CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cilapril, 0,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 0,5 mg cylazaprylu *(Cilazaprilum)* w postaci cylazaprylu jednowodnego (0,52 mg).
Substancja pomocnicza: każda tabletka zawiera 92,45 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.
Tabletki powlekane są okrągłe, dwuwypukłe, o barwie białej, podzielone rowkiem z jednej strony, z drugiej strony z oznaczeniem mocy „0,5".
Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cilapril jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego.
Cilapril jest wskazany w leczeniu przewlekłej niewydolności serca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Cilapril należy podawać raz na dobę. Produkt może być przyjmowany niezależnie od posiłków.
Produkt Cilapril należy przyjmować codziennie mniej więcej o tej samej porze.

Nadciśnienie tętnicze
Zalecana dawka początkowa to 1mg raz na dobę. Dawkę należy dostosowywać indywidualnie, w zależności od wartości ciśnienia tętniczego, aż do uzyskania właściwej kontroli ciśnienia. U większości pacjentów stosowana dawka podtrzymująca wynosi 2,5 mg do 5,0 mg na dobę.
U pacjentów ze wzmożoną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron (w szczególności pacjenci z niedoborem sodu i/lub odwodnieni, niewydolnością serca lub ciężkim nadciśnieniem) może występować nadmierne obniżenie ciśnienia krwi przy dawce początkowej. W tej grupie pacjentów zalecana jest niższa dawka początkowa 0,5 mg raz na dobę. Rozpoczynanie leczenia powinno obywać się pod kontrolą lekarza.

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym przyjmujący leki moczopędne
W celu zapobiegania objawowego niedociśnienia tętniczego, lek moczopędny należy odstawić na dwa do trzech dni przed rozpoczęciem podawania produktu Cilapril. W razie potrzeby można potem wznowić jego stosowanie. Zalecana dawka początkowa produktu Cilapril w tej grupie pacjentów to 0,5 mg raz na dobę.

Przewlekła niewydolność serca
U pacjentów z niewydolnością serca zalecana dawka początkowa to 0,5 mg na dobę. W czasie rozpoczynania leczenia pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską. Ta dawka powinna

być kontynuowana przez około jeden tydzień. Jeśli dawka jest dobrze tolerowana, można ją zwiększać zachowując tygodniowe odstępy i w zależności od stanu klinicznego pacjenta można ją zwiększać do 1,0 mg lub 2,5 mg. Maksymalna dawka wynosi 5,0 mg na dobę.
Zalecane dawkowanie cylazaprylu w przewlekłej niewydolności serca bardziej opiera się na poprawie objawów, niż na danych wskazujących na obniżenie zachorowalności oraz śmiertelności w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.1).

Pacjenci z niewydolnością nerek
U pacjentów z niewydolnością nerek wymagane jest zmniejszenie dawki leku, w zależności od klirensu kreatyniny (patrz punkt 4.4). Zalecany jest poniższy schemat dawkowania:

Tabela1. Zalecane dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

Klirens kreatyniny	Dawka początkowa	Dawka maksymalna
> 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	Niezalecane	

U pacjentów z nadciśnieniem nerkowo-naczyniowym zwiększone jest ryzyko wystąpienia ciężkiej hipotonii i niewydolności nerek. W tej grupie pacjentów początkowe leczenie powinno się odbywać pod ścisłą kontrolą lekarską w małych dawkach, ostrożnie zwiększanych. Jeśli dodatkowo pacjent przyjmuje leki moczopędne, należy przerwać ich stosowanie a czynność nerek powinna być kontrolowana w pierwszych tygodniach terapii cylazaprylem. Wyniki badań klinicznych pokazują, że klirens cylazaprylu jest związany z klirensem kreatyniny u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. Zalecane jest specjalne dawkowanie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca oraz zaburzoną czynnością nerek.

Pacjenci z marskością wątroby
U pacjentów z marskością wątroby (ale bez wodobrzusza), którzy wymagają leczenia nadciśnienia, cylazapryl powinien być podawany z zachowaniem szczególnej ostrożności, w dawce nie większej niż 0,5 mg na dobę, wraz z dokładnym kontrolowaniem ciśnienia, z uwagi na ryzyko znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego.

Pacjenci w podeszłym wieku z nadciśnieniem
Leczenie nadciśnienia należy rozpoczynać od dawki 0,5 mg do 1,0 mg raz na dobę. Następnie dawkę podtrzymującą można zwiększać w zależności od indywidualnej reakcji na leczenie i stanu klinicznego.

