

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TANATRİL 20 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

İmidapril hidroklorür 20.0 mg

Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat	90.0 mg
Prejelatinize mısır nişastası	14.0 mg
Kroskarmelloz sodyum	8.5 mg
Gliserol distearat	7.5 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyazımsı, oblong, bikonveks, düz kenarlı tabletler, her iki yüzü çentikli.
Her bir tablet iki eşit parçaya bölünebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Esansiyel hipertansiyon tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler

Tedaviye günde bir kez 5mg ile başlanmalıdır.

Eğer en az üç haftalık tedavi sonrası kan basıncı en uygun şekilde kontrol edilemezse, günlük doz en etkili günlük doz olarak belirlenmiş 10mg'a çıkartılmalıdır.

Fakat, az sayıdaki hastalarda günlük dozu 20mg'a yükseltmek gerekli olabilir (tavsiye edilen maksimum doz) veya tercihen bir diüretik ilaç ile birlikte kombine tedavi düşünülebilir.

Hipertansif hastalarda imidaprilin diğer antihipertansif tedavisiyle kombinasyonundan yarar sağlayıp sağlamayacağı değerlendirilmemiştir.

Etkisinin görülebilmesi açısından tabletlerin günün aynı saatinde ve yemeklerden 15 dakika önce alınması tavsiye edilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

İmidapril ve farmakolojik olarak aktif metaboliti imidaprilat, büyük ölçüde böbrekler yoluyla atılır.

Böbrek yetmezliğinden şüphelenilen hastalarda imidapril ile tedaviye başlamadan önce böbrek fonksiyonları değerlendirilmelidir.

Tedaviye başlanmadan önce kreatinin klerensi, COCKROFT & GAULT (Nephron 1976; 16: 31-41) formülü kullanılarak saptanabilir.

$$C_{krea} = \frac{(140 - \text{yaş [yıl]}) \times \text{vücut ağırlığı [kg]}}{72 \times \text{serum kreatinin [mg/dl]}}$$

(Kadınlar için bulunan değer 0.85'le çarpılır; birim mg/dL yerine mmol/L kullanılır ise 72, 0.813'le değiştirilir).

Kreatinin klerensi 30 ml/dk. ve 80 ml/dk. arasındaysa (bakınız bölüm 4.4):

Bu tip hastalar için azaltılmış doz gerekmektedir ve bu nedenle tedaviye 2.5 mg ile başlanması tavsiye edilir.

Kreatinin klerensi 10 ml/dk. ve 29 ml/dk. arasındaysa (bakınız bölüm 4.4):

İmidaprilat'ın EAA (eğri altında kalan alan)'da artışın görüldüğü veriler sınırlı olduğu için (bakınız bölüm 5.2), bu hastalara imidapril uygulanmamalıdır.

Kreatinin klerensi 10 ml/dk. altında ise (hemodiyalizli veya hemodiyalizsiz böbrek yetmezliği):

İlaç bu hastalarda kontrendikedir (bakınız bölüm 4.3).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda önerilen başlangıç dozu günde bir kez 2.5 mg'dır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda imidapril dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

İlk doz hipotansiyon riski yüksek olan hastalar:

Yüksek riskli hastalarda ilk doz hipotansiyon oluşabilir (bakınız bölüm 4.4). Tedaviye başlamak, eğer mümkünse, tuz ve/veya vücut sıvıları eksikliğinin düzeltilmesini gerektirir, ACE inhibisyonu başlamadan iki üç gün önce mevcut diüretik tedavisi kesilmelidir. Bu mümkün değilse, başlangıç dozu 2.5 mg imidapril olmalıdır. Kalp yetmezliğiyle birlikte görülen hipertansif hastalarda, ACE inhibitörleriyle tedaviye başlanmasının ardından semptomatik hipotansiyon gözlemlenmiştir.

Bu tür hastalarda yakın klinik gözlem altında başlangıç dozu günde bir kez 2.5mg imidapril olmalıdır. Şiddetli akut ilk doz hipotansiyon riski bulunan hastalar, imidaprilin ilk dozu

uygulandıktan ve imidaprilin ya da beraberinde kullanılan diüretiklerin her doz artışından sonra 6-8 saate kadar tercihen hastanede tıbbi olarak gözlem altında tutulmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

İmidaprilin pediyatrik kullanımı denenmemiştir (bakınız bölüm 4.4). Güvenliliği ve etkinliği tam olarak aydınlatılmadıkça imidapril çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon (65 yaş ve üzeri):

Bazı yaşlılar ve özellikle çok yaşlı hastalar imidaprile gençlere göre daha çabuk cevap verirler. 65 ve 65'den daha yaşlı hastalar için imidaprilin günlük başlangıç dozu 2.5mg'dir. Kan basıncı yanıtına göre doz ayarlanmalıdır. Önerilen maksimum doz günde bir kez 10 mg'dır.

