

08-09-09

ИНСТРУКЦИЯ

**по медицинскому применению препарата
ИНХИБЕЙС® (INHIBACE®)**

Регистрационный номер

П N 015295/01

Торговое название препарата

ИНХИБЕЙС®

Международное непатентованное название

Цилазаприл

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

активное вещество: цилазаприл (безводный) 1 мг, 2.5 мг и 5 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, гипромеллоза 3 сПз, тальк, натрия стеарилфумарат;

оболочка таблетки: гипромеллоза 6 сПз, тальк, титана диоксид (Е 171), краситель железа оксид желтый (Е 172) (таблетки 5 мг), краситель железа оксид красный (Е 172) (таблетки 1 мг).

Описание

Таблетки 1 мг: овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой бледно-желтого цвета; на одной стороне таблетки гравировка «CIL 1», на другой – риска. Размеры таблетки: длина 9.6-10.6 мм; ширина 5.0-5.6 мм; высота 2.7-3.7 мм.

Таблетки 2.5 мг: овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой блекло-красного цвета; на одной стороне таблетки гравировка «CIL 2.5», на другой – риска. Размеры таблетки: длина 11.2-12.2 мм; ширина 5.9-6.5 мм; высота 3.1-4.3 мм.

Таблетки 5 мг: овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от красновато-коричневого до коричневого цвета; на одной стороне таблетки гравировка «CIL 5», на другой – риска. Размеры таблетки: длина 11.2-12.2 мм; ширина 5.9-6.5 мм; высота 3.1-4.3 мм.

Фармакотерапевтическая группа

Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (АПФ)

Код АТХ [C09AA08]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Инхибейс® - специфический длительно действующий ингибитор ангиотензин-превращающего фермента. Блокируя АПФ, уменьшает образование ангиотензина II из ангиотензина I и тем самым подавляет функцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что ведет к снижению секреции альдостерона, снижению общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), артериального давления (АД) и преднагрузки. В рекомендуемых дозах эффект препарата Инхибейс® у больных с

артериальной гипертензией (АГ) и у больных хронической сердечной недостаточностью сохраняется на протяжении до 24 часов.

У больных с нормальной функцией почек во время лечения препаратом Инхибейс® концентрация ионов калия в сыворотке крови обычно остается в пределах нормы. У больных, одновременно принимающих калийсберегающие диуретики, возможно повышение уровня калия.

Цилазаприл снижает систолическое и диастолическое АД как в положении стоя, так и в положении лежа, обычно без ортостатических реакций. Препарат эффективен при любой степени АГ, а также при реноваскулярной гипертензии. Антигипертензивный эффект препарата Инхибейс® обычно проявляется в пределах первого часа после приема внутрь и достигает максимума через 3-7 часов. Рефлекторной тахикардии не возникает, хотя могут наблюдаться небольшие изменения частоты сердечных сокращений, не имеющие клинического значения. У некоторых больных снижение АД может уменьшаться к моменту следующего приема препарата.

При длительном лечении антигипертензивное действие препарата Инхибейс® сохраняется. Синдром «отмены» отсутствует.

У больных с АГ и с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью, скорость клубочковой фильтрации и почечный кровоток при лечении препаратом Инхибейс®, как правило, не меняются, несмотря на клинически значимое снижение АД.

Как и в случае других ингибиторов АПФ, антигипертензивное действие препарата Инхибейс® у больных негроидной расы может быть менее выражено, чем у больных других рас. Если Инхибейс® применяется в комбинации с гидрохлоротиазидом, различий в действии препарата у больных разных расовых принадлежностей не наблюдается.

У больных с хронической сердечной недостаточностью активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также симпатической нервной системы обычно повышена, что приводит к увеличению системной вазоконстрикции и к усилению задержки натрия и жидкости в организме. У больных, получающих диуретики и/или препараты наперстянки, Инхибейс®, подавляя функцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, уменьшает нагрузку на сердце, снижая ОПСС (постнагрузку) и давление в легочных капиллярах (преднагрузку). Кроме того, у этих больных значительно улучшается переносимость физических нагрузок, что повышает качество их жизни. Гемодинамические и клинические эффекты достигаются быстро и сохраняются долго.

