

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Inhibace Plus, 5 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę powlekana zawiera:

5,22 mg cylazaprylu, co odpowiada 5 mg cylazaprylu bezwodnego i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletkę zawiera 119,18 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Bładczerwone, owalne, dwuwypukłe tabletkę powlekane z linią podziału po jednej stronie oraz nadrukiem "CIL+" i poniżej "5 + 12,5" na drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Inhibace Plus jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane cylazaprylem stosowanym w monoterapii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, wymagających jednoczesnego podawania leków moczopędnych, zaleca się stosowanie z cylazaprylem diuretyków pętlowych zamiast diuretyków tiazydowych.

W związku z tym, nie zaleca się stosowania Inhibace Plus u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z marskością wątroby

U pacjentów z marskością wątroby wymagających leczenia cylazaprylem i hydrochlorotiazydem, wymagane jest ostrożne zwiększanie dawki poszczególnych substancji czynnych, ze względu na możliwość wystąpienia znacznego niedociśnienia u pacjentów z marskością wątroby leczonych standardowymi dawkami inhibitorów ACE (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w starszym wieku

W badaniach klinicznych wykazano, że skuteczność i tolerancja leczenia skojarzonego cylazaprylem i hydrochlorotiazydem były podobne zarówno u pacjentów w podeszłym wieku, jak i u młodszych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, chociaż dane farmakokinetyczne wykazują u pacjentów w podeszłym wieku zmniejszony klirens obu substancji czynnych (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania cylazaprylu i hydrochlorotiazynu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Nie ma dostępnych danych.

Z tego powodu nie można podać żadnych zaleceń dotyczących dawkowania .

Sposób podawania

Zalecana dawka Inhibace Plus to jedna tabletką (5,0 mg cylazaprylu i 12,5 mg hydrochlorotiazynu) podawana raz na dobę.

Inhibace Plus można przyjmować przed jedzeniem lub po jedzeniu, ponieważ spożycie posiłku nie wywiera istotnego klinicznie wpływu na wchłanianie. Inhibace Plus należy przyjmować codziennie mniej więcej o tej samej porze. Nie należy żuć ani rozkruszać tabletek, należy połykać tabletkę popijając wodą.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, bądź na inne inhibitory ACE, inne diuretyki tiazydowe, pochodne sulfonamidowe.
- Przebyty obrzęk naczynioruchowy po leczeniu inhibitorami ACE.
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) lub bezmocz.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Inhibace Plus z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz pkt. 4.5 i 5.1).
- Jednoczesne stosowanie z sakubitrylem z walsartanem. Nie rozpoczynać leczenia cylazaprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz także punkt 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE podczas ciąży. U pacjentek planujących ciążę należy zastosować inny lek przeciwnadciśnieniowy o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba że uznaje się, że kontynuacja leczenia inhibitorem ACE jest konieczna. W razie potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie inhibitorów ACE oraz, w razie konieczności, rozpocząć stosowanie innego leku (patrz punkty 4.3. i 4.6).

Niedociśnienie tętnicze

Leczenie Inhibace Plus można rozpocząć wyłącznie u pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego podczas podawania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

Inhibitory ACE mogą powodować ciężkie niedociśnienie tętnicze, szczególnie na początku leczenia. Prawdopodobieństwo wystąpienia niedociśnienia po podaniu pierwszej dawki produktu jest największe u pacjentów z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron, tak jak w przypadku nadciśnienia nerkowo-naczyniowego lub innych przyczyn hipoperfuzji nerek, niedoboru sodu lub objętości wewnątrznaczyniowej lub wcześniejszego leczenia innymi lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne. Wszystkie te stany mogą współistnieć, zwłaszcza w przypadku ciężkiej niewydolności serca.

W razie wystąpienia niedociśnienia, pacjenta należy położyć na plecach i uzupełnić objętość płynów. Podawanie cylazaprylu można kontynuować po uzupełnieniu objętości wewnątrznaczyniowej, lecz w

razie utrzymywania się niedociśnienia należy zmniejszyć dawkę produktu lub przerwać jego stosowanie.

U pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka leczenie cylazaprylem należy rozpoczynać pod nadzorem medycznym, od małej dawki początkowej i ostrożnie ją zwiększać. Jeśli to możliwe, należy tymczasowo przerwać stosowanie leków moczopędnych.

Podobną ostrożność należy zachować u pacjentów z dusznicą bolesną lub chorobą mózgowo-naczyniową, u których niedociśnienie tętnicze może spowodować niedokrwienie mięśnia sercowego lub mózgu.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Zaburzenie czynności nerek

Stosowanie Inhibace Plus jest przeciwwskazane u pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min/1,73 m². U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek dawkowanie cylazaprylu należy dostosować do klirensu kreatyniny. U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek kontrola stężenia potasu i kreatyniny jest częścią standardowego postępowania medycznego.

Inhibitory ACE posiadają ustalone działanie nefroprotekcyjne, ale mogą powodować odwracalne zaburzenia czynności nerek w przypadku zmniejszonej perfuzji nerek, niezależnie od tego, czy było to spowodowane obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych, ciężką zastoinową niewydolnością serca, niedoborem objętości wewnątrznaczyniowej, hiponatremią czy podawaniem dużych dawek leków moczopędnych lub leków z grupy NLPZ. Działania zapobiegawcze obejmują odstawienie lub tymczasowe przerwanie stosowania leków moczopędnych, rozpoczęcie leczenia inhibitorami ACE od bardzo małych dawek oraz ostrożne zwiększanie ich dawki.

U pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej, pobudzenie układu renina-angiotensyna-aldosteron pomaga w utrzymaniu perfuzji nerek poprzez zwężenie tętniczek odprowadzających. Tym samym, zahamowanie powstawania angiotensyny II i potencjalnie także zwiększone powstawanie bradykininy powoduje rozszerzenie tętniczek odprowadzających, skutkując zmniejszeniem ciśnienia przesączania kłębuszkowego. Niedociśnienie przyczynia się do dalszego zmniejszania perfuzji nerek (patrz punkt 4.4 Niedociśnienie tętnicze). Tak jak w przypadku innych substancji działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, istnieje zwiększone ryzyko niewydolności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek, gdy pacjenci ze zwężeniem tętnicy nerkowej są leczeni cylazaprylem. Z tego powodu u tych pacjentów należy zachować ostrożność. Jeśli wystąpi niewydolność nerek, należy przerwać leczenie.

Reakcje nadwrażliwości/ obrzęk naczynioruchowy

Leczenie inhibitorami ACE wiąże się z występowaniem obrzęku naczynioruchowego z częstością 0,1-0,5%. Obrzęk naczynioruchowy wywołany stosowaniem inhibitorów ACE może objawiać się nawracającymi epizodami obrzęku twarzy, które ustępują po odstawieniu leku lub ostrym obrzękiem jamy ustnej i gardła oraz niedrożnością dróg oddechowych, które wymagają nagłej pomocy i mogą zagrażać życiu. Obrzęk naczynioruchowy jelit jest odmianą, mającą tendencję do występowania w ciągu pierwszych 24-48 godzin leczenia. Ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego wydaje się

być większe u pacjentów rasy czarnej, w porównaniu do pacjentów innych ras. Pacjenci z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie niezwiązanym ze stosowaniem inhibitorów ACE mogą być w grupie zwiększonego ryzyka.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Nie rozpoczynać leczenia sakubitrylem z walsartanem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki cylazaprylu. Nie rozpoczynać leczenia cylazaprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez) (patrz punkt 4.5). Jeśli pacjent już przyjmuje jakiś inhibitor ACE, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną.

Ostra toksyczność na układ oddechowy

Po przyjęciu hydrochlorotiazidu notowano bardzo rzadko poważne przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. acute respiratory distress syndrome). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu hydrochlorotiazidu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić Inhibace Plus i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazidu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazidu wystąpił ARDS.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC, ang. non-melanoma skin cancer) [raka podstawnokomórkowego (BCC, ang. basal cell carcinoma) i raka kolczystokomórkowego (SCC, ang. squamous cell carcinoma)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na hydrochlorotiazyd (HCTZ). W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ. Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażania się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

Anafilaksja

Hemodializa

U pacjentów dializowanych z użyciem błon filtracyjnych o dużej przepuszczalności (np. AN 69), leczonych inhibitorami ACE obserwowano reakcje anafilaktyczne. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie błon dializacyjnych innego rodzaju lub produktów przeciwnadciśnieniowych z innych grup.

Afereza lipoprotein o małej gęstości (LDL)

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE, podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu obserwowano reakcje anafilaktyczne zagrażające życiu. Reakcjom tym można zapobiec poprzez czasowe odstawienie inhibitorów ACE przed każdą aferezą.

Leczenie odczulające

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego, np. jadem os lub pszczoł występowały reakcje anafilaktyczne. Przed rozpoczęciem leczenia odczulającego należy odstawić cylazapryl i nie zastępować go beta-adrenolitykiem.

Zaburzenia dotyczące wątroby

U pacjentów leczonych cylazaprylem opisywano pojedyncze przypadki zaburzeń czynności wątroby, takie jak zwiększenie wartości badań czynności wątroby (aminotransferaz, bilirubiny, fosfatazy alkalicznej, GGTP) i cholestatyczne zapalenie wątroby z martwicą lub bez martwicy.

U pacjentów, u których wystąpiła żółtaczka lub znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać stosowanie Inhibace Plus i rozpocząć odpowiednie leczenie.

U pacjentów z marskością wątroby (bez wodobrzusza), którzy wymagają leczenia nadciśnienia, leczenie cylazaprylem należy rozpocząć od małej dawki i z zachowaniem szczególnej ostrożności, ze względu na ryzyko znacznego niedociśnienia (patrz punkt 4.2). Nie zaleca się stosowania cylazaprylu u pacjentów z wodobrzuszem.

Stosowanie tiazydów u pacjentów z marskością wątroby może przyspieszać encefalopatię wątrobową, wynikającą z niewielkich zmian równowagi wodno - elektrolitowej.

Choroby krwi

Leczenie zarówno tiazydami, jak i inhibitorami ACE było związane z małopłytkowością, neutropenią i agranulocytozą. Przypadki agranulocytozy odnotowywano szczególnie u pacjentów z niewydolnością nerek lub chorobami układowymi tkanki łącznej naczyń oraz u pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne. Zaleca się okresowe oznaczanie liczby leukocytów u tych pacjentów. Przy stosowaniu tiazydów obserwowano przypadki niedokrwistości autoimmunohemolitycznej.

Stężenie potasu w surowicy

U wszystkich pacjentów przyjmujących Inhibace Plus należy monitorować stężenie elektrolitów w surowicy i czynność nerek.

Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to nie jest zazwyczaj istotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednak u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek i (lub) u pacjentów przyjmujących suplementy potasu (w tym substytuty soli), leki moczopędne oszczędzające potas, trimetoprym lub ko-trimoksazol (znany także jako trimetoprim z sulfametoksazolem), a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub blokerami receptora angiotensyny, może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas i blokery receptora angiotensyny należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE oraz należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek (patrz punkt 4.5).

