

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Inhibace Plus 5 mg/12,5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka: cilazaprilum monohydricum 5,22 mg (odpovídá cilazaprilum 5 mg) a hydrochlorothiazidum 12,5 mg v jedné tabletě.

Pomocné látky se známým účinkem: Jedna tableta obsahuje 119,18 mg monohydrátu laktosy (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Popis přípravku:

Světle červené, oválné, bikonvexní potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně a vyraženým označením „CIL+“ nad „5+12,5“ na straně druhé.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Inhibace Plus je indikován k léčbě hypertenze u dospělých pacientů, u kterých není krevní tlak dostatečně upraven samotným cilazapilem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Pokud je u pacientů s těžkou poruchou renálních funkcí nutná současná léčba diuretiky, je vhodnější spolu s cilazapilem podávat kličková diuretika, než thiazidová diuretika. Z tohoto důvodu se nedoporučuje podávat přípravek Inhibace Plus u pacientů s těžkou poruchou renálních funkcí (viz bod 4.3).

Pacienti s jaterní cirhózou

Vzhledem k tomu, že se u pacientů s jaterní cirhózou léčených standardními dávkami ACE inhibitorů může objevit významná hypotenze, je u pacientů s jaterní cirhózou, u kterých je nutné podávat cilazapril spolu s hydrochlorothiazidem, nutné opatrně vytitrovat dávky jednotlivých složek přípravku (viz bod 4.4).

Starší pacienti

V klinických studiích byla účinnost a snášenlivost cilazaprilu a hydrochlorothiazidu podávaných současně podobná u starších i mladších pacientů s hypertenzí, ačkoli farmakokinetické údaje ukazují, že clearance obou složek je u starších pacientů snížena (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost cilazaprilu a hydrochlorothiazidu u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje.

Proto nelze provést žádná doporučení týkající se dávkování.

Způsob podání

Dávka přípravku Inhibace Plus je jedna tableta (5,0 mg cilazaprilu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu) podávaná jednou denně.

Protože příjem potravy nemá žádný klinicky významný vliv na jeho absorpci, může být přípravek Inhibace Plus užíván před nebo po jídle. Dávka se má užívat vždy přibližně ve stejnou denní dobu. Tablety se nesmí žvýkat ani drtit a vždy mají být zapity sklenicí vody.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na jiné ACE inhibitory, jiná thiazidová diuretika, deriváty sulfonamidů.
- Anamnéza angioneurotického edému v souvislosti s předchozí léčbou ACE inhibitory.
- Hereditární nebo idiopatický angioneurotický edém.
- Těžká porucha funkce ledvin ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) nebo anurie.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Souběžné užívání přípravku Inhibace Plus s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (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 v průběhu těhotenství neměla zahajovat. 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 podávání 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

Pacienti by měli zahajovat léčbu přípravkem Inhibace Plus až poté, kdy dojde ke stabilizaci krevního tlaku při podávání jednotlivých složek přípravku ve stejné dávce, jakou má tento kombinovaný přípravek.

ACE inhibitory mohou způsobovat těžkou hypotenzi, zvláště na počátku léčby. Hypotenze po první dávce se s největší pravděpodobností objeví u pacientů, kteří mají aktivovaný systém renin-angiotensin-aldosteron, jako je např. u renovaskulární hypertenze nebo dalších případů, kdy dochází k renální hypoperfuzi, sodíkové nebo objemové depleci nebo v případě předchozí léčby jinými vazodilatancií. Tyto stavy se mohou vyskytovat společně, zvláště u pacientů s těžkým srdečním selháním.

Hypotenze by měla být léčena uložením pacienta do polohy vleže nznak a volumovou 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 ukončena.

U rizikových pacientů je třeba zahajovat léčbu cilazaprilem pod lékařským dohledem, nízkou úvodní dávkou a opatrnou titrací. Je-li to možné, měla by být léčba diuretiky dočasně přerušena.

Podobná opatření je třeba přijmout u pacientů s anginou pectoris nebo cerebrovaskulárním onemocněním, u kterých může hypotenze způsobit myokardiální nebo cerebrální ischemii.

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

Přípravek Inhibace Plus je kontraindikován u pacientů s clearance kreatininu $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. U pacientů s mírnou poruchou renálních funkcí je třeba dávkování cilazaprilu upravit podle clearance kreatininu. Součástí obvyklé péče o pacienty s poruchou renálních funkcí je rutinní monitorování kalia a kreatininu.

ACE inhibitory mají prokázané renoprotektivní účinky, ale mohou způsobovat reverzibilní poruchu renálních funkcí u pacientů se sníženou renální perfuzí, způsobenou bilaterální stenózou renální artérie, těžkým městnavým srdečním selháním, volumovou deplecí, hyponatrémií nebo vysokými dávkami diuretik a u pacientů, kterým jsou podávána nesteroidní antiflogistika (NSAID). Preventivní opatření zahrnují vysazení nebo přechodné přerušování léčby diuretiky, zahájení léčby velmi malými dávkami ACE inhibitorů a opatrnou titrací dávky.

