

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Inhibace®

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка 1,0 mg съдържа:

Цилазаприл (cilazapril) безводен 1,0 mg, под формата на монохидрат (cilazapril 1,044 mg).

Една филмирана таблетка 2,5 mg съдържа:

Цилазаприл (cilazapril) безводен 2,5 mg, под формата на монохидрат (cilazapril 2,61 mg).

Една филмирана таблетка 5,0 mg съдържа:

Цилазаприл (cilazapril) безводен 5,0 mg, под формата на монохидрат (cilazapril 5,22 mg).

Филмираните таблетки Inhibace съдържат и лактоза (за предупрежденията, свързани с лактоза монохидрат, вж. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Inhibace е показан за лечение на всички степени на есенциална хипертония и реноваскуларна хипертония. Inhibace е показан също при лечение на хронична сърдечна недостатъчност обикновено като допълнително лечение с дигиталисови препарати и/или диуретици.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Inhibace трябва да се прилага един път дневно. Тъй като приемът на храна няма клинично значимо влияние върху резорбцията, Inhibace може да се прилага преди или след нахранване. Дозата трябва винаги да се приема по едно и също време през деня.

Специални указания за приложение

Есенциална хипертония

Препоръчаната начална доза е 1-1,25 mg веднъж дневно. Артериалното налягане трябва да се оцени и дозировката трябва да бъде уточнена индивидуално в съответствие с повлияването му. Обичайните дозови граници на Inhibace са 2,5 mg веднъж дневно. Ако артериалното налягане не се контролира адекватно с 5 mg Inhibace

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Приложение към разрешение за употреба	
№/Дата на КЛП	11-0677-9
5/25.09.07	Подпис: 26.09.07



веднъж дневно, може да се приложи едновременно ниска доза от калий-несъхраняващ диуретик, за да се засили антихипертензивния ефект.

Реноваскуларна хипертония

Лечението с Inhibase трябва да се започне с доза от 0,5 mg или по-малка веднъж дневно, тъй като тези пациенти може да получат по-изразено намаление на артериалното налягане в отговор на приложението на ACE инхибитори в сравнение с болни с есенциална хипертония. Поддържащата доза трябва да се пригоди индивидуално.

Пациенти с хипертония, получаващи диуретици

Диуретикът трябва да се прекъсне два до три дни преди да започне лечение с Inhibase, за да се намали вероятността от симптоматична хипотония. Ако е необходимо приемът може да се поднови. Препоръчваната начална доза при тези пациенти е 0,5 mg веднъж дневно.

Хронична сърдечна недостатъчност

Inhibase може да се използва като допълнително лечение с дигиталисови препарати и/или диуретици при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност. Лечението с Inhibase трябва да започне с препоръчваната начална доза 0,5 mg един път дневно при строг медицински контрол. Дозата трябва да бъде повишавана до най-ниската поддържаща доза от 1 mg дневно според поносимостта и клиничното състояние. По-нататъшно повишаване с обичайната поддържаща доза от 1 mg до 2,5 mg дневно трябва да бъде проведено въз основа на повлияването на пациента, клиничното състояние и поносимостта. Обичайната максимална доза е 5 mg веднъж дневно.

Резултатите от клиничните изпитвания показват, че клирънсът на цилазаприлат корелира с креатининовия клирънс при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност. Поради това, при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност с увредена бъбречна функция трябва да се спазват специалните препоръки за дозиране (вж. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Увредена бъбречна функция

Намаляване на дозите може да бъде необходимо при пациенти с бъбречно увреждане, в зависимост от техния креатининов клирънс.

Препоръчват се следните схеми за дозиране:

Таблица 1: Препоръчвана схема на дозиране при пациенти с увредена бъбречна функция

Креатининов клирънс	Начална доза на Inhibase	Максимална доза на Inhibase
> 40 ml/min	1 mg веднъж дневно	5 mg веднъж дневно
10 – 40 ml/min	0,5 mg веднъж дневно	2,5 mg веднъж дневно
< 10 ml/min	0,25-0,5 mg веднъж или два пъти седмично в зависимост от отговора на артериалното налягане	

При пациенти, нуждаещи се от хемодиализа, Inhibase трябва да се прилага в дните, когато не се извършва диализа и дозировката трябва да бъде коригирана според повлияването на артериалното налягане.

Чернодробна цироза



В малко вероятния случай, когато пациенти с чернодробна цироза ще се нуждаят от лечение с цилазаприл, то трябва да започне внимателно с доза от 0,5 mg или по-малка веднъж дневно, тъй като може да възникне значителна хипотония.