Tiazydy zwiększają wydalanie potasu i mogą powodować hipokaliemię. Hipokaliemia może również wystąpić u pacjentów otrzymujących Inhibace Plus, chociaż jej ryzyko jest mniejsze niż u pacjentów otrzymujących tiazydy w monoterapii. Tiazydy mogą również powodować hiponatremię i odwodnienie. Ryzyko hiponatremii jest większe u kobiet, pacjentów z hipokaliemią lub przyjmujących małą ilość sodu/soli i u osób w podeszłym wieku. Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem i powodować zwiększenie stężenia wapnia w surowicy, więc należy je odstawić przed wykonaniem badań czynności przysadczyc.

Cukrzyca

Stosowanie inhibitorów ACE u pacjentów z cukrzycą może nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny, szczególnie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.

Tiazydy mogą osłabiać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny oraz mogą przyspieszać pojawienie się cukrzycy u pacjentów z grupy ryzyka.

Należy ściśle monitorować stężenie glukozy podczas rozpoczynania leczenia każdym ze składników Inhibace Plus.

Inne zaburzenia metaboliczne

Tiazydy mogą zwiększać stężenie kwasu moczowego w osoczu i wywoływać ostrą dnę. Dlatego należy ostrożnie stosować Inhibace Plus u pacjentów z dną moczanową w wywiadzie.

Inhibace Plus należy ostrożnie stosować u pacjentów z porfirią.

Zabiegi chirurgiczne/ znieczulenie

Środki znieczulające o działaniu zmniejszającym ciśnienie tętnicze, mogą powodować niedociśnienie tętnicze u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego spowodowanego tym mechanizmem, można je skorygować poprzez zwiększenie objętości wewnątrznaczyniowej.

Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra wtórna zamkniętego kąta

Sulfonamidy i leki będące pochodnymi sulfonamidów, takie jak hydrochlorotiazyd, mogą powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Objawy obejmują ostry początek zmniejszenia ostrości wzroku lub ból oka, i zwykle pojawiają się w ciągu kilku godzin do kilku tygodni po rozpoczęciu leczenia. Nieleczona ostra jaskra zamykającego się kąta może prowadzić do całkowitej utraty wzroku. W pierwszym etapie leczenia należy najszybciej jak to tylko możliwe zaprzestać stosowania leku. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje zaburzone, należy rozważyć niezwłoczne podanie leków lub leczenie chirurgiczne. Występujące w przeszłości reakcje alergiczne na sulfonamidy lub penicylinę mogą stanowić czynniki ryzyka rozwoju ostrej jaskry zamykającego się kąta (patrz punkt 4.3 oraz 4.8).

Zwężenie aorty/ kardiomiopatia przerostowa

Inhibitory ACE należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory serca (np. zwężeniem zastawki dwudzielnej, zwężeniem aorty, kardiomiopatią przerostową), ponieważ pojemność minutowa serca nie może się zwiększyć, aby wyrównać skutki rozszerzenia naczyń krwionośnych, co może powodować ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego.

Inhibace Plus zawiera laktozę

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Inhibace Plus zawiera sól

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkę, co oznacza, że jest zasadniczo "wolny od sodu".

Rasa

Inhibitory ACE są mniej skuteczne jako leki przeciwnadciśnieniowe u pacjentów rasy czarnej. U tych pacjentów występuje również większe ryzyko obrzęku naczynioruchowego

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje związane głównie z cylazaprylem

Leki zwiększające ryzyko obrzęku naczynioruchowego

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubityrylu z walsartanem jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Podwójna blokada układu RAA

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1)

Jeśli leczenie podwójną blokadą z użyciem inhibitora ACE i blokera receptora angiotensyny II jest absolutnie konieczne, leki te należy stosować wyłącznie pod nadzorem lekarza specjalisty oraz ściśle monitorować czynność nerek, stężenie elektrolitów i ciśnienie tętnicze (patrz pkt. 4.4).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z aliskirenem jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) i nie jest zalecane u pozostałych pacjentów (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Lit

Podczas jednoczesnego stosowania litu z inhibitorami ACE zgłaszano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i objawy toksyczności. Jednoczesne stosowanie diuretyków tiazydowych może zwiększyć ryzyko wystąpienia toksyczności litu oraz zwiększyć już istniejące ryzyko toksyczności litu, wynikające z podania inhibitorów ACE.

Nie zaleca się stosowania cylazaprylu z litem, lecz jeśli takie skojarzenie okaże się konieczne, należy uważnie monitorować stężenie litu w surowicy.

Inne produkty przeciwnadciśnieniowe

Stosując Inhibace Plus w skojarzeniu z innymi produktami przeciwnadciśnieniowymi można oczekiwać działania addytywnego.

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas

Mimo że stężenie potasu w surowicy zazwyczaj utrzymuje się w granicach normy, u niektórych pacjentów leczonych cylazaprylem może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amiloryd), suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas mogą prowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy również zachować ostrożność podając cylazapryl jednocześnie z innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy, takimi jak ko-trimoksazol (trimetoprim z sulfametoksazolem), ponieważ wiadomo, że trimetoprim działa jak lek moczopędny oszczędzający potas, taki jak amiloryd. Z tego względu, leczenie skojarzone cylazaprylem i wymienionymi wyżej lekami nie jest zalecane. Jeśli jednoczesne stosowanie tych leków jest wskazane, należy je podawać z zachowaniem ostrożności i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Cyklosporyna

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i cyklosporyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Heparyna

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i heparyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Leki moczopędne (tiazydowe lub pętlowe)

