CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cazaprol, 2,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 2,61 mg cylazaprylu jednowodnego, co odpowiada 2,5 mg cylazaprylu.

Substancja pomocnicza:
Każda tabletka powlekana zawiera 162,89 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Jasnoczerwonobrązowe, podłużne, lekko dwuwypukłe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Cazaprol wskazany jest w leczeniu nadciśnienia tętniczego.
Produkt Cazaprol wskazany jest w leczeniu przewlekłej niewydolności serca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Cazaprol należy podawać raz na dobę. Produkt Cazaprol można przyjmować przed jedzeniem lub po jedzeniu, ponieważ spożycie posiłku nie wywiera istotnego klinicznie wpływu na wchłanianie produktu. Produkt Cazaprol należy przyjmować codziennie mniej więcej o tej samej porze.

Nadciśnienie tętnicze:
Dawka początkowa to 1 mg na dobę. Należy zmierzyć ciśnienie tętnicze i indywidualnie dostosować dawkę, w zależności od wartości ciśnienia tętniczego. Zazwyczaj stosowana dawka produktu Cazaprol wynosi od 2,5 mg do 5,0 mg raz na dobę.
Po podaniu dawki początkowej u pacjentów z dużą aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteron (szczególnie u pacjentów z niedoborem sodu i (lub) hipowolemią, dekompensacją układu sercowo-naczyniowego lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym) może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. U tych pacjentów zalecana jest mniejsza dawka początkowa wynosząca 0,5 mg raz na dobę, a leczenie należy rozpoczynać pod kontrolą lekarza.

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

Przewlekła niewydolność serca:
Leczenie produktem Cazaprol należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem medycznym od zalecanej dawki początkowej 0,5 mg raz na dobę. Dawka ta powinna być utrzymywana przez około 1 tydzień. Jeśli wspomniana dawka jest dobrze tolerowana, można ją zwiększać w tygodniowych odstępach w zależności od stanu klinicznego pacjenta, do 1,0 mg lub 2,5 mg. Maksymalna dawka dobowa w tej grupie pacjentów wynosi 5,0 mg. Zalecane dawkowanie cylazaprylu u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca opiera się raczej na poprawie objawów niż danych wskazujących, iż cylazapryl zmniejsza zachorowalność i śmiertelność w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.1).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:
U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jest konieczne zmniejszenie dawki leku, w zależności od klirensu kreatyniny (patrz punkt 4.4). Zaleca się następujące schematy dawkowania:

Tabela 1: Zalecane dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Klirens kreatyniny	**Początkowa dawka produktu Cazaprol**	**Maksymalna dawka produktu Cazaprol**
> 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 zaleca się	

U pacjentów z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek. U tych pacjentów leczenie należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarza, od małych dawek cylazaprylu i ostrożnie je zwiększać. Leki moczopędne mogą zwiększać ryzyko nadciśnienia naczyniowo-nerkowego, dlatego podczas pierwszych tygodni leczenia produktem Cazaprol należy przerwać ich stosowanie i kontrolować czynność nerek.

Badania kliniczne wykazały, że u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca klirens cylazaprylu jest związany z klirensem kreatyniny. Z tego względu, u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zaburzeniami czynności nerek istnieją specjalne zalecenia dotyczące dawkowania.

Marskość wątroby:
U pacjentów z marskością wątroby (bez wodobrzusza), którzy wymagają leczenia nadciśnienia tętniczego, cylazapryl powinien być podawany z dużą ostrożnością nie przekraczając 0,5 mg na dobę, a ciśnienie tętnicze powinno być uważnie kontrolowane, z uwagi na ryzyko znacznego niedociśnienia.

Pacjenci w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym:
Leczenie produktem Cazaprol należy rozpoczynać od dawki 0,5 mg do 1,0 mg raz na dobę. Następnie dawkę podtrzymującą można zmieniać w zależności od indywidualnej tolerancji pacjenta, odpowiedzi na leczenie i stanu klinicznego.

Pacjenci w podeszłym wieku z przewlekłą niewydolnością serca:
Należy ściśle przestrzegać stosowania zalecanej dawki początkowej 0,5 mg produktu Cazaprol.

Dzieci:
Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u dzieci. Z tego względu, nie zaleca się podawania cylazaprylu dzieciom.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na cylazapryl, jakąkolwiek substancję pomocniczą lub jakikolwiek inne inhibitory konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE);
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie związany z uprzednim leczeniem inhibitorem 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 leczenia inhibitorami ACE podczas ciąży. U pacjentek planujących zajście w ciążę należy zastosować inny lek przeciwnadciśnieniowy o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży chyba, że kontynuacja leczenia inhibitorem ACE jest konieczna. W razie potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie inhibitorów ACE oraz, w razie konieczności, rozpocząć stosowanie innego leku (patrz punkty 4.3. i 4.6).

