

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

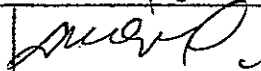
1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Inhibace Plus

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 11-4129/08.04.03.

635/19.03.03



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка съдържа:

Cilazapril 5,0 mg и Hydrochlorthiazide 12,5

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

Inhibace Plus е показан за лечение на есенциална хипертония при пациенти стабилизирани от отделните съставки, дадени в същите съотношения.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Inhibace Plus трябва да се прилага един път дневно. Тъй като приемът на храна няма клинично значимо влияние върху абсорбцията, Inhibace Plus може да се прилага преди или след храна.

Дозата трябва винаги да се приема по едно и също време през деня.

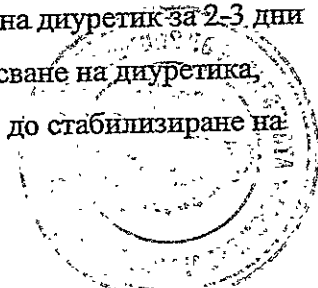
Специални указания за приложение:

Бъбречна инсуфициенция

Когато се изисква съпътстваща терапия с диуретици при пациенти с тежко бъбречно увреждане се препоръчва за употреба бримков диуретик пред тиазиден диуретик с cilazapril, още повече че при тежки бъбречни нарушения Inhibace Plus не се препоръчва. (Предупреждения, Хемодиализа/анафилаксия)

Предварителна диуретична терапия.

При пациенти които са били третирани предварително с диуретик при други показания освен хипертония, след начална доза на цилазаприл, може да се наблюдава хипотензия. За ограничаване на хипотензията, ако е възможно, се прекъсва приема на диуретик за 2-3 дни преди започване на терапията с cilazapril. Ако не е възможно прекъсване на диуретика, пациента трябва да бъде под наблюдение няколко часа след приема, до стабилизиране на артериалното налягане.



Пациенти в напреднала възраст

При клинични проучвания ефикасността и поносимостта на cilazapril и hydrochlorothiazide, приложени при възрастни едновременно са подобни на тези при по-млади пациенти с хипертония.

Деца

Безопасността и ефективността при деца не е установена; InhibasePlus не се препоръчва за приложение при деца.

4.3. Противопоказания

InhibasePlus е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към cilazapril, други ACE-инхибитори, към тиазиди или към други сулфонамидни деривати, към някои от помощните съставки, при пациенти с анамнеза за ангиоедем свързан с предшестващо лечение с ACE инхибитор, при пациенти с анурия

Inhibase Plus е противопоказан при бременост. ACE инхибиторите преминават през плацентата и могат да причинят нарушения в механизмите регулиращи артериалното налягане на фетуса. При новородени са наблюдавани олигохидрамнион, както и хипотензия и олигурия/анурия. В единични случаи са описани дефекти в кожната осификация. Приеман по време на бременост са наблюдавани преждевременно раждане и ниско тегло на новороденото.

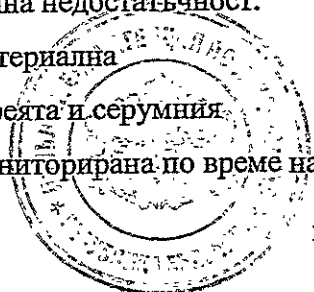
4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Inhibase Plus не трябва да се използва при пациенти с аортна стеноза, хипертрофична кардиомиопатия или митрална стеноза.

Неутропения: Рядко е наблюдавана неутропения при лечение с Inhibase Plus. Препоръчва се периодично мониториране на белите кръвни клетки при пациенти с васкуларни колагенози и бъбречни заболявания.

Бъбречни увреждания: Инхибиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система може да се очаква да доведе до промяна в бъбречната функция при чувствителни индивиди. При пациенти с конгестивна сърдечна недостатъчност, чиято бъбречна функция може да зависи от активността на ренин-ангиотензин-алдостеронова система, лечението с ACE-инхибитори самостоятелно или в комбинация с hydrochlorothiazide включително InhibasePlus може да бъде свързано с олигурия и /или прогресивна азотемия, предизвикваща макар и рядко остра бъбречна недостатъчност.