Pacjenci w podeszłym wieku z przewlekłą niewydolnością serca
Należy ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących dawki początkowej, która wynosi 0,5 mg.

Dzieci
Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego dzieci, dlatego nie zaleca się podawania produktu cylazaprylu w tej grupie pacjentów.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na cylazapryl lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego Cilapril, lub inne inhibitory ACE.
Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie po leczeniu innymi inhibitorami ACE.
Wrodzony lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.4 i 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciąża

Nie należy rozpoczynać podawania inhibitorów ACE podczas ciąży. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia inhibitorami ACE, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, leczenie inhibitorami ACE należy natychmiast przerwać, i jeśli jest to wskazane, rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkt 4.3. i 4.6).

Niedociśnienie tętnicze

Inhibitory ACE mogą powodować poważne niedociśnienie tętnicze, szczególnie w początkowym leczeniu. Niedociśnienie tętnicze po pierwszej dawce jest bardzo prawdopodobne u pacjentów ze wzmożoną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron, na przykład z nadciśnieniem nerkowo-naczyniowym lub innymi przyczynami powodującymi niewydolność nerek, z niedoborem sodu lub odwodnieni, bądź wcześniej leczeni innymi lekami rozszerzającymi naczynia.

W niedociśnieniu tętniczym pacjent powinien pozostawać w spoczynku w pozycji leżącej i powinien mieć podane leki zwiększających objętość krwi krążącej. Po uzupełnieniu objętości krwi krążącej leczenie produktem Cilapril może być kontynuowane, ale powinna zostać podana najniższa dawka. Jeśli jednak objawy niedociśnienia się utrzymują, należy odstawić lek.

U pacjentów znajdujących się w grupie ryzyka, leczenie cylazaprylem należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem medycznym, przy zastosowaniu niskiej dawki początkowej, ostrożnie zwiększanej. Jeśli to możliwe, odstawianie leków moczopędnych powinno być stopniowe.
Podobna ostrożność powinna być zachowana w grupie pacjentów z dusznicą bolesną lub chorobą naczyniową mózgu, u których niedociśnienie tętnicze może powodować zawał lub niedokrwienie mózgu.

Niewydolność nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek dawkę leku należy dostosować do klirensu kreatyniny (patrz punkt 4.2). W tej grupie pacjentów należy rutynowo monitorować potas oraz kreatyninę.
Inhibitory ACE mają uznane ochronne działanie na nerki, jednak mogą powodować odwracalne uszkodzenie funkcji nerek w miejscu zmniejszenia przepływu nerkowego, czy też z powodu obustronnego zwężenia tętnicy nerkowej, ciężką zastoinową niewydolność serca, odwodnienie, niedobór sodu lub wysokie dawki leków moczopędnych, podczas jednoczesnego przyjmowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Działaniem zapobiegawczym jest odstawienie lub czasowe przerwanie stosowania leków moczopędnych, rozpoczynanie terapii bardzo niską dawką początkową inhibitorów ACE, oraz ostrożne zwiększanie dawki.

U pacjentów ze zwężeniem tętnic nerkowych, aktywność układu renina -angiotensyna-aldosteron, pomaga utrzymać przepływ nerkowy powodując zwężenie tętniczek odprowadzających. Stąd blokada układu angiotensyny II i ewentualny wzrost tworzenia bradykininy, powoduje rozszerzenie tętniczkowych naczyń odprowadzających, skutkując zmniejszeniem ciśnienia w kłębuszkach nerkowych. Niedociśnienie powoduje ponadto zmniejszenie przepływu nerkowego (patrz punkt 4.4. „Niedociśnienie tętnicze"). W przypadku pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej leczonych cylazaprylem może wystąpić zwiększone ryzyko niewydolności nerek, łącznie z ciężkim uszkodzeniem nerek, podobnie jak w przypadku stosowania innych leków działających na układ renina-angiotensyna. Jednakże ostrożność powinna być zachowana w tej grupie pacjentów. Jeśli wystąpi niewydolność nerek, należy przerwać leczenie.