Фармакокинетика

Цилазаприл хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Прием пищи непосредственно перед приемом препарата несколько задерживает и уменьшает всасывание, что, однако, не имеет терапевтического значения. Метаболизируется с образованием активного метаболита - цилазаприлата. После приема цилазаприла внутрь биодоступность цилазаприлата составляет около 60%. Максимальные концентрации цилазаприла и его активного метаболита цилазаприлата в плазме крови достигаются в пределах 2 часов после приема и прямо пропорциональны дозе.

Цилазаприлат выводится в неизменном виде через почки; период его полувыведения при приеме внутрь 1 раз в сутки составляет 9 часов. У больных с почечной недостаточностью концентрация цилазаприлата в плазме крови выше, чем у больных с нормальной функцией почек. У больных с терминальной стадией почечной недостаточности элиминация отсутствует, однако посредством гемодиализа можно снизить концентрации как цилазаприла, так и цилазаприлата.

У больных пожилого возраста концентрация цилазаприлата в плазме крови может быть на 40% выше, а клиренс - на 20% ниже, чем у молодых пациентов.

У больных с циррозом печени наблюдается повышение плазменных концентраций и снижение плазменного и почечного клиренса, что более выражено по отношению к цилазаприлу, чем к его активному метаболиту цилазаприлату.

У больных с хронической сердечной недостаточностью клиренс цилазаприлата коррелирует с клиренсом креатинина (КК). Таким образом, коррекция режима дозирования у пациентов с хронической сердечной недостаточностью проводится в зависимости от КК (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Показания

Артериальная гипертензия, в том числе, реноваскулярная.
Хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к цилазаприлу или другим ингибиторам АПФ, наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, ангионевротический отек в анамнезе (в т.ч. наследственный, идиопатический, а также ангионевротический отек, вызванный применением других ингибиторов АПФ), порфирия, беременность, период кормления грудью, гемодиализ через высокопроточные мембраны из полиакрилонитрилметаллилсульфата (например, AN69), гемофильтрация или ЛПНП-аферез.

С осторожностью: хроническая почечная недостаточность (протеинурия более 1 г в сутки), тяжелая недостаточность кровообращения, заболевания соединительной ткани (в т.ч. системная красная волчанка, склеродермия), артериальная гипотензия, митральный стеноз, аортальный стеноз, ишемическая болезнь сердца, угнетение костномозгового кроветворения, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, состояние после трансплантации почек, у пациентов, находящихся на гемодиализе, сахарный диабет, подагра, гиперурикемия, диета с ограничением соли, цирроз печени, состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (ОЦК) (в т.ч. диарея, рвота), хроническая обструктивная болезнь легких.

У детей до 18 лет эффективность и безопасность применения препарата Инхибейс® не установлена.

Беременность и период кормления грудью

Хотя клинические данные по применению препарата Инхибейс® у беременных отсутствуют, применение других ингибиторов АПФ у данной группы пациентов было связано со случаями маловодия, внутриутробной задержки развития плода, артериальной гипотензии у новорожденных, анурии и дисплазии почечных канальцев.

Кроме того, прием ингибиторов АПФ в первом триместре беременности ассоциировался с повышенным риском развития у плода пороков сердечно-сосудистой системы (дефект межпредсердной и/или межжелудочковой перегородок, стеноз легочной артерии, незаращение Боталова протока), центральной нервной системы (микроцефалия, spina bifida) и пороков развития почек. Поэтому беременные должны быть проинформированы о потенциальном риске для плода и не должны использовать для лечения препарат Инхибейс® (см. раздел «Противопоказания»).

В период лечения препаратом необходимо отменить грудное вскармливание (нет данных о проникновении цилазаприла в грудное молоко).

Способ применения и дозы

Инхибейс® следует принимать внутрь, 1 раз в день в одно и то же время суток, независимо от приема пищи.

Артериальная гипертензия: рекомендуемая начальная доза 1-1.25 мг (1/2 таблетки по

2.5 мг) один раз в сутки. Дозу следует подбирать индивидуально в зависимости от динамики АД. Поддерживающие дозы препарата Инхибейс® - от 2.5 и до максимальной дозы в 5 мг, один раз в сутки. Если при приеме дозы 5 мг один раз в сутки АД снижается недостаточно, для усиления гипотензивного эффекта одновременно можно назначить диуретики (кроме калийсберегающих диуретиков) в низкой дозе.