Tedavinin başlangıcında böbrek fonksiyon değerlendirmesi tavsiye edilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Gebelikte kontrendikedir.
- İmidapril veya diğer ACE inhibitörlerine veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı hassasiyet,
- Daha önceki ACE inhibitör tedavisinden kaynaklanan anjiyönötik ödem hikayesi,
- Kalıtsal/idiyopatik anjiyoödem,
- hemodiyalizli veya hemodiyalizsiz böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 10 ml/dk.).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hipotansiyon

Diğer ACE inhibitörlerinde olduğu gibi imidapril, özellikle ilk dozdan sonra kan basıncında yoğun düşüşe neden olabilir. Basit hipertansif hastalarda, semptomatik hipotansiyon seyrek olarak görülmektedir. Semptomatik hipotansiyon muhtemelen diüretik tedavisi, kısıtlı tuz diyeti, diyaliz, diyare veya kusma kaynaklı hacim azalması yaşayan hastalarda oluşur.

Semptomatik hipotansiyon, böbrek yetersizliği olan ya da olmayan ciddi kalp yetmezliği bulunan hastalarda bildirilmiştir. Daha çok yüksek doz kıvrım diüretik, hiponatremi veya fonksiyonel böbrek yetmezliğinde görülür. Bu hastalarda tedaviye, tercihen hastanede yakın tıbbi gözetim altında, imidapril dozu 2.5 mg ile ve dikkatli doz ayarı yapılarak başlanmalıdır. Eğer mümkünse geçici olarak diüretik tedavisine ara verilmelidir. Bu önlemler aşırı hipotansiyon sonucu miyokardiyal infarktüs veya serebrovasküler hastalık geçiren iskemik kalp ya da serebrovasküler hastalığı olan hastalara da uygulanmalıdır.

Eğer hipotansiyon gelişirse, hasta sırtüstü pozisyona alınmalıdır. İntravenöz normal salin ile hacim replasyonu gerek duyulabilir. Etkin bir ayarlama sonrası ilk dozdan sonra görülen hipotansiyon, daha sonra imidapril ile dikkatli doz ayarlanmasını engellemez.

Aortik ve mitral valf stenozu / Hipertropik kardiomiopati

Diğer ACE inhibitörlerinde olduğu gibi, sol ventrikül akışının gerçekleştiği yolda tıkanma olan hastalarda imidapril dikkatli kullanılmalıdır.

Nötropeni/Agranülositoz

İmidapril dahil ACE inhibitörleri alan hastalarda nötropeni/agranülositoz, trombositopeni ve anemi seyrek olarak görülmüştür. Normal böbrek fonksiyonu olan ve diğer komplike faktörleri olmayan hastalarda nötropeni seyrek olarak oluşmaktadır. Kollojen vasküler hastalığı olan, immünoşüpresanlarla tedavi gören, allopurinol ya da prokainamid tedavisi gören veya bu karışık faktörlerin kombinasyonu ile tedavi olan, özellikle daha önceden böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda imidapril çok dikkatli kullanılmalıdır. Bu hastalardan bazıları, bazı durumlarda yoğun antibiyotik tedavisine cevap vermeyen ciddi enfeksiyon geçirebilirler.

Eğer imidapril bu hastalarda kullanılacaksa, tedaviden önce, imidapril tedavisinin ilk üç ay süresince her iki haftada bir ve tedavi boyunca periyodik olarak beyaz kan hücreleri sayımı ve türevsel sayım tavsiye edilir. Tedavi boyunca türevsel beyaz hücre sayımının yapıldığı zamanlarda tüm hastalara, herhangi bir enfeksiyon belirtisinin (örn.: boğaz şişkinliği, ateş) rapor edilmesi gerektiği belirtilir.

Eğer nötropeniden şüpheleniliyorsa veya saptanmışsa (nötrofiller $1000/\text{mm}^3$ den az ise) imidapril ve buna bağlı diğer ilaçlar bırakılmalıdır.

Hastaların çoğunda imidaprille tedavi kesilmesinden sonra nötrofil sayısı normale dönmüştür.

Böbrek yetmezliği olan hastalar

Böbrek fonksiyon değişikliklerinin doza maruz kalmış bireylerde renin-anjiyotensin-aldosteron sistemlerinin inhibisyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu nedenle böbrek yetmezliği olan hastalarda diğer ACE inhibitörleri gibi imidapril kullanılırken dikkat edilmelidir. Kreatinin klerensi 30 ml/dk. ve 80 ml/dk. arasında olan hastalarda düşük doz gerekmektedir (bakınız bölüm 4.2).