Пациенти в напреднала възраст с хипертония

При лечение на хипертония, Inhibase трябва да се започне с доза между 0,5 mg и 1,25 mg веднъж дневно. Следователно, поддържащата доза трябва да бъде съобразена с индивидуалната поносимост, повлияването на кръвното налягане и клиничното състояние.

Пациенти в напреднала възраст с хронична сърдечна недостатъчност

Препоръчаната начална доза на Inhibase доза 0,5 mg трябва строго да се спазва при пациенти в напреднала възраст с хронична сърдечна недостатъчност, получаващи висока доза диуретици.

Деца

Безопасността и ефикасността при деца не е установена, следователно не се препоръчва употребата на цилазаприл при деца.

4.3. Противопоказания

Inhibase е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към цилазаприл, към някои от помощните вещества или към други АСЕ инхибитори.

Както другите АСЕ инхибитори, Inhibase е противопоказан при пациенти с анамнестични данни за ангиоедем след лечение с АСЕ инхибитор.

Както другите АСЕ инхибитори, Inhibase е противопоказан по време на бременност и кърмене (вж. Бременност и кърмене).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Както другите АСЕ инхибитори, Inhibase трябва да се използва внимателно при пациенти с аортна стеноза или пречка в оттичането на кръвта.

Чернодробна недостатъчност

АСЕ инхибиторите рядко се свързват със синдром, който започва с холестатична жълтеница и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е изяснен. Пациенти, получаващи АСЕ инхибитори, които развиват жълтеница или изразено повишение на чернодробните ензими, трябва да преустановят приема на АСЕ инхибитора и да бъдат съответно проследени.

Пациенти в напреднала възраст с хронична сърдечна недостатъчност

При пациенти в напреднала възраст с хронична сърдечна недостатъчност, получаващи висока доза диуретици, препоръчаната начална доза Inhibase 0,5 mg трябва да бъде строго спазвана (вж. Дозировка и начин на приложение).

Неутропения

При приложение на АСЕ инхибитори рядко се съобщава за неутропения и агранулоцитоза. При пациенти със съдова колагеноза и бъбречно заболяване като системен лупус еритематодес и склеродермия или при болни получаващи имunosупресивна терапия, особено ако имат и увредена бъбречна функция, трябва да се има предвид периодично проследяване на броя на белите кръвни клетки.



Симптоматична хипотония

Симптоматична хипотония се съобщава понякога по време на лечение с АСЕ инхибитори, особено при пациенти със загуба на натрий или хиповолемия във връзка със състояния като повръщане, диария, предшестващо лечение с диуретици, безсолна диета или след диализа.

Острата хипотония трябва да се лекува, като болният се постави в легнало положение. Може да се наложи инфузия на физиологичен разтвор или други обемни заместители. След възстановяване на обема, лечението с Inhibase може да продължи. Ако обаче симптомите продължат, дозировката трябва да бъде намалена или лекарството да се спре.

Пациентите с хронична сърдечна недостатъчност може да получат изразено понижение на артериалното налягане в отговор на лечението с АСЕ инхибитори. По време на клиничните изпитвания обаче не е наблюдавана симптоматична хипотония след първата доза от 0,5 mg Inhibase при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност.

Бъбречно увреждане

Може да бъде необходимо намаляване на дозите при пациенти с бъбречно увреждане, зависещо от техния креатининов клирънс (вж. Специални указания за приложение). Лечението с АСЕ инхибитори може да доведе до повишаване на уреята в кръвта и/или серумния креатинин. Въпреки че тези увреждания обикновено са обратими след прекъсване на Inhibase и/или диуретичното лечение, има съобщения за случаи на тежко бъбречно увреждане и рядко остра бъбречна недостатъчност.

При *тази популация* пациенти бъбречната функция трябва да бъде мониторирана през първите седмици на лечението.

Серумен калий

Едновременно приложение на калий-съхраняващи диуретици или калиеви добавки може да доведе до повишаване на серумния калий, особено при пациенти с бъбречно увреждане. Следователно, ако е показана едновременната употреба на тези лекарства, тяхната дозировка трябва да бъде намалена, когато започне лечението с Inhibase и серумният калий и бъбречната функция трябва внимателно да бъдат мониторирани (вж. *Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие*).

Диабет

Приложението на АСЕ инхибитори при пациенти с диабет може да засили глюкозо-понижаващия ефект на пероралните хипогликемични средства или на инсулина.