Nadwrażliwość/ obrzęk naczynioruchowy

Obrzęk naczynioruchowy jest związany z leczeniem inhibitorami ACE, z częstością występowania na poziomie 0.1-0.5%. Obrzęk naczynioruchowy związany z leczeniem inhibitorami ACE może powodować okresową opuchliznę twarzy, ustępującą po odstawieniu leku lub silny obrzęk gardła z utrudnionym oddychaniem, który wymaga natychmiastowego udzielenia pomocy lekarskiej, gdyż może zagrażać życiu. Może występować obrzęk naczynioruchowy jelit, który występuje w ciągu pierwszych 24-48 godzin leczenia. Ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego jest większe u rasy czarnej. Ryzyko może być większe, u pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie niezwiązanym ze stosowaniem inhibitorów ACE.

Anafilaksja

Hemodializa: U pacjentów leczonych inhibitorami ACE zabiegi dializy z zastosowaniem błon dializacyjnych o wysokim przepływie (np. AN69), mogą prowadzić do wystąpienia reakcji anafilaktycznej. Należy rozważyć użycie do dializy różnych typów błon lub innych leków przeciwnadciśnieniowych.

Afereza lipoprotein o małej gęstości(LDL): U pacjentów leczonych inhibitorami ACE podczas aferezy LDL z zastosowaniem siarczanu dekstranu prawdopodobny jest zagrażający życiu wstrząs anafilaktyczny. W celu uniknięcia wstrząsu, przed każdą aferezą należy czasowo przerwać terapię inhibitorami ACE.

Odczulenie: Reakcje anafilaktyczne mogą wystąpić także u pacjentów poddawanych terapii odczulającej z użyciem jadu osy lub pszczoły przyjmujących inhibitory ACE. Dlatego też należy przerwać leczenie cylazaprylem przed rozpoczęciem terapii odczulającej. Dodatkowo w takich przypadkach nie wolno zastępować cylazaprylu lekami beta-adrenolitycznymi.

Niewydolność wątroby

W rzadkich przypadkach stosowanie inhibitorów ACE może wiązać się z zaburzeniami czynności wątroby, takimi jak zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (transaminazy, bilirubina, fosfataza zasadowa, GGT) i wystąpieniem cholestazy z martwicą lub bez. Jeśli w trakcie leczenia inhibitorami ACE wystąpi żółtaczka lub zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, leczenie cylazaprylem należy przerwać, zaś chorego poddać właściwej obserwacji. U pacjentów z marskością wątroby (ale bez wodobrzusza), którzy wymagają leczenia nadciśnienia, cylazapryl powinien być podawany z zachowaniem szczególnej ostrożności w niskiej dawce, z uwagi na ryzyko znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.2). U pacjentów z wodobrzuszem, nie zaleca się stosowania cylazaprylu.

Neutropenia

Rzadko opisywano neutropenię i agranulocytozę podczas stosowania inhibitorów ACE. Szczególnie należy rozważyć okresową kontrolę liczby krwinek białych u pacjentów z chorobą nerek w przebiegu kolagenozy oraz u pacjentów otrzymujących leki immunosupresyjne, zwłaszcza, jeśli występują u nich zaburzenia czynności nerek.

Stężenie potasu w surowicy

Inhibitory ACE mogą powodować wzrost stężenia potasu w surowicy, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Zwykle ten wpływ nie jest istotny u pacjentów ze zdrowymi nerkami.
Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, uzupełnianie potasu lub podawanie związków zawierających sole potasu może prowadzić do wzrostu stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Jeśli wskazane jest jednoczesne podawanie takich produktów, wówczas rozpoczynając leczenie produktem cylazaprylu należy zmniejszyć ich dawki oraz starannie monitorować stężenie potasu w surowicy i parametry oceniające czynność nerek.

Cukrzyca

Stosowanie inhibitorów ACE u pacjentów z cukrzycą może potęgować działanie doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. U tych pacjentów, poziom cukru powinien być monitorowany na początku leczenia inhibitorami ACE.

Znieczulenie do zabiegów chirurgicznych

Stosowanie inhibitorów ACE razem ze stosowanymi przy zabiegach chirurgicznych lekami anestezjologicznymi, które również obniżają ciśnienie tętnicze, może prowadzić do hipotonii (niedociśnienia). W takich przypadkach wskazane jest podanie we wlewie produktów zwiększających objętość osocza.

Zwężenie aorty/ kardiomiopatia przerostowa
Ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia występuje w przypadku leczenia inhibitorami ACE u pacjentów z obturacyjnymi chorobami serca (np. ze zwężeniem zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej lub kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory), w przypadku, gdy pojemność minutowa serca nie zapewnia wystarczającego rozszerzenia naczyń w ustroju.