U pacientů se stenózou renální artérie napomáhá aktivace systému renin-angiotensin-aldosteron k udržování renální perfuze zúžením eferentních arteriol. Proto blokáda tvorby angiotenzinu II a pravděpodobně také zvýšení tvorby bradykininu, které způsobují vazodilataci eferentních arteriol, vedou 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 artérie. 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 léčby ustupuje, nebo jako akutní orofaryngeální edém a obstrukce dýchacích cest, která vyžaduje akutní léčbu a může 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 ve srovnání s populací indoevropskou. U pacientů s anamnézou angioedému, který nesouvisel s ACE inhibitory, může být zvýšené riziko jeho vzniku.

Souběžné užívání ACE inhibitorů a sakubitru / 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 sakubitru / 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.

Akutní respirační toxicita

Po užití hydrochlorothiazidu byly hlášeny velmi vzácné závažné případy akutní respirační toxicity, včetně syndromu akutní respirační tísně (ARDS). Plicní edém se obvykle projeví v průběhu několika minut až hodin po podání hydrochlorothiazidu. Při nástupu jsou příznaky dušnost, horečka, zhoršení funkce plic a hypotenze. V případě podezření na diagnózu ARDS je třeba Inhibase Plus vysadit a podat vhodnou léčbu. Hydrochlorothiazid nemá být podáván pacientům, u kterých se již dříve po užití hydrochlorothiazidu vyskytl ARDS.

Nemelanomové kožní nádory

Ve dvou epidemiologických studiích vycházejících z Dánského národního registru karcinomů bylo se zvyšující se kumulativní dávkou hydrochlorothiazidu (HCTZ) pozorováno zvýšené riziko nemelanomových kožních nádorů (NMSC - non-melanoma skin cancer) [bazaliomy čili bazocelulární karcinomy (BCC - basal cell carcinoma) a spinaliomy čili skvamocelulární dlaždicobuněčné karcinomy (SCC - squamous cell carcinoma)]. Příčinou vzniku NMSC by případně mohla být fotoaktivita HCTZ.

Pacienti užívající HCTZ mají být poučeni o riziku NMSC a mají dostat doporučení, aby si pravidelně kontrolovali, zda se jim na kůži neobjevily nové léze, a aby o každé podezřelé kožní lézi okamžitě informovali lékaře. Z důvodu minimalizace rizika vzniku kožního nádoru pacientům mají být doporučena možná preventivní opatření, jako je omezení expozice slunečnímu a ultrafialovému záření a v případě expozice odpovídající ochrana. Podezřelé kožní léze mají být okamžitě prozkoumány, případně včetně histologického vyšetření vzorku tkáně. Užívání HCTZ má být rovněž opětovně posouzeno u pacientů, kteří v minulosti prodělali NMSC (viz též bod 4.8).

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 užití odlišného typu dialyzační membrány nebo odlišnou třídu přípravků k léčbě hypertenze.

LDL (low-density lipoproteins) aferéza

U pacientů, kterým jsou podávány ACE inhibitory v průběhu LDL aferézy s dextran-sulfátem byly zaznamenány případy život ohrožující anafylaktické reakce. Tomu lze předejít dočasným přerušáním léčby ACE inhibitory před každou aferézou.

Desenzibilizace

U pacientů, kteří podstupují desenzibilizační léčbu vosím nebo včelím jodem v době, kdy užívají ACE inhibitory, se mohou objevit anafylaktické reakce. Léčba cilazaprilem musí být před zahájením desenzibilizační léčby ukončena a cilazapril by neměl být nahrazen betablokátořem.

Poruchy funkce jater

U pacientů léčených cilazaprilem byly hlášeny jednotlivé případy poruch jaterních funkcí, jako jsou zvýšené hodnoty jaterních funkčních testů (transaminázy, bilirubin, alkalická fosfatáza, GMT) a cholestatická hepatitida s nebo bez nekrózy. U pacientů, u kterých se rozvinula žloutenka, nebo u kterých bylo zaznamenáno výrazné zvýšení jaterních enzymů, by měl být cilazapril vysazen a pacientům by měla být poskytnuta odpovídající lékařská péče.

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

Podávání thiazidů pacientům s cirhózou může urychlit rozvoj jaterní encefalopatie způsobené malými změnami rovnováhy tekutin a elektrolytů.

Poruchy krve

V souvislosti s ACE inhibitory i thiazidy byla zaznamenána trombocytopenie, neutropenie a agranulocytóza. Agranulocytóza byla hlášena zvláště u pacientů s renálním selháním nebo s vaskulárním kolagenním onemocněním a u pacientů, kteří podstupovali imunosupresivní léčbu. U takovýchto pacientů se doporučuje pravidelně monitorovat počet leukocytů. U thiazidů byla hlášena autoimunitní hemolytická anémie.

