Sp. zn. sukls229602/2020

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Inhibace 2,5 mg potahované tablety
Inhibace 5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka: cilazaprilum 2,5 mg ve formě monohydrátu (2,61 mg) v 1 tabletě Inhibace 2,5 mg, cilazaprilum 5 mg ve formě monohydrátu (5,22 mg) v 1 tabletě Inhibace 5 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: viz bod 4.4.
Inhibace 2,5 mg: Jedna tableta obsahuje 124,39 mg monohydrátu laktosy.
Inhibace 5 mg: Jedna tableta obsahuje 121,78 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Popis přípravku:

Inhibace 2,5 mg: světle červenohnědé, oválné, bikonvexní potahované tablety, s půlicí rýhou na jedné straně, s nápisem CIL 2,5 na druhé straně. Tabletu lze dělit na dvě stejné dávky.
Inhibace 5 mg: červenohnědé až hnědé, oválné, potahované tablety, s půlicí rýhou na jedné straně, s nápisem CIL 5 na druhé straně. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Inhibace je indikován k léčbě hypertenze.

Přípravek Inhibace je indikován k léčbě chronického srdečního selhání.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Hypertenze
Úvodní dávka je 1 mg/den. Je třeba monitorovat krevní tlak a dávka přípravku se upravuje individuálně podle odpovědi krevního tlaku. Obvyklé dávkovací rozmezí přípravku Inhibace je 2,5 až 5,0 mg jednou denně.

U pacientů se silně aktivovaným systémem renin-angiotensin-aldosteron (zvláště u pacientů s deplecí minerálů a/nebo objemovou deplecí, srdeční dekompenzací nebo s těžkou hypertenzí) může po úvodní

dávce dojít k nadměrnému poklesu krevního tlaku. Proto je u těchto pacientů doporučena nižší počáteční dávka 0,5 mg jednou denně a léčbu je třeba zahajovat pod lékařským dohledem.

Pacienti s hypertenzí užívající diuretika
Pokud je to možné, má se podávání diuretik ukončit 2 - 3 dny před zahájením terapie přípravkem Inhibace, aby se snížila pravděpodobnost vzniku symptomatické hypotenze. Pokud je to nutné, je možné léčbu diuretiky později znovu zahájit. Doporučená úvodní dávka u těchto pacientů je 0,5 mg jednou denně.

Chronické srdeční selhání
Léčba přípravkem Inhibace by měla být zahájena s doporučenou úvodní dávkou 0,5 mg jednou denně za přísného lékařského dohledu. Přípravek Inhibace v síle 0,5 mg není v ČR registrován, na trhu jsou k dispozici jiné přípravky s obsahem (cilazaprilum) v síle 0,5 mg. Tuto dávku je třeba udržovat po dobu přibližně 1 týdne. Pokud je tato dávka dobře tolerována, může být zvyšována v týdenních intervalech a podle klinického stavu pacienta na 1,0 mg nebo 2,5 mg. Maximální denní dávka u těchto pacientů je 5,0 mg. Doporučené dávkování cilazaprilu u chronického srdečního selhání je založeno spíše na účincích na symptomatické zlepšení, než na údajích, které by prokazovaly snížení morbitidy a mortality v této skupině pacientů (viz bod 5.1).

Pacienti s poruchou renálních funkcí
U pacientů s poruchou renálních funkcí je, v závislosti na clearance kreatininu, nutné snížit dávku přípravku (viz bod 4.4). Je doporučeno následující dávkovací schéma.

Tabulka 1: Schéma doporučeného dávkování pro pacienty s poruchou renálních funkcí

Clearance kreatininu	**Úvodní dávka přípravku Inhibace**	**Maximální dávka přípravku Inhibace**
>40 ml/min	1 mg jednou denně	5 mg jednou denně
10 - 40 ml/min	0,5 mg jednou denně	2,5 mg jednou denně
<10 ml/min	Není doporučeno	

Pokud je rovněž přítomna renovaskulární hypertenze, existuje zvýšené riziko těžké hypotenze a renální nedostatečnosti. U těchto pacientů je třeba léčbu zahajovat za přísného lékařského dohledu s nízkými dávkami a opatrnou titrací dávky. Protože léčba diuretiky může být přispívajícím faktorem, je třeba je vysadit a v průběhu prvních týdnů léčby přípravkem Inhibace monitorovat renální funkce.

Výsledky z klinických studií prokázaly u pacientů s chronickým srdečním selháním korelaci mezi clearance cilazaprilu a clearance kreatininu. U pacientů s chronickým srdečním selháním a zhoršenou funkcí ledvin by mělo být dodržováno výše uvedené zvláštní doporučení pro dávkování.

