporyna

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i cyklosporyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Heparyna

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i heparyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA):

Dane z badań klinicznych wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora AT₁ dla angiotensyny II lub aliskirenu może nie przynosić dodatkowych korzyści a jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii. Dlatego nie zaleca się stosowania podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron poprzez skojarzone stosowanie imidaprylu, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu i, jeśli uzna się to za absolutnie konieczne, powinno nastąpić tylko pod nadzorem specjalisty (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1). U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie imidaprylu i antagonistów receptora AT₁ dla angiotensyny II.

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). 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 zwiększając jego stężenie w surowicy do toksycznych poziomów. 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.

Opioidowe leki przeciwbólowe:

Może wystąpić niedociśnienie ortostatyczne.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe i leki rozszerzające naczynia krwionośne:

Nasilają działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów ACE. Jednoczesne stosowanie z nitrogliceryną i innymi azotanami lub innymi lekami rozszerzającymi naczynia może dodatkowo obniżyć ciśnienie krwi.

Allopurynol:

Dane dotyczące innych inhibitorów ACE wskazują na zwiększone ryzyko leukopenii.

Cytostatyki, leki immunosupresyjne, glikokortykosteroidy 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. Jednoczesne leczenie z NLPZ należy prowadzić ostrożnie a stan pacjentów trzeba okresowo monitorować.

Sole złota:

Rzadko u pacjentów poddanych terapii solami złota (sodu aurotiojabłczan), stosowanymi w iniekcji, oraz jednocześnie leczonych inhibitorem ACE, w tym peryndoprylem, zgłaszano reakcje jak po podaniu azotanów (objawy to: zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie).

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki:

Mogą nasilać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów ACE i powodować ryzyko wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego (działanie addytywne).

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 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE nie jest zalecane podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka wpływu teratogennego po zastosowaniu inhibitorów ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednak nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. U pacjentek planujących zajście w ciążę należy zmienić terapię na alternatywne metody leczenia przeciwnadciśnieniowego, dla których ustalony jest profil bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży, chyba, że dalsze leczenie inhibitorem konwertazy angiotensyny uważane jest za niezbędne. W przypadku rozpoznania ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie inhibitora ACE, oraz, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie.

Ekspozycja na leczenie inhibitorem ACE podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży powoduje u człowieka wystąpienie toksyczności dla płodu (zmniejszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz toksyczności u noworodków (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz też punkt 5.3).

W przypadku wystąpienia ekspozycji na inhibitor ACE od drugiego trymestru ciąży, zalecana jest ultradźwiękowa kontrola czynności nerek oraz czaszki. Niemowlęta, których matki stosowały inhibitor ACE należy ściśle obserwować w celu sprawdzenia czy nie wystąpiło niedociśnienie (patrz też punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Stosowanie imidaprylu w czasie karmienia piersią jest przeciwwskazane. Należy zastosować alternatywne metody leczenia przeciwnadciśnieniowego, dla których ustalony jest lepszy profil bezpieczeństwa w okresie karmienia piersią, szczególnie w przypadku karmienia piersią noworodków lub wcześniaków.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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).

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.

Działania niepożądane obserwowane i zgłaszane podczas stosowania imidaprylu w trakcie badań przed dopuszczeniem produktu leczniczego do obrotu oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu przedstawiono poniżej, zgodnie z następującą częstością występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko	Leukopenia, niedokrwistość
	Nieznana	Małopłytkowość, agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje uczuleniowe, reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia psychiczne	Często	Uczucie nadmiernego zmęczenia
	Rzadko	Bezsenność, depresja
	Nieznana	Senność
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego
	Rzadko	Zaburzenia odczuwania smaku, zaburzenia równowagi, dezorientacja
Zaburzenia oka	Nieznana	Zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Rzadko	Szumy uszne
	Nieznana	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia serca	Rzadko	Kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Niedociśnienie tętnicze
	Nieznana	Częstoskurcz lub inne rodzaje niemierności serca, uczucie kołatania serca, dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego, przemijający napad niedokrwienności (ang. <i>transient ischemic attack</i> , TIA), krwotok do mózgu