Sérové kalium

U všech pacientů, kterým je přípravek Inhibace Plus podáván, je třeba monitorovat hladiny elektrolytů i renální funkce.

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).

Thiazidy zvyšují vylučování kalia a mohou způsobovat hypokalémii. Hypokalémie se může rovněž objevit u pacientů, kterým je podáván přípravek Inhibace Plus, i když v menší míře, než u pacientů, kterým jsou podávána thiazidová diuretika v monoterapii. Thiazidy mohou rovněž způsobovat hyponatrémii a dehydrataci. Riziko hyponatrémie je vyšší u žen, u pacientů s hypokalémií nebo nízkým příjmem sodíku/tekutin obsahujících sodík a u starších pacientů. Thiazidy mohou snižovat vylučování kalcia močí a způsobovat tak hyperkalcémii, proto je třeba thiazidy před vyšetřením funkce příštítných tělísek vysadit.

Diabetes

Podávání ACE inhibitorů pacientům s diabetem může potencovat hypoglykemický účinek perorálních antidiabetik nebo inzulínu, zvláště u pacientů s poruchou renálních funkcí. Thiazidy mohou působit antagonisticky na hypoglykemický účinek perorálních antidiabetik nebo inzulínu a mohou urychlovat nástup diabetu u rizikových pacientů. Při zahajování podávání jednotlivých složek přípravku Inhibace Plus je třeba hladinu glukózy pečlivě monitorovat.

Další metabolické poruchy

Thiazidy mohou zvyšovat sérové hladiny kyseliny močové a mohou způsobit akutní dnový záchvat. Přípravek Inhibace Plus je proto nutné u pacientů s anamnézou dny podávat s opatrností.

Přípravek Inhibace Plus je třeba podávat s opatrností u pacientů s porfyrií.

Chirurgické výkony/anestezie

Přípravky používané k anestezii, které mají hypotenzivní účinky, mohou u pacientů užívajících ACE inhibitory způsobovat hypotenzi. Hypotenze vzniklá za těchto okolností může být korigována náhradou objemu.

Choroidální efuze, akutní myopie a sekundární glaukom s uzavřeným úhlem

Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů jako je hydrochlorothiazid, mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují náhlý pokles zrakové ostrosti nebo bolesti očí a obvykle se objevují během hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčba spočívá v co nejrychlejšímsi vysazení léčiva. Pokud se nitrooční tlak nepodaří dostat pod kontrolu, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat alergie na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze (viz body 4.3 a 4.8).

Stenóza aorty/hypertrofická kardiomyopatie

ACE inhibitory by měly být podávány s opatrností u pacientů s obstruktivní srdeční chorobou (např. mitrální stenózou, aortální stenózou a hypertrofickou kardiomyopatií), protože u těchto pacientů se srdeční výdej nemůže zvýšit, aby mohl kompenzovat systémovou vazodilataci, a proto je zde riziko vzniku těžké hypotenze.

Přípravek Inhibace Plus obsahuje laktosu

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktasy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Přípravek Inhibace Plus obsahuje sodík

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

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

Interakce související zejména s cilazapilem

Léky zvyšující riziko angioedému

Souběžné užívání ACE inhibitorů a sakubitru / 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 ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a není doporučeno 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 podávání thiazidových diuretik může zvyšovat riziko lithiové toxicity a zvyšovat již tak zvýšené riziko lithiové toxicity při souběžném podávání lithia 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 přípravek Inhibace Plus podáván společně s dalšími antihypertenzivy, lze zaznamenat 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 vzniku hypotenze při zahajování léčby cilazaprilem (viz bod 4.4). Hypotenzivní účinky je možné snížit vysazením diuretik, 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 $\geq 3 \text{ g/den}$

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 souběžné 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, kterým je injekční cestou podáváno zlato (natrium-aurothiomalát) a současně podávány ACE inhibitory, byly vzácně hlášeny nitritoidní reakce (příznaky zahrnují návaly horka/zrudnutí v obličeji, nauzeu, zvracení a hypotenzi).

Další

Při souběžném podávání cilazaprilu a digoxinu, nitrátů, antikoagulancií kumarinového typu a blokátorů H₂ receptorů nebyly pozorovány žádné klinicky významné interakce.

Interakce související zejména s hydrochlorothiazidem

Digoxin

Vzhledem k tomu, že se v průběhu léčby přípravkem Inhibace Plus může objevit thiazidy indukovaná hypokalémie, což může zvyšovat riziko arytmie související s léčbou digoxinem, je doporučeno monitorovat plazmatické hladiny kalía.