Jaterní cirhóza
U pacientů s jaterní cirhózou (ale bez ascitu), u kterých je nutná léčba hypertenze, by měl být cilazapril podáván s velkou opatrností v dávce nepřesahující 0,5 mg/den s pečlivým sledováním krevního tlaku, vzhledem k možnosti výskytu výrazné hypotenze.

Starší pacienti s hypertenzí
Léčba přípravkem Inhibace by měla být zahájena dávkou v rozmezí 0,5 mg až 1,0 mg jednou denně. Poté je nutno upravit udržovací dávku podle individuální snášenlivosti, odpovědi na léčbu a klinického stavu pacienta.

Starší pacienti s chronickým srdečním selháním
Doporučenou úvodní dávku přípravku Inhibace 0,5 mg je nutno v každém případě dodržet.

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost cilazaprilu nebyla u dětí a dospívajících do 18 let věku dosud stanovena.

K dispozici nejsou žádné údaje.
Z tohoto důvodu nelze provést žádná doporučení týkající dávkování cilazaprilu.

Způsob podání

Přípravek Inhibace by měl být podáván jednou denně. Protože příjem potravy nemá žádný klinicky významný vliv na jeho absorpci, může být přípravek Inhibace užíván před nebo po jídle. Dávka by se měla užívat vždy přibližně ve stejnou denní dobu.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1, nebo na další ACE inhibitory.
- Anamnéza angioneurotického edému v souvislosti s předchozí léčbou ACE inhibitory.
- Hereditární nebo idiopatický angioneurotický edém.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).

Souběžné užívání přípravku Inhibace s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (viz body 4.5 a 5.1).

souběžné užívání se sakubitrilem / valsartanem. Cilazapril nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu / valsartanu (viz body 4.4 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Těhotenství

Léčba ACE inhibitory by se neměla zahajovat v průběhu těhotenství. Pokud není pokračování v léčbě ACE inhibitory považováno za nezbytné, je třeba u pacientek, které plánují těhotenství, zvolit alternativní antihypertenzní léčbu, která má stanovený bezpečnostní profil pro užívání během těhotenství. Pokud je diagnostikováno těhotenství, léčbu ACE inhibitory je nutné okamžitě ukončit a pokud je to vhodné, zahájit alternativní léčbu hypertenze (viz body 4.3 a 4.6).

Hypotenze

ACE inhibitory mohou způsobovat těžkou hypotenzi, zvláště na počátku léčby. Hypotenze po první dávce se nejpravděpodobněji objeví u pacienta, který má aktivovaný systém renin-angiotensin-aldosteron, jako je např. u renovaskulární hypertenze nebo u renální hypoperfuze z jiných příčin, sodíkové nebo objemové deplece nebo po předchozí léčbě jinými vasodilatancii. Tyto stavy se mohou vyskytovat společně, zvláště u pacientů s těžkým srdečním selháním.

Hypotenze by měla být léčena uložením pacienta do polohy vleže naznak a objemovou expanzí. Jakmile je pacient objemově kompenzován, lze v podávání cilazaprilu pokračovat, ale měl by být podáván v nižších dávkách. Pokud hypotenze přetrvává, měla by být léčba přerušena.

Rizikoví pacienti by měli zahajovat léčbu cilazaprilem pod lékařským dohledem, s nízkou iniciální dávkou a opatrnou titrací. Pokud je to možné, léčba diuretiky by měla být dočasně přerušena.

Podobně opatrně je třeba postupovat u pacientů s anginou pectoris nebo cerebrovaskulárním onemocněním, u kterých může hypotenze způsobit myokardiální nebo cerebrální ischémii.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání

ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).
Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Porucha renálních funkcí

U pacientů s poruchou renálních funkcí by dávkování cilazaprilu mělo být upraveno podle clearance kreatininu (viz bod 4.2). Součástí obvyklé péče o tyto pacienty by mělo být rutinní monitorování kalia a kreatininu.

ACE inhibitory mají prokázané renoprotektivní účinky, ale mohou způsobovat reverzibilní poruchu renálních funkcí v prostředí snížené renální perfuze, způsobené bilaterální stenózou renální artérie, těžkým městnavým srdečním selháním, volumovou deplecí, hyponatrémií nebo vysokými dávkami diuretik, nebo u pacientů léčených NSAID. Preventivní opatření zahrnují vysazení nebo dočasné přerušení léčby diuretiky, zahájení léčby velmi malými dávkami ACE inhibitorů a opatrnou titraci dávky.