Реноваскулярная гипертензия: лечение препаратом Инхибейс® следует начинать с дозы 0.5 мг (1/2 таблетки по 1 мг) один раз в сутки, поскольку у больных реноваскулярной гипертензией ингибиторы АПФ могут вызывать более выраженное снижение АД, чем у больных артериальной гипертензией. Поддерживающую дозу подбирают индивидуально.

Больные с артериальной гипертензией, получающие диуретики: рекомендуемая начальная доза для этих больных составляет 0.5 мг (1/2 таблетки по 1 мг) один раз в сутки, чтобы снизить вероятность возникновения симптоматической артериальной гипотензии, диуретик следует отменить за 2-3 дня до начала лечения препаратом Инхибейс®. При необходимости его прием можно потом возобновить.

Больные пожилого возраста: при артериальной гипертензии начальная доза препарата Инхибейс® составляет от 0.5 (1/2 таблетки по 1 мг) до 1.25 (1/2 таблетки 2.5 мг) мг в сутки. Поддерживающая доза подбирается индивидуально в зависимости от переносимости препарата, реакции больного на лечение и его клинического состояния.

Хроническая сердечная недостаточность: лечение препаратом Инхибейс® следует начинать с дозы 0.5 мг (1/2 таблетки по 1 мг) один раз в сутки под тщательным врачебным наблюдением. В зависимости от переносимости препарата и клинического состояния дозу повышают до наименьшей поддерживающей дозы в 1 мг в сутки. Дальнейший подбор дозы в пределах обычной поддерживающей дозы 1-2.5 мг в сутки производится на основании терапевтического ответа больного на лечение, его клинического состояния и переносимости препарата. Максимальная суточная доза составляет 5 мг.

Больным пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью, принимающим большие дозы диуретиков, следует строго соблюдать рекомендуемую начальную дозу 0.5 мг.

Почечная недостаточность: больным с почечной недостаточностью может потребоваться снижение дозы в зависимости от КК.

Рекомендуется следующий режим дозирования:

Клиренс креатинина	Начальная доза	Высшая доза
более 40 мл/мин	1 мг один раз в сутки	5 мг один раз в сутки
10-40 мл/мин	0.5 мг один раз в сутки	2.5 мг один раз в сутки
менее 10 мл/мин	0.25-0.5 мг один или два раза в неделю, в зависимости от динамики АД	

Цирроз печени: в том случае, если больным с циррозом печени потребуется лечение препаратом Инхибейс®, его следует с осторожностью начинать с дозы 0.5 мг (1/2 таблетки по 1 мг) один раз в сутки, поскольку может развиваться выраженная артериальная гипотензия.

Дети до 18 лет: эффективность и безопасность применения препарата Инхибейс® не установлена.

Побочное действие

Обычно Инхибейс® хорошо переносится. В большинстве случаев побочные явления преходящи, легкой или умеренной степени тяжести и не требуют прекращения лечения.

Самые частые побочные реакции – «сухой» кашель, кожная сыпь, выраженное снижение АД, головокружение, слабость, головная боль, тошнота, диспепсия и другие гастроинтестинальные нарушения (гастрит, сухость во рту, запор).

Со стороны пищеварительной системы: как и при использовании других ингибиторов АПФ, при лечении препаратом Инхибейс® описаны отдельные случаи панкреатита, иногда с летальным исходом.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: наблюдались единичные случаи холестатического гепатита с или без некроза, а также нарушения функции печени, такие как повышение активности «печеночных» трансаминаз, билирубина, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы.

Аллергические реакции: как и при лечении другими ингибиторами АПФ, описаны случаи ангионевротического отека, хотя и редкие. При распространении отека на лицо, губы, язык, голосовой аппарат и/или гортань, Инхибейс® следует отменить и без промедления назначить соответствующее лечение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: имеются отдельные сообщения о симптоматической артериальной гипотензии в ходе лечения ингибиторами АПФ, особенно, у больных с гипонатриемией и гиповолемией, вызванными рвотой, диареей, предшествующим лечением диуретиками, бессолевой диетой или диализом. Сообщалось о случаях инфаркта миокарда и инсульта, возможно связанных со значительным падением АД у пациентов с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярными заболеваниями. Также отмечались тахикардия, сердцебиение, боль в груди.

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: кожная сыпь (включая, мультиформную эритему и токсический эпидермальный некролиз); реакции фотосенсибилизации, алопеция и другие кожные проявления реакций повышенной чувствительности.

Со стороны мочеполовой системы: у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью, стенозом почечных артерий или почечной недостаточностью наблюдались единичные случаи острой почечной недостаточности.

