

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Inhibase

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка 1,0 mg съдържа:

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

Една филмирана таблетка 2,5 mg съдържа:

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

Една филмирана таблетка 5,0 mg съдържа:

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

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

Inhibase е показан за лечение на всички степени на есенциална хипертония.

Inhibase е показан също при лечение на хронична сърдечна недостатъчност обикновено като допълнително лечение с дигиталисови препарати и/или диуретици.

4.2 Дозировка и път на приложение

Дозировка

Inhibase трябва да се прилага един път дневно. Тъй като приемът на храна няма клинично значимо влияние върху абсорбцията, Inhibase може да се прилага

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към И-5814 / И-5815 / П-5816
разрешение за употреба № 02.08.02

627/16.07.02

Меню



преди или след храна. Дозата трябва винаги да се приема по едно и също време през деня.

Специални указания за приложение:

Есенциална хипертония

Препоръчваната начална доза е 1 mg един път дневно. Дозировката трябва да бъде уточнена индивидуално в съответствие с повлияването на кръвното налягане до постигане на контрол. Повечето пациенти могат да се поддържат с доза между 2,5 и 5,0 mg/дневно. Ако артериалното налягане не се контролира адекватно с 5 mg INHIBACE един път дневно, може да се приложи едновременно ниска доза от –калий несъхраняващи диуретици за да се засили анти-хипертензивния ефект.

Пациенти с артериална хипертония, получаващи диуретици

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

Хронична сърдечна недостатъчност

INHIBACE може да се използва като допълнително лечение с дигиталисови препарати и/или диуретици при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност. Лечението с INHIBACE 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. Обикновенната максимална доза е 5 mg един път дневно.

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 дозировка:

Креатининов клирънс	Начална доза на Inhibase	Максимална доза на Inhibase
> 40 ml/min	1 mg един път дневно	5 mg един път дневно
10 – 40 ml/min	0,5 mg един път дневно	2,5 mg един път дневно
< 10 ml/min	Не се препоръчва	Не се препоръчва

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.

Пациенти в напреднала възраст

При лечение на хипертония, Inhibase трябва да започне с доза между 0,5 mg и 1 mg един път дневно. Следователно поддържащата доза трябва да бъде съобразена според повлияването на кръвното налягане.

При лечение на хронична сърдечна недостатъчност, Inhibase трябва да започне с доза 0,5 mg дневно. Поддържащата доза от 1 mg до 2,5 mg трябва да бъде съобразена с индивидуалната поносимост, отговорът и клиничното състояние.

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

Деца

Безопасността и ефикасността при деца не е установена, следователно не се препоръчва приложението на cilazapril при деца.

4.3. Противопоказания

Inhibase е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към cilazapril, други АСЕ-инхибитори или към някои от помощните съставки, при пациенти с асцит и при бременност и кърмене.



Inhibase е противопоказан при пациенти с анамнестични данни за ангиоедем след лечение с други АСЕ-инхибитори.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

(Вижте също Специални указания в точка Дозировка и начин на приложение.)

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

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.

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.

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 лежащо положение може да се Изисква инфузия на физиологичен разтвор или други обемни заместители. След възстановяване на обема, лечението с Inhibase може да продължи. Ако



симптомите продължат, дозировката трябва да бъде намалена или лекарството да се спре.

Бъбречно увреждане

Може да бъде необходимо намаляване на дозите при пациенти с бъбречно увреждане, зависещо от техния креатининов клирънс (вижте Специални указания при дозиране). При пациенти, чиято бъбречна функция зависи предимно от дейността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, както пациентите с тежка сърдечна недостатъчност или с унилатерална или билатерална стеноза на бъбречната артерия, лечението с АСЕ-инхибитори, включително Inhibase може да доведе до повишаване на уреята в кръвта и/или серумния креатинин. Въпреки, че тези увреждания са обикновено обратими след прекъсване на Inhibase и/или диуретичното лечение, съобщени са случаи на тежко бъбречно увреждане и рядко остра бъбречна недостатъчност.

При тези пациенти бъбречната функция трябва да бъде мониторирана през първите седмици на лечение.

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

Чернодробно увреждане

При болни с тежко чернодробно функционално увреждане може да се наблюдава хипотензия.

Чернодробна недостатъчност

АСЕ-инхибиторите рядко се свързват с хепатотоксичност, включително холестатичен и хепатоцелуларен хепатит. Съобщава се за по-тежки реакции като фулминантна чернодробна некроза. Болни, получаващи АСЕ-инхибитори, които развиват жълтеница или повишени чернодробни ензими трябва да преустановят приема на АСЕ-инхибитора и да бъдат съответно проследени.

Серумен калий

Едновременно приложение на калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или заместители, съдържащи калий соли могат да доведат 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 се мониторира.

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.