Rozpoczęcie leczenia cylazaprylem u pacjentów przyjmujących wcześniej duże dawki leków moczopędnych może spowodować hipowolemię i niedociśnienie tętnicze (patrz punkt 4.4). Ryzyko

działania hipotensyjnego można zmniejszyć, przerywając podawanie leku moczopędnego, zwiększając ilość przyjmowanych płynów lub soli albo rozpoczynając leczenie małymi dawkami cylazaprylu.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/leki przeciwpsychotyczne/środki znieczulające/leki narkotyczne

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i niektórych leków znieczulających, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i leków przeciwpsychotycznych może spowodować dalsze zmniejszenie ciśnienia krwi (patrz punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy ≥ 3 g na dobę

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (tj. kwasu acetylosalicylowego w dawkach przeciwzapalnych, inhibitorów COX-2 i nieselektywnych NLPZ), może dojść do osłabienia działania hipotensyjnego. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i NLPZ może zwiększyć ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym możliwej ostrej niewydolności nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z wcześniej istniejącą zaburzoną czynnością nerek. Skojarzenie to należy stosować ostrożnie, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni i należy u nich rozważyć obserwację czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego oraz okresowo w przyszłości.

Sympatykomimetyki

Sympatykomimetyki mogą osłabiać hipotensyjne działanie inhibitorów ACE.

Leki przeciwcukrzycowe

Badania epidemiologiczne wskazują, że jednoczesne podawanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insulin, doustnych leków hipoglikemizujących) może nasilać działanie hipoglikemizujące z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. To zjawisko jest bardziej prawdopodobne podczas pierwszych tygodni leczenia skojarzonego oraz u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek.

Złoto

U pacjentów jednocześnie leczonych złotem we wstrzyknięciach (tiojabłczanem sodowym złota) oraz inhibitorami ACE rzadko zgłaszano reakcje przypominające objawy jak po podaniu azotanów (do objawów należą zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie tętnicze).

Inne

Nie zaobserwowano żadnych istotnych klinicznie interakcji podczas jednoczesnego stosowania cylazaprylu z digoksyną, azotanami, lekami przeciwzakrzepowymi pochodnymi kumaryny i inhibitorami receptora H₂.

Interakcje związane głównie z hydrochlorotiazidem

Digoksyna

Zaleca się monitorowanie stężenia potasu w surowicy krwi, ze względu na możliwość wystąpienia, podczas leczenia produktem Inhibace Plus, hipokaliemii wywołanej stosowaniem tiazydów, co może zwiększać ryzyko wystąpienia arytmii związanej z leczeniem digoksyną.

Produkty lecznicze, które mogą wywołać wielokształtny częstoskurcz komorowy typu „torsades de pointes”

Ze względu na ryzyko wystąpienia hipokaliemii, hydrochlorotiazyd powinien być podawany ostrożnie podczas jednoczesnego leczenia produktami leczniczymi, które mogą wywołać wielokształtny częstoskurcz komorowy typu „torsades de pointes”, takimi jak:

- leki przeciwarytmiczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid)
- leki przeciwarytmiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid)
- niektóre leki przeciwpsychotyczne (np. tiorydazyna, chloropromazyna, trifluoroperazyna, sulpiryd, tiapryd, haloperydol, droperydol)

- inne produkty lecznicze (np. beprydyl, cyzapryd, difemanil, halofantryna, ketanseryna, pentamidyna, terfenadyna)

Niedepolaryzujące leki zwiotczające

Nie należy podawać jednocześnie niedepolaryzujących leków zwiotczających, ze względu na możliwość nasilenia oraz wydłużenia działania zwiotczającego mięśnie.

Sole wapnia i witamina D

Jednoczesne podawanie hydrochlorotiazydu z witaminą D lub solami wapnia może powodować zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi.

Kolestyramina/kolestypol

Kolestyramina i kolestypol zmniejszają wchłanianie hydrochlorotiazydu.

Leki przeciwcholinergiczne

Jednoczesne stosowanie leków przeciwcholinergicznych (np. atropina, biperyden) może zwiększać dostępność biologiczną hydrochlorotiazydu, z powodu zmniejszonej perystaltyki oraz zmniejszonego opróżniania żołądka.

Amantadyna

Jednoczesne stosowanie amantadyny z hydrochlorotiazydem może zwiększać możliwe działania niepożądane amantadyny.

Leki cytotoksyczne (np. metotreksat, cyklofosfamid)

Jednoczesne stosowanie hydrochlorotiazydu i leków cytotoksycznych może zmniejszać wydalanie leków cytotoksycznych, zwiększając ryzyko wystąpienia mielosupresji.

Jod zawarty w środkach kontrastujących

W przypadku odwodnienia wywołanego przez hydrochlorotiazyd, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek, w szczególności podczas podawania większej dawki jodu zawartego w środkach kontrastujących.

Cyklosporyna

Jednoczesne stosowanie cyklosporyny oraz hydrochlorotiazydu może zwiększać ryzyko pojawienia się hiperurykemii i powikłań przypominających dnę moczanową.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Cylzapryl

Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE, takich jak cylzapryl, w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE, takich jak cylzapryl, jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka teratogenności po narażeniu na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są jednoznaczne; jednakże, niewykluczone jest niewielkie zwiększenie ryzyka. U pacjentek planujących zajście w ciążę należy zastosować inny lek przeciwnadciśnieniowy o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba że uznaje się, że kontynuacja leczenia inhibitorem ACE jest konieczna. W razie potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie inhibitorów ACE oraz, w razie konieczności, rozpocząć stosowanie innego leku.

Stwierdzono, że narażenie na inhibitor ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje u ludzi toksyczne działanie na płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia

czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia). W razie wystąpienia narażenia na inhibitor ACE od drugiego trymestru ciąży, zaleca się ultradźwiękowe badanie czynności nerek i budowy czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE, należy dokładnie obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd

Dane dotyczące stosowania hydrochlorotiazylu w czasie ciąży, szczególnie w pierwszym trymestrze, są ograniczone. Badania przeprowadzone na zwierzętach są niewystarczające.