Kreatinin klerensi 30 ml/dk'dan daha az olan hastalarda sınırlı deneyime sahip olduğu için imidapril uygulanmamalıdır (bakınız bölüm 4.2).

Gerekli görüldüğünde böbrek fonksiyonu, tedavi boyunca yakın gözetim altına alınmalıdır.

ACE inhibitör kaynaklı böbrek yetmezliği, çoğunlukla ciddi kardiyak yetmezlik veya böbrek arter stenozu gibi böbrek hastalıkları nedeniyle görülmektedir. Daha önce hiç böbrek hastalığı geçirmemiş bazı hastalarda diüretiklerle birlikte kullanımda kanda üre seviyesinde ve kreatinin konsantrasyonunda artış gözlemlenmiştir. ACE inhibitörlerinde doz azaltımı veya diüretikle tedavinin kesilmesi gerekebilir. Tedavinin ilk haftasında böbrek fonksiyonunun gözlemlenmesi tavsiye edilmektedir.

Renovasküler hipertansiyonu olan hastalar

Bilateral böbrek arter stenozlu veya tek böbrekli arter stenozlu hastalarda ACE inhibitörleriyle tedavide yüksek hipotansiyon ve böbrek yetmezliği riski vardır. Serum kreatininindeki hafif değişiklikler sonucu böbrek fonksiyon bozuklukları oluşabilir.

Bu hastalarda tedaviye düşük dozlar, dikkatli doz ayarı ve böbrek fonksiyon takibiyle yakın tıbbi gözetim altında başlanmalıdır.

Hemodiyaliz gören hastalar

Yüksek akılı membranlarla (örn.: AN69®) diyalize uğrayan hastalarda ACE inhibitörleriyle tedavide anafilaktik reaksiyonlar rapor edilmiştir. Bu tip hastalarda farklı tip diyaliz membranı kullanılması veya farklı bir antihipertansif ajan kullanılması göz önünde bulundurulmalıdır.

Böbrek nakli

Yakın zamanda böbrek nakli geçirmiş hastalarda uygulamayla ilgili bilgi yoktur.

Anjiyonörotik ödem

İmidapril dahil anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda yüzün, ekstremitelerin, dudakların, dilin, gırtlak ve/veya larinksin anjiyonörotik ödemi görülmüştür. Bu olay tedavi boyunca herhangi bir zamanda oluşabilir. Bu gibi durumlarda hastayı kaybetmeden önce imidapril kullanımı kesilmeli ve hasta semptomlar tamamen geçtiğinden emin olununcaya kadar gözlem altında tutulmalıdır. Şişkinlik gözde ve dudaklarda oluşmuşsa bu durum tedavi gerektirmeksizin geçer, buna rağmen semptomların azalması için antihistaminiklerin kullanılması uygun olur.

Anjiyoödem kaynaklı larinks ödem öldürücü olabilir. Dil, gırtlak veya larinksde oluşan durumlarda hava yolu tıkanabilir, uygun tedavi olarak 1:1000 (0.3 ml - 0.5 ml) subkutan epinefrin çözeltisi uygulanmalı ve /veya havayolunu açmak için önlemler alınmalıdır.

ACE inhibitörleri alan siyah hastalarda, siyah olmayan hastalara göre daha yüksek oranda anjiyoödem olduğu rapor edilmiştir. ACE inhibitörleriyle tedaviyle bağlantılı olmayan anjiyoödem hikayesi olan hastalarda ACE inhibitörleri alırken anjiyoödem oluşma riski daha yüksektir (bakınız bölüm 4.3). ACE inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda bağırsaklarda anjiyoödem oluşması seyrek olarak bildirilmiştir.

LDL lipid gören hastalar

Dekstran sülfatla LDL lipid aferezine uğrayan hastalarda ACE inhibitörleriyle tedavide yüksek akılı membranlarla hemodiyalize uğrayan hastalarda olduğu gibi anafilaktik reaksiyonlar oluşabilir. Bu hastalarda diğer bir sınıf antihipertansif ajanın kullanılması tavsiye edilir.

Hassiyeti azaltma sırasında anafilaktoid reaksiyonlar

Başka bir ACE inhibitörüyle tedavi sırasında himenoptera yılan zehiriyle hassasiyet azaltma tedavisi gören hastalarda uzun süreli ve hayatı tehdit eden anafilaktik reaksiyonlar seyrek olarak bildirilmiştir. Aynı hastalarda bu reaksiyonlar ACE inhibitörlerinin geçici olarak kullanılmamasıyla önlenmiştir, ancak dikkatsizlik sonucu kullanılmaya devam edilmesiyle yeniden oluşmuştur. Bu nedenle hassasiyeti azaltma tedavisi gören hastalarda ACE inhibitörleriyle tedavide dikkatli olunmalıdır.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar

ACE inhibitörleriyle kolestatik sarılık veya hepatitle başlayan ve ani hepatik nekroza dönüşen ve (bazen de) ölümle sonuçlanan sendromlar nadir olarak görülmüştür. Bu sendromun mekanizması anlaşılamamıştır. ACE inhibitörleri alan ve sarılık görülen veya hepatik enzim

seviyesi artan hastalar ACE inhibitörlerinin kullanımını bırakmalı ve sonrasında uygun bir tıbbi tedavi görmelidir.