Хирургия/анестезия

Използването на АСЕ инхибитори в комбинация с анестетици в хирургията, които също имат понижаващ артериалното налягане ефект, може да причини артериална хипотония. Ако такава се появи, е показано обемно заместване чрез интравенозна инфузия или инфузия на ангиотензин II при резистентност към тези мерки.

Свърхчувствителност/ангионевротичен оток

Съобщава се за ангионевротичен оток при пациенти, лекувани с ангиотензин-конвертираща ензим.

Хемодиализа/анафилаксия



Въпреки че точният механизъм не е изяснен, има клинични наблюдения, че хемодиализа или хемофилтрация с полиакрилонитрит металилсулфатни мембрани с високо налягане (напр. AN69) или LDL-афереза, ако се извърши при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително цилазаприл, може да доведе до анафилаксия/анафилактоидни реакции, включително животозастрашаващ шок. Следователно, гореспоменатите процедури трябва да бъдат избягвани при тези пациенти.

Алергични реакции може да възникнат също и при пациенти, подложени на десенсибилизираща терапия с отрова от оси или пчели, докато получават АСЕ инхибитор. Поради това, приложението на цилазаприл трябва да се прекрати преди началото на десенсибилизиращото лечение. Освен това, при такава ситуация, цилазаприл не трябва да се замества от бета блокер.

Пациенти с редки наследствени нарушения като непоносимост към галактоза, недостиг на лактаза на Larr или малабсорбция на глюкоза-галактоза не трябва да приемат това лекарство.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

По принцип литий не трябва да се прилага едновременно с АСЕ-инхибитори. АСЕ инхибиторите може да намалят бъбречния клирънс на литий и да увеличат риска от литиева токсичност.

Може да се наблюдава адитивен ефект, когато Inhibase се прилага в комбинация с други средства, понижаващи артериалното налягане.

Едновременно приложение на Inhibase с калий-съхраняващи диуретици или калиеви добавки може да доведе до повишаване на серумния калий, особено при пациенти с бъбречно увреждане (вж. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Както при другите АСЕ инхибитори, използването на Inhibase едновременно с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) може да намали анти-хипертензивния ефект на Inhibase. Това изглежда не се наблюдава при пациенти, лекувани с Inhibase преди приложението на НСПВС.

Когато Inhibase е приложен едновременно с дигоксин, няма повишаване на плазмените концентрации на дигоксин. Не са наблюдавани клинично значими лекарствени взаимодействия, когато Inhibase е прилаган едновременно с нитрати, кумаринови антикоагуланти и H₂-рецепторни блокери. Не са отбелязани значими фармакокинетични взаимодействия между Inhibase и фуросемид или тиазиди.

4.6. Бременност и кърмене

Въпреки, че няма опит специално с Inhibase, употребата на други АСЕ инхибитори по време на бременност при човека е свързана с олигохидрамнион, *интраутеринно забавяне на растежа, неонатална хипотония, анурия и дисплазия тубули.*



Освен това, феталната експозиция на ACE инхибитори през първото тримесечие на бременността е свързана с повишен риск от малформации на сърдечносъдовата система (дефект на септума предсърдията и/или камерите, стеноза на белодробната артерия, отворен ductus arteriosus) и на централната нервна система (микроцефалия, spina bifida), както и с повишен риск от малформации на бъбреците.

Бременните жени трябва да бъдат информирани за потенциалния риск за фетуса и не трябва да приемат Inhibase по време на бременност (вж. 4.3 Противопоказания).

Не е известно дали цилазаприл преминава в човешката кърма, но тъй като данните при животни показват наличие на цилазаприл в млякото на плъх, Inhibase не трябва да се прилага при кърмещи майки (вж. 4.3 Противопоказания).

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Както и при другите ACE инхибитори, не се очаква нарушаване на дейности, изискващи пълно умствено концентриране (напр. шофиране на моторно превозно средство) при употреба на Inhibase. Трябва обаче да се отбележи, че понякога може да се появи световъртеж.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Главоболие и замаяване са най-често съобщаваните събития при пациенти с хипертония, лекувани с Inhibase. При клинични изпитвания с болни с хронична сърдечна недостатъчност, лекувани с Inhibase, най-често съобщаваните събития са замаяване и кашлица.

Обикновено Inhibase се понася добре. В повечето случаи нежеланите реакции са преходни, леки или умерени и не се налага прекъсване на лечението. Най-честите нежелани реакции включват суха кашлица, обрив, хипотония, световъртеж, умора, главоболие и гадене, диспепсия и други стомашно-чревни нарушения.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Има съобщения за нарушения на кръвта след приложение на ACE инхибитори и те включват неутропения и агранулоцитоза (особено при пациенти с бъбречна недостатъчност и с васкуларни колагенози като системен лупус еритематодес и склеродермия), тромбоцитопения и анемия.