Léčivé přípravky, které mohou vyvolávat torsades de pointes

Vzhledem k riziku hypokalémie je třeba hydrochlorothiazid podávat s opatrností u pacientů současně léčených léčivými přípravky, které mohou vyvolávat torsades de pointes, jako jsou:

- Antiarytmika I.a třídy (např. chinidin, hydrochinidin, disopyramid)
- Antiarytmika III. třídy (např. amiodaron, sotalol, defetilid, ibutilid)
- Některá antipsychotika (např. thioridazin, chlorpromazin, trifluoperazin, sulpirid, tiaprid, haloperidol, droperidol)
- Další léčivé přípravky (např. bepridil, cisaprid, difemanil, halofantrin, ketanserín, pentamidin, terfenadin)

Nedepolarizující svalová relaxancia

Nedepolarizující svalová relaxancia se nemají podávat současně s hydrochlorothiazidem vzhledem k možnému zesílení a prodloužení myorelaxačního účinku.

Kalciové soli a vitamín D

Současné podávání hydrochlorothiazidu spolu s vitamínem D nebo kalciovými solemi může potencovat zvýšení hladin sérového kalcia.

Cholestyramin/kolestipol

Cholestyramin a kolestipol snižují vstřebávání hydrochlorothiazidu.

Anticholinergika

Souběžné podávání anticholinergik (např. atropin, biperiden) může zvyšovat biologickou dostupnost hydrochlorothiazidu v důsledku snížené gastrointestinální motility a sníženého vyprazdňování žaludku.

Amantidin

Současné podávání amantidinu a hydrochlorothiazidu může mít za následek zvýšený výskyt nežádoucích účinků amantidinu.

Cytotoxické léčivé přípravky (např. metotrexát, cyklofosfamid)

Současné podávání hydrochlorothiazidu a cytotoxických přípravků může snižovat eliminaci cytotoxických přípravků a následně zvyšovat riziko rozvoje útlumu kostní dřeně.

Jodované kontrastní látky

Při dehydrataci způsobené hydrochlorothiazidem je zvýšené riziko akutního renálního selhání, zvláště pokud jsou podány větší dávky jodovaných kontrastních látek.

Cyklosporin

Současné podání cyklosporinu a hydrochlorothiazidu může zvyšovat riziko rozvoje hyperurikémie a dnavých komplikací.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Cilazapril:

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, je třeba ženy, které plánují těhotenství, převést na alternativní antihypertenzivní léčbu, která 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, zahájena alternativní léčba.

Je známo, že expozice ACE inhibitorům v průběhu druhého a třetího trimestru má u člověka fetotoxické účinky (snížení renálních funkcí, oligohydramnion, zpomalená osifikace lebky) a způsobuje 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).

Hydrochlorothiazid:

S podáváním hydrochlorothiazidu v průběhu těhotenství jsou pouze omezené zkušenosti, obzvláště během prvního trimestru. Studie na zvířatech jsou nedostatečné.

Hydrochlorothiazid přechází placentou. Na základě farmakologického mechanismu účinku hydrochlorothiazidu může jeho použití během druhého a třetího trimestru ohrozit feto-placentární perfuzi a účinky jako je žloutenka, poruchy elektrolytové rovnováhy a trombocytopenie mohou ovlivnit fetální a neonatální vývoj.

Hydrochlorothiazidy se nemají podávat k léčbě gestačních otoků, gestační hypertenze ani preeklampsie, protože zvyšují riziko poklesu plazmatického objemu a placentární hypoperfuze bez toho, že by měly příznivý vliv na průběh onemocnění.

Hydrochlorothiazidy se nemají podávat při esenciální hypertenzi u těhotných žen s výjimkou vzácných situací, kdy není možné použít jinou léčbu.

Kojení

Cilazapril:

Protože nejsou k dispozici žádné údaje týkající se užití přípravku Inhibace Plus během kojení, není podávání tohoto přípravku během kojení doporučeno a je vhodné použít alternativní léčbu s lépe stanoveným bezpečnostním profilem pro podávání v průběhu kojení, zvláště při kojení novorozenců nebo nedonošených dětí.

Hydrochlorothiazid:

Hydrochlorothiazid se v malém množství vylučuje do lidského mateřského mléka. Thiazidy ve vysokých dávkách způsobují silnou diurézu a mohou zabránit tvorbě mateřského mléka. Používání přípravku Inhibace Plus během kojení není doporučeno. Pokud se přípravek Inhibace Plus používá během kojení, dávky mají být tak nízké, jak je to jen možné.