Hydrochlorotiazyl przenika przez łożysko. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu działania hydrochlorotiazylu, stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży może pogorszyć perfuzję łożyskowo-płodową oraz może powodować u płodu i noworodka żółtaczkę, zaburzenia elektrolitowe i małopłytkowość.

Hydrochlorotiazylu nie należy stosować w leczeniu obrzęku ciążowego, nadciśnienia ciążowego lub stanu przedrzucawkowego w związku z ryzykiem zmniejszenia objętości osocza i hipoperfuzji łożyska, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Hydrochlorotiazylu nie należy stosować w leczeniu nadciśnienia samoistnego u kobiet w ciąży, z wyjątkiem rzadkich sytuacji, gdy żadne inne leczenie nie może być zastosowane.

Karmienie piersią

Cylazapryl:

Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa Inhibace Plus podczas karmienia piersią, nie zaleca się stosowania tego produktu; zaleca się stosowanie innych leków o lepszym, ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, zwłaszcza podczas karmienia piersią noworodków lub wcześniaków.

Hydrochlorotiazyl:

Hydrochlorotiazyl w małych ilościach przenika do mleka matki. Stosowanie tiazydów w dużych dawkach nasila diurezę i może hamować wytwarzanie mleka. Nie zaleca się stosowania produktu Inhibace Plus w okresie karmienia piersią. W razie zażywania produktu Inhibace Plus w okresie karmienia piersią należy stosować najmniejszą możliwą dawkę.

Płodność

Brak badań przedklinicznych dotyczących wpływu na płodność skojarzenia cylazaprylu z hydrochlorotiazylem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia czasami zawrotów głowy i zmęczenia, w trakcie leczenia Inhibace Plus (patrz punkty 4.4 i 4.8).

4.8 Działania niepożądane

a) Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej występujących, przypisywanych produktowi zdarzeń niepożądanych, które obserwuje się u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE w monoterapii należy: kaszel, wysypka skórna i zaburzenie czynności nerek. Kaszel występuje częściej u kobiet oraz u osób niepalących. Jeśli pacjent toleruje kaszel, zasadne może być kontynuowanie leczenia. W niektórych przypadkach pomocne może

być zmniejszenie dawki. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie na tyle, aby przerwać leczenie, są przyczyną odstawienia produktu u mniej niż 5% pacjentów leczonych inhibitorami ACE w monoterapii.

Najczęstszym, przypisywanym produktowi zdarzeniem niepożądanym, które obserwuje się u pacjentów przyjmujących tiazdy w monoterapii są zawroty głowy. Niektóre biochemiczne i metaboliczne zaburzenia związane z diuretykami tiazydowymi wydają się być osłabiane przez jednoczesne stosowanie cylazaprylu. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie na tyle, aby przerwać leczenie, są przyczyną odstawienia produktu u około 0,1% pacjentów leczonych tiazdami w monoterapii.

Sumaryczne ryzyko działań niepożądanych spowodowanych leczeniem Inhibace Plus jest podobne do ryzyka obserwowanego u pacjentów leczonych cylazaprylem w monoterapii.

b) Tabelaryczna lista działań niepożądanych

W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu na rynek obserwowano następujące działania niepożądane związane ze stosowaniem samego cylazaprylu i (lub) innych inhibitorów ACE, samego hydrochlorotiazidu i (lub) innych diuretyków tiazydowych oraz związane ze stosowaniem leczenia skojarzonego. Szacunkowe dane dotyczące częstości występowania działań niepożądanych są oparte na odsetku pacjentów zgłaszających każde działanie niepożądane podczas badań klinicznych Inhibace Plus, w których wzięło udział w sumie 1 097 pacjentów. Działania niepożądane, które nie były obserwowane podczas badań klinicznych Inhibace Plus, lecz były zgłaszane w przypadku stosowania jednego ze składników produktu w monoterapii lub w przypadku stosowania innych inhibitorów ACE, lub innych diuretyków tiazydowych, lub pochodzące z raportów otrzymanych w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, zostały sklasyfikowane jako „niezbyt często” ($<1/100$) jeśli częstotliwość nie jest określona precyzyjnie. Kategoria „niezbyt często” zawiera kategorię „rzadko” ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$) i „bardzo rzadko” ($<1/10\ 000$), które mogą pojawiać się w niektórych charakterystykach innych produktów leczniczych.

Działania niepożądane zostały uporządkowane według następujących kategorii:

Bardzo często $\geq 1/10$

Często $\geq 1/100$ do $<1/10$

Niezbyt często $<1/100$

Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$

Bardzo rzadko $<1/10\ 000$

Częstość nieznana – częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Działania niepożądane cylazaprylu

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często

Neutropenia, agranulocytoza, małopłytkowość, niedokrwistość

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często

Obrzęk naczynioruchowy (może obejmować twarz, wargi, język, krtań lub przewód pokarmowy) (patrz punkt 4.4), anafilaksja (patrz punkt 4.4), zespół toczniopodobny (objawy mogą obejmować zapalenie naczyń, ból mięśni, ból stawów/ zapalenie stawów, dodatnie miano przeciwciał przeciwdądrowych, podwyższone OB, eozynofilię i leukocytozę)

Zaburzenia układu nerwowego

Często
Ból głowy

Niezbyt często
Zaburzenia smaku, niedokrwienie mózgu, przemijający napad niedokrwienny, udar niedokrwienny, neuropatia obwodowa