Nietolerancja laktozy

Produkt zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Etniczność

Obniżone działanie przeciwnadciśnieniowe związane ze stosowaniem inhibitorów ACE występuje u rasy czarnej. W tej grupie jest również większe ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Lit
Zgłaszano przypadki odwracalnego zwiększenia stężenia litu w surowicy i nasilenia jego toksyczności podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE. Jednoczesne stosowanie z tiazydowymi lekami moczopędnymi, może powodować zwiększenie toksyczności litu i nasilać już występującą toksyczność litu przy stosowaniu inhibitorów ACE.
Nie zaleca się jednoczesnego stosowania cylazaprylu i litu. Jeśli takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, zaleca się ścisłe kontrolowanie stężenia litu w surowicy krwi.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe
Dodatkowe działanie można zaobserwować przy stosowaniu cylazaprylu w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu, zamienniki soli kuchennej zawierające potas
Zwykle stężenie potasu pozostaje na stałym poziome, jednak u niektórych pacjentów w trakcie leczenia cylazaprylem może wystąpić wzrost stężenia potasu w surowicy. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolokton, triamteren lub amiloryd), suplementy potasu, zamienniki soli kuchennej zawierające potas, mogą powodować znaczny wzrost stężenia potasu w surowicy. W związku z tym powyższe łączenie cylazaprylu nie jest zalecane (patrz punkt 4.4). Jeśli takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, zaleca się ścisłe kontrolowanie stężenia potasu.

Leki moczopędne (tiazydy lub diuretyki pętlowe)
Uprzednie leczenie wysokimi dawkami diuretyków może powodować odwodnienie i ryzyko niedociśnienia, podczas początkowej terapii cylazaprylem (patrz punkt 4.4.). Działanie hipotensyjne można zmniejszyć przerywając leczenie lekiem moczopędnym, zwiększając nawodnienie lub przyjmując sole, lub rozpocząć leczenie stosując niskie dawki cylazaprylu.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne /leki przeciwpsychotyczne/ środki znieczulające/ opioidy
Leczenie skojarzone inhibitorów ACE z pewnymi lekami znieczulającymi, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi i lekami przeciwpsychotycznymi, może powodować obniżenie ciśnienia krwi (patrz punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy w dawce ≥3 g/dobę
W przypadku jednoczesnego podawania inhibitorów ACE z NLPZ (np. kwasu acetylosalicylowego w dawce zgodnej ze sposobem dawkowania dla leków przeciwzapalnych, COX-2 inhibitorów i nieselektywnych NLPZ), może nastąpić osłabienie działania hipotensyjnego. Ponadto jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II i NLPZ może prowadzić do podwyższonego ryzyka pogorszenia się czynności nerek, łącznie z ciężką niewydolnością nerek, i do zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi, szczególne u pacjentów z już osłabioną czynnością nerek. W leczeniu skojarzonym należy zachować ostrożność przy dawkowaniu, szczególnie u osób starszych. Z tego względu zaleca się zapewnienie odpowiedniego nawodnienia pacjenta, jak również okresową i na początku leczenia kontrolę czynności nerek.

Leki sympatykomimetyczne
Leki sympatykomimetyczne mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów ACE.

Leki przeciwcukrzycowe
Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insuliny, doustnych leków hipoglikemizujących) może nasilać działanie hipoglikemizujące i zwiększać ryzyko hipoglikemii. Działanie to jest bardziej prawdopodobne podczas pierwszych tygodni leczenia skojarzonego, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Złoto
Reakcje przypominające objawy jak po podaniu azotanów (w tym zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie) były rzadko obserwowane u pacjentów stosujących preparaty złota w iniekcjach (sodium aurothiomaleate) i jednocześnie inhibitor ACE.

Inne
Podczas jednoczesnego stosowania digoksyny i produktu cylazaprylu nie stwierdzano zwiększenia stężenia digoksyny w osoczu krwi. Nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji podczas jednoczesnego podawania produktu cylazaprylu oraz azotanów, blokerów receptora H_2 i leków przeciwzakrzepowych pochodnych kumaryny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE takich jak cylazapryl podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE takich jak cylazapryl jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne odnoszące się do ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające, jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia inhibitorami ACE, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE i, jeśli to wskazane,

rozpocząć leczenie alternatywne. Narażenie na inhibitory ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i na noworodka (niewydolność nerek, niedodciśnienie tętnicze, hiperkaliemia). Jeśli narażenie na inhibitory ACE wystąpiło od drugiego trymestru ciąży zaleca się badanie ultrasonograficzne czynności nerek i czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE należy ściśle obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Ponieważ brak danych na temat bezpieczeństwa stosowania cylazaprylu podczas karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania. Korzystna będzie zmiana leczenia na alternatywne o lepszym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia noworodków i dzieci urodzonych przedwcześnie.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu należy wziąć pod uwagę, że czasami mogą wystąpić zawroty głowy i uczucie zmęczenia, szczególnie na początku leczenia (patrz punkt 4.4 i 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podczas leczenia cylazaprylem lub innymi inhibitorami ACE (zaznaczone gwiazdką) obserwowano następujące działania niepożądane, z przedstawioną poniżej częstością:
Bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10000, w tym pojedyncze przypadki).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
bardzo rzadko	zmniejszenie stężenia hemoglobiny lub zmniejszenie wartości hematokrytu, zahamowanie czynności szpiku*, trombocytopenia*, leukopenia, neutropenia*, agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna*, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych*
Zaburzenia układu immunologicznego	
bardzo rzadko	choroby autoimmunologiczne*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
bardzo rzadko	hipoglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	
często	ból głowy, zawroty głowy
niezbyt często	zmiany nastroju*, omdlenia*, zaburzenia snu

rzadko	depresja, parestezje, splątanie, zaburzenia smaku
bardzo rzadko	neuropatia
Zaburzenia serca i naczyniowe	
często	niedociśnienie, ortostatyczne lub inne*
niezbyt często	zawał serca, udar naczyniowy mózgu, wtórny do znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego u pacjentów z grupy ryzyka*, kołatanie serca, tachykardia*, objaw Raynauda*
bardzo rzadko	zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
często	kaszel
niezbyt często	nieżyt błony śluzowej nosa, ból w klatce piersiowej
rzadko	duszność, zapalenie zatok*, zapalenie oskrzeli, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych /eozynofilowe zapalenie płuc, skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	
często	nudności, biegunka*, wymioty*
niezbyt często	ból brzucha, niestrawność, zaburzenia trawienia*
rzadko	suchość błony śluzowej jamy ustnej
bardzo rzadko	zapalenie trzustki, obrzęk jelitowy*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
bardzo rzadko	cytolityczne lub cholestatyczne zapalenie wątroby z martwicą lub bez (w wyjątkowych przypadkach obserwowano ciężkie postacie), żółtaczka, niewydolność wątroby*

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
często	wysypka
niezbyt często	wykwit, swędzenie*
rzadko	nadwrażliwość/obrzęk: obrzęk twarzy, kończyn, warg, języka, nagłośni i (lub) krtani, pokrzywka*, łysienie*, łuszczyca*
bardzo rzadko	obfite pocenie się*, pęcherzyca*, martwica toksyczno-rozpływna naskórka*, zespół Stevensa-Johnsona*, rumień wielopostaciowy*
	Podczas stosowania inhibitorów ACE opisywano złożony zespół, włączając jeden lub więcej z następujących objawów: gorączka, zapalenie naczyń, ból mięśni, ból stawów/zapalenie stawów, obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), opóźnione opadanie krwinek, eozynofilia i leukocytoza. Może wystąpić: wysypka, nadwrażliwość na światło lub inne zaburzenia dermatologiczne.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
rzadko	ból mięśni, ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
rzadko	uszkodzenie nerek, mocznica*
bardzo rzadko	ostra niewydolność nerek, skąpomocz/bezmocz*
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
niezbyt często	impotencja*
bardzo rzadko	ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
często	zmęczenie
niezbyt często	osłabienie*

Badania diagnostyczne	
niezbyt często	umiarkowane zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny, przemijające po zaprzestaniu leczenia, najczęściej obserwowane u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej, z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym, zazwyczaj przemijająca hiperkaliemia
rzadko	białkomocz u pacjentów z kłębuszkowym zapaleniem nerek, zwiększone stężenie bilirubiny, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (transaminaz, alkalicznej fosfatazy, gamma-glutamylotranspeptydazy), hiponatremia*

4.9 Przedawkowanie

Dostępnych jest niewiele danych dotyczących przedawkowania u ludzi. Objawy związane z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą obejmować niedociśnienie, wstrząs układu krążenia, zaburzenia elektrolitów, niewydolność nerek, hiperwentylację, tachykardię, kołatanie serca, bradykardię, zawroty głowy, niepokój i kaszel.

Zalecanym postępowaniem przy przedawkowaniu jest wykonanie wlewu dożylnego roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0.9%). Jeśli wystąpi niedociśnienie, należy pacjenta ułożyć w pozycji leżącej na plecach. Jeśli jest taka możliwość, można rozważyć leczenie wlewem angiotensyny II i /lub dożylne podanie katecholaminy.
Stymulacja pracy serca jest wskazana przy terapii opornej na leczenie bradykardii. Objawy czynności życiowych, poziom elektrolitów ora stężenie kreatyniny powinny być stale monitorowane.

Jeśli wskazane, cylazaprylat, aktywna postać cylazaprylu, może zostać usunięty z układu krążenia za pomocą hemodializy (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory ACE, kod ATC: C09 AA08

Mechanizm działania
Cylazapryl jest wybiórczym inhibitorem ACE (ACE), wykazującym długie działanie, hamującym aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron i konwersję nieaktywnej angiotensyny I do

angiotensyny II, która jest substancją o silnym działaniu naczynioskurczowym. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przewlekłą niewydolnością serca, działanie produktu cylazaprylu podawanego w zalecanych dawkach utrzymuje się do 24 godzin.

Badania kliniczne/skuteczność
Nadciśnienie tętnicze
Cylazapryl powoduje obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego u pacjentów zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej, zwykle bez składowej ortostatycznej. Jest skuteczny we wszystkich stopniach nadciśnienia tętniczego pierwotnego oraz w nadciśnieniu tętniczym pochodzenia nerkowego. Hipotensyjne działanie cylazaprylu występuje zwykle w czasie pierwszej godziny po podaniu leku; maksymalne działanie obserwuje się pomiędzy trzecią i siódmą godziną. Czynność serca (tętno) pozostaje zwykle niezmieniona. Cylazapryl nie powoduje odruchowej tachykardii, jednak

mogą mieć miejsce niewielkie i klinicznie nieistotne zmiany częstości serca. U części pacjentów działanie hipotensyjne zmniejsza się pod koniec okresu pomiędzy kolejnymi dawkami.

Działanie przeciwnadciśnieniowe cylazaprylu utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia. Nie obserwowano gwałtownych wzrostów ciśnienia tętniczego po nagłym odstawieniu leku.

W trakcie stosowania cylazaprylu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek, wskaźnik przesączania kłębuszkowego i przepływ nerkowy pozostają zwykle niezmienione, pomimo istotnego klinicznie obniżenia ciśnienia tętniczego.

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE, działanie hipotensyjne cylazaprylu może być mniej skuteczne u pacjentów rasy czarnej. Tym niemniej, różnice związane z przynależnością etniczną pacjentów nie są już jednoznaczne, gdy cylazapryl stosuje się w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem.

Przewlekła niewydolność serca
Nie przeprowadzono badań klinicznych wskazujących na wpływ stosowania cylazaprylu na stany chorobowe i umieralność u pacjentów z niewydolnością serca.
U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca dochodzi do nadmiernej aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron oraz układu współczulnego, co powoduje skurcz naczyń w krążeniu ogólnym oraz sprzyja retencji sodu i wody. Hamując aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron, cylazapryl poprawia warunki hemodynamiczne w przeciążonym sercu, poprzez zmniejszenie oporu naczyniowego (*afterload*) i ciśnienia zaklinowania w kapilarach płucnych (*preload*), u pacjentów leczonych już lekami moczopędnymi i (lub) naparstnicą. Ponadto, u osób tych istotnie zwiększa się wydolność wysiłkowa, a tym samym poprawia się jakość życia. Działanie hemodynamiczne i kliniczne leku występuje szybko i utrzymuje się w czasie leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Absorpcja
Cylazapryl dobrze się wchłania i ulega szybkiemu przekształceniu do postaci aktywnej - cylazaprylatu. Posiłek bezpośrednio przed zażyciem w niewielkim stopniu opóźnia i zmniejsza wchłanianie leku, jednak zjawisko to nie ma znaczenia dla prowadzonej terapii. Biodostępność cylazaprylatu po doustnym podaniu cylazaprylu, oceniana na podstawie obecności leku w moczu wynosi około 60%. Największe stężenie w surowicy osiągane jest w czasie dwóch godzin po podaniu leku i jest wprost proporcjonalne do dawki.

Eliminacja
Cylazaprylat jest wydalany w postaci niezmienionej przez nerki. Podczas podawania produktu cylazaprylu raz na dobę, efektywny okres półtrwania cylazaprylatu wynosi dziewięć godzin.

Farmakokinetyka w populacjach specjalnych
Niewydolność nerek: U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek stężenie cylazaprylatu w surowicy jest większe, niż u pacjentów ze zdrowymi nerkami, ponieważ przy zmniejszonym klirensie kreatyniny zmniejszony jest również klirens leku. U pacjentów z całkowitą niewydolnością nerek lek nie jest wydalany, zaś hemodializa zmniejsza stężenie cylazaprylu i cylazaprylatu w surowicy w ograniczonym stopniu.

Osoby starsze: W grupie pacjentów w podeszłym wieku, u których czynność nerek jest odpowiednia do wieku, stężenie cylazaprylatu w surowicy może być do 40% większe, zaś klirens do 20% mniejszy, niż u osób młodszych.

Niewydolność wątroby: U pacjentów z marskością wątroby obserwowano zwiększone stężenia w osoczu oraz zmniejszony klirens osoczowy i nerkowy, co było bardziej nasilone w przypadku cylazaprylu niż jego aktywnego metabolitu, cylazaprylatu.

Niewydolność serca: U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca klirens cylazaprylatu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Z tego względu zmiany w dawkowaniu nie odbiegają od tych, które zostały określone dla pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przedkliniczne badania bezpieczeństwa nie wykazały jakiegokolwiek specjalnego zagrożenia dla ludzi na podstawie konwencjonalnych badań bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności podwójnej dawki, genotoksyczności i działania rakotwórczego.
Inhibitory konwertazy angiotensyny, jako grupa, wykazują szkodliwe działanie na późniejszy rozwój płodu, powodujący śmierć płodu i wady wrodzone, szczególnie czaszki.
Odnotowano przypadki toksycznego działania na płód, opóźnionego rozwoju wewnątrzmacicznego i drożnego przewodu tętniczego. Powyższe nieprawidłowości w rozwoju uznano za częściowo zależne od wpływu inhibitorów ACE na układ renina-angiotensyna płodu oraz częściowo będące wynikiem niedokrwienia spowodowanego niedociśnieniem matki, i zmniejszeniem przepływu krwi przez łożysko i tlenu/składników odżywczych dostarczanych dla płodu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:
Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Celuloza mikrokrystaliczna
Hypromeloza
Sodu stearylofumaran

Otoczka:
Hypromeloza
Makrogol
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik polietylenowy o pojemności 30 ml, z zakrętką polipropylenową z odrywanym pierścieniem gwarancyjnym i ze środkiem pochłaniającym wilgoć w pojemniku, w tekturowym pudełku.

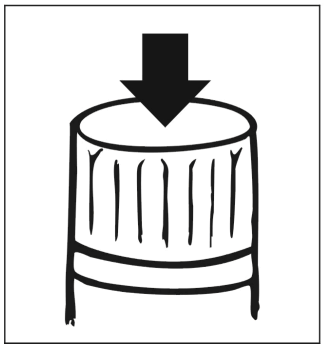
Dostępne opakowania:
W opakowaniu znajduje się 14 lub 30 tabletek powlekanych.

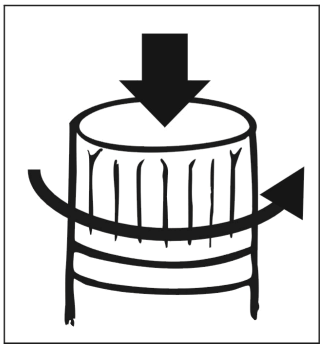
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

W celu ochrony leku przed dostępem osób niepowołanych, zakrętka opakowania zaopatrzona jest w plombę gwarancyjną.
Należy postępować zgodnie z poniższymi rysunkami w celu prawidłowego otwarcia opakowania:

① WCISNĄĆ MOCNO ZAKRĘTKĘ	② WCIŚNIĘTĄ ZAKRĘTKĘ PRZEKRĘCIĆ O PÓŁ OBROTU





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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Celon Pharma Sp. z o.o.
ul. Ogrodowa 2A, Kiełpin
05-092 Łomianki
Tel. (22) 751 59 33
Fax. (22) 751 44 58
e-mail: info@celonpharma.com

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU 17309

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA 2010-09-06

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO 2010-09-06