4.5. Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие

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, орални антидиабетични лекарства, блокери на H₂-рецептори и кумаринови антикоагуланти. Не са отбелязани значими фармакокинетични взаимодействия между Inhibase и фуросемид или тиазиди. Адитивен ефект може да се наблюдава, когато Inhibase е приложен в комбинация с други понижаващи артериалното налягане лекарства.

Едновременно приложение на калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или заместители, съдържащи калий соли могат да доведат до повишаване на серумния калий, особено при пациенти с бъбречно увреждане (Вижте Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

Както и други АСЕ-инхибитори, използването на Inhibase едновременно с нестероидни противовъзпалителни лекарства (NSAID) може да се намали антихипертензивния ефект на Inhibase.

Могат да се появят анафилактични реакции при пациенти на десенсибилизираща терапия с пчелна отрова (от оси и пчели), докато получават АСЕ-инхибитор. Cilazapril трябва да се прекъсне преди да започне десенсибилизиращото лечение. Допълнително при това положение cilazapril не трябва да се заменя с бета-блокери.



Едновременно 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.

Едновременно приложение на АСЕ-инхибитори и литий може да намали екскрецията на литий. Серумните нива на литий трябва често да се мониторира.

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

4.6. Бременност и кърмене

Inhibase е противопоказан по време на бременност, тъй като е наблюдавана фетотоксичност при АСЕ-инхибитори при животни. Въпреки, че няма опит с Inhibase, други АСЕ-инхибитори при човешка бременност са свързани с олигохидрамнион и неонатална хипотензия и/или анурия. Не е известно дали cilazapril преминава в човешката кърма, но тъй като данните при животни показват наличие на cilazapril в млякото на плъх, Inhibase не трябва да се прилага при кърмещи майки.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Както и при другите АСЕ-инхибитори при Inhibase 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

Главоболие, световъртеж и кашлица са най-често докладваните реакции при пациенти, лекувани с Inhibase. Нежеланите реакции, явяващи се в < 2% от пациентите включват умора, хипотония, диспепсия, гадене и обрив. В повечето случаи нежеланите реакции са преходни, леки или умерени и не се налага прекъсване на лечението.



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.

Идиосинкразия

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

Както и при другите АСЕ-инхибитори е съобщаван ангио-невротичен оток, макар и рядко при пациенти, получаващи Inhibase. Ангиоедемът, включващ езика, глотиса или ларингс може да бъде фатален. В случай при включване на лицето, устните, езика, и/или ларингса, трябва да се прекрати употребата на Inhibase и незаавно да бъде заместен с лекарство от друг клас и да започне съответно лечение без забавяне. Трябва да бъде приложено спешното лечение но не задължително ограничено до мускулно инжектиране на адреналин (епинефрин) разтвор 1:1000 (0,3 до 0,5 ml) или бавно венозно адреналин 1 mg/ml (като се спазват указанията за разреждане), с контрол на ЕКГ и кръвното налягане. Пациентът трябва да бъде хоспитализиран и наблюдаван за най-малко 12 до 24 часа и не трябва да бъде изписван до пълното отзвучаване на симптомите. Рядко са съобщавани панкреатит при пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори (включително Inhibase); 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 Inhibase.

Малки, главно обратими повишавания в серумния креатинин/урея са наблюдавани при пациенти, лекувани с Inhibase. Такива промени вероятно се явяват при пациенти със стеноза на бъбречната артерия или с бъбречно увреждане (вижте Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба), но те също са наблюдавани и при пациенти с нормална бъбречна



функция, особено при тези, които са получавали едновременно диуретици. Изолирани случаи на остра бъбречна недостатъчност са съобщавани при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност, стеноза на бъбречната артерия или бъбречни нарушения (вижте Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

При някои пациенти са докладвани понижаване на хемоглобин, хематокрит и/или броя на бели кръвни клетки, но в нито един случай не е установена определена причинна връзка с Inhibase.

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 симптоми за предозиране са тежка хипотензия, шок, ступор, брадикардия, електролитни нарушения и бъбречна недостатъчност.

След прием на висока доза (предозиране) пациентът трябва да бъде под строг контрол, за предпочитане в интензивно отделение. Серумните електролити и креатинин трябва да се мониторират често. Терапевтичните мерки зависят от естеството и тежестта на симптомите. Мерките, с които се предотвратява резорбцията са стомашна промивка, приложение на адсорбенти и натриев сулфат до 30 минути след приема, ако скоро е прието лекарството трябва да се извърши ускорено елиминиране,. Ако се появи хипотензия, пациентът трябва да бъде в легнало положение с ниско поставена глава и бързо да се приложат соли и обемни заместители. Трябва да се има предвид приложение на ангиотензин II. Брадикардия или силни вагусови реакции трябва да бъдат лекувани чрез приложение на атропин. Трябва да се има пред вид приложение на пейсмейкър. АСЕ-инхибиторите могат да бъдат отстранени от кръвообращението чрез хемодиализа. Трябва да се избягва използването на полиакрилонитрилни мембрани под високо налягане.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства



Inhibase (цилазаприл) е специфичен, продължително действащ инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ), който потиска ренин-ангиотензин-алдостероновата система и по този начин инактивира ангиотензин I до ангиотензин II, който е силен вазоконстриктор. Ефектът на Inhibase в препоръчаните дози при хипертензивните пациенти и при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност се поддържа до 24 часа.