При пациенти с хипертония с унилатерална или билатерална ренална артериална стеноза, употребата на InhibasePlus може да предизвика повишение на уреята и серумния креатинин. При такива пациенти, бъбречната функция трябва да бъде мониторирана по време на



първите няколко седмици от терапията. Тези повишения са обикновено обратими при прекратяване на Inhibase Plus

Някои пациенти с хипертензия с непрявено предшестващо бъбречно васкуларно заболяване ,показват повишение на уреята и серумния креатинин,обикновено слабо и транзиторно,особенно когато cilazapril се комбинира с диуретик.Това е по вероятно да се срещне при пациенти с предшестващо бъбречно увреждане.Ако това се наблюдава повреме на лечение с InhibasePlus,терапията се прекъсва.

При хипертензивни пациенти винаги трябва да се оценява бъбречната функция.

Чернодробно увреждане Inhibase Plus трябва да се прилага с внимание при пациенти с влошена чернодробна функция или прогресивно чернодробно заболяване ,тъй като малки изменения на течността и електролитния баланс може да предизвика чернодробна кома.Пациенти с нарушена чернодробна функция трябва да бъдат стриктно мониторирани

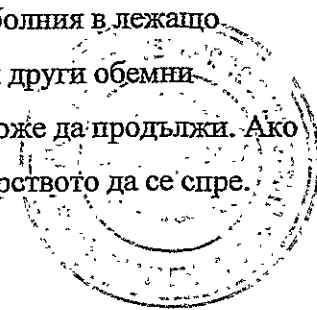
Има клинични наблюдения ,че хемодиализата с полиакрилонитрил металил сулфатни мембрани за високо налягане (напр. AN69), хемофилтрация или LDL-афереза, ако се извърши при пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори, включително cilazapril, може да доведе до анафилаксия/анафилактоидни реакции, включително -застрашаващ живота шок въпреки, че точния механизъм не е установен. Следователно гореспоменатите процедури трябва да бъдат избягвани при тези пациенти.

При пациенти подлежащи на десенсибилизираща терапия с пчелна отрова ,получаващи АСЕ инхибитори може да се наблюдава анафилактична реакция.,Cilazapril трябва да се прекъсне преди започване на десенсибилизиращата терапия.При такава ситуация cilazapril не трябва да бъде заменен с бета блокер

Симптоматична хипотензия

Симптоматична хипотензия се съобщава понякога по време на АСЕ-инхибиторно лечение, особено при пациенти със загуба на натрий или хиповолемия във връзка със състояния като повръщане, диария, предварително лечение с диуретици, безсолна диета или след диализа. При пациенти със стенокардия или сърдечно-съдово заболяване, лечението с АСЕ-инхибитори трябва да започне под строг медицински контрол, тъй като много ниската хипотензия може да доведе до миокарден инфаркт или мозъчносъдов инцидент.

Пациенти с хронична сърдечна недостатъчност, особено тези вземащи високи дози бримкови диуретици, могат да покажат изразено понижаване на артериалното налягане в отговор на АСЕ-инхибитори. Това трябва да бъде лекувано чрез осигуряване покой на болния в лежачо положение и може да се изисква инфузия на физиологичен разтвор или други обемни заместители. След възстановяване на обема , лечението с InhibasePlus може да продължи. Ако симптомите продължат, дозировката трябва да бъде намалена или лекарството да се спре.



За хемодиализа, използваща мембрани за високо налягане от полиакрилонитрил (AN69), моля вижте отбелязаното по-горе становище (Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба.)