Со стороны органов кроветворения: нейтропения и агранулоцитоз (особенно у пациентов с почечной недостаточностью и системными заболеваниями соединительной ткани, такими как системная красная волчанка и склеродермия), тромбоцитопения и анемия.

Лабораторные показатели: редко - небольшое, большей частью обратимое, увеличение содержания креатинина и мочевины в сыворотке крови (такие изменения происходят, в основном, у больных со стенозом почечных артерий или с почечной недостаточностью, однако иногда они наблюдаются и у больных с нормальной функцией почек, особенно у тех пациентов, которые одновременно получают диуретики).

Иногда наблюдалось уменьшение концентрации гемоглобина, гематокрита и/или лейкоцитов, однако причинно-следственная связь этих изменений с приемом препарата Инхибейс® не установлена.

Передозировка

Данные о передозировке препарата у больных очень малочисленны. У здоровых добровольцев, принимавших однократные дозы до 160 мг, нежелательного действия на АД не отмечалось.

Симптомы: выраженное снижение АД, гиперкалиемия, гипонатриемия и почечная недостаточность с метаболическим ацидозом.

Лечение: активированный уголь (в первые 2 часа после передозировки), промывание желудка, придать больному горизонтальное положение с приподнятыми ногами, для увеличения объема циркулирующей крови (ОЦК) - внутривенное введение 0.9% раствора натрия хлорида или другого плазмозамещающего раствора, контроль АД. При необходимости возможно частичное удаление цилазаприлата с помощью гемодиализа.

Также при неэффективности симптоматической терапии, возможно применение специфической терапии ангиотензином-II.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Ингибиторы АПФ не следует применять одновременно с литием, поскольку ингибиторы АПФ уменьшают почечную экскрецию лития, вследствие чего увеличивается токсичность последнего.

Если Инхибейс® применяется в комбинации с другими антигипертензивными средствами, может наблюдаться аддитивное действие и повышается риск развития артериальной гипотензии.

Применение с лекарственными средствами, вызывающими угнетение костно-мозгового кроветворения, повышает риск развития нейтропении и/или агранулоцитоза.

Применение одновременно с дигоксином, нитратами, фуросемидом, тиазидными диуретиками, антикоагулянтами кумаринового ряда и блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов не привело к увеличению концентрации дигоксина в плазме крови, а также других клинически значимых или фармакокинетических взаимодействий не отмечалось. Комбинированное применение калийсберегающих диуретиков с препаратом Инхибейс® может привести к увеличению уровня калия в сыворотке крови, особенно у больных с почечной недостаточностью (см. раздел «Особые указания»).

Применение препарата Инхибейс®, как и других ингибиторов АПФ, вместе с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) может ослаблять гипотензивный эффект препарата. Этого не наблюдается у больных, получавших Инхибейс® до назначения НПВП.

Инсулин и гипогликемические средства для приема внутрь – риск развития гипогликемии.

Особые указания

Редко прием ингибиторов АПФ ассоциировался с синдромом, начинающимся с холестатической желтухи и заканчивающимся фульминантным некрозом печени (иногда с летальным исходом). Механизм данного явления неизвестен. При развитии желтухи или значительного повышения активности «печеночных» ферментов необходимо отменить прием ингибиторов АПФ и проводить соответствующее медицинское наблюдение.

При приеме ингибиторов АПФ редко наблюдались нейтропения и агранулоцитоз. Следует периодически контролировать число лейкоцитов у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани и поражением почек, таких как системная красная волчанка и склеродермия; а также у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, особенно при поражении почек.

Иногда наблюдалась симптоматическая артериальная гипотензия на фоне приема ингибиторов АПФ, особенно у пациентов с гипонатриемией и гиповолемией, вызванными рвотой, диареей, предшествующим лечением диуретиками, бессолевой диетой или диализом.

В случае острой артериальной гипотензии больного следует уложить с приподнятыми ногами; ему может потребоваться введение 0.9 % раствора натрия хлорида или препарата, увеличивающего ОЦК. После возмещения ОЦК лечение препаратом Инхибейс® можно продолжить. Однако, если симптомы не исчезают, следует уменьшить дозу или отменить препарат.