Öksürük

İmidaprille tedavide kuru ve üretken olmayan öksürük oluşabilir, imidapril alımının kesilmesiyle kaybolur.

Ameliyat/Anestezi

Ameliyat veya anestezi durumunda imidapril kullanılmasıyla ilgili veri bulunmamaktadır. Fakat imidapril diğer ACE inhibitörleri gibi ameliyat veya anestezi durumlarında hipotansif potansiyeli artırarak hastalarda hipotansiyon ve hatta hipotansif şok oluşturur. Eğer imidapril vermemek mümkün değilse anestezi hacminin ayarlanması dikkatli yapılmalıdır.

Hiperkalemi

İmidaprili de içeren ACE inhibitörleriyle tedavi edilen bazı hastaların serum potasyum değerlendirmeleri yapılmıştır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda, kontrol edilmeyen şeker hastalığında (diabetes mellitus), potasyum tutucu diüretikler, potasyum destekleri veya potasyum tuzu kullanan hastalarda veya serum potasyumunu arttıran ilaçları (ör:heparin) alan hastalarda hiperkalemi gelişme riski vardır. Eğer imidapril ve yukarıda bahsedilen ajanlardan herhangi birinin kullanımı gerekli görülürse serum potasyumunun düzenli olarak izlenmesi tavsiye edilir.

Proteinüri

İmidaprille proteinüri nadir görülür. Özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda oluşur, fakat ayrıca diğer ACE inhibitörlerinin nispeten yüksek dozlarında da görülür.

Diabetik hastalar

ACE inhibitörleriyle tedavinin ilk ayında önceden oral antidiyabetik ilaçlar veya insülin tedavisi gören diabetik hastaların glisemi seviyesi yakından izlenmelidir.

İrk

ACE inhibitörleri kan basıncını düşürmede siyah insanlarda siyah olmayan insanlara göre daha az etkilidir, bunun muhtemel nedeni siyah hipertansif popülasyondaki düşük renin durumunun daha yaygın olmasıdır.

TANATRİL, 0.25 mmol (85.57 mg) laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün her tablette 8.50 mg kroscarmelloz sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

TANATRİL, her tablette 7.5 mg gliserol distearat içerir. Bu durum, baş ağrısı, mide bulantısı ve ishale sebebiyet verebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Sadece potasyum tutucu diüretikler veya bunların kombinasyonu veya potasyum ilaveleri:

İmidapril, diğer ACE inhibitörleri gibi diüretik etkili potasyum kaybını azaltır. Potasyum tutucu diüretikler örn.: spironolakton, triamteren veya amilorid, potasyum ilaveleri veya potasyum tuzları özellikle böbrek bozuklukla birlikte (artı hiperkalemik etki) serum potasyumunu anlamlı ölçüde artırırlar (potansiyel olarak öldürücü). ACE inhibitörleri hipokalemi dışında hiperkalemik maddelerle ilişkilendirilmemelidirler. Eğer hipokalemi nedeniyle birlikte kullanım işaret edilmişse son derece dikkatli bir şekilde ve serum potasyum seviyesi sıklıkla kontrol edilerek kullanılmalıdır.

Potasyum tutucu olmayan diüretikler:

Önceden tuz/hacim yetersizliği olan hastalarda ACE inhibitörüyle tedaviye başlandığında ani hipotansiyon ve/veya akut böbrek bozukluğu riski.

Arteriyel hipertansiyonda, önceki diüretik tedavisi tuz/hacim yetersizliğine neden olduğundan, ACE inhibitörüyle tedaviye başlamadan önce ya diüretik bırakılmalıdır ki tedavi bittikten sonra potasyum tutucu olmayan diüretiklere tekrar başlanır ya da ACE inhibitörü düşük dozda başlanır ve daha sonra doz artırılır.

ACE inhibitörüyle tedaviye başladıktan sonraki ilk birkaç hafta böbrek fonksiyonları (kreatinin seviyeleri) izlenmelidir.

Lityum

Lityum konsantrasyonunu artırır, potansiyel olarak toksik seviyelere (böbrek lityum atımını azaltır).