Серумен калий

Хипокалиемичния ефект на hydrochlorothiazide обикновено се смекчава от ефекта на cilazapril. При клинични изпитвания рядко се наблюдава хиперкалиемия при пациенти приемащи InhibasePlus. Рискови фактори за развитие на хиперкалиемия включват бъбречна недостатъчност Захарен диабет, и едновременна употреба на калий съхраняващи диуретици, калиеви добавки и заместители съдържащи калиеви соли. Честото мониториране на серумния калий може да бъде препоръчителен ,ако са налични рискови фактори

Хирургична анестезия

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

Метаболитни и ендокринни ефекти. Тиазидите могат да намалят екскрецията на калций с урината. Тиазидите могат да предизвикат интермитентно и леко повишаване на серумното ново на калций при липса на нарушения в калциевия метаболизъм. Подчертана хиперкалциемия може да бъде доказателство за неприявен хиперпаратиреоидизъм. Тиазидите трябва да бъдат прекъснати преди провеждането на тестове за паратиреоидна функция.

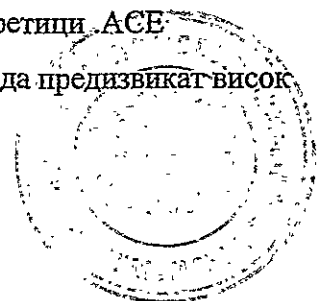
4.5. Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие

Адитивен ефект може да се наблюдава, когато Inhibase Plus се прилага в комбинация с други понижаващи артериалното налягане лекарства.

Както и други АСЕ-инхибитори, използването на InhibasePlus едновременно с нестероидни противовъзпалителни лекарства (NSAID) може да се намали анти-хипертензивния ефект . Могат да се появят анафилактични реакции при пациенти на десенсибилизираща терапия с пчелна отрова (от оси и пчели), докато получават АСЕ-инхибитор. InhibasePlus трябва да се прекъсне преди да започне десенсибилизиращото лечение.

Едновременното приложение на АСЕ-инхибитори и антидиабетични лекарства (инсулин, орални хипогликемични лекарства) могат да причинят засилване на ефекта на понижаване на кръвната захар с риск от хипогликемия. Този феномен е по-вероятно да се появи през първите седмици на комбинираното лечение и при болни с бъбречно увреждане.

Литий не трябва да се прилага едновременно с АСЕ-инхибитори и диуретици. АСЕ инхибиторите и диуретиците могат да намалят екскрецията на литий и да предизвикат висок риск от токсичност.



Едновременно приложение на алопуринол, цитостатици или имуносупресивни лекарства, системни кортикостероиди или прокаинамид с АСЕ-инхибитори могат да доведат до повишен риск от левкопения.

4.6. Бременност и кърмене

InhibasePlus е противопоказан по време на бременност, тъй като е наблюдавана фетотоксичност при АСЕ-инхибитори при животни. Въпреки, че няма опит с Inhibase Plus „други АСЕ-инхибитори при човешка бременност са свързани с олигохидрамнион и неонатална хипотензия и/или анурия.(виж Противопоказания)

Не е известно дали cilazapril преминава в човешката кърма, но тъй като данните при животни показват наличие на cilazapril в млякото на пълх в концентрации близки на тези в плазмата, Inhibase Plus не се прилага при кърмачки. Hydrochlorothiazide преминава в майчината кърма. Ако се налага приложение на InhibasePlus при кърмачки, кърменето трябва да бъде прекъснато.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Както и при другите АСЕ-инхибитори при Inhibase Plus не се очаква нарушаване на, активности ,изискващи пълно умствено концентриране (напр. шофиране на автомобил). Трябва обаче да се отбележи, че може понякога да се появи световъртеж при някои лица.

4.8. Нежелани реакции

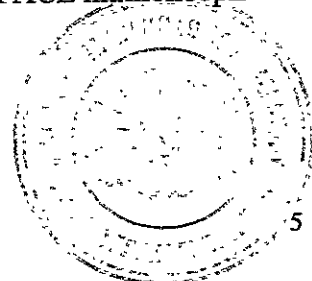
Inhibase Plus обикновено са понася добре. В повечето случай нежеланите реакции са преходни, леки или умерени по степен и не налагат прекъсване на терапията. В клинични проучвания с Inhibase Plus не са наблюдавани нежелани реакции в тази комбинация. Нежеланите реакции (>2%)при пациенти включват: главоболие, замаяност, умора и кашлица. Други нежелани реакции включват: хипотония, диспепсия, гадене и обрив.