При пациенти с нормална бъбречна функция, с препоръчаните дози, серумният калий обикновено остава в нормални стойности по време на лечението. При пациенти едновременно вземащи калий-съхраняващи диуретици, калиевите стойности могат да се повишат.

Хипертензия

Inhibase индуцира редуциране на систоличното налягане в легнало и изправено положение и диастолично кръвно налягане, обикновено без ортостатична компонента. Той е ефективен при всички степени на есенциална хипертония както и при бъбречна хипертония. Анти-хипертензивния ефект на Inhibase обикновено се проявява в първия час след приложение, с максимален ефект, между третия и седмия час. Обикновено сърдечната честота остава непроменена. Рефлекторна тахикардия не се предизвиква въпреки че малки, промени в сърдечната честота могат да се появят, които са клинично незначими. При някои пациенти понижението на артериалното налягане може да се намали в края на интервала на дозиране.

Началната дозировка рядко постига желания терапевтичен отговор.

Артериалното налягане трябва да бъде контролирано и дозировката, ако е необходимо коригирана. Ако ефектът на Inhibase с най-високата препоръчвана доза не е достатъчен, може да се комбинира с калий несъхраняващи диуретици. Анти-хипертензивният ефект на Inhibase се поддържа по време на 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 остават по правило непроменени с Inhibase, въпреки клинично значимото намаляване на артериалното налягане.

Както и другите АСЕ-инхибитори, ефектът на понижаване на артериалното налягане на Inhibase е по-слабо изразен при пациенти от черната раса в сравнение с другите раси. Обаче расови различия няма, когато Inhibase се прилага в комбинация с хидрохлоротиазид.

Хронична сърдечна недостатъчност

При пациенти с хронична сърдечна недостатъчност ренин-ангиотензин-алдостерон и симпатиковата нервна система са обикновено активирани, което води до засилена системна вазоконстрикция и до засилване на задръжката на натрий и вода. Чрез потискане на ренин-ангиотензин-алдостерон система, Inhibase подобрява състоянието на пълнене на увреденото сърце като намалява системното съдово съпротивление (след натоварване) и белодробното капилярно налягане (преди натоварване) при пациенти с диуретици и/или дигиталис. Значително нараства поносимостта при натоварване, което показва подобряване на качеството на живот. Хемодинамичните и клинични ефекти се появяват бързо и персистират.

5.2. Фармакокинетични свойства

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

Цилазаприлат се елиминира непроменен през бъбреците, с ефективно време на полуелиминиране от 9 часа след еднократен прием на Inhibase. При пациенти с бъбречно увреждане са наблюдавани по-високи плазмени концентрации цилазаприлат в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция, тъй като лекарствения клирънс е намален, когато креатининовия клирънс е по-нисък.

Няма елиминиране При болни с пълна бъбречна недостатъчност, няма никакво елиминиране, но хемодиализата в ограничена степен намалява концентрациите на цилазаприл и цилазаприлат.



При пациенти в напреднала възраст, чията бъбречна функция е нормална за възрастта, плазмените концентрации на цилазаприлат могат да са до 40% по-високи, и клирънсът 20% по-нисък от по-младите пациенти. Подобни промени във фармакокинетиката се появява при пациенти с умерена до тежка чернодробна цироза.

При пациенти с хронична сърдечна недостатъчност клирънсът на цилазаприл е в съответствие с креатининовия клирънс. Следователно не се препоръчват корекции на дозировката извън тази препоръчана за пациентите с увредени бъбречни функции (вижте Специални указания за дозировка).

5.3. Предклинични данни за безопасност

Моля прочетете точка 4.6 Бременност и кърмене.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Помощни вещества

В таблетките на всички форми:

Lactose

Maize starch

Hydroxypropyl methylcellulose

Talc

Sodium stearyl fumarate

Във филмовата обвивка за всички форми:

Hydroxypropyl methylcellulose

Talc

Titanium dioxide E171

Red iron oxide e172

Yellow iron oxide E172

6.2. Физикохимични несъвместимости

Не са приложени.

6.3. Срок на годност

3 години.



6.4. Условия за съхранение

Да се съхранява защитен от топлина (под 25 °C).

Да се съхранява на места, защитени от деца.

6.5. Данни за опаковката

Алуминиеви блистери със следните количества:

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

6.6. Указания при употреба

Не са представени.

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

F.Hoffmann - La Roche Ltd, Basel, Switzerland.

8. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

26 октомври 1990/09 май 1996

9. РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА В ДРУГИ СТРАНИ

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА- МАРТ 2001