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Kaszel
	Rzadko	Duszność, zapalenie zatok, nieżyt nosa, zapalenie języka, zapalenie oskrzeli, skurcz oskrzeli i obrzęk naczynioruchowy górnych dróg oddechowych
	Nieznana	Dyskomfort w jamie ustnej i gardle
Zaburzenia żołądka i jelit	Rzadko	Nudności, wymioty, biegunka, nieżyt żołądka, ból brzucha, zaparcie, uczucie suchości w jamie ustnej, niedrożność jelit, zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	Żółtaczka cholestatyczna, zapalenie wątroby
	Nieznana	Żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbędnie często	Wysypka, świąd
	Nieznana	Obrzęk naczynioruchowy, toksyczne martwiczne oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, pokrzywka, łysienie, złuszczone zapalenie skóry, nadwrażliwość na światło, wysypka łuszczykopodobna, wyprysk, pokrzywka
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko	Zaburzenia czynności nerek, białkomocz
	Nieznana	Ostra niewydolność nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nieznana	Impotencja
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rzadko	Obrzęk, zmęczenie
Badania diagnostyczne	Nieznana	Zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy krwi, zwiększenie stężenia potasu, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, stężenia bilirubiny i aktywności fosfokinazy kreatyniny w surowicy (CPK), aktywności fosfatazy alkalicznej oraz aktywności dehydrogenazy mleczanowej

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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 adsorpcyjnych 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 deka-peptyd 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 wydzielania 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.

Po podaniu doustnym chlorowodorek imidaprylu jest przekształcany do aktywnego metabolitu, postaci kwasu dikarboksylowego (imidaprylatu). Imidaprylat wykazuje działanie hipotensyjne poprzez hamowanie syntezy angiotensyny II w wyniku hamowania aktywności ACE we krwi i tkankach.

1. Działanie hamujące enzym konwertujący angiotensynę

- 1) Imidaprylat, aktywny metabolit chlorowodoru imidaprylu, hamuje aktywność ACE wytworzonego z kory nerkowej świni i surowicy ludzkiej *in vitro* w sposób konkurencyjny i zależny od dawki.

- 2) Gdy chlorowodorek imidaprylu i imidaprylat podaje się szczurom doustnie, reakcja wazopresyjna wywołana przez angiotensynę I jest hamowana w zależności od dawki.

2. Działanie hipotensyjne

- 1) Działanie hipotensyjne obserwowano w zależności od dawki po podaniu doustnym chlorowodoru imidaprylu szczurom z samoistnym nadciśnieniem (SHR) i szczurami z obustronnym nadciśnieniem nerkowym. Tymczasem działanie hipotensyjne u szczurów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym było niezwykle niewielkie i nie zaobserwowano wystarczającego obniżenia ciśnienia tętniczego u szczurów z nadciśnieniem DOCA/nadciśnieniem soli.
- 2) Po 2-tygodniowym wielokrotnym podawaniu doustnym chlorowodoru imidaprylu SHR obserwowano utrzymujące się działanie hipotensyjne bez wpływu na częstość akcji serca.
- 3) Gdy dawka dobową tego produktu była podawana raz na dobę pacjentom z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, działanie hipotensyjne pozostawało stabilne przez 24 godziny i nie było różnic w dobowej zmienności i zakresie ciśnienia krwi. Obniżenie ciśnienia krwi obserwuje się 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.

3. Poprawa wpływu na nefropatię cukrzycową

Chlorowodorek imidaprylu wykazuje hamujący wpływ na nerkową aktywność ACE i podwyższenie poziomu wydalania albuminy z moczem oraz spadek skurczowego ciśnienia krwi u myszy z cukrzycą indukowaną streptozotocyną (STZ) po wielokrotnym podawaniu doustnym przez 28 kolejnych dni.