Zaburzenia serca

Niezbyt często
Niedokrwienie mięśnia sercowego, dusznica bolesna, częstoskurcz, kołatanie serca, zawał mięśnia sercowego, arytmia

Zaburzenia naczyniowe

Często
Zawroty głowy

Niezbyt często
Niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne (patrz punkt 4.4). Objawy niedociśnienia mogą obejmować omdlenia, osłabienie, zawroty głowy i zaburzenia widzenia.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często
Kaszel

Niezbyt często
Duszność, skurcz oskrzeli, nieżyt nosa, śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok

Zaburzenia żołądka i jelit

Często
Nudności

Niezbyt często
Suchość błony śluzowej jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, zmniejszony apetyt, biegunka, wymioty, zapalenie języka, zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często
Nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych (w tym aminotransferaz, bilirubiny, fosfatazy alkalicznej, GGTP), cholestatyczne zapalenie wątroby z martwicą lub bez martwicy

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często
Wysypka, wysypka grudkowo-plamkowa, łuszczycowe zapalenie skóry, łuszczycyca (zaostrenie), liszaj płaski, złuszczone zapalenie skóry, pokrzywka, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, zespół Lyella, pemfigoid pęcherzowy, pęcherzyca, mięsak Kaposiego, zapalenie naczyń/plamica, reakcje uczulenia na światło, łysienie, oddzielanie się paznokcia od łożyska

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często

Kurcze mięśni, ból mięśni, ból stawów

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często

Zaburzenie czynności nerek, ostra niewydolność nerek (patrz punkt 4.4), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, hiperkaliemia, hiponatremia, białkomocz, zespół nerczycowy, zapalenie nerek

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często

Impotencja, ginekomastia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często

Zmęczenie

Niezbyt często

Nadmierna potliwość, nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy), osłabienie, zaburzenia snu

Działania niepożądane hydrochlorotiazydu

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często

Małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczna, zaburzenia czynności szpiku kostnego, neutropenia

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często

Nadwrażliwość (obrzęk naczynioruchowy, anafilaksja), zespół toczniopodobny

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często

Hipokaliemia, hiponatremia, hipochloremia, hipomagnezemia, hiperkalcemia, hipokalcuria, hipowolemia/odwodnienie, zasadowica metaboliczna, hiperglikemia, hiperurykemia, dna moczanowa, hipercholesterolemia (zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego, LDL i VLDL), hipertriglicerydemia

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często

Zaburzenia snu, depresja

Zaburzenia układu nerwowego

Często

Zawroty głowy

Niezbyt często

Stan splątania

Zaburzenia oka

Częstość nieznana

Zmniejszone wydzielanie łez, zaburzenia widzenia, widzenie na żółto

Częstość nieznana

Ostra krótkowzroczność, ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką, a twardówką

Zaburzenia serca

Niezbyt często

Arytmia

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często

Niedociśnienie tętnicze

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często

Śródmiąższowe zapalenie płuc, ostry obrzęk płuc

Bardzo rzadko

Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia żołądka i jelit

Często

Nudności

Niezbyt często

Suchość błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie ślinianki, zmniejszony apetyt, zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często

Cholestatyczne zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często

Wysypka, reakcje uczulenia na światło, pseudoporfiria, zapalenie naczyń skóry

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Częstość nieznana

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często

Kurcze mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często

Śródmiąższowe zapalenie nerek, zaburzenie czynności nerek

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często

Impotencja

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często

Zmęczenie

c) Opis wybranych działań niepożądanych

Podczas rozpoczynania leczenia lub podczas zwiększania dawki, zwłaszcza u pacjentów z grup ryzyka, może pojawić się niedociśnienie i niedociśnienie ortostatyczne (patrz punkt 4.4).

Zaburzenie czynności nerek i ostra niewydolność nerek występują najczęściej u pacjentów z ciężką niewydolnością serca, zwężeniem tętnicy nerkowej, występującymi wcześniej zaburzeniami nerek lub zmniejszeniem objętości płynów krążących (patrz punkt 4.4).

Zdarzenia niedokrwienia mózgu, przemijającego napadu niedokrwinnego i udaru niedokrwinnego, rzadko obserwowane podczas leczenia inhibitorami ACE, mogą być związane z niedociśnieniem u pacjentów z chorobą mózgowo-naczyniową jako chorobą zasadniczą. Podobnie, niedokrwienie mięśnia sercowego może być związane z niedociśnieniem u pacjentów z niedokrwinną chorobą serca jako chorobą zasadniczą.

Hipokaliemia może pojawić się u pacjentów leczonych Inhibace Plus, jednakże nie występuje ona tak często jak u pacjentów leczonych tiazydami w monoterapii.

Ryzyko hiponatremii jest większe u kobiet, pacjentów z hipokaliemią lub małą podażą sodu (soli) i u osób w podeszłym wieku.

U wszystkich pacjentów przyjmujących Inhibace Plus należy monitorować stężenia elektrolitów i czynność nerek.

Często zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym jest ból głowy, pomimo tego, że częstość jego występowania jest większa u pacjentów przyjmujących placebo, niż u tych otrzymujących cylazapryl+hydrochlorotiazyd.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry: Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC (patrz również punkty 4.4 i 5.1).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych przypisywanych cylazaprylowi, występujących u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone (cylazapryl+hydrochlorotiazyd), może się różnić od częstości obserwowanej u pacjentów otrzymujących cylazapryl w monoterapii. Przyczynami mogą być: (i) różnice pomiędzy docelowymi populacjami leczonymi Inhibace Plus i Inhibace, (ii) różnice w dawce cylazaprylu i (iii) specyficzne działanie leczenia skojarzonego.

d) Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone.