U pacientů se stenózou renální artérie pomáhá aktivace systému renin-angiotensin-aldosteron udržování renální perfuzi tím, že způsobí zúžení eferentních arteriol. Proto blokáda tvorby angiotenzinu II a pravděpodobně také zvýšení tvorby bradykininu způsobuje vazodilataci eferentních arteriol, což vede ke snížení tlaku glomerulární filtrace. Hypotenze přispívá dále ke snížení renální perfuze (viz bod 4.4 „Hypotenze“). Stejně jako u ostatních látek, které účinkují na systém renin-angiotensin, je i zde zvýšené riziko renální nedostatečnosti, včetně akutního renálního selhání, pokud jsou cilazaprilem léčeni pacienti se stenózou renální arterie. Proto by se mělo u těchto pacientů postupovat s opatrností. Pokud se objeví renální selhání, je třeba léčbu ukončit.

Hypersenzitivita/angioneurotický edém

S užíváním ACE inhibitorů je spojován angioneurotický edém, se zaznamenanou incidencí 0,1 – 0,5 %. Angioedém způsobený ACE inhibitory se může projevovat jako opakující se epizody otoku obličeje, který po vysazení přípravku ustoupí, nebo jako akutní orofaryngeální edém a obstrukce dýchacích cest, které vyžadují akutní léčbu a mohou být život ohrožující. Další formou je angioedém střeva, který se nejčastěji objevuje v průběhu prvních 24-48 hodin léčby. Riziko angioedému se zdá vyšší u černošské populace oproti populaci indoevropské. U pacientů s anamnézou angioedému, který nesouvisel s ACE inhibitory, může být zvýšené riziko jeho vzniku.

Souběžné užívání ACE inhibitorů a sakubitrilu / valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému. Léčbu sakubitrilem / valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce cilazaprilu. Léčbu cilazaprilem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu / valsartanu (viz body 4.3 a 4.5).

Souběžné užívání ACE inhibitorů s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinem může vést ke zvýšenému riziku angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka spolu s poruchou dýchání nebo bez poruchy dýchání) (viz bod 4.5). U pacientů, kteří již užívají ACE inhibitor, je třeba opatrnosti při počátečním podání racekadotrilu, mTOR inhibitorů (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinu.

Anafylaxe

Hemodialýza

U pacientů dialyzovaných na vysokoprůtokových membránách (např. AN 69) se při užívání ACE inhibitorů objevila anafylaktická reakce. U takovýchto pacientů je třeba zvážit použití odlišných typů dialyzační membrány nebo odlišnou třídu přípravků k léčbě hypertenze.

LDL (low-density lipoproteins) aferéza
U pacientů užívajících ACE inhibitory v průběhu LDL aferézy s natrium-dextran-sulfátem byla zaznamenána život ohrožující anafylaxe. Tomu je možné se vyvarovat dočasným vysazením léčby ACE inhibitory před každou aferézou.

Desenzibilizace
U pacientů, kteří užívají ACE inhibitory a podstupují desenzibilizační léčbu vosím nebo včelím jedem, se může objevit anafylaktická reakce. Léčba cilazaprilem musí být ukončena před zahájením desenzibilizační léčby a cilazapril by neměl být nahrazen beta-blokátorem.

Poruchy jater

Byly hlášeny jednotlivé případy poruchy jaterních funkcí, jako jsou zvýšené hodnoty jaterních funkčních testů (transaminázy, bilirubin, alkalická fosfatáza, GMT) a cholestatická hepatitida s nebo bez nekrózy. Pacienti, kteří užívají cilazapril a u kterých se rozvinula žloutenka, nebo u kterých bylo zaznamenáno zvýšení jaterních enzymů, by měli léčbu cilazaprilem ukončit a měli by být odpovídajícím způsobem sledováni.

U pacientů s jaterní cirhózou (ale bez ascitu), u kterých je nutná léčba hypertenze, je třeba cilazapril nasazovat v nižších dávkách a s velkou opatrností, z důvodu možného výskytu významné hypotenze (viz bod 4.2). U pacientů s ascitem není podávání cilazaprilu doporučeno.

Poruchy krve

V souvislosti s ACE inhibitory byla zaznamenána trombocytopenie, neutropenie a agranulocytóza. Agranulocytóza byla hlášena zvláště u pacientů s renálním selháním nebo s onemocněním vaskulárního kolagenu a u pacientů, kteří podstupovali imunosupresivní léčbu. U takovýchto pacientů je doporučeno pravidelné monitorování počtu leukocytů.