Fertilita

Preklinické studie účinku na fertilitu nebyly s fixní kombinací cilazaprilu a hydrochlorothiazidu provedeny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při řízení a obsluze strojů je třeba vzít v úvahu, že během léčby přípravkem Inhibace Plus se mohou občas objevit závratě a únava (viz body 4.4 a 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky souvisejícími s podáváním léčivé látky, které byly pozorovány u pacientů při podávání ACE inhibitoru v monoterapii, byly kašel, kožní vyrážka a renální dysfunkce. Kašel je častější u žen a u nekuřáků. Tam, kde je pacient schopen kašel tolerovat, může být rozumné v léčbě pokračovat. V některých případech pomůže snížení dávky. Nežádoucí účinky související s podáváním přípravku, které vedly k přerušení léčby, se vyskytly u méně než 5 % pacientů dostávajících ACE inhibitor v monoterapii.

Nejčastěji pozorovaným nežádoucím účinkem souvisejícím s podáváním léčivé látky, který byl pozorován u pacientů při podávání thiazidů v monoterapii, je závrať. Zdá se, že některé biochemické a metabolické abnormality související s thiazidovými diuretiky jsou při společném podávání s cilazaprilem oslabené. Nežádoucí účinky související s podáváním přípravku, které vedly k přerušení léčby, se vyskytly u přibližně 0,1 % pacientů dostávajících thiazidy v monoterapii.

Celkové riziko nežádoucích účinků souvisejících s léčbou přípravkem Inhibace Plus je podobné tomu, jaké bylo pozorované u pacientů užívajících cilazapril v monoterapii.

Přehled nežádoucích účinků

Následující seznam nežádoucích účinků je odvozen z klinických studií a z údajů po uvedení přípravku na trh a zahrnuje nežádoucí účinky pozorované u pacientů, kteří dostávali cilazapril a/nebo další ACE inhibitory samotné, hydrochlorothiazid a/nebo další diuretika thiazidového typu samotná, i u pacientů, kteří dostávali kombinovanou léčbu. Odhady frekvence jsou založeny na procentu (podílu) pacientů, u kterých se objevil jednotlivý nežádoucí účinek v průběhu klinických studií s přípravkem Inhibace Plus, do kterých byla zahrnuta celková kombinovaná populace 1097 pacientů. Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v průběhu klinických studií s přípravkem Inhibace Plus, ale byly zaznamenány v souvislosti s monoterapií jednotlivými složkami, dalšími ACE inhibitory nebo dalšími thiazidovými diuretiky, nebo odvozeny z hlášení po uvedení přípravku na trh, jsou klasifikovány jako „méně časté“ ($< 1/100$), pokud frekvence není přesně známa. Kategorie „méně časté“ zahrnuje „vzácné“ ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$) a „velmi vzácné“ ($< 1/10\ 000$), jak mohou být uváděny v některých SPC u dalších přípravků.

Kategorie frekvencí jsou následující:

Velmi časté	$\geq 1/10$
Časté	$\geq 1/100$ až $< 1/10$
Méně časté	$< 1/100$
Vzácné	$\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$
Velmi vzácné	$< 1/10\ 000$
Není známo	z dostupných údajů nelze určit

Nežádoucí účinky v souvislosti s cilazapilem

Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté

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), anafylaktická reakce (viz bod 4.4), syndrom připomínající lupus erythematoses (příznaky mohou zahrnovat vaskulitidu, myalgii, artralgi/artritidu, pozitivitu antinukleárních protilátek, zvýšení rychlosti sedimentace erytrocytů, eozinofilii a leukocytózu)

Poruchy nervového systému

Časté

Bolest hlavy

Méně časté

Dysgeuzie, cerebrální ischemie, tranzitorní ischemická ataka, ischemická cévní mozková příhoda, periferní neuropatie

Srdeční poruchy

Méně časté

Ischemie myokardu, angina pectoris, tachykardie, palpitace, 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, intersticiální plicní onemocnění, bronchitida, sinusitida

Gastrointestinální poruchy

Časté
Nauzea

Méně časté
Sucho v ústech, aftózní stomatitida, snížení chuti k jídlu, průjem, zvracení, glositida, pankreatitida

Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté
Abnormální výsledky funkčních jaterních testů (včetně transamináz, bilirubinu, alkalické fosfatázy, GMT), cholestatická hepatitida s nebo bez nekrózy

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Méně časté
Vyrážka, makulopapulózní vyrážka, psoriaformní dermatitida, psoriáza (exacerpace), 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

Méně časté
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

Sexuální dysfunkce, gynekomastie

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté

Únava

Méně časté

Zvýšené pocení, návaly horka/zrudnutí, astenie, porucha spánku

Nežádoucí účinky v souvislosti s hydrochlorothiazidem

Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté

Trombocytopenie, hemolytická anémie, selhání kostní dřeně, neutropenie

Poruchy imunitního systému

Méně časté

Hypersenzitivita (angioedém, anafylaxe), syndrom připomínající lupus erythematoses