İmidaprilin lityumla birlikte kullanılması tavsiye edilmez, fakat kombinasyonu gerekli ise dikkatli bir serum lityum seviyesi gözlemi yapılmalıdır (bakınız bölüm 4.4).

Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİ ilaçlar):

ACE inhibitörleri non-steroidal anti-inflamatuvar (örn.: anti-inflamatuvar doz rejiminde asetil salisilik asit, COX-2 inhibitörleri ve non-selektif NSAİ ilaçlar) ilaçlarla eş zamanlı uygulandığı zaman antihipertansif etki azalabilir.

ACE inhibitörlerinin ve non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçların birlikte kullanımı akut böbrek yetmezliğini de içeren böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesine ve özellikle önceden zayıf böbrek fonksiyonlarına sahip olan hastalarda serum potasyumunun artmasına neden olur. Kombinasyon özellikle yaşlılarda dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır. Hastalar yeterince hidrate edilmelidir ve birlikte kullanım başladıktan sonra periyodik olarak böbrek fonksiyonlarının gözlemlenmesine dikkat edilmelidir.

Altın:

Enjektabl altının (sodyum orotiyomalat) ACE inhibitör tedaviyle birlikte kullanılmasında hastalarda seyrek olarak nitritoid reaksiyonlar (yüz kızarması, bulantı, kusma ve hipotansiyon semptomları arasındadır) rapor edilmiştir.

Antihipertansif ilaçlar ve vazodilatörler:

Bu ilaçların imidaprille birlikte kullanılması imidaprilin hipotansif etkilerini arttırabilir. Nitrogliserin ve diğer nitratlar veya diğer vazodilatörlerle birlikte kullanım kan basıncını düşürebilir.

Antidiyabetik ajanlar (insülin, hipoglisemik sülfonamidler):

İnsülin veya hipoglisemik sülfonamidlerle tedavi edilen diyabetik hastalarda ACE inhibitörlerinin kullanılması hipoglisemik etkiyi arttırabilir.

Hipoglisemik olaylar seyrek olarak oluşur (insüline ihtiyacın azalmasına yol açan glukoz toleransını geliştirir).

Gliseminin bireysel olarak izlenmesiyle takviye edilmelidir.

Asetilsalisilik asit, trombolitikler, beta-blokörler:

İmidapril asetilsalisilik asit (trombolitik olarak kullanıldığı zaman), trombolitikler ve beta-blokörlerle birlikte kullanılabilir.

Trisiklik antidepresanlar, nöroleptikler:

Antihipertansif etkinin ve ortostatik hipotansiyon riskinin artması (ilave etki).

Rifampisin:

Rifampisinin uygulanması imidaprilin aktif metaboliti olan imidaprilatin plazma seviyesini azaltır.

Antasitler:

İmidaprilin biyoyararlanımını azaltır.

Sempatomimetikler:

ACE inhibitörlerinin antihipertansif etkisini azaltabilir; arzu edilen etkinin elde edilebilmesi için hastalar dikkatli bir şekilde izlenmelidir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Genel kategorisi X'tir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

TANATRİL gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açmaktadır.

TANATRİL gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. Kısım 4.3).

Gebelik dönemi

Gebeliğin ilk trimesterinde ACE inhibitörlerinin kullanılması tavsiye edilmez (bkz. bölüm 4.4). ACE inhibitörlerinin gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde kullanılması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).

Gebeliğin ilk trimesterinde ACE inhibitörlerine maruziyet sonrası teratojenik riskle ilgili epidemiyolojik bulgular kesin değildir, ancak riskteki küçük bir artış ihmal edilmemelidir. ACE inhibitör tedavi gerekli ise gebeliği planlayan hastalarda gebelik durumunda kullanılmasının güvenli olduğu kanıtlanmış alternatif antihipertansif tedavilere geçilmelidir. Gebelik tespit edildiğinde ACE inhibitörleriyle tedavi derhal kesilmelidir ve uygun bir alternatif tedaviye geçilmelidir.

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde ACE inhibitörlerine maruziyetin fetotoksisiteye (böbrek fonksiyonda azalma, oligohidraminöz, kafa kemiği oluşumunun gerilemesi) ve neonatal toksisiteye (renal bozukluk, hipotansiyon, hiperkalemi) neden olduğu bilinmektedir (bkz. bölüm 5.3). ACE inhibitörlerine maruziyet ikinci trimesterde olmuşsa, renal fonksiyonların ve kafatasının ultrasonla kontrolü tavsiye edilir. Anneleri ACE inhibitörleri alan yeni doğanlarda hipotansiyon dikkatli bir şekilde incelenmelidir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).