Артериальное давление может снижаться и у больных с хронической недостаточностью кровообращения, получающих ингибиторы АПФ. Однако, в клинических исследованиях, в которых больные с хронической недостаточностью кровообращения принимали Инхибейс® в дозе 0.5 мг, симптомы артериальной гипотензии не возникали.

Артериальную гипотензию может вызвать применение ингибиторов АПФ в ходе

хирургических вмешательств в сочетании со средствами для общей анестезии, также обладающими гипотензивным действием. В таких случаях больному может быть показано увеличение ОЦК путем внутривенной инфузии или - если эта мера не помогает - инфузии ангиотензина II. Перед хирургическим вмешательством (включая стоматологию) необходимо предупредить хирурга/анестезиолога о применении ингибиторов АПФ. Больным с почечной недостаточностью может потребоваться уменьшение дозы в зависимости от КК (см. раздел «Способ применения и дозы»). При почечной недостаточности, а также при тяжелой хронической сердечной недостаточности необходимо контролировать функцию почек в первые недели терапии. Одновременное применение калийсберегающих диуретиков может вызывать увеличение уровня калия в сыворотке крови, особенно у больных с почечной недостаточностью. Поэтому если показано одновременное применение этих препаратов, в начале лечения препаратом Инхибейс® их дозу следует уменьшить, тщательно контролируя концентрацию калия в сыворотке крови и функцию почек. В ходе терапии ингибиторами АПФ может возникнуть ангионевротический отек. Гемодиализ через высокопроточные мембраны из полиакрилонитрилметаллилсульфата (например, AN69), гемофильтрация или ЛППП-аферез могут вызывать у больных, принимающих ингибиторы АПФ, включая цилазаприл, анафилаксию или анафилактоидные реакции, в том числе угрожающий жизни шок. Механизм данного явления точно неизвестен. Вышеупомянутых процедур у этих больных следует избегать. Анафилактические реакции могут возникать у больных, проходящих гипосенсибилизацию с применением осинового или пчелиного яда и получающих одновременно ингибитор АПФ. По этой причине прием препарата Инхибейс® нужно прекратить до начала десенсибилизации. Кроме того, в данной ситуации Инхибейс® нельзя заменять бета-адреноблокаторами. Применение ингибиторов АПФ у больных сахарным диабетом может потенцировать гипогликемический эффект гипогликемических средств для приема внутрь. Не рекомендуется прием препарата Инхибейс® пациентам с наследственной непереносимостью лактозы, с дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Влияние на способность к вождению транспортных средств и работу с машинами и механизмами

Следует соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности в связи с возможным возникновением головокружения.

Форма выпуска и упаковка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 мг, 2.5 мг, 5 мг

По 7 таблеток в блистер из пленки ОРА/АI/PVC и фольги алюминиевой.

По 4 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2.5 мг (расфасовка на ЗАО «МАКИЗ-ФАРМА»)

По 15, 30, 50 или 100 таблеток во флаконы коричневого стекла с навинчиваемой полиэтиленовой крышкой с контролем первого вскрытия. Свободное пространство во флаконе заполняют ватой медицинской гигроскопической. Каждый флакон вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Список Б.

При температуре не выше 25°C, в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Владелец Регистрационного удостоверения

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцария
F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Производитель

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцария
F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Рош Фарма С.А., с/Северо Очоа 13, Полигоно Индустриаль Леганес, Мадрид, Испания
Roche Farma S.A., с/Severo Ochoa 13, Poligono Industrial Leganes, Madrid, Spain

Фасовка и упаковка

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Вюрмисвег 4303 Кайзераугст, Швейцария
F. Hoffmann-La Roche Ltd, Wurmisweg 4303 Kaiseraugst, Switzerland

Рош Фарма С.А., с/Северо Очоа 13, Полигоно Индустриаль Леганес, Мадрид, Испания
Roche Farma S.A., с/Severo Ochoa 13, Poligono Industrial Leganes, Madrid, Spain

ЗАО «МАКИЗ-ФАРМА», 109029 Россия, г. Москва, Автомобильный пр., д. 6

Претензии потребителей направлять по адресу Представительства в Москве:
107031, Трубная площадь, д. 2
тел. +7 (495) 229 29 99 , факс: +7 (495) 229 79 99

При расфасовке на ЗАО «МАКИЗ-ФАРМА» претензии потребителей направлять по адресу:
109029 Россия, г. Москва, Автомобильный пр., д. 6
тел: +7 (495) 974 70 00, факс: +7 (495) 974 11 10