Чернодробни нарушения

Съобщени са единични случаи на нарушения на чернодробната функция, като повишени чернодробни функционални тестове (трансаминази, билирубин, алкална фосфатаза, гама глутамил трансфераза) и холестатичен хепатит с или без некроза.

Доказано е, че АСЕ-инхибиторите индуцират кашлица при значителен брой пациенти. Рядко са съобщавани диспнеа, синусит, ринит, глосит, бронхит и бронхоспазм.

Наблюдавани са случаи на ангионевротичен едем при пациенти приемащи АСЕ инхибитори включително и при Inhibase Plus.



Ако ангиоедемът е екстрем и включва езика, глотиса или ларинкса, лечението с Inhibace plus трябва веднага да се прекрати. Пациентът трябва да се наблюдава до изчезване на отока. Ангионевротичен едем придружен с оток на ларинкса може да бъде фатален. Ако има включване на език, глотис или ларинкс, което може да предизвика запушване на долните дихателни пътища, трябва да бъде проведена съответна терапия. Ангионевротичен едем включващ други анатомични места обикновено преминава без лечение, въпреки това е установено че се повлиява благоприятно от антихистамини.

Реакции на свръхчувствителност са установени при пациенти с или без анамнеза на алергия или бронхиална астма при употреба на тиазиди.

Наблюдавано е хиперурицемия или провокиране на остра подагра при пациенти получаващи тиазиди. Хиперурицемия се наблюдава с тиазидни диуретици при диабетици. Може да се наложи коригиране на дозата на инсулина или оралните хипогликемични средства. Повреме на терапия с тиазиди, латентния захарен диабет може да стане манифестен.

Рядко са съобщавани панкреатит при пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори (включително InhibacePlus); в някои случаи това е било фатално.

Лабораторни данни

Много рядко са наблюдавани клинично значими промени в лабораторните стойности или такива вероятно свързани с лечението с InhibacePlus. Съобщавани са единични случаи на неутропения/левкопения, повишени чернодробни ензими и намаляване на натрий. При контролирани клинични проучвания е наблюдавана по-ниска средна честота на клинически значими лабораторни отклонения с Inhibace Plus сравнение с плацебо. Нито един от лекуваните с Inhibace Plus болни не е прекъснал терапията поради лабораторни отклонения.

4.9. Предозиране

Няма определена информация за лечение при предозиране с Inhibace Plus. Лечението с Inhibace Plus трябва да бъде прекратено и пациента да се наблюдава стриктно. Най-вероятните симптоми за предозиране са тежка хипотензия, шок, ступор, брадикардия, електролитни нарушения и бъбречна недостатъчност. В случай на предозиране трябва да бъдат използвани симптоматични и допълнителни мерки. Предложените мерки включват предизвикване на повръщане и/или промивка на стомаха, корекция на дехидратацията, електролитния дисбаланс и хипотензията чрез установени процедури. Cilazapril и Cilazaprilat се отстраняват недостатъчно чрез хемодиализа. Хемодиализата е по-ефективна през първите няколко часа след приема, когато плазменото ниво на несвързаното лекарство е високо.

ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ



5.1. Фармакодинамични свойства

InhibacePlus е комбинация на **cilazapril** (АСЕ-инхибитор) и **hydrochlorothiazide** (тиазиден диуретик). Антихипертензивния ефект на **cilazapril** и **hydrochlorothiazide** в комбинация е с адитивен резултат при висок процент от хипертензивни пациенти, отговарящи задоволително на едната или друга съставка, приложени самостоятелно. **InhibacePlus** е високо ефективен при лечение на хипертензия и ефекта продължава за 24 часа.