Laktasyon dönemi

İmidapril HCl'nin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. İmidapril HCl'nin süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da TANATRİL tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve TANATRİL tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Emzirme döneminde TANATRİL kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Emzirme döneminde imidapril kullanımıyla ilgili özellikle yeni doğum veya premature doğum döneminde, güvenlik profili daha iyi belirlenmiş alternatif tedaviler önerilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Erkek ve dişi sıçanlar üzerinde yapılan çalışmaya göre fertilite etkilenmemiştir. İnsan üzerinde üreme yeteneği/fertilite etkisi bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç kullanırken veya bir makine çalıştırırken zaman zaman sersemlik ve halsizlik oluşabileceği dikkate alınmalıdır.

Araç kullanma yeteneği üzerine etkisini gösteren hiçbir çalışma yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

İmidaprilin hipertansif hastalar üzerindeki yan etki sıklığı plaseboya göre % 34- 36'dır. İmidapril grubunda daha sık olarak öksürük, sersemlik, yorgunluk/uyku hali, dispepsi ve kusma oluşur.

Onay alınmadan önceki dönemde yapılan çalışmalarda imidaprille tedavi sırasında aşağıdaki tabloda verilen istenmeyen yan etkiler sıklık derecelerine göre sıralanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100 - < 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000 - < 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000 - < 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	
Yaygın olmayan:	Bronşit, viral enfeksiyon, üst solunum yolları enfeksiyonu
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Seyrek:	Lökopeni, anemi
Sinir sistemi hastalıkları	
Yaygın:	Baş ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk/uyku hali
Yaygın olmayan:	Serebrovasküler bozukluklar, sinkop, parestezi
Kardiyak bozukluklar	
Yaygın olmayan:	Palpitasyon
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	
Yaygın:	Öksürük
Yaygın olmayan:	Rinit
Gastrointestinal hastalıkları	
Yaygın:	Bulantı
Yaygın olmayan:	Kusma, epigastrik ağrı, dispepsi
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Yaygın olmayan:	Kızarıklık, prurit
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	
Yaygın olmayan:	Göğüs ağrısı, eklem ağrısı, ödem (eklem, periferik)
Araştırmalar	
Yaygın olmayan:	Hiperkalemi, kreatinin yükselmesi, üre yükselmesi, GPT/ALAT yükselmesi, gama-GT yükselmesi
Seyrek:	Kan amilaz yükselmesi, GOT/ASAT yükselmesi, albümin düşmesi, AP yükselmesi, serum protein düşmesi, böbrek fonksiyon bozukluğu

İmidapril veya diğer ACE inhibitörlerinin kullanımından kaynaklanan yan etkiler aşağıda verilmiştir. Bu reaksiyonlardan kaçınmak için lütfen bölüm 4.4'ü referans alınız.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

ACE inhibitörü alan hastalarda nötropeni/agranülositoz, trombositopeni, pansitopeni ve anemi seyrek olarak görülmüştür. Diğer ACE inhibitörleriyle tedavi altında G-6-PDH'nin konjenital olarak eksik olduğu hastalarda hemolitik anemi durumları gözlemlenmiştir.

Sinir sistemi hastalıkları

Sersemlik, halsizlik ve yorgunluk durumu gözlemlenmiştir. ACE inhibitörleriyle seyrek olarak depresyon, uyku bozukluğu, parestezi, iktidarsızlık, denge bozukluğu, şaşkınlık, kulak çınlaması, görmede bulanıklık, baş ağrısı ve tat almada bozukluk oluşabilir.

Kardiyak hastalıkları

Bazı risk gruplarında ilacın başlangıcından veya doz arttırımından sonra ciddi hipotansiyon oluşur. Hipotansiyona bağlı olarak sersemlik, yorgun hissetme hali, görmede bozulma, seyrek olarak bilinç kaybı gibi semptomlar oluşabilir. Bazı durumlarda ACE inhibitörleri kaynaklı hipotansiyonla birlikte taşikardi, palpitasyon, aritmi, anjina pectoris, miyokart infarktüs, geçici iskemik atak ve serebral hemoraji görülmüştür.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

ACE inhibitörlerinin önemli sayıdaki hastalarda öksürüğü indüklediği kayıt altına alınmıştır. ACE inhibitörleri seyrek olarak üst solunum yollarında dispne, sinüzit, rinit, glossit, bronşit, bronkospazm ve anjiyoödem ve çok seyrek olarak da alerjik alveolitler/eozinofilik pnömoni oluşturabilir.

Gastrointestinal hastalıkları

ACE inhibitörleriyle diyare, bulantı, kusma, gastrit, abdominal ağrı, konstipasyon, ağız kuruluğu, kolestatik sarılık, hepatit, pankreatit ve ileus oluşabilir.

ACE inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda intestinal anjiyoödem seyrek olarak görülmüştür. Semptomları ise bulantı ya da kusmanın olduğu veya olmadığı abdominal ağrıdır.