4. Inne działania

- 1) Po podaniu chlorowodoru imidaprylu lub imidaprylatu psom dodwunastniczo lub dożylnie zaobserwowano znaczny wzrost przepływu krwi przez nerki i przesączania kłębuszkowego.
- 2) Gdy chlorowodorek imidaprylu podawano SHR doustnie pod wpływem rozwoju czynnika ciśnieniowego przez 9 do 10 kolejnych tygodni, zaobserwowano zahamowanie rozwoju czynnika ciśnieniowego i działanie hamujące na nadciśnieniowy przerost mięśnia sercowego.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednocześnie zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych.

Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią.

Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów

z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

1. Stężenia w osoczu

(1) Po jednorazowym podaniu

Po podaniu doustnym imidaprylu szybko wchłania się z przewodu pokarmowego w około 70% podanej dawki. 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. Bogaty w tłuszcz posiłek znacznie zmniejsza wchłanianie imidaprylu. Stężenie imidaprylu w osoczu po jednorazowym podaniu doustnym 10 mg chlorowodoru imidaprylu zdrowym dorosłym osiągnęło maksimum około 2 godziny po podaniu, a następnie zmniejszyło się z okresem półtrwania wynoszącym około 2 godziny. Stężenie aktywnego metabolitu imidaprylatu w osoczu osiągało maksimum (około 15 ng/ml) 6 do 8 godzin po podaniu. 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%.

(2) Po wielokrotnym podaniu

1) Zdrowi dorośli

Stężenie imidaprylatu w osoczu po wielokrotnym podaniu doustnym 10 mg tego produktu zdrowym dorosłym raz na dobę przez 7 dni osiągało stan stacjonarny 3 do 5 dni po podaniu.

Parametry farmakokinetyczne po wielokrotnym podaniu doustnym 10 mg tego produktu zdrowym dorosłym raz na dobę przez 7 dni osiągały stan stacjonarny 3 do 5 dni po podaniu.

Parametry farmakokinetyczne po wielokrotnym podaniu doustnym 10 mg tego produktu zdrowym dorosłym raz na dobę przez 7 dni

Parametry farmakokinetyczne	Imidapryl		Imidaprylat	
	Początkowo	Po wielokrotnym podaniu	Początkowo	Po wielokrotnym podaniu
C_{max} (ng/ml)	28.9	27.1	7.8	20.3
T_{max} (h)	2.0	2.3	9.3	7.0
$T_{1/2}$ (h)	1.7	1.6	14.8	7.6
AUC_{0-24h} (ng×h/ml)	113.3	113.6	107.8	246.6

2) Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Zwiększone wartości AUC (pole 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 zaburzeniach czynności nerek.

Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}) i okres półtrwania były dłuższe (odpowiednio około 11 godzin i 18 godzin) u pacjentów z nadciśnieniem i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy: 3.3, 2.9, 1.9 mg/dl), którzy otrzymywali wielokrotne podanie doustne 5 mg tego produktu raz na dobę niż pacjenci z nadciśnieniem bez zaburzeń czynności nerek, którzy otrzymali 10 mg tego produktu. Maksymalne stężenie imidaprylatu w osoczu (C_{max}) po podaniu 10 mg imidaprylu u pacjentów z niewydolnością nerek (około 18 ng/ml) było wyższe niż u pacjentów bez niewydolności nerek (około 11 ng/ml).

3) Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Wiązanie z białkami imidaprylu i imidaprylatu jest umiarkowane (odpowiednio 85% i 53%).

2. Metabolizm, wydalanie

Imidapryl jest głównie hydrolizowany do aktywnego farmakologicznie metabolitu, imidaprylatu. Wykryto i zidentyfikowano cztery metabolity chlorowodoru imidaprylu oraz niezmieniony lek. Wśród tych metabolitów aktywnym metabolitem chlorowodoru imidaprylu jest wyłącznie postać kwasu dikarboksylowego (imidaprylat).

Po doustnym podaniu znakowanego izotopem promieniotwórczym związku, około 40% całkowitej radioaktywności wydalone jest z moczem i około 50% z kałem.

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 distearynian (typ I)

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie są znane.

6.3. Okres ważności

3 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku
2 blistry po 14 tabletek

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10698

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 kwiecień 2004 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 październik 2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO