

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

2009 -12- 18

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Inhibestril, 2,5 mg, tabletki powlekane

2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka powlekana 2,5 mg zawiera 2,5 mg cylazaprylu (w postaci cylazaprylu jednowodnego).

Substancje pomocnicze:

Jedna tabletka powlekana 2,5 mg zawiera 153 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Różowa, owalna tabletka powlekana z linią podziału na jednej stronie i wytłoczonym symbolem „C 2.5” na drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na połowy.

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze

Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego.

Niewydolność serca

Leczenie objawowej niewydolności serca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Cylazapryl należy podawać doustnie raz na dobę. Podobnie jak w przypadku innych leków przyjmowanych raz dziennie, preparat powinien być przyjmowany mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Jedzenie nie wpływa na wchłanianie leku.

Dawka podtrzymująca powinna być dostosowana indywidualnie do profilu pacjenta i reakcji ciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4).

Nadciśnienie tętnicze pierwotne

Cylazapryl można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi grupami leków stosowanymi w leczeniu nadciśnienia.

Pacjenci z nadciśnieniem nie przyjmujący leków moczopędnych:

Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa wynosi 1 mg raz na dobę. Pacjenci z silną aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteron (w szczególności z nadciśnieniem nerkowo-naczyniowym, niedoborem soli i (lub) odwodnieniem, dekompensacją serca, lub poważnym nadciśnieniem) mogą odczuwać nadmierne obniżenie ciśnienia krwi po dawce początkowej. Rozpoczęcie leczenia powinno nastąpić pod ścisłą kontrolą lekarską.

Dawka podtrzymująca

Zazwyczaj stosowana dawka dzienna wynosi 2,5 mg do maksymalnie 5 mg preparatu podanego w pojedynczej dawce. Generalnie, w przypadku braku reakcji na leczenie określoną dawką w ciągu 3-4 tygodni, dawkę można zwiększyć.

Jeśli dawka 5 mg cylazaprylu stosowana raz dziennie nie zapewnia możliwości utrzymania właściwych wartości ciśnienia, wówczas w celu zwiększenia działania hipotensyjnego można dołączyć małą dawkę leku moczopędnego należącego do grupy diuretyków nieoszczędzających potasu.

Pacjenci z nadciśnieniem przyjmujący równocześnie leki moczopędne:

Po rozpoczęciu leczenia cylazaprylem może wystąpić objawowa hipotonia. Jest to bardziej prawdopodobne w przypadku pacjentów przyjmujących diuretyki, szczególnie u pacjentów z niewydolnością serca, pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 75 lat) i pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Z tego względu zaleca się zachować ostrożność, ponieważ pacjenci ci mogą być odwodnieni i (lub) mieć niedobór sodu. Jeśli to możliwe, lek moczopędny należy odstawić na 2 do 3 dni przed rozpoczęciem podawania cylazaprylu. U pacjentów z nadciśnieniem, w przypadku których nie można odstawić leku moczopędnego i szczególnie u pacjentów leczonych wysokimi dawkami diuretyków, leczenie cylazaprylem należy rozpocząć od dawki 0,5 mg.

Należy kontrolować czynność nerek i poziom potasu w surowicy. Kolejne dawki cylazaprylu należy dostosować do reakcji ciśnienia tętniczego. W razie konieczności można wznowić leczenie diuretykami (patrz punkt 4.4 i punkt 4.5). W przypadku rozpoczynania leczenia u pacjenta, który zaczął przyjmować leki moczopędne, zaleca się rozpoczęcie leczenia cylazaprylem pod kontrolą lekarską trwającą kilka godzin, aż do ustabilizowania się ciśnienia krwi.

Niewydolność serca

U pacjentów z objawową niewydolnością serca, cylazapryl należy stosować jako leczenie wspomagające terapię lekami moczopędnymi i, tam gdzie to stosowne, preparatami naparstnicy.

Zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mg raz na dobę. W czasie rozpoczynania leczenia pacjent powinien pozostawać pod ścisłym nadzorem medycznym. Jeśli dawka początkowa jest dobrze tolerowana, należy zwiększyć dawkę, w zależności od stanu klinicznego, do najniższej dawki podtrzymującej, która wynosi 1 mg raz dziennie. Dalsze zwiększanie dawki w zakresie najczęściej stosowanego przedziału dawki podtrzymującej od 1 do 2,5 mg na dobę powinno być zależne od reakcji pacjenta na leczenie, stanu klinicznego i tolerancji leku.

Maksymalna dawka wynosi zwykle 5 mg raz na dobę.

Wyniki badań klinicznych wykazały, że u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, klirens cylazaprylu jest związany z klirensem kreatyniny. Z tego względu u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i zaburzeniem czynności nerek, dawkę należy dostosować zgodnie ze specjalnymi zaleceniami opisanymi w punkcie „Zaburzenie czynności nerek”.

Wystąpienie hipotonii po dawce początkowej nie powinno wykluczać ostrożnego dostosowania dawki cylazaprylu po skutecznym opanowaniu niedociśnienia.

U pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia objawowej hipotonii, np., pacjentów z niedoborem soli, z lub bez niedoboru sodu we krwi, pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej lub pacjentów, którzy poddani byli forsownej terapii lekami moczopędnymi należy wyrównać te niedobory, jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia cylazaprylem. Należy monitorować czynność nerek i poziom potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek może być konieczne zmniejszenie dawki, w zależności od klirensu kreatyniny.

Zaleca się następujące schematy dawkowania:

Klirens kreatyniny	Dawka początkowa cylazaprylu	Maksymalna dawka cylazaprylu
> 40 ml/min	1 mg raz na dobę	5 mg raz na dobę
10-40 ml/min	0,5 mg raz na dobę	2,5 mg raz na dobę
< 10 ml/min	Nie zalecane	

Hemodializa

Pacjentom, u których konieczne są hemodializy, cylazapryl należy podawać w dni, kiedy nie jest wykonywana dializa, a dawkę preparatu należy ustalić w zależności od wartości ciśnienia tętniczego.

Niewydolność wątroby

W przypadku konieczności leczenia cylazaprylem pacjentów z marskością wątroby, leczenie należy rozpocząć od dawki 0,5 lub 0,25 mg raz na dobę, z uwagi na ryzyko znacznego obniżenia ciśnienia (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

W leczeniu nadciśnienia, początkowa dawka cylazaprylu powinna wynosić od 0,5 do 1 mg raz na dobę.

Następnie dawkę podtrzymującą należy ustalić w zależności od indywidualnej reakcji na leczenie. W leczeniu przewlekłej niewydolności serca, cylazapryl należy podawać zaczynając od dawki początkowej 0,5 mg raz na dobę.

Dawkę podtrzymującą od 1 do 2,5 mg należy ustalić zależnie od indywidualnej tolerancji, reakcji na leczenie i stanu klinicznego.

U pacjentów w podeszłym wieku z przewlekłą niewydolnością serca, należy ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących dawki początkowej cylazaprylu 0,5 mg, ze względu na ryzyko wystąpienia objawowej hipotonii.

Dzieci i młodzież

Cylazapryl nie jest zalecany w leczeniu dzieci i młodzieży poniżej 18 lat ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na cylazapryl, jakiegokolwiek składnik preparatu lub inne inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE)
- Występowanie w przeszłości obrzęku naczynioruchowego powiązanego z leczeniem inhibitorami ACE
- Dziedziczny lub samoistny obrzęk naczynioruchowy
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Objawowa hipotonia

Objawowa hipotonia jest obserwowana rzadko u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem. U pacjentów z nadciśnieniem przyjmujących cylazapryl, istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia hipotonii jeśli pacjent jest odwodniony, np. na skutek leczenia diuretykami, ograniczeniem podaży soli w diecie, dializ, biegunki lub wymiotów, lub jeśli ma poważne nadciśnienie nerko-pochodne (patrz punkty 4.5 i 4.8). Objawową hipotonię zaobserwowano u pacjentów z niewydolnością serca, z lub bez współistniejącej niewydolności nerek. Jest to szczególnie

prawdopodobne u pacjentów z bardziej zaawansowaną niewydolnością serca, co znajdowało odzwierciedlenie w stosowaniu wysokich dawek diuretyków pętlowych, niedoborze sodu we krwi lub zaburzeniu czynności nerek. U pacjentów z podwyższonym ryzykiem objawowej hipotonii, rozpoczęcie leczenia i dostosowanie dawki powinno następować pod ścisłą kontrolą lekarza. Podobne środki ostrożności należy zachować w przypadku pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub chorobą naczyń mózgowych, u których nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego może prowadzić do zawału serca lub zdarzenia naczyniowo-mózgowego.

W przypadku wystąpienia niedociśnienia pacjent powinien pozostawać w pozycji leżącej twarzą w górę i konieczne może być podanie we wlewie dożylnym roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9 %). Przejściowe wystąpienie hipotonii nie jest przeciwwskazaniem do kontynuowania dawek, które można zazwyczaj podawać bez problemu po podniesieniu się ciśnienia tętniczego po zwiększeniu objętości płynów.

U niektórych pacjentów z niewydolnością serca, którzy mają prawidłowe lub niskie ciśnienie tętnicze, może dojść do dodatkowego obniżenia ciśnienia tętniczego po podaniu cylazaprylu. Skutek ten jest przewidywalny i zazwyczaj nie jest powodem do przerywania leczenia. Jeśli niedociśnienie przekształci się w hipotonię objawową, konieczne może być zmniejszenie dawki lub odstawienie cylazaprylu.

Zwężenie zastawki aorty i zwężenie zastawki dwudzielnej / kardiomiopatia przerostowa

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), należy zachować ostrożność stosując cylazapryl u pacjentów ze zwężeniem mitralnym i zwężeniem drogi odpływu z lewej komory np. zwężeniem aorty lub kardiomiopatią przerostową.

Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, dawkę cylazaprylu należy dostosować względem klirensu kreatyniny (patrz punkt 4.2). W przypadku tych pacjentów rutynowa kontrola stężenia potasu i kreatyniny stanowi element normalnego postępowania medycznego.

U pacjentów z niewydolnością serca, hipotonia występująca po rozpoczęciu terapii inhibitorami ACE może prowadzić do dalszych zaburzeń czynności nerek. W tej sytuacji zaobserwowano ostrą niewydolność nerek, która była zazwyczaj odwracalna.

U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub ze zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę, leczonych inhibitorami ACE, zaobserwowano zwiększony poziom mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zazwyczaj odwracalny po zaprzestaniu terapii. Jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów z niewydolnością nerek. Przy współistniejącym nadciśnieniu naczynio-nerkowym istnieje zwiększone ryzyko ciężkiej hipotonii i niewydolności nerek. W przypadku tych pacjentów należy rozpocząć leczenie pod ścisłym nadzorem medycznym stosując niskie dawki i ostrożne dostosowywanie dawek. Ponieważ przyjmowanie diuretyków może być czynnikiem przyczyniającym się do wystąpienia powyższych sytuacji, należy odstawić leki moczopędne i monitorować czynność nerek w trakcie pierwszych tygodni leczenia cylazaprylem.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem bez oznak wcześniej występującej choroby naczyniowo-nerkowej nastąpił wzrost stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zazwyczaj niewielki i przejściowy, szczególnie gdy cylazapryl był podawany jednocześnie z diuretykami. Istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia tej sytuacji u pacjentów z istniejącym zaburzeniem czynności nerek. Konieczne może być zmniejszenie dawki i (lub) odstawienie leku moczopędnego i (lub) inhibitora ACE.

Białkomocz

U pacjentów z istniejącym zaburzeniem czynności nerek, w rzadkich wypadkach może dojść do białkomoczu. W klinicznie istotnych przypadkach białkomoczu (ponad 1 g/dobę) preparat Inhibestril należy stosować jedynie po krytycznej ocenie korzyści do ryzyka oraz zapewnieniu regularnych kontroli objawów klinicznych i parametrów laboratoryjnych.

Nadwrażliwość /obrzęk naczynioruchowy

W rzadkich przypadkach obserwowano obrzęk naczynioruchowy obejmujący twarz, kończyny, wargi, język, głośnie i (lub) krtani u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym cylazaprylem. Obrzęk może wystąpić w każdej chwili w trakcie terapii.

W takich sytuacjach, należy bezzwłocznie odstawić cylazapryl i rozpocząć odpowiednie leczenie i monitorowanie w celu całkowitej eliminacji objawów obrzęku naczynio-ruchowego przed wypisaniem pacjenta ze szpitala. Nawet w przypadkach jedynie obrzęku języka, bez wyczerpania oddechowego, pacjenci mogą wymagać dłuższej obserwacji gdyż leczenie środkami przeciwhistaminowymi i kortykosteroidami może nie być wystarczające.

W bardzo rzadkich sytuacjach zanotowano przypadki śmiertelne na skutek obrzęku naczynioruchowego w obrębie krtani lub języka. Pacjenci z obrzękiem języka, głośni lub krtani mogą odczuwać zwężenie dróg oddechowych, szczególnie jeśli w przeszłości poddani zostali chirurgii dróg oddechowych. W takich przypadkach należy natychmiast rozpocząć leczenie, które może obejmować podanie adrenaliny i (lub) utrzymanie drożnych dróg oddechowych. Pacjent powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją medyczną aż do całkowitego i stałego ustąpienia symptomów.

Inhibitory ACE częściej wywołują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej.

Pacjenci, u których wystąpił w przeszłości obrzęk naczynioruchowy niepowiązany z leczeniem inhibitorami ACE mogą być bardziej narażeni na wystąpienie obrzęku naczynioruchowego w trakcie przyjmowania inhibitora ACE (patrz punkt 4.3).

Obrzęk naczynioruchowy w obrębie jelit obserwowano rzadko u pacjentów leczonych inhibitorami ACE. U pacjentów tych wystąpiły bóle brzucha (z lub bez nudności lub wymiotów); w niektórych przypadkach nie wystąpił wcześniejszy obrzęk naczynioruchowy twarzy, a poziomy esterazy C-1 były w normie. Obrzęk naczynioruchowy zdiagnozowano przy użyciu takich procedur jak tomografia komputerowa lub badanie ultrasonograficzne brzucha, lub w trakcie zabiegu chirurgicznego, a objawy ustąpiły po odstawieniu inhibitora ACE. Jelitowy obrzęk naczynioruchowy należy uwzględnić w diagnozie różnicowej pacjentów leczonych inhibitorami ACE, u których występuje ból brzucha (patrz punkt 4.8).

Reakcje rzekomoanafilaktyczne u pacjentów poddawanych hemodializie

Reakcje rzekomoanafilaktyczne zaobserwowano u pacjentów dializowanych z zastosowaniem wysokoprzepływowch błon dializacyjnych (np., AN 69) i jednocześnie leczonych inhibitorami ACE. W tej grupie pacjentów należy rozważyć używanie innej błony dializacyjnej lub innej klasy leków przeciwnadciśnieniowych.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy lipoprotein o niskiej gęstości (LDL)

Rzadko, u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE w trakcie aferezy LDL siarczanem dekstranu wystąpiły zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. W celu uniknięcia takich reakcji przed każdą aferezą wstrzymano tymczasowo podawanie inhibitora ACE.

Odczulanie

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE w trakcie terapii odczulającej (np. jadom owadów błonkoskrzydłych) występowały utrzymujące się reakcje rzekomoanafilaktyczne. W tej samej grupie pacjentów, uniknięto takich reakcji po przejściowym odstawieniu inhibitorów ACE, nie mniej jednak objawy powróciły po nieumyślnym ponownym zażyciu leku.

Niewydolność wątroby

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby mogą wystąpić wysokie stężenia cylazaprylu w osoczu. Bardzo rzadko, inhibitory ACE były wiązane z wystąpieniem zespołu, który rozpoczyna się od żółtaczki cholestatycznej lub zapalenia wątroby, a prowadzi do piorunującej martwicy wątroby a

czasem nawet do zgonu. Mechanizm występowania tego zespołu nie jest znany. U pacjentów leczonych cylazaprylem, u których wystąpi żółtaczka lub znamienne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych należy przerwać leczenie cylazaprylem i zastosować odpowiednią obserwację medyczną.

Neutropenia / agranulocytoza

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE zaobserwowano neutropenię / agranulocytozę, trombocytopenię i anemię. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez żadnych innych powikłań, neutropenia występuje rzadko. Neutropenia i agranulocytoza są odwracalne po odstawieniu inhibitora ACE. Należy zachować szczególną ostrożność stosując cylazapryl u pacjentów z kolagenozą naczyniową, poddanych terapii immunosupresyjnej, leczonych allopurynolem lub prokainamidem, lub u których występuje kombinacja tych czynników, szczególnie przy istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek. U niektórych z tych pacjentów doszło do rozwoju poważnych infekcji, które w kilku przypadkach nie reagowały na intensywną kurację antybiotykami. Jeśli cylazapryl jest stosowany u takich pacjentów, zaleca się okresowe monitorowanie liczby białych krwinek i pacjentów należy poinformować o konieczności zgłaszania wszelkich oznak infekcji.

Rasa

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE, cylazapryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie ze względu na wyższe występowanie niskiego stężenia reniny wśród populacji rasy czarnej z nadciśnieniem.

Kaszel

Stosowanie inhibitorów ACE powiązane było z występowaniem kaszlu. Kaszel jest zazwyczaj suchy, uporczywy i zanika po przerwaniu terapii. Kaszel spowodowany przyjmowaniem inhibitorów ACE należy uwzględnić w ramach diagnozy różnicowej kaszlu.

Chirurgia /anestezja

U pacjentów poddawanych poważnym zabiegom chirurgicznym lub w znieczuleniu środkami wywołującymi hipotonię, cylazapryl może blokować powstawanie angiotensyny II wtórnie do kompensacyjnego uwalniania reniny. W przypadku wystąpienia hipotonii wskutek opisanego wyżej mechanizmu, niedociśnienie może być leczone środkami zwiększającymi objętość płynów.

Hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym cylazaprylem, obserwowano wzrost stężenia potasu w surowicy. Wyższe ryzyko hiperkaliemii występuje u pacjentów z niewydolnością nerek lub pogarszającą się czynnością nerek, cukrzycą, ostrą dekompensacją serca, kwasicą metaboliczną, współistniejącymi stanami, szczególnie odwodnieniem, u osób w podeszłym wieku (powyżej 70 lat) lub pacjentów przyjmujących jednocześnie diuretyki oszczędzające potas, leki uzupełniające potas lub związki zawierające sole potasu, (szczególnie u osób z zaburzeniami czynności nerek, u których jednoczesne stosowanie może doprowadzić do znacznego wzrostu stężenia potasu w surowicy), lub pacjenci przyjmujący inne leki związane ze zwiększeniem potasu w surowicy (np. heparyny). Hiperkaliemia może doprowadzić do poważnych, czasem śmiertelnych arytmii. Jeśli jednoczesne stosowanie tych preparatów jest uważane za wskazane, zaleca się staranne i regularne monitorowanie stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z cukrzycą

U pacjentów z cukrzycą przyjmujących doustne leki przeciwcukrzycowe lub insulinę, w pierwszym miesiącu leczenia inhibitorem ACE, należy ściśle kontrolować poziom cukru (patrz punkt 4.5).

Lit

Jednoczesne stosowanie litu i cylazaprylu nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Ciąża

Nie należy rozpoczynać podawania inhibitorów ACE podczas ciąży. Z wyjątkiem sytuacji, gdy kontynuacja leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Gdy ciąża zostanie potwierdzona leczenie inhibitorami ACE należy natychmiast przerwać i jeśli to konieczne, należy zastosować inne leki (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Zawartość laktozy jednowodnej

Cylazapryl zawiera laktozę jednowodną. Preparat nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Diuretyki

Po wprowadzeniu leku moczopędnego do leczenia pacjenta stosującego cylazapryl, zazwyczaj dochodzi do efektu sumowania się działania przeciwnadciśnieniowego.

Pacjenci w trakcie leczenia diuretykami, szczególnie u których niedawno rozpoczęto terapię diuretykami mogą niekiedy odczuwać nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego po dodaniu cylazaprylu. Możliwość wystąpienia objawowej hipotonii można zminimalizować poprzez odstawienie leków moczopędnych przed rozpoczęciem leczenia cylazaprylem (patrz punkt 4.4).

Suplementy potasu, leki moczopędne oszczędzające potas, substytuty soli zawierające potas, a także inne produkty lecznicze zwiększające stężenie potasu w surowicy (np. heparyna) (patrz punkt 4.4. Hiperkaliemia)

Pomimo tego, że w badaniach klinicznych, stężenie potasu w surowicy zazwyczaj pozostawało w normie, u niektórych pacjentów wystąpiła hiperkaliemia. Do czynników ryzyka wystąpienia hiperkaliemii należą: niewydolność nerek, cukrzyca oraz jednoczesne stosowanie diuretyków oszczędzających potas (np. spironolakton, triamteren czy amilorid), środków uzupełniających potas, preparatów zawierających sole potasu lub innych leków powiązanych ze wzrostem stężenia potasu w surowicy (np. heparyny).

Stosowanie wyżej wymienionych preparatów, szczególnie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek może doprowadzić do znacznego wzrostu stężenia potasu w surowicy.

Jeśli cylazapryl jest podawany równocześnie z diuretykiem nie oszczędzającym potasu, może on złągodzić hipokaliemię wywołaną diuretykiem.

Lit

Przy równoczesnym podawaniu litu i inhibitorów ACE zaobserwowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i działania toksycznego litu. Jednoczesne przyjmowanie diuretyków tiazydowych z inhibitorami ACE może zwiększać ryzyko toksycznego działania litu i podnieść już podwyższoną toksyczność. Nie zaleca się równoczesnego przyjmowania cylazaprylu i litu, jednak jeśli jest to konieczne, należy starannie monitorować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

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

Przewlekłe podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (w tym kwasu acetylosalicylowego w dawkach przeciwzapalnych, inhibitorów COX-2 i nieselektywnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych) może zmniejszyć działanie hipotensyjne inhibitora ACE. Niesteroidowe leki przeciwzapalne i inhibitory ACE wywierają zsumowany wpływ na zwiększenie stężenia potasu w surowicy i mogą doprowadzić do pogorszenia czynności nerek, szczególnie u pacjentów z istniejącą już osłabioną czynnością nerek. W skojarzeniu leki te należy podawać zachowując ostrożność, szczególnie w przypadku osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić i należy

rozważyć monitorowanie czynności nerek w momencie wprowadzenia terapii skojarzonej i następnie w regularnych odstępach czasu.

Inne leki obniżające ciśnienie

Stosowanie preparatu z innymi lekami obniżającymi ciśnienie, takimi jak beta-adrenolityki, metyldopa, antagoniści wapnia i diuretyki, może nasilić działanie hipotensyjne. Równoczesne stosowanie z nitrogliceryną oraz innymi azotanami lub innymi preparatami rozszerzającymi naczynia, może prowadzić do dalszego obniżenia ciśnienia tętniczego.

Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne /Leki przeciwpsychotyczne /Znieczulające

Jednoczesne stosowanie określonych preparatów znieczulających, trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych i leków przeciwpsychotycznych z inhibitorami ACE może prowadzić do dalszego obniżenia ciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4).

Leki sympatykomimetyczne

Leki sympatykomimetyczne mogą obniżyć działanie hipotensyjne inhibitorów ACE.

Leki przeciwcukrzycowe

Badania epidemiologiczne sugerują, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insuliny i doustnych leków hipoglikemizujących) może nasilać działanie obniżające poziom glukozy we krwi i zwiększać ryzyko hipoglikemii. Zjawisko to jest bardziej prawdopodobne w pierwszych tygodniach skojarzonego leczenia oraz u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek.

Kwas acetylosalicylowy, leki trombolityczne, beta-adrenolityki, azotany

Preparat Inhibestril można stosować równocześnie z kwasem acetylosalicylowym (w dawkach kardiologicznych), lekami trombolitycznymi, beta-adrenolitykami i (lub) azotanami.

Leki immunosupresyjne, cytostatyki, kortykosteroidy działające ogólnoustrojowo lub prokainamid, allopurynol

Należy unikać stosowania cyłazaprylu z lekami immunosupresyjnymi i (lub) lekami, które mogą wywołać leukopenię.

Alkohol

Alkohol nasila działanie hipotensyjne cyłazaprylu.

Leki zubożniające

Leki zubożniające (np. wodorotlenek glinu, wodorotlenek magnezu, simetykon) mogą osłabiać wchłanianie cyłazaprylu, tak więc należy zachować co najmniej 2-godzinny odstęp między stosowaniem obu leków.

4.6 Ciąża i laktacja

Nie zaleca się stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny jest przeciwwskazane podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w wyniku narażenia na inhibitory konwertazy angiotensyny w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne, jakkolwiek nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Z wyjątkiem sytuacji, gdy kontynuacja leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Gdy ciąża zostanie potwierdzona leczenie inhibitorami ACE należy natychmiast przerwać i jeśli to konieczne, należy zastosować inne leki.

Stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży jest toksyczne dla płodu (zmniejszona czynność nerek, małowodzie, opóźnione kostnienie czaszki) oraz noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). Jeżeli narażenie na inhibitor konwertazy angiotensyny miało miejsce po pierwszym trymestrze ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne czynności nerek i budowy czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory konwertazy angiotensyny należy ściśle obserwować z powodu możliwości wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Laktacja:

Ze względu na brak danych odnośnie stosowania cylazaprylu podczas karmienia piersią, nie zaleca się stosowania produktu Inhibestril, zwłaszcza w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka. Zaleca się podawanie innych preparatów, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Cylazapryl nie wpływa lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

Pomimo tego, że cylazapryl nie powinien bezpośrednio wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych, to jednak działania niepożądane takie jak hipotonia, oszołomienie i zawroty głowy mogą zaburzać tę zdolność.

Wymienione działania najczęściej występują na początku leczenia, przy zwiększaniu dawki, przy zmianie leków oraz w trakcie równoczesnego spożywania alkoholu, w zależności od indywidualnej podatności pacjenta.

4.8 Działania niepożądane

Zaobserwowano następujące działania niepożądane podczas leczenia cylazaprylem lub innymi inhibitorami ACE (oznaczonymi gwiazdką), które zostały wymienione według grup częstości występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $\leq 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $\leq 1/1000$); bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Bardzo rzadko	Obniżony poziom hemoglobiny lub hematokrytu, zahamowanie czynności szpiku kostnego *, anemia*, małopłytkowość*, leukopenia, neutropenia*, agranulocytoza (patrz punkt 4.4), anemia hemolityczna *, powiększenie węzłów chłonnych
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Bardzo rzadko	Choroba autoimmunologiczna *
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
Bardzo rzadko	Hipoglikemia*
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Często	Ból głowy, uczucie oszołomienia
Niezbyt często	Wahania nastroju *, omdlenia*, zaburzenia snu
Rzadko	Depresja, parestezja, uczucie dezorientacji, zaburzenia smaku
Bardzo rzadko	Neuropatia
<i>Zaburzenia serca i naczyń</i>	
Często	Hipotonia, ortostatyczna lub inna (w tym hipotonia)* (patrz punkt 4.4)

Niezbyt często	Zawał mięśnia sercowego, udar naczyniowy mózgu, możliwe drugorzędny spowodowany znacznym spadkiem ciśnienia tętniczego u pacjentów z wysokim ryzykiem (patrz punkt 4.4)*, palpitacje, tachykardia*, fenomen Raynauda *
Bardzo rzadko	Zapalenie naczyń
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
Często	Kaszel
Niezbyt często	Nieżyt nosa, ból w klatce piersiowej
Rzadko	Duszność, zapalenie zatok*, zapalenie oskrzeli, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych / eozynofilowe zapalenie płuc *, skurcz oskrzeli
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Często	Nudności, biegunka*, wymioty*
Niezbyt często	Bóle brzucha, niestrawność, zaburzenia trawienne *
Rzadko	Uczucie suchości w jamie ustnej, zapalenie języka
Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki, obrzęk naczynioruchowy w obrębie jelit *
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
Bardzo rzadko	Wątrobowokomórkowe lub cholestatyczne zapalenie wątroby z martwicą lub bez martwicy komórek (w wyjątkowych przypadkach obserwowano ostre formy), żółtaczką, zaburzenie czynności wątroby *
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Często	Wysypka
Niezbyt często	Wykwity, świąd*
Rzadko	Nadwrażliwość / obrzęk naczynioruchowy: obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.4), pokrzywka*, łysienie*, łuszczyca*
Bardzo rzadko	Nadmierne pocenie się*, pęcherzyca*, martwica toksyczno-rozplywna naskórka*, zespół Stevensa-Johnsona *, rumień wielopostaciowy *
	W przypadku inhibitorów ACE zaobserwowano występowanie zespołu obejmującego jeden lub kilka z następujących objawów: gorączka, zapalenie naczyń, mięśniobóle, ból stawów / artretyzm, dodatnie przeciwciała przeciwjądrowe (ANA), podwyższona szybkość opadania krwinek (SR), eozynofilia i leukocytoza. Mogą wystąpić również wysypka, uczulenie na światło lub inne zaburzenia dermatologiczne.
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Rzadko	Bóle mięśni, bóle stawów
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	
Rzadko	Zaburzenia czynności nerek, mocznica*
Bardzo rzadko	Ostra niewydolność nerek, oliguria / anuria*
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	
Niezbyt często	Impotencja*
Bardzo rzadko	Ginekomastia
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Często	Zmęczenie
Niezbyt często	Oslabienie*
<i>Badania diagnostyczne</i>	
Niezbyt często	Umiarkowany wzrost stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu, odwracalny po przerwaniu leczenia i najczęściej obserwowany u pacjentów ze zwężeniem tętnic nerkowych, z nadciśnieniem leczonym diuretykami, niewydolnością nerek. Zazwyczaj przejściowa hiperkaliemia.

Rzadko	Białkomocz u pacjentów z nefropatią kłębuszkową, podwyższonym stężeniem bilirubiny w surowicy, zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych (transaminazy, bilirubiny, fosfatazy zasadowej, GT gamma), niedoborem sodu we krwi*
--------	---

4.9 Przedawkowanie

Podczas gdy w badaniach na zdrowych ochotnikach stosowano pojedyncze dawki cylazaprylu do 160 mg bez niepożądanego wpływu na ciśnienie tętnicze, istnieje niewiele danych dotyczących przedawkowania cylazaprylu u pacjentów.

Objawy

Prawdopodobne objawy przedawkowania inhibitorów ACE obejmują: hipotonię, wstrząs krążeniowy, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hiperwentylację, tachykardię, palpitacje, bradykardię, oszłomienie, niepokój i kaszel. Zalecane leczenie przedawkowania obejmuje podanie soli fizjologicznej we wlewie dożylnym.

Leczenie

Po przedawkowaniu leku, pacjent powinien pozostawać pod ścisłym nadzorem lekarza, najlepiej na oddziale intensywnej opieki medycznej. Należy często kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy. Sposoby leczenia zależą od rodzaju i nasilenia objawów. Zabiegi mające na celu zapobieganiu wchłaniania leku, takie jak płukanie żołądka, podanie adsorbentów i siarczanu sodu wykonane w ciągu 30 minut po przedawkowaniu, oraz przyspieszenie jego eliminacji należy zastosować jeśli przedawkowanie nastąpiło niedawno. W przypadku wystąpienia hipotonii należy ułożyć pacjenta w pozycji jak przy leczeniu wstrząsu i szybko podać wlew soli fizjologicznej i roztworów zwiększających objętość płynów.

Należy również rozważyć podanie angiotensyny II. Bradykardię lub objawy nadmiernego pobudzenia nerwu błędnego należy leczyć podając atropinę. Można rozważyć zastosowanie stymulacji serca. Inhibitory ACE można usunąć z krążenia pacjenta wykonując zabieg hemodializy. Należy unikać przy tym stosowania wysokoprzepływowych, poliakrylonitrylowych błon dializacyjnych.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), proste
kod ATC: C09AA08

Cylazapryl jest specyficznym, długo działającym inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE), hamującym aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron, a wskutek tego konwersję nieaktywnej angiotensyny I do angiotensyny II, będącej substancją o silnym działaniu naczynioskurczowym. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, działanie cylazaprylu stosowanego w zalecanych dawkach utrzymuje się do 24 godzin.

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek, stężenie potasu w surowicy pozostaje na ogół w granicach normy w trakcie leczenia cylazaprylem. U pacjentów przyjmujących jednocześnie diuretyki oszczędzające potas, stężenie potasu w surowicy może wzrosnąć.

Nadciśnienie

Cylazapryl powoduje obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego u pacjentów będących zarówno w pozycji leżącej twarzą w górę jak i stojącej, zwykle bez składowej ortostatycznej. Preparat jest skuteczny we wszystkich stopniach nadciśnienia tętniczego pierwotnego oraz w nadciśnieniu pochodzenia nerkowego. Hipotensyjne działanie cylazaprylu występuje zwykle w ciągu pierwszej

godziny po podaniu leku, a maksymalne działanie obserwuje się między trzecią i siódmą godziną. Zazwyczaj częstość akcji serca pozostaje niezmieniona. Lek nie powoduje tachykardii odruchowej, jednak mogą wystąpić niewielkie i klinicznie nieistotne zmiany w częstości akcji serca. U niektórych pacjentów działanie hipotensyjne leku może ulec zmniejszeniu pod koniec okresu pomiędzy kolejnymi dawkami.

Dawka początkowa rzadko powoduje osiągnięcie pożądanego działania terapeutycznego. Należy kontrolować wartość ciśnienia i odpowiednio dostosowywać wielkość dawki. Jeśli maksymalna zalecana dawka cylazaprylu nie wywołuje pożądanego działania, do leczenia można włączyć diuretyk nieoszczędzający potasu.

Działanie hipotensyjne cylazaprylu utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia. Nie zaobserwowano gwałtownych wzrostów ciśnienia tętniczego po nagłym odstawieniu leku. W trakcie stosowania cylazaprylu u pacjentów z nadciśnieniem i umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek, szybkość przesączania kłębuszkowego i przepływ nerkowy pozostają zwykle niezmienione, pomimo istotnego klinicznie obniżenia ciśnienia tętniczego.

Działanie cylazaprylu obniżające ciśnienie może być mniej skuteczne u pacjentów rasy czarnej. Tym niemniej, różnice rasowe nie są już jednoznaczne kiedy cylazapryl stosuje się w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem.

Przewlekła niewydolność serca

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, dochodzi do aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron i układu współczulnego, co powoduje nadmierny ogólnoustrojowy skurcz naczyń i sprzyja to retencji sodu i wody. Hamując aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron, cylazapryl poprawia warunki hemodynamiczne w przeciążonym sercu poprzez zmniejszenie oporu naczyniowego (afterload) i ciśnienia włósniczkowego zaklinowanego w płucach (preload) u pacjentów leczonych już diuretykami i (lub) preparatami naparstnicy.

Ponadto, u osób tych istotnie zwiększa się wydolność wysiłkowa skutkując lepszą jakością życia. Działanie hemodynamiczne i kliniczne następuje szybko i utrzymuje się.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Cylazapryl dobrze się wchłania i ulega szybkiemu przekształceniu do postaci aktywnej- cylazaprylatu. Spożycie posiłku bezpośrednio przed zażyciem cylazaprylu nieznacznie opóźnia i zmniejsza wchłanianie leku, jednak jest to bez znaczenia dla terapii. Biodostępność cylazaprylatu po doustnym podaniu cylazaprylu, oceniana na podstawie obecności leku w moczu wynosi około 60%. Maksymalne stężenie w surowicy osiągane jest w czasie dwóch godzin po podaniu preparatu i jest wprost proporcjonalne do dawki.

Cylazaprylat jest wydalany w postaci niezmienionej przez nerki, z efektywnym okresem półtrwania równym dziewięć godzin po podaniu cylazaprylu raz na dobę. U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, stężenie cylazaprylatu w osoczu jest większe niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, ponieważ przy zmniejszonym klirensie kreatyniny zmniejszony jest również klirens substancji czynnej. U pacjentów z całkowitą niewydolnością nerek lek nie jest wydalany, jednak hemodializa zmniejsza, do pewnego stopnia, stężenie zarówno cylazaprylu, jak i cylazaprylatu.

U pacjentów w podeszłym wieku, u których czynność nerek jest odpowiednia do wieku, stężenie cylazaprylatu w surowicy może być do 40% wyższe, zaś klirens do 20% niższy w porównaniu do osób młodszych. Podobne zmiany w farmakokinetyce występują u pacjentów z umiarkowaną i ciężką marskością wątroby.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, klirens cylazaprylatu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Z tego względu zmiany w dawkowaniu wykraczające poza dawki zalecane dla pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.2) nie powinny być konieczne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach toksyczności po przewlekłym podawaniu doustnym (szczury i małpy), narządem docelowym były nerki, w których dochodziło do odwracalnych uszkodzeń.

Badania nad płodnością i ogólną rozrodczością przeprowadzone na szczurach, którym podawano cylazapryl w dawce 50 mg/kg/dobę, wykazały rzadsze zagnieżdżanie się jaja, pojawienie się płodów o mniejszej szansie przeżycia, młodych o mniejszych rozmiarach, oraz poszerzenie miednicy nerkowej u młodych. Badania embriotoksyczności nie wykazały żadnego działania teratogennego lub szkodliwego działania na rozwój pourodzeniowy młodych szczurów i małp *Cynomolgus*. Nie mniej jednak w przypadku młodych szczurów, przy dawce 400 mg/kg/dobę obserwowano jamy w miąższu nerek. W badaniach toksyczności w okresie około i pourodzeniowym u szczurów, podawanie dawki 50 mg/kg/dobę prowadziło do wyższej śmiertelności wśród młodych, pojawienie się mniejszych młodych i opóźnionego rozwoju małżowiny usznej. Po podaniu ¹⁴C-cylazaprylu ciężarnym myszom, szczurom i małpom, wykryto radioaktywność w płodach.

Dowodzono, że inhibitory ACE, jako grupa leków, mają szkodliwy wpływ na późny rozwój zarodka, co prowadzi do zgonu płodu i wrodzonych wad u gryzoni i królików: zaobserwowano wady nerek i zwiększoną śmiertelność w okresie około i pourodzeniowym.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Talk

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Kopowidon

Sodu stearylofumaratan

Otoczka tabletki:

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 3350

Talk

Żelaza tlenek, żółty (E172)

Żelaza tlenek, czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku

Wielkość opakowań:

10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

ul. Emilii Plater 53

00-113 Warszawa

Polska

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

15418

9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA OPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

2009-04-08

10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

18.12.2009