Hepato-bilier hastalıkları

ACE inhibitörleri alan hastalarda sarılık veya hepatik enzim artışı görülmüştür.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bazen kızarıklık, pruritus, ekzantem ve ürtiker gibi alerjik ve aşırı duyarlık reaksiyonları oluşabilir. Yüz ve orofaringeal dokularda ACE inhibitör kaynaklı anjiyonörotik ödem oluşabilir.

ACE inhibitör kullanımında eritema multiforme, Steven-Johnson sendromu, toksik epidermik nekroliz, psöriyazis'e benzer çiçeklenme ve saç dökülesi görülmüştür.

Böbrek ve idrar hastalıkları

Böbrek yetmezliği seyrek olarak oluşabilir veya şiddetlenebilir. Diğer ACE inhibitörleri için akut böbrek yetmezliği rapor edilmiştir.

Araştırmalar

Bazı hastalarda hemoglobin, hemotakrit, platelet ve beyaz hücre sayısında azalma, karaciğer enzimlerinde, serum bilirubin ve kreatin fosfokinaz (CPK) seviyelerinde artış görülmüştür. İmidapril, aldosteron salgısını azalttığı için serum potasyum seviyesi yükselebilir. Böbrek yetmezliği durumunda kan üre ve plazma kreatinin yükselmesi ilacın kesilmesine bağlı olarak geri dönüşümlü artabilir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı semptomları hipotansiyon, şok, stupor, bradikardi, elektrolit dengesizliği ve böbrek yetmezliğidir.

Doz aşımı durumunda hasta tercihen yoğun bakım ünitesinde yakın gözetim altında tutulmalıdır. Serum elektrolitleri ve kreatinin seviyesi sık aralıklarla izlenmelidir. Semptomların doğasına ve ciddiliğine göre terapötik önlemler alınmalıdır. İlacın alımı yeniyse alımı takiben 30 dakika içinde absorpsiyonu ve hızlı eliminasyonu önlemek için gastrik lavaj, absorbanların ve sodyum sülfatın uygulanması yapılmalıdır.

Hipotansiyon oluşmuşsa, hasta şok pozisyonuna alınmalı ve tuz ve hacim destekleri hızlı bir şekilde verilmelidir. Anjiyotensin II ile tedavi düşünülmelidir. Bradikardi veya aşırı vagal reaksiyonlarda atropin uygulanmalıdır. 'Pacemaker' kullanımı düşünülmelidir. Hemodiyaliz kullanılarak imidapril ve imidaprilat dolaşımdan uzaklaştırılabilir. Diyalizde yüksek-akıllı poliakrilat membranların kullanımından kaçınılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE) inhibitörleri.

ATC kodu : C09AA16

Hipertansiyonda imidaprilin hipotansif etkisi birincil olarak plazma renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin supresyonu sonucudur. Renin böbrekler tarafından sentezlenen ve sonra dolaşıma giren endojen bir enzimdir. Dolaşımda anjiyotensinojeni nispeten inaktif bir dekaeptid olan anjiyotensin I'e dönüştürür. Anjiyotensin I daha sonra anjiyotensin dönüştürücü enzim aracılığıyla bir peptidilpeptidaz olan anjiyotensin II'ye dönüştürülür. Anjiyotensin II, arterial vazokonstriksiyondan ve kan basıncı artışından bunun yanında da aldosteron salgılanması için adrenal bezlerin stimülasyonundan sorumlu potent bir vazokonstriktördür. ACE inhibisyonu, vazopressör aktiviteye neden olan ve aldosteron salgısını azaltan plazma anjiyotensin II seviyesini düşürür.

Daha sonradan düşmesine rağmen, sodyum ve sıvı kaybıyla birlikte, serum potasyum konsantrasyonunda küçük artışa neden olur. Anjiyotensin II'nin renin salımı üzerine negatif geribesleme etkisinin durdurulması plazma renin aktivitesinin artmasına neden olur.

Dönüştürücü enzimlerin diğer bir fonksiyonu potent vazodepresif kinin peptid bradikininin inaktif metabolitlerine dönüştürmektir. Bu nedenle ACE inhibisyonu prostaglandin sisteminin aktivasyonu ile periferik vasodiyatasyona da katkıda bulunan sirküle olan ve lokal kallikrein-kinin sisteminin aktivitesini artırır. Muhtemelen bu mekanizma ACE inhibitörlerinin hipotansif etkisinde rol oynar ve bazı yan etkilerden sorumludur.

Hipertansif hastalara imidapril uygulanmasıyla oturur, sırt üstü ve ayakta pozisyonlarda kalp hızında hiçbir artış olmadan kan basıncı düşmesine neden olur. Doruk hipotansif etki 6-8 saat sonra gözlemlenir.

Bazı hastalarda optimum kan basıncı azalmasının elde edilebilmesi için tedavide bir kaç haftaya gerek vardır. Uzun süreli tedavilerde antihipertansif etkiler devam eder. Tedavinin aniden bırakılması sonucu hızlı kan basıncı yükselmesi görülmez.

Renal kan akışı artar ve glomerüler filtrasyon oranı genelde değişmez.

ACE inhibitörleri düşük-renin hipertansiyonlu hastalarda bile etkilidir. Irk çalışmalarında antihipertansif etkiler bulunmasına rağmen, ACE inhibitörleriyle monoterapide siyah hipertansif hastalar (genellikle düşük-renin hipertansif popülasyon), siyah olmayan hastalara göre daha düşük ortalama cevap gösterirler. Diüretiklerin ilavesiyle bu fark kaybolur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Oral yoldan uygulandıktan sonra imidapril gastrointestinal kanaldan hızlı bir şekilde emilir ve iki saat içinde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Yaklaşık iki saatlik yarılanma ömrüyle monofazik olarak plazma konsantrasyonu azalır. Absorbsiyonu %70'dir. Yağ bakımından zengin yiyecekler imidapril absorpsiyonunu anlamlı ölçüde azaltır. İmidaprilatin mutlak biyoyararlanımı % 42'dir.

Dağılım:

İmidaprilin ve imidaprilatin proteine bağlanması orta düzeydedir (sırasıyla %85 ve %53). Başlangıç yarılanma ömrü yaklaşık 7-9 saat, terminal yarılanma ömrü 24 saatten fazla olarak monofazik bir şekilde imidaprilatin plazma konsantrasyonu azalır.

Biyotransformasyon:

İmidapril büyük ölçüde farmakolojik olarak aktif metaboliti imidaprilata hidrolize olur. İmidaprilat maksimum plazma konsantrasyonuna yedi saat içinde ulaşır.

Eliminasyon:

Oral tek doz uygulamasından sonra imidaprilin oral absorpsiyonu 10mg – 240 mg imidapril aralığında plazma ve idrar atımı verilerine göre doğrusaldır. Radyolojik olarak etiketlenmiş bileşiğin oral yoldan uygulanmasından sonra idrardaki total radyoaktivite yaklaşık % 40 ve feçesteki total radyoaktivite yaklaşık %50'dir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Tekrarlanan dozlarda uygulamadan sonra imidaprilat kararlı durum konsantrasyonuna imidaprilin ilk uygulanmasından beş gün sonra ulaşılır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda imidapril ve imidaprilatin yüksek plazma seviyeleri ve EAA değerleri gözlemlenmiştir. Kreatinin klerensi 30-80 ml/dk. olan hastalarda imidaprilatin EAA değeri iki kat, kreatinin klerensi 10-29 ml/dk. olan hastalarda EAA değeri 10 kata kadar artar. Böbrek yetmezliğinin tüm aşamalarında veri sınırlıdır. Böbrek yetmezliğinde 20 mg dozda hiçbir bilgi yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalardaki imidapril ve imidaprilatın EAA değerleri normal hastalardaki EAA değerlerinden çok az yüksektir, oysa t_{maks} değerleri her iki grupta da benzerdir. Bunun yanında imidaprilatın $t_{1/2}$ 'si, imidaprilinkinin artmamasına rağmen, karaciğer yetmezliği olan hastalarda anlamlı derecede artmıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Hem kısa süreli (mutajenite çalışmaları) hem de uzun süreli toksisite çalışmalarının (karsinojenetik çalışmaları da içerir) insanlarda kullanımla ilgili mevcut verilere hiç bir spesifik etkisi yoktur.

Hayvan üreme çalışmalarında, 1500mg/kg da sıçan yavrularında prenatal büyüme gerilemesi ve düşük vücut ağırlığı artışı görülmesine rağmen imidapril net bir fetotoksosite bulgu göstermemiştir. Erkek ve dişi sıçanlarda fertilite etkilenmemiştir. Sıçan ve tavşanlarda yapılan teratojenite çalışmaları herhangi bir teratojenik potansiyel ortaya çıkarmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kalsiyum hidrojen fosfat, anhidroz
Mısır nişastası, prejelatinize
Laktoz monohidrat
Kroskarmelloz sodyum
Gliserol distearat

6.2. Geçimsizlik

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Alüminyum/Alüminyum blister 30, 50 ve 100 tabletlik kutularda sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi ürünlerden arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Ali Raif İlaç Sanayi A.Ş.
Eski Büyükdere Caddesi
Dilaver Sokak No: 4
34418 Oto Sanayi – 4. Levent/ İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI):

121/54

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.12.2006
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