Poruchy metabolismu a výživy

Méně časté

Hypokalémie, hyponatrémie, hypochlorémie, hypomagnezémie, hyperkalcémie, hypokalcie, hypovolémie/dehydratace, metabolická alkalóza, hyperglykémie, hyperurikémie, dna, hypercholesterolémie (zvýšení celkového, LDL a VLDL cholesterolu), hypertriglyceridémie

Psychiatrické poruchy

Méně časté

Poruchy spánku, deprese

Poruchy nervového systému

Časté

Závratě

Méně časté

Stavy zmatenosti

Poruchy oka

Méně časté

Snížení tvorby slz, poruchy zraku, xantopsie

Není známo

Akutní myopie, akutní glaukom s uzavřeným úhlem, choroidální efuze

Srdeční poruchy

Méně časté

Arytmie

Cévní poruchy

Méně časté

Hypotenze

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté

Intersticiální pneumonitida, akutní plicní edém

Velmi vzácné

Syndrom akutní respirační tísně (ARDS) (viz bod 4.4),

Gastrointestinální poruchy

Časté

Nauzea

Méně časté

Sucho v ústech, sialoadenitida, ztráta chuti k jídlu, pankreatitida

Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté

Cholestatická žloutenka

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Méně časté

Vyrážka, fotosenzitivita, pseudoporfyrie, kožní vaskulitida

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)

Není známo

Nemelanomové kožní nádory (bazaliomy a spinaliomy)

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Méně časté

Svalové křeče

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté

Intersticiální nefritida, renální selhání

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Méně časté

Sexuální dysfunkce

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté

Únava

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

Porucha renálních funkcí a akutní renální selhání jsou více pravděpodobné u pacientů s těžkým srdečním selháním, stenózou renální arterie, preexistujícími poruchami funkce ledvin nebo při objemové depleci (viz bod 4.4).

Případy cerebrální ischemie, tranzitorní ischemické ataky nebo ischemické cévní mozkové příhody, hlášené vzácně v souvislosti s ACE inhibitory, mohou u pacientů, kteří mají v anamnéze cerebrovaskulární onemocnění, souviset se vzniklou hypotenzí. Podobně může rozvoj ischemie myokardu u pacientů s anamnézou ischemické choroby srdeční souviset se vzniklou hypotenzí.

U pacientů, kterým je podáván přípravek Inhibace Plus, se může objevit hypokalémie, i když je méně častá než u pacientů dostávajících thiazidy v monoterapii.

Riziko hyponatrémie je vyšší u žen, u pacientů s hypokalémií nebo u pacientů s nízkým příjmem sodíku/tekutin obsahujících sodík a u starších pacientů.

U všech pacientů, kterým je podáván přípravek Inhibace Plus, je třeba monitorovat hladiny elektrolytů a renální funkce.

Bolest hlavy je často hlášeným nežádoucím účinkem, ačkoli incidence bolestí hlavy je vyšší u pacientů dostávajících placebo, než u pacientů léčených cilazapilem a hydrochlorothiazidem.

Nemelanomový kožní nádor: Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce (viz též body 4.4 a 5.1).

Četnost nežádoucích účinků souvisejících s cilazapilem, která se objevuje u pacientů užívajících kombinovanou léčbu (cilazapril + hydrochlorothiazid), může být odlišná od četnosti pozorované u pacientů dostávajících cilazapril v monoterapii. Důvody mohou zahrnovat (i) rozdíl mezi cílovou populací léčenou přípravkem Inhibace Plus a přípravkem Inhibace, (ii) rozdíl v dávce cilazaprilu a (iii) specifické účinky kombinované léčby.

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.

U predisponovaných pacientů (např. s hyperplazií prostaty) může předávkování hydrochlorothiazidem vést k akutní močové retenci.

Léčba

Doporučenou léčbou předávkování přípravkem Inhibace Plus 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 průběžně 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: Antihypertenziva; ACE inhibitory a diuretika, ATC kód: C09BA08

Mechanismus účinku

Přípravek Inhibace Plus je kombinace cilazaprilu a hydrochlorothiazidu. Antihypertenzní účinky cilazaprilu a hydrochlorothiazidu se v kombinaci doplňují a vedou ke zvýšení procenta pacientů s hypertenzí, kteří uspokojivě odpovídají na léčbu, stejně tak jako k většímu snížení krevního tlaku, v porovnání s podáváním jednotlivých složek přípravku samotných.

Cilazapril se přeměňuje na svůj aktivní metabolit, cilazaprilát, specifický dlouhodobě účinkující inhibitor angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE), který potlačuje aktivitu systému renin-angiotenzin-aldosteron a tím blokuje přeměnu inaktivního angiotenzinu I na angiotenzin II, což je silně účinná vazokonstrikční látka. Účinky cilazaprilu podávaného v doporučených dávkách hypertenzním pacientům přetrvávají až po dobu 24 hodin.