Sérové kalium

ACE inhibitory mohou vyvolat hyperkalémii, protože brání uvolňování aldosteronu. U pacientů s normální funkcí ledvin není účinek obvykle významný. U pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo u pacientů užívajících doplňky stravy obsahující kalium (včetně náhražek soli), kalium šetřící diuretika, trimethoprim nebo kotrimoxazol (trimethoprim / sulfamethoxazol), a zejména antagonisty aldosteronu nebo blokátory receptorů angiotensinu se ale hyperkalémie může objevit. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto kalium šetřící diuretika a blokátory receptorů angiotensinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin (viz bod 4.5).
Diabetes

Podávání ACE inhibitorů pacientům s diabetem může potencovat hypoglykemický účinek perorálních antidiabetik nebo inzulinu, zvláště u pacientů s poruchou renálních funkcí. U takovýchto pacientů by měla být při zahajování léčby ACE inhibitory hladina glukózy pečlivě monitorována.

Chirurgické výkony/anestezie

Přípravky používané k anestezii, které mají hypotenzní účinky, mohou u pacientů užívajících ACE inhibitory způsobovat hypotenzi. Hypotenze v těchto podmínkách může být korigována doplněním objemu.

Aortální stenóza/hypertrofická kardiomyopatie

ACE inhibitory by měly být užívány s opatrností u pacientů se srdečními poruchami s obstrukcí (např. mitrální stenóza, aortální stenóza, hypertrofická kardiomyopatie), protože u těchto pacientů se srdeční výdej nemůže zvýšit, aby mohl kompenzovat systémovou vazodilataci, a proto je zde riziko závažné hypotenze.

Přípravek Inhibace obsahuje laktosu

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Přípravek Inhibace obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodiku“.

Rasy

ACE inhibitory jsou jako antihypertenziva méně účinné u černošské populace pacientů. U těchto pacientů je rovněž vyšší riziko vzniku angioneurotického edému.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léky zvyšující riziko angioedému
Souběžné užívání ACE inhibitorů a sakubitrilu / valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému (viz body 4.3 a 4.4).

Souběžné užívání ACE inhibitorů s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinem může vést ke zvýšenému riziku angioedému (viz bod 4.4).

Duální blokáda systému RAAS

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).
Pokud je duální blokáda pomocí inhibitoru ACE společně s ARB považována za absolutně nezbytnou, měla by probíhat pouze pod dohledem specializovaného lékaře a s častým pečlivým monitorováním renálních funkcí, elektrolytů a krevního tlaku (viz bod 4.4).
Kombinace ACE inhibitorů s aliskirenem je kontraindikována u pacientů trpících diabetem mellitus nebo renálním poškozením (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) a není doporučena u jiných pacientů (viz body 4.3 a 4.4).

Lithium
Při současném podávání lithia s ACE inhibitory byla hlášena reverzibilní zvýšení sérových koncentrací lithia a toxicita. Současné užívání thiazidových diuretik může zvyšovat riziko lithiové toxicity a zvyšovat již tak zvýšené riziko lithiové toxicity v souvislosti s ACE inhibitory.
Užívání cilazaprilu s lithiem se nedoporučuje. Pokud je však tato kombinace považována za nezbytnou, je třeba pečlivě sledovat sérové hladiny lithia.

Další antihypertenziva
Pokud je cilazapril podáván společně s jinými přípravky snižujícími krevní tlak, může být zaznamenán aditivní účinek na snížení krevního tlaku.

Kalium šetřící diuretika, doplňky stravy obsahující kalium nebo náhražky soli obsahující kalium
Hladina draslíku v séru obvykle zůstává v normálu, ale u některých pacientů se může při léčbě cilazaprilem objevit hyperkalémie. Kalium šetřící diuretika (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), doplňky stravy obsahující kalium nebo náhražky soli obsahující kalium mohou vést k významnému zvýšení hladiny draslíku v séru. Při podávání cilazaprilu společně s dalšími látkami, které zvyšují sérové kalium, jako je trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim / sulfamethoxazol), je zapotřebí opatrnost, protože o trimethoprimu je známo, že se chová jako kalium šetřící diuretikum jako amilorid. Proto není kombinace cilazaprilu s výše zmíněnými přípravky doporučena. Pokud je současné podávání indikováno, je třeba je podávat s opatrností a s pravidelnými kontrolami hladin draslíku v séru.
Cyklosporin
Při souběžném užívání ACE inhibitorů a cyklosporinu se může objevit hyperkalémie. Doporučuje se kontrolovat hladinu draslíku v séru.