Сърдечни нарушения

В началото на лечението с ACE инхибитори може да възникне изразена хипотония, особено при пациенти със сърдечна недостатъчност и с недостиг на натрий или хиповолемия. Съобщава се за миокарден инфаркт и инсулт, което може да се свърже със силно понижаване на артериалното налягане при болни с исхемична болест на сърцето или мозъчно-съдово заболяване. Другите сърдечносъдови ефекти може да включват тахикардия, сърцебиене и болка в гърдите.

Стомашно-чревни нарушения

Както при другите ACE инхибитори, има съобщения за отделни случаи на панкреатит, в някои случаи с летален изход, при пациенти, лекувани с Inhibase.

Хепато-билиарни нарушения



Има съобщения за единични случаи на функционални чернодробни нарушения, като увеличение на чернодробните функционални тестове (трансаминази, билирубин, алкална фосфатаза, гама глутамил трансфераза) и холестатичен хепатит със или без некроза.

Нарушения на имунната система

Както и при другите ACE инхибитори, макар и рядко при пациенти, получаващи Inhibase, се съобщава за ангионевротичен оток. *Тъй като този синдром може да бъде свързан с оток на ларинкса, употребата на Inhibase трябва да се прекрати и незабавно да се започне подходящо лечение, когато са засегнати лицето, устните, езика, глотиса и/или ларинкса.*

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Може да възникнат кожни обриви (включително и еритема мултиформе и токсична епидермална некролиза). Съобщават се също и фоточувствителност, алопеция и други реакции на свръхчувствителност.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Има съобщения за отделни случаи на остра бъбречна недостатъчност при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност, стеноза на бъбречната артерия или бъбречни нарушения (вж. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Лабораторни отклонения

Много рядко са наблюдавани клинично значими промени в лабораторните стойности, възможно или вероятно свързани с лечението с Inhibase.

Малки, главно обратими увеличения на серумния креатинин/урей са наблюдавани при пациенти, лекувани с Inhibase. По-вероятно е такива промени да възникнат при пациенти със стеноза на бъбречната артерия или с бъбречно увреждане (вж. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба), но те са наблюдавани също и при пациенти с нормална бъбречна функция, особено при тези, които са получавали едновременно диуретици.

4.9. Предозиране

Докато еднократни дози до 160 mg Inhibase са прилагани на нормални здрави доброволци без неблагоприятни ефекти върху артериалното налягане, само малко на брой данни са налице за предозиране при пациенти. *Най-вероятните прояви на предозиране са хипотония, която може да бъде тежка, хиперкалиемия, хипонатриемия и бъбречно увреждане с метаболитна ацидоза. Лечението трябва да бъде предимно симптоматично и поддържащо. Ако е показано, цилазаприлат, активната форма на Inhibase, може частично да се отстрани от организма посредством хемодиализа. Може да се помисли за специфична терапия с ангиотензинамид, ако конвенционалното лечение е неефективно.*

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, АТС код : C09AA08



Inhibase (цилазаприл) е специфичен, инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) с продължително действие, който потиска ренин-ангиотензин-алдостероновата система и по този начин инхибира превръщането на неактивния ангиотензин I до ангиотензин II, който е мощен вазоконстриктор. В препоръчаните дози ефектът на Inhibase при хипертензивните пациенти и при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност се поддържа до 24 часа.

При пациенти с нормална бъбречна функция серумният калий обикновено остава в нормални граници по време на лечението. При пациенти, едновременно приемащи калий-съхраняващи диуретици, калиевите нива може да се повишат (вж. *Взаимодействия с лекарствени продукти и други форми на взаимодействие*).

Хипертония

Inhibase предизвиква намаление на систоличното и диастолично артериално налягане в легнало и изправено положение, обикновено без ортостатична компонента. Той е ефективен при всички степени на есенциална хипертония както и при бъбречна хипертония. Антихипертензивният ефект на Inhibase обикновено се проявява в първия час след приложението, като максимален ефект се наблюдава между третия и седмия час. Обикновено сърдечната честота остава непроменена. Рефлекторна тахикардия не се предизвиква, въпреки че може да се появят малки, клинично незначими промени в сърдечната честота. При някои пациенти понижението на артериалното налягане може да се намали в края на интервала на дозиране.