Cilazapril и неговия активен метаболит **cilazaprilat** е специфичен, продължително действащ инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ), който потиска ренин-ангиотензин-алдостероновата система и по този начин инактивира превръщането на ангиотензин I до ангиотензин II, който е силен вазоконстриктор. **InhibacePlus** намалява систоличното и диастоличноартериално налягане в седнало и изправено положение, без промяна в сърдечната честота и без ортостатична компонента.

Hydrochlorothiazide е диуретик. Употребата на това средство повишава плазмената ренинова активност и алдостероновата секреция, която намалява серумния калий. **Cilazapril** чрез блокиране на ангиотензин/алдостероновата ос, намалява загубата на калий свързана с употребата на диуретик.

Въпреки че **cilazapril** е антихипертензивно средство, едновременната употреба с **hydrochlorothiazide**, предизвиква по-голямо намаляване на артериалното налягане чрез допълнителни механизми.

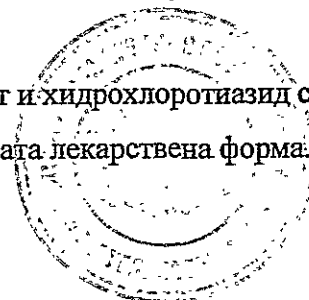
2. Фармакокинетика

След орално приложение на **Inhibace Plus -Cilazapril** се абсорбира добре и се превръща след естерино разцепване в активна форма цилазаприлат. Бионаличността на цилазаприлат от орално приложен цилазаприл е около 60% въз основа на количеството открито в рината. Максималната плазмена концентрация на цилазаприлат се достига до 2 часа. Цилазаприлат се елиминира непроменен от бъбреците с ефективен полуживот, отговарящ на лекарственото натрупване, около 9 часа.

Hydrochlorothiazide се абсорбира бързо след орално приложение на **InhibacePlus**. Максималната плазмена концентрация се достига до 2 часа след приема. Бионаличността на **hydrochlorothiazide**

След орално приложение е около 65% въз основа на количеството открито в урината. **Hydrochlorothiazide** се елиминира главно непроменен чрез бъбреците с полуживот от 7 до 11 часа.

Площа под кривата (AUC) се повишава пропорционално за цилазаприлат и хидрохлоротиазид с повишаване на дозата на цилазаприл и хидрохлоротиазид в комбинираната лекарствена форма.



Фармакокинетичните параметри на цизаприлат не се повлияват от наличие на повишаващи дози хидрохлоротиазид. Едновременното приложение на цизаприл с хидрохлоротиазид няма ефект върху бионаличността на цизаприлат, цизаприл и хидрохлоротиазид. Приложението на цизаприл и хидрохлоротиазид при наличие на храна забавя T_{max} на цизаприлат с 1.5ч. и намалява C_{max} с 24% и T_{max} на хидрохлоротиазид с 1.4ч. и намалява C_{max} с 14%, но няма ефект върху цялосната бионаличност и за двата продукта оценени чрез $AUC(0-24)$, което показва, че има повлияване на скоростта, но не и на степента на абсорбция.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Моля прочетете точка 4.6 Бременност и кърмене.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Помощни вещества

Lactose

Maize starch

Methylhydroxypropyl cellulose

Talc

Sodium stearyl fumarate

Colorants(E171,E172)

6.2. Физикохимични несъвместимости

Не приложимо.

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Условия за съхранение

Да се съхранява на защитено от топлина място (под 25 °C).

Да се съхранява на места, недостъпни от деца.

6.5. Данни за опаковката x28,30,98 броя

6.6. Указания при употреба

Да не се използва след изтичане на срока на годност маркиран на опаковката

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

F.Hoffmann - La Roche Ltd, Basel, Switzerland

8. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВАТА РЕГИСТРАЦИЯ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РЕГИСТРАЦИЯТА

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА - АПРИЛ-2002.