Heparin
Při souběžném užívání ACE inhibitorů a heparinu se může objevit hyperkalémie. Doporučuje se kontrolovat hladinu draslíku v séru.

Diuretika (thiazidy nebo kličková diuretika)
Předchozí léčba vysokými dávkami diuretik může vést k objemové depleci a riziku hypotenze při zahajování léčby cilazaprilem (viz bod 4.4). Hypotenzní účinky je možné snížit přerušením léčby diuretiky, zvýšením objemu nebo příjmu soli nebo zahájením léčby nízkou dávkou cilazaprilu.

Tricyklická antidepresiva/antipsychotika/anestetika/narkotika
Současné podávání určitých anestetik, tricyklických antidepresiv a antipsychotik s ACE inhibitory může vést k dalšímu snížení krevního tlaku (viz bod 4.4).

Nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSAID) včetně acetylsalicylové kyseliny v dávce ≥ 3 g/den
Pokud jsou ACE inhibitory podávány současně s nesteroidními antiflogistiky (např. kyselina acetylsalicylová v protizánětlivém režimu dávkování, COX-2 inhibitory nebo neselektivní NSAID), může dojít k oslabení antihypertenzního účinku. Současné podávání ACE inhibitorů a NSAID může vést ke zvýšení rizika zhoršení renálních funkcí, včetně možného akutního renálního selhání, a ke zvýšení hladin draslíku v séru, zvláště u pacientů s preexistující poruchou renálních funkcí. Tuto kombinaci je proto třeba podávat s opatrností, zvláště u starších pacientů. U pacientů je třeba dodržovat dostatečnou hydrataci a pravidelně monitorovat renální funkce (po zahájení současné léčby a v pravidelných intervalech během léčby).

Sympatomimetika
Sympatomimetika mohou snižovat antihypertenzní účinky ACE inhibitorů.

Antidiabetika
Epidemiologické studie naznačují, že současné podávání ACE inhibitorů a antidiabetik (inzulín, perorální antidiabetika) může vést ke zvýraznění hypoglykemického účinku s rizikem následné hypoglykémie. Tento fenomén se s větší pravděpodobností objeví v průběhu prvních týdnů kombinované léčby a u pacientů s poruchou renálních funkcí.

Zlato
U pacientů, kteří jsou léčeni injekčním zlatem (natrium-auro-thiomalát) a současně ACE inhibitory, byly vzácně hlášeny nitritoidní reakce (příznaky zahrnují návaly horka/zrudnutí v obličeji, nauzeu, zvracení a hypotenzi).

Další

Při společném podávání cilazaprilu a digoxinu, nitrátů, antikoagulancií kumarinového typu a blokátorů H_2 receptorů nedochází k žádným klinicky významným interakcím.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Podávání ACE inhibitorů, jako je např. cilazapril, se v průběhu prvního trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání ACE inhibitorů, jako je např. cilazapril, je v průběhu druhého a třetího trimestru těhotenství kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické údaje, které by doložily riziko teratogenity po expozici ACE inhibitorům v průběhu prvního trimestru těhotenství nejsou přesvědčivé, nicméně malé zvýšení rizika nelze vyloučit. Pokud není pokračování v léčbě ACE inhibitory považováno za nezbytné, ženy, které plánují těhotenství, by měly být převedeny na alternativní antihypertenzivní léčbu, které má stanovený bezpečnostní profil pro podávání v těhotenství. Pokud je diagnostikováno těhotenství, léčba ACE inhibitory by měla být okamžitě ukončena a, pokud je to vhodné, má být zahájena alternativní léčba.

Je známo, že expozice ACE inhibitorům v průběhu druhého a třetího trimestru způsobuje u člověka fetotoxicitu (snížení renálních funkcí, oligohydramnion, zpomalená osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenze, hyperkalémie). Pokud dojde k expozici ACE inhibitorům od druhého trimestru těhotenství, je doporučeno UZ vyšetření renálních funkcí a lebky. Kojenci, jejichž matky užívaly ACE inhibitory, by měli být pečlivě sledováni pro známky hypotenze (viz body 4.3 a 4.4).

Kojení

Protože nejsou k dispozici žádné údaje týkající se bezpečnosti cilazaprilu v průběhu kojení, není podávání cilazaprilu během kojení doporučeno a je vhodné použít alternativní léčbu s lepším stanoveným bezpečnostním profilem v průběhu kojení, zvláště při kojení novorozenců nebo nedonošených dětí.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při řízení a obsluze strojů je třeba vzít v úvahu, že se u pacientů užívajících ACE inhibitory mohou občas objevit závratě a únava, zvláště na počátku léčby (viz body 4.4 a 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji zaznamenanými nežádoucími účinky v souvislosti s přípravkem, které byly pozorovány při užívání ACE inhibitorů, byly kašel, kožní vyrážka a renální dysfunkce. Kašel je častější u žen a u nekuřáků. Tam, kde pacient kašel toleruje, může být rozumné v léčbě pokračovat. V některých případech pomůže snížení dávky.