Objawy

Objawy przedawkowania inhibitorów ACE to niedociśnienie, wstrząs krążeniowy, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hiperwentylacja, tachykardia, kołatanie serca, bradykardia, zawroty głowy, niepokój i kaszel.

U osób predysponowanych (np. z rozrostem gruczołu krokowego) przedawkowanie hydrochlorotiazydu może spowodować ostre zatrzymanie moczu.

Postępowanie

Zalecane leczenie przedawkowania Inhibace Plus polega na podaniu 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu we wlewie dożylnym. Jeśli wystąpi niedociśnienie, należy ułożyć pacjenta w pozycji antywstrząsowej. Można również rozważyć wlew angiotensyny II i (lub) dożylnie podanie katecholamin.

W razie bradykardii odpornej na leczenie zaleca się wszczepienie rozrusznika serca. Należy stale monitorować parametry życiowe, stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy.

Jeśli wskazane, cylazaprylat, czynna postać cylazaprylu, może być częściowo usunięty z krążenia ogólnego za pomocą hemodializy (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Preparaty złożone zawierające inhibitory konwertazy angiotensyny i diuretyki; kod ATC: C09BA08

Mechanizm działania

Inhibace Plus jest produktem leczniczym zawierającym cylazapryl i hydrochlorotiazyd. Działanie przeciwnadciśnieniowe skojarzenia cylazaprylu z hydrochlorotiazydem ma charakter addytywny, co powoduje większy odsetek pacjentów z nadciśnieniem tętniczym reagujących na leczenie, jak i większe zmniejszenie ciśnienia tętniczego niż w przypadku poszczególnych składników stosowanych osobno.

Cylazapryl jest przekształcany do czynnego metabolitu – cylazaprylatu, swoistego, długodziałającego inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE), który hamuje aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron, poprzez zahamowanie przekształcania nieaktywnej angiotensyny I w angiotensynę II, substancję silnie obkurczającą naczynia. W zalecanych dawkach działanie cylazaprylu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym utrzymuje się do 24 godzin.

Hydrochlorotiazyd jest diuretykiem tiazydowym, który zmniejsza objętość płynów pozakomórkowych i zmniejsza ciśnienie tętnicze krwi poprzez hamowanie substancji, które zwiększają wchłanianie zwrotne sodu w korowym odcinku ramienia wstępującego pętli nefronu.

Hydrochlorotiazyd zwiększa wydalanie sodu i chlorków z moczem oraz w mniejszym stopniu wydalanie potasu i magnezu, przez to zwiększając diurezę i powodując działanie hipotensyjne. Stosowanie hydrochlorotiazynu zwiększa aktywność reninową osocza i wydzielanie aldosteronu, powodując zmniejszenie stężenia potasu w surowicy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeprowadzone badania produktu Inhibace Plus wykazały, że w porównaniu z placebo, skojarzenie cylazaprylu i hydrochlorotiazynu podawanych raz na dobę w różnych dawkach, zmniejsza skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi w 24 godziny po podaniu w stopniu, który jest zarówno statystycznie znamienne i klinicznie istotny. Połączenie różnych dawek tych leków zapewnia większe zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi niż którykolwiek z tych dwóch składników zastosowany osobno. U pacjentów nieodpowiadających na 5 mg cylazaprylu stosowanego w monoterapii dodanie hydrochlorotiazynu w małej dawce 12,5 mg raz na dobę znacznie poprawia reakcję na leczenie. Skojarzenie to jest skuteczne niezależnie od wieku, płci i rasy.

Podwójna blokada układu RAA

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmista^rtan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową. Badania te wykazały brak istotnie korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 172462 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka $\geq 50\,000$ mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia ($\sim 25\,000$ mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek ($\sim 100\,000$ mg) (patrz również punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym produktu Inhibace Plus, cylazapryl jest skutecznie wchłaniany i szybko przekształcany w drodze hydrolizy estrów do postaci czynnej – cylazaprylatu. Biodostępność cylazaprylatu powstającego po podaniu doustnym cylazaprylu wynosi około 60%, na co wskazują dane dotyczące odzysku tych substancji w moczu. Maksymalne stężenie cylazaprylatu w osoczu jest osiągane zwykle w ciągu 2 godzin.

Po podaniu doustnym produktu Inhibace Plus hydrochlorotiazyd jest szybko wchłaniany. Maksymalne stężenie w osoczu uzyskuje się w ciągu 2 godzin po podaniu. Biodostępność hydrochlorotiazylu po podaniu doustnym wynosi około 65%, na co wskazują dane dotyczące odzysku tej substancji w moczu.

Wartości AUC zwiększają się proporcjonalnie dla cylazaprylatu i hydrochlorotiazylu wraz ze zwiększającymi się dawkami cylazaprylu i hydrochlorotiazylu w produkcie zawierającym skojarzenie tych leków. Zwiększanie dawek składnika, jakim jest hydrochlorotiazyd, nie powoduje zmiany parametrów farmakokinetycznych cylazaprylatu. Równoczesne stosowanie cylazaprylu i hydrochlorotiazylu nie ma wpływu na biodostępność cylazaprylu ani hydrochlorotiazylu. Podawanie cylazaprylu i hydrochlorotiazylu z pokarmem opóźnia T_{max} cylazaprylatu o 1,5 godziny i zmniejsza jego C_{max} o 24%, jak też opóźnia T_{max} hydrochlorotiazylu o 1,4 godziny i zmniejsza C_{max} o 14%, bez wpływu na ogólną biodostępność obu tych substancji w ocenie wartości $AUC_{(0-24)}$. To wskazuje na to, że pokarm ma wpływ na szybkość, lecz nie na zakres wchłaniania oby tych substancji.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji dla cylazaprylu określono od około 0,5 do 0,7 l/kg. Wiązanie z białkami osocza wynosi około 25% do 30%.