Антихипертензивният ефект на Inhibase се поддържа при продължително лечение. Не е наблюдавано бързо повишаване на артериалното налягане след внезапно прекъсване на Inhibase.

При пациенти с хипертония с умерено до тежко бъбречно увреждане, скоростта на гломерулна филтрация и бъбречния кръвен ток обикновено остават непроменени при лечение с Inhibase, въпреки клинично значимото понижаване на артериалното налягане.

Както и другите АСЕ-инхибитори, ефектът на понижаване на артериалното налягане с Inhibase може да бъде по-слабо изразен при пациенти от черната раса в сравнение с другите раси. Расови различия в отговора обаче не се наблюдават, когато Inhibase се прилага в комбинация с хидрохлоротиазид.

Хронична сърдечна недостатъчност

При пациенти с хронична сърдечна недостатъчност ренин-ангиотензин-алдостероновата система и симпатиковата нервна система са обикновено активирани, което води до засилена системна вазоконстрикция и до увеличение на задръжката на натрий и вода. Чрез потискане на ренин-ангиотензин-алдостероновата система Inhibase подобрява условията на пълнене на увреденото сърце, като намалява системното съдово съпротивление (следнатоварване) и белодробното капилярно налягане (преднатоварване) при пациенти, лекувани с диуретици и/или дигиталис. Освен това, при тези пациенти значително нараства поносимостта към натоварване, което показва подобряване на качеството на живот. Хемодинамичните и клинични ефекти се появяват бързо и персистират.

5.2. Фармакокинетични свойства

Резорбция



Цилазаприл се резорбира добре и бързо се превръща в активната форма цилазаприлат. Приемът на храна непосредствено преди приложението на Inhibase забавя и намалява резорбцията в малка степен, без терапевтично значение. Бионаличността на цилазаприлат от оралния цилазаприл въз основа на количеството, открито в урината, е приблизително 60%. Максималните плазмени концентрации се достигат до 2 часа след приложение и са пряко свързани с дозировката.

Елиминиране

Цилазаприлат се елиминира непроменен през бъбреците, с ефективен полуживот от 9 часа след еднократен прием на Inhibase.

Бъбречна недостатъчност

При пациенти с бъбречно увреждане са наблюдавани по-високи плазмени концентрации цилазаприлат в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция, тъй като лекарственият клирънс е намален, когато креатининовият клирънс е по-нисък. Няма елиминиране при болни с пълна бъбречна недостатъчност, но хемодиализата в ограничена степен намалява концентрациите на цилазаприл и цилазаприлат.

Пациенти в напреднала възраст

При пациенти в напреднала възраст, чиято бъбречна функция е нормална за възрастта, плазмените концентрации на цилазаприлат може да са до 40% по-високи, и клирънсът 20% по-нисък отколкото при по-младите пациенти.

Чернодробно увреждане

При пациенти с чернодробна цироза се наблюдават повишени плазмени концентрации и намален плазмен и ренален клирънс, като ефектът върху цилазаприл е по-голям в сравнение с активния му метаболит цилазаприлат.

Хронична сърдечна недостатъчност

При пациенти с хронична сърдечна недостатъчност клирънсът на цилазаприлат е в съответствие с креатининовия клирънс. Поради това не са необходими корекции на дозировката, извън тези, препоръчани за пациентите с увредена бъбречна функция (вж. Специални указания за приложение).

5.3. Предклинични данни за безопасност

Моля, прочетете точка 4.6 Бременност и кърмене.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Във филмираните таблетки на всички форми:

Lactose

Maize starch

Hydroxypropyl methylcellulose

Talc

Sodium stearyl fumarate

Във филмовата обвивка на всички форми:

Hydroxypropyl methylcellulose



Talc
Titanium dioxide E171
Red iron oxide E172
Yellow iron oxide E172

6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява на място, защитено от топлина (под 25°C).
Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5. Данни за опаковката

Алуминиеви блистери със следните количества:

1,0 mg	28*, 30, 100
2,5 mg	28*, 30, 98, 100
5,0 mg	28*, 30, 98, 100

6.6. Специални предпазни мерки при работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рош България ЕООД, ул. "Бяло поле" №16, София 1618, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

П-5814/01.08.2002г.- Inhibace tabl. film 1 mg x 28, 30, 100
П-5815/01.08.2002г.- Inhibace tabl. film 2,5 mg x 28, 30, 98, 100
П-5816/01.08.2002г.- Inhibace tabl. film 5 mg x 28, 30, 98, 100

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

26 октомври 1990 г./ 09 май 1996 г.

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

Септември 2007 г.