Nežádoucí účinky související s podáváním přípravku, které byly takové intenzity, že kvůli nim bylo nutné přerušit léčbu, se objevily u méně než 5 % pacientů, kterým byly ACE inhibitory podávány.

Přehled nežádoucích účinků

Následující seznam nežádoucích účinků je odvozen z klinických studií a z údajů po uvedení přípravku na trh a týká se cilazaprilu a/nebo dalších ACE inhibitorů. Odhady frekvence jsou založeny na procentu/podílu pacientů, u kterých se objevil jednotlivý nežádoucí účinek v průběhu klinických studií s cilazaprilem, což zahrnovalo kombinovaný soubor celkem 7171 pacientů. Nežádoucí účinky, které

nebyly pozorovány v průběhu klinických studií s cilazaprilem, ale byly hlášeny v souvislosti s dalšími ACE inhibitory, nebo odvozeny z hlášení po uvedení přípravku na trh, jsou klasifikovány jako „vzácné.“

Kategorie frekvencí jsou následující:

Velmi časté	≥ 1/10
Časté	≥ 1/100 a < 1/10
Méně časté	≥ 1/1 000 a < 1/100
Vzácné	< 1/1 000

Poruchy krve a lymfatického systému

Vzácné
Neutropenie, agranulocytóza, trombocytopenie, anémie

Poruchy imunitního systému

Méně časté
Angioneurotický edém (může zahrnovat otok obličeje, rtů, jazyka, laryngu nebo gastrointestinálního traktu) (viz bod 4.4)

Vzácné
Anafylaxe (viz bod 4.4)

Syndrom připomínající systémový lupus erythematodes (příznaky mohou zahrnovat vaskulitidu, myalgii, artralgii/artritidu, pozitivní antinukleární protilátky, zvýšení rychlosti sedimentace erytrocytů, eozinofilii a leukocytózu)

Poruchy nervového systému

Časté

Bolest hlavy

Méně časté

Dysgeuzie

Vzácné

Cerebrální ischemie, tranzitorní ischemická ataka, ischemická cévní mozková příhoda

Periferní neuropatie

Srdeční poruchy

Méně časté

Ischemie myokardu, angina pectoris, tachykardie, palpitace

Vzácné

Infarkt myokardu, arytmie

Cévní poruchy

Časté

Závratě

Méně časté

Hypotenze, posturální hypotenze (viz bod 4.4). Příznaky hypotenze mohou zahrnovat synkopu, slabost, závrať a poruchu zraku.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté

Kašel

Méně časté

Dyspnoe, bronchospasmus, rinitida

Vzácné

Intersticiální plicní onemocnění, bronchitida, sinusitida

Gastrointestinální poruchy

Časté

Nauzea

Méně časté

Sucho v ústech, aftózní stomatitida, snížení chuti k jídlu, průjem, zvracení

Vzácné

Glositida, pankreatitida

Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné

Abnormální výsledky funkčního vyšetření jater (včetně transaminláz, bilirubinu, alkalické fosfatázy, GMT)

Cholestatická hepatitida s nebo bez nekrózy

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Méně časté

Vyrážka, makulopapulózní vyrážka

Vzácné

Psoriaformní dermatitida, psoriáza (exacerbace), lichen planus, exfoliativní dermatitida, kopřivka, erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, bulózní pemfigoid, pemfigus, Kaposiho sarkom, vaskulitida/purpura, fotosenzitivní reakce, alopecie, onycholýza

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Méně časté

Svalové křeče, myalgie, artralgie

Poruchy ledvin a močových cest

Vzácné

Porucha renálních funkcí, akutní renální selhání (viz bod 4.4), zvýšení kreatininu v krvi, zvýšení urey v krvi, hyperkalémie, hyponatrémie, proteinurie, nefrotický syndrom, nefritida

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Méně časté

Impotence

Vzácné

Gynekomastie

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté

Únava

Méně časté

Nadměrné pocení, návaly horka, astenie, porucha spánku

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypotenze a posturální hypotenze se mohou objevit při zahajování léčby nebo při zvyšování dávky, zvláště u rizikových pacientů (viz bod 4.4).