Hydrochlorotiazyd wiąże się z białkami osocza w 65%; względną objętość dystrybucji określono na 0,5 do 1,1 l/kg.

Eliminacja

Cylazaprylat jest wydalany w postaci niezmienionej przez nerki, ze skutecznym okresem półtrwania wynoszącym około 9 godzin.

Hydrochlorotiazyd jest wydalany głównie w postaci niezmienionej przez nerki, z okresem półtrwania wynoszącym od 7 do 11 godzin.

Farmakokinetyka w szczególnych populacjach

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek obserwuje się większe stężenia cylazaprylatu w osoczu niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, gdyż w przypadku zmniejszonego klirensu kreatyniny zmniejsza się klirens produktu. U pacjentów z całkowitą niewydolnością nerek nie zachodzi eliminacja, ale hemodializa, zmniejsza stężenie zarówno cylazaprylu, jak i cylazaprylatu, choć w ograniczonym stopniu.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek obserwuje się zmniejszone wydalanie hydrochlorotiazydu przez nerki. Nerkowy klirens hydrochlorotiazydu jest wprost proporcjonalny do klirensu kreatyniny. To powoduje zwiększone stężenia hydrochlorotiazydu w surowicy, które zmniejszają się wolniej niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Pacjenci w starszym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową dla wieku czynnością nerek stężenia cylazaprylatu w osoczu mogą być do 40% większe, a klirens może być o 20% mniejszy niż u pacjentów młodszych. Ograniczone dane wskazują, że klirens układowy hydrochlorotiazydu jest zmniejszony u pacjentów w podeszłym wieku zarówno zdrowych, jak i z nadciśnieniem tętniczym, w porównaniu do młodych, zdrowych ochotników.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z marskością wątroby obserwuje się większe stężenia w osoczu i zmniejszony klirens osoczowy i nerkowy.

Zaburzenia wątroby nie wpływają znacząco na farmakokinetykę hydrochlorotiazydu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność

Ostra toksyczność po podaniu doustnym cylazaprylu jest mała. Średnie dawki letalne u szczurów, myszy i makaków jawańskich wynosiły powyżej 2000 mg/kg masy ciała. Ostra toksyczność u myszy po podaniu doustnym cylazaprylu nie ulegała nasileniu po skojarzeniu z hydrochlorotiazydem.

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE nerki stanowiły główny cel toksyczności układowej w badaniach, dotyczących toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej cylazaprylu stosowanego samodzielnie. Wyniki obejmowały zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu oraz pogrubienie tętniczek kłębuszkowych, czasami w połączeniu z hiperplazją komórek okołokłębkowych. Zmiany te są odwracalne i stanowią konsekwencję nadmiernej aktywności farmakodynamicznej cylazaprylu, występującej wyłącznie w przypadku dawek wielokrotnie większych niż dawki terapeutyczne dla ludzi. Badania z hydrochlorotiazydem na szczurach i psach, dotyczące toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej, nie dały wyraźnych wyników, z wyjątkiem zmian dotyczących równowagi elektrolitowej (hipokaliemia). Badania dotyczące skojarzonego stosowania cylazaprylu i hydrochlorotiazydu dawały wyniki podobne do obserwowanych w badaniach z cylazaprylem stosowanym w monoterapii. Główne skutki skojarzonego stosowania leków obejmowały zmniejszenie, indukowanej przez tiazyd, utraty potasu oraz zmniejszenie aktywności motorycznej podczas stosowania dużych dawek u małp.

Kancerogenność

Brak dowodów na działanie kancerogenne cylazaprylu i stosownych danych dotyczących stosowania hydrochlorotiazydu u myszy i szczurów. Nie przeprowadzono testów dotyczących działania kancerogennego skojarzenia tych leków.

Mutagenność

Cylazapryl nie wykazywał żadnego działania mutagennego ani genotoksycznego w różnych testach mutagenności prowadzonych *in vitro* i *in vivo*. Skojarzenie cylazaprylu i hydrochlorotiazydu nie powodowało istotnych oznak potencjału mutagennego w przypadku leczenia dawką terapeutyczną.

Zaburzenie płodności

Nie przeprowadzono badań nad wpływem skojarzenia leków na wydolność w okresie okołopoporodowym oraz płodność.

Teratogenność

Cylazapryl nie wykazywał działania teratogennego u szczurów i makaków jawańskich. Podobnie jak w przypadku inhibitorów ACE obserwowano oznaki działania toksycznego na płody u szczurów. Główne wyniki obejmowały zwiększoną liczbę strat ciąży przed implantacją oraz mniejszą liczbę płodów zdolnych do życia i występowały jedynie w przypadku dawki 50 mg/kg, odpowiadającej wielokrotności dawek terapeutycznych u ludzi. W przypadku dawki 5 mg/kg/dobę obserwowano nieco częstsze występowanie rozszerzenia miednicy u szczurów. Cylazapryl nie wpływa na płodność samic i samców szczurów. Brak dowodów na teratogenność skojarzenia cylazaprylu i hydrochlorotiazynu u szczurów i myszy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

laktoza jednowodna; skrobia kukurydziana; sodu stearylofumarany; hypromeloza 3cP; talk.

Otoczka:

hypromeloza 6 cP; talk; tytanu dwutlenek (E171); żelaza tlenek czerwony (E172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/Aluminium zawierające 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 tabletek powlekanych. Butelki ze szkła oranżowego zabezpieczone zakrętką z polietylenu bez środka osuszającego zawierające 28, 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 8207

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

19.07.2000 r. / 05.07.2005 r./16.12.2008 r./09.09.2010 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

01.04.2022