Hydrochlorothiazid je thiazidové diuretikum, které účinkuje jako močopudná látka a látka snižující krevní tlak prostřednictvím inhibice látek, které zvyšují tubulární reabsorpci sodíku v kortikálním dilučním segmentu. Hydrochlorothiazid zvyšuje vylučování sodíku a chloridů močí a v menší míře také vylučování kalia a magnezia, čímž zvyšuje diurézu a zprostředkuje antihypertenzní účinek. Podávání této látky zvyšuje plasmatickou aktivitu reninu a sekreci aldosteronu, což vede ke snížení hladiny draslíku v séru.

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie vedené s přípravkem Inhibace Plus prokázaly, že kombinace cilazaprilu a hydrochlorothiazidu podávaná jednou denně v různých dávkách snižuje systolický i diastolický krevní tlak v porovnání s placebem 24 hodin po podání, a to v míře, která je jak statisticky, tak klinicky významná. Tato kombinace podávaná v různých dávkách vede k většímu snížení krevního tlaku než podávání kterékoli z jednotlivých složek přípravku samostatně. U pacientů, kteří neodpovídají na podávání cilazaprilu v dávce 5 mg v monoterapii, došlo po přidání hydrochlorothiazidu v nízké dávce 12,5 mg jednou denně k významnému zlepšení odpovědi na léčbu. Tato kombinace je účinná bez ohledu na věk, pohlaví i rasu.

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 angiotenzin 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 inhibitory 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.

Nemelanomový kožní nádor

Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce. V jedné studii byla zahrnuta populace složená ze 71 533 případů BCC a z 8 629 případů SCC, odpovídajících 1 430 833, resp. 172 462 kontrolám v populaci. Užívání vysokých dávek HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativních) bylo spojeno s korigovanou mírou pravděpodobnosti (OR) 1,29 (95% interval spolehlivosti (CI): 1,23–1,35) u BCC a 3,98 (95% CI: 3,68–4,31) u SCC. Jednoznačný vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl pozorován jak v případě BCC, tak SCC. Jiná studie naznačuje možné

spojení mezi karcinomem rtu (SCC) a expozicí HCTZ: 633 případů karcinomu rtu odpovídalo 63 067 kontrolám v populaci, přičemž byla použita strategie výběru z rizikových skupin. Vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl předveden s OR 2,1 (95% CI: 1,7–2,6), která vzrostla na 3,9 (3,0– 4,9) při vysokých dávkách (~25 000 mg) a na 7,7 (5,7–10,5) v případě nejvyšší kumulované dávky (~100 000 mg) (viz též bod 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Cilazapril je po perorálním podání přípravku Inhibace Plus účinně absorbován a rychle přeměňován rozštěpením esterové vazby na aktivní formu cilazaprilát. Biologická dostupnost cilazaprilátu z perorálně podaného cilazaprilu, určená na základě identifikace látek v moči, je asi 60 %. Maximální plasmatické koncentrace jsou obvykle dosahovány do 2 hodin po podání přípravku.

Hydrochlorothiazid je po perorálním podání přípravku Inhibace Plus rychle vstřebáván. Maximální plasmatické koncentrace jsou dosaženy do 2 hodin po podání dávky. Biologická dostupnost hydrochlorothiazidu po perorálním podání činí přibližně 65 % na základě identifikace látek v moči.

Při kombinovaném podávání stoupají hodnoty AUC cilazaprilátu i hydrochlorothiazidu proporcionálně se zvyšováním dávky cilazaprilu a hydrochlorothiazidu. Farmakokinetické parametry cilazaprilátu nejsou při zvyšování dávky hydrochlorothiazidové složky přípravku změněny. Společné podávání cilazaprilu s hydrochlorothiazidem nemá vliv na biologickou dostupnost cilazaprilu ani hydrochlorothiazidu. Podání cilazaprilu a hydrochlorothiazidu společně s jídlem vede ke zpoždění $T_{\max}$ cilazaprilátu o 1,5 hodiny a snížení jeho $C_{\max}$ o 24 % a zároveň ke zpoždění $T_{\max}$ hydrochlorothiazidu o 1,4 hodiny a snížení jeho $C_{\max}$ o 14 %, bez současného vlivu na celkovou biologickou dostupnost obou molekul, jak bylo hodnoceno pomocí hodnoty AUC_{0-24} . To naznačuje, že existuje ovlivnění rychlosti, ale nikoli rozsahu absorpce obou léčivých přípravků.

Distribuce

Distribuční objem cilazaprilátu byl stanoven přibližně v rozmezí 0,5 až 0,7 l/kg. Vazba na plasmatické bílkoviny dosahuje přibližně 25 % až 30 %.

Hydrochlorothiazid se váže z 65 % na plasmatické bílkoviny. Relativní distribuční objem byl stanoven na 0,5 až 1,1 l/kg.

Eliminace

Cilazaprilát se vylučuje v nezměněné formě ledvinami, s poločasem účinnosti přibližně 9 hodin.

Hydrochlorothiazid se vylučuje převážně v nezměněné formě ledvinami, s poločasem 7 až 11 hodin.

Farmakokinetika u zvláštních populací

Porucha renálních funkcí

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

Renální exkrece hydrochlorothiazidu je snížena u pacientů s poruchou renálních funkcí. Renální clearance hydrochlorothiazidu je přímo úměrná clearance kreatininu. To vede ke zvýšení plasmatických koncentrací hydrochlorothiazidu, které klesají pomaleji než u subjektů s normálními renálními funkcemi.

Starší pacienti

U starších pacientů, jejichž renální funkce jsou normální a odpovídají věku pacienta, mohou být plasmatické koncentrace cilazaprilátu až o 40 % vyšší a clearance až o 20 % nižší než u mladších pacientů. Omezené údaje naznačují, že systémová clearance hydrochlorothiazidu je snížena jak u starších zdravých dobrovolníků, tak u starších pacientů s hypertenzí v porovnání s mladými zdravými dobrovolníky.

Porucha jaterních funkcí

U pacientů s jaterní cirhózou bylo pozorováno zvýšení plasmatických koncentrací a snížení plasmatické a renální clearance.

Farmakokinetika hydrochlorothiazidu není poruchou funkce jater významně ovlivněna.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita

Akutní perorální toxicita cilazaprilu je nízká. Střední letální dávky u potkanů, myši a opic druhu cynomolgus byly vyšší než 2000 mg/kg tělesné hmotnosti. Akutní perorální toxicita cilazaprilu u myši nebyla potencována kombinací s hydrochlorothiazidem.

Stejně jako u ostatních ACE inhibitorů jsou primárním cílem systémové toxicity ve studiích subchronické a chronické toxicity samotného cilazaprilu ledviny. Nálezy zahrnují zvýšení hodnot urey a kreatininu v plasmě a ztlustění glomerulárních arteriol, občas spolu s hyperplazií juxtaglomerulárních buněk. Bylo prokázáno, že tyto změny jsou reverzibilní a jsou následkem zvýšení farmakodynamické aktivity cilazaprilu, která se objevuje pouze při podávání dávek mnohanásobně vyšších, než jsou terapeutické dávky u člověka. Studie subchronické a chronické toxicity s hydrochlorothiazidem u potkanů a psů neprokázaly žádné zvláštní nálezy s výjimkou změn elektrolytové rovnováhy (hypokalemie).

Kombinované studie s cilazapilem a hydrochlorothiazidem vedly k podobným nálezům, jaké byly pozorovány při podávání cilazaprilu samotného. Hlavním výsledkem kombinované léčby bylo oslabení thiazidem indukovaných ztrát kalia a snížení motorické aktivity při vysokých dávkách u opic.

Kancerogenita

U myši ani potkanů nebyl prokázán kancerogenní potenciál cilazaprilu. Podávání hydrochlorothiazidu myším a potkanům nevedlo k žádným významným nálezům. Testy kancerogenity nebyly s touto kombinací provedeny.

Mutagenita

Cilazapril nevykazoval žádné mutagenní ani genotoxické účinky v různých testech mutagenity, které byly provedeny *in vitro* i *in vivo*. Kombinace cilazaprilu a hydrochlorothiazidu nevykazovala při terapeutických dávkách žádné známky mutagenního potenciálu.

Porucha fertility

S touto kombinací nebyly provedeny žádné studie vlivu na perinatální a postnatální vývoj ani na fertilitu.

Teratogenita

Cilazapril neměl u potkanů ani opic druhu cynomolgus teratogenní účinky. Stejně jako u ostatních ACE inhibitorů byly u potkanů pozorovány známky fetotoxicity. Hlavními nálezy bylo zvýšení preimplantačních ztrát a snížení životaschopnosti plodů. Tyto nálezy se objevovaly pouze při dávkách 50 mg/kg, což odpovídá dávkám mnohanásobně vyšším, než jsou terapeutické dávky u člověka. Při dávkách 5 mg/kg/den byla u potkanů pozorována mírně vyšší incidence dilatace pánve. Cilazapril neovlivňoval fertilitu samců ani samic potkanů. U myši ani potkanů nebyly při podávání kombinace cilazaprilu s hydrochlorothiazidem teratogenní účinky prokázány.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro

monohydrát laktosy, kukuřičný škrob, hypromelosa 2910/3, mastek, natrium-stearyl-fumarát

Potahová vrstva

hypromelosa 2910/06, 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

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr OPA-Al-PVC/Al, krabička.

Velikosti balení: 28 nebo 98 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

58/181/03-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14.5.2003

Datum posledního prodloužení registrace: 5. 12. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 4. 2022

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