Porucha renálních funkcí a akutní renální selhání je více pravděpodobné u pacientů s těžkým srdečním selháním, stenózou renální arterie, preexistujícím renálním onemocněním nebo při objemové depleci (viz bod 4.4).

Hyperkalémie se nejpravděpodobněji objeví u pacientů s poruchou renálních funkcí a u pacientů, kteří užívají kalium šetřící diuretika nebo potravinové doplňky obsahující kalium.

Případy cerebrální ischemie, tranzitorní ischemické ataky nebo ischemické cévní mozkové příhody, hlášené vzácně v souvislosti s ACE inhibitory, mohou u pacientů s cerebrovaskulárním onemocněním souviset se vzniklou hypotenzí. Podobně ischemie myokardu může u pacientů s ischemickou chorobou srdeční souviset se vzniklou hypotenzí.

Bolest hlavy je často hlášeným nežádoucím účinkem, ačkoli incidence bolestí hlavy je vyšší u pacientů dostávajících placebo, než u pacientů léčených ACE inhibitory.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

O předávkování u člověka jsou k dispozici pouze omezené údaje.

Symptomy

Symptomy související s předávkováním ACE inhibitory mohou zahrnovat hypotenzi, cirkulační šok, poruchu elektrolytové rovnováhy, renální selhání, hyperventilaci, tachykardii, palpitace, bradykardii, závratě, úzkost a kašel.

Léčba

Doporučenou léčbou předávkování je intravenózní aplikace fyziologického roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Pokud se objeví hypotenze, je třeba pacienty uložit do protišokové polohy. Pokud je dostupná léčba infuzí angiotenzinu II a/nebo intravenózními katecholaminy, je možné ji též zvážit.

U pacientů s bradykardií, která je rezistentní na léčbu, je indikována kardiostimulace. Je třeba pečlivě monitorovat vitální znaky, hladinu elektrolytů v séru a koncentrace kreatininu.

Je-li to indikované, je možné aktivní formu cilazaprilu, cilazaprilát, částečně odstranit z cirkulace hemodialýzou (viz bod 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ACE inhibitor, ATC kód: C09AA08

Mechanismus účinku

Přípravek Inhibace je specifický, dlouhodobě účinkující inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE inhibitor). Inhibicí se snižuje aktivita systému renin-angiotensin-aldosteron, což má za následek sníženou přeměnu inaktivního angiotenzinu I na angiotenzin II, vysoce účinný vasokonstriktor. Účinky přípravku Inhibace přetrvávají, pokud je podáván v doporučených dávkách pacientům s hypertenzí a chronickým srdečním selháním, až po dobu 24 hodin.

Klinická účinnost a bezpečnost

Hypertenze
Přípravek Inhibace vyvolává snížení systolického a diastolického krevního tlaku vestoje i vleže, obvykle bez ortostatické složky. Přípravek je účinný u všech tříd esenciální hypertenze stejně jako u renální hypertenze. Antihypertenzní účinek Inhibace je obvykle zřetelný během první hodiny po podání s maximálním účinkem mezi 3. až 7. hodinou po podání. Ve většině případů zůstává tepová frekvence nezměněna. Po podání přípravku nedochází k reflexní tachykardii, ačkoli mohou nastat malé, klinicky nevýznamné, změny srdečního rytmu. U některých pacientů může dojít ke snížení účinku na redukci krevního tlaku na konci dávkovacího intervalu.

Antihypertenzní účinek Inhibace během dlouhodobé léčby přetrvává. Po náhlém vysazení přípravku Inhibace nedochází k prudkému zvýšení krevního tlaku.

U pacientů s hypertenzí se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin zůstává během léčby přípravkem Inhibace poměr glumerulární filtrace a krevního průtoku ledvinami nezměněn, a to i přes klinicky významné snížení krevního tlaku.

Stejně jako u ostatních ACE inhibitorů může být účinek Inhibace na snížení krevního tlaku větší u černošské populace ve srovnání s populací indoevropskou. Rozdíly v odpovědi na podávání přípravku Inhibace mezi různými rasami nebyly pozorovány, pokud byl přípravek Inhibace podáván současně s hydrochlorothiazidem.

Duální blokáda systému RAAS
Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.
V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocnění, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Chronické srdečné selhání
Zatím nebyly provedeny žádné klinické studie, které by prokázaly účinky cilazaprilu na morbiditu a mortalitu u srdečního selhání.
U pacientů s chronickým srdečním selháním obecně platí, že systém renin-angiotensin-aldosteron a sympatický nervový systém jsou aktivovány, což má za následek zvýšenou systémovou vazokonstrikci a zesílení retence vody a sodíku. Snížením aktivity systému renin-angiotensin-aldosteron zlepšuje přípravek Inhibace u pacientů léčených diuretiky a/nebo digitalisem srdeční výdej selhávajícího srdce snížením systémové vaskulární rezistence (afterload) a pulmonálního kapilárního tlaku v zaklínění (preload). Kromě toho se výrazně zvyšuje tolerance k zátěži u pacientů léčených přípravkem Inhibace. Hemodynamické a klinické účinky léčby nastupují rychle a mají dlouhodobé trvání.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Cilazapril je účinně absorbován a rychle přeměněn na aktivní formu cilazaprilát. Příjem potravy těsně před podáním přípravku Inhibace v malé míře zpožďuje a snižuje absorpci léčivé látky, tato změna je ale malá a nemá klinický význam. Biologická dostupnost cilazaprilátu z perorálně podaného cilazaprilu, určená na základě identifikace látek v moči, je asi 60 %. Maximální plasmatické

koncentrace jsou dosahovány během 2 hodin po podání přípravku a jsou přímo úměrné velikosti dávky.

Eliminace

Cilazaprilát je eliminován v nezměněné formě ledvinami, eliminační poločas při dávkování přípravku Inhibace jednou denně je 9 hodin.

Farmakokinetika u zvláštních populací

Porucha renálních funkcí
U pacientů s poruchou renálních funkcí mohou být pozorovány vyšší plasmatické koncentrace cilazaprilátu než u pacientů s normální funkcí ledvin, protože clearance léčivé látky je snížená při nižší clearance kreatininu. V případě pacientů s úplným renálním selháním nedochází k žádné eliminaci, ale hemodialýzou lze koncentrace cilazaprilu i cilazaprilátu v omezené míře snížit.

Starší pacienti
U starších pacientů, jejichž renální funkce jsou normální a odpovídají věku pacienta, mohou plasmatické koncentrace cilazaprilátu stoupnout až o 40 % a clearance klesnout až o 20 % ve srovnání s mladšími pacienty.

Porucha jaterních funkcí
U pacientů s jaterní cirhózou bylo pozorováno zvýšení plasmatických koncentrací a snížení plasmatické a renální clearance cilazaprilu i cilazaprilátu, přičemž koncentrace i clearance cilazaprilu byla ovlivněna ve větší míře než koncentrace a clearance jeho aktivního metabolitu - cilazaprilátu.

Chronické srdeční selhání
U pacientů s chronickým srdečním selháním clearance cilazaprilátu koreluje s clearance kreatininu. Proto není mimo tato doporučení pro pacienty s poruchou renálních funkcí úprava dávkování nutná (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.
U inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (jako skupiny) bylo prokázáno, že způsobují nežádoucí účinky na pozdní fetální vývoj, což vedlo k úmrtí plodu nebo kongenitálním defektům, které postihovaly zvláště lebku. Byla rovněž zaznamenána fetotoxicita, intrauterinní retardace růstu a ductus arteriosus patens. Tyto vývojové anomálie jsou pravděpodobně zčásti způsobené přímým účinkem ACE inhibitorů na fetální systém renin-angiotenzin a částečně také ischemií, která je následkem maternální hypotenze a poklesu feto-placentárního průtoku a přívodu kyslíku/živin k plodu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:
Inhibace 2,5 mg a 5 mg potahované tablety:
monohydrát laktosy, kukuřičný škrob, mastek, hypromelosa 3cP, natrium-stearyl-fumarát

Obal tablety:
Inhibace 2,5 mg potahované tablety:

hypromelosa 6cP, mastek, oxid titaničitý (E171), žlutý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172)

Inhibace 5 mg potahované tablety:
hypromelosa 6cP, mastek, oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Inhibace 2,5 mg: Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Inhibace 5 mg: Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

ALU/ALU blistr, krabička.

Skleněná lahvička jantarové barvy s pojistným závitovým PE uzávěrem, vatová výplň, krabička.

Velikosti balení:
Inhibace 2,5 mg: blistr - 28 tablet
skleněná lahvička – 100 tablet
Inhibace 5 mg : blistr - 28 tablet
skleněná lahvička – 100 tablet

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Inhibace 2,5 mg: 58/511/99-C
Inhibace 5 mg: 58/080/03-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Inhibace 2,5 mg:

Datum první registrace: 4. 8. 1999
Datum posledního prodloužení registrace: 29. 11. 2013

Inhibace 5 mg:
Datum první registrace: 5.3.2003
Datum posledního prodloužení registrace: 29. 11. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 11. 2020

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách SÚKL www.sukl.cz