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

W razie wystąpienia niedociśnienia pacjenta należy ułożyć na plecach i uzupełnić objętość płynów. Podawanie cylazaprylu można kontynuować po uzupełnieniu objętości płynów, lecz w razie utrzymywania się niedociśnienia należy zmniejszyć dawkę produktu lub przerwać jego stosowanie.

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

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

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę cylazaprylu należy dostosować do klirensu kreatyniny (patrz punkt 4.2). U tych pacjentów kontrola stężenia potasu i kreatyniny jest częścią standardowego postępowania medycznego.

Inhibitory ACE wykazują ustalone działanie nefroprotekcyjne, ale mogą powodować odwracalne zaburzenia czynności nerek w przypadku zmniejszonej perfuzji nerek, niezależnie od tego, czy było to spowodowane obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych, ciężką zastoinową niewydolnością serca, niedoborem płynów, hiponatremią lub dużymi dawkami leków moczopędnych oraz u pacjentów przyjmujących leki z grupy NLPZ. Działania zapobiegawcze obejmują odstawienie lub tymczasowe przerwanie stosowania leków moczopędnych, rozpoczęcie leczenia od bardzo małych dawek inhibitorów ACE oraz ostrożne zwiększanie dawki.

U pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej, aktywacja układu renina-angiotensyna-aldosteron pomaga w utrzymaniu perfuzji nerek poprzez zwężenie tętniczek odprowadzających. Tym samym, zahamowanie tworzenia angiotensyny II i potencjalnie także zwiększone tworzenie bradykininy powoduje rozszerzenie tętniczek odprowadzających, powodując zmniejszenie ciśnienia filtracji kłębuszkowej. Niedociśnienie przyczynia się do dalszego zmniejszania perfuzji nerek (patrz punkt 4.4). Tak jak w przypadku innych substancji działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, istnieje zwiększone ryzyko niewydolności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek, gdy pacjenci ze zwężeniem tętnicy nerkowej są leczeni cylazaprylem. Z tego względu, u tych pacjentów należy zachować ostrożność. Jeśli pojawi się niewydolność nerek, należy przerwać leczenie.

Reakcje nadwrażliwości/ obrzęk naczynioruchowy
Leczenie inhibitorami ACE wiąże się z występowaniem obrzęku naczynioruchowego z częstością

0,1-0,5%. Obrzęk naczynioruchowy wywołany stosowaniem inhibitorów ACE może objawiać się nawracającymi epizodami obrzęku twarzy, które ustępują po odstawieniu leku, lub ostrym obrzękiem jamy ustnej i gardła oraz niedrożnością dróg oddechowych, które wymagają nagłej pomocy i mogą zagrażać życiu. Inną postacią jest obrzęk naczynioruchowy jelit, który najczęściej występuje w ciągu pierwszych 24-48 godzin leczenia. Ryzyko obrzęku naczynioruchowego wydaje się być większe u pacjentów rasy czarnej, w porównaniu do pacjentów innych ras. Pacjenci z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie niezwiązanym ze stosowaniem inhibitorów ACE mogą być w grupie podwyższonego ryzyka.

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

Afereza lipoprotein o małej gęstości (LDL): U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE, podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu obserwowano reakcje anafilaktyczne zagrażające życiu. Reakcjom tym można zapobiec poprzez czasowe odstawienie inhibitorów ACE przed rozpoczęciem każdego zabiegu aferezy.

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

Zaburzenia czynności wątroby
Opisywano pojedyncze przypadki zaburzeń czynności wątroby, takie jak zwiększenie wyników testów czynnościowych wątroby (aminotransferaz, bilirubiny, fosfatazy alkalicznej, gamma GT) i cholestatyczne zapalenie wątroby z martwicą lub bez martwicy. U pacjentów leczonych cylazaprylem, u których wystąpiła żółtaczka lub znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać stosowanie cylazaprylu i rozpocząć odpowiednie leczenie. U pacjentów z marskością wątroby (bez wodobrzusza), którzy wymagają leczenia hipotensyjnego, należy rozpocząć leczenie cylazaprylem w małej dawce i z zachowaniem szczególnej ostrożności, ze względu na ryzyko znacznego niedociśnienia (patrz punkt 4.2). Nie zaleca się stosowania cylazaprylu u pacjentów z wodobrzuszem.

Neutropenia
Leczenie inhibitorami ACE było rzadko związane z neutropenią i agranulocytozą, szczególnie u pacjentów z niewydolnością nerek lub chorobą kolagenową naczyń oraz u pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne. U tych pacjentów zaleca się okresowe kontrolowanie liczby leukocytów.

Stężenie potasu w surowicy
Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to nie jest zazwyczaj istotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Hiperkaliemia może jednakże wystąpić u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek i (lub) u pacjentów przyjmujących suplementy potasu (w tym substytuty soli kuchennej) lub leki moczopędne oszczędzające potas, szczególnie z grupy antagonistów aldosteronu. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leków moczopędnych oszczędzających potas u pacjentów leczonych inhibitorami ACE oraz kontrolować stężenie potasu w surowicy krwi i czynność nerek.

Cukrzyca
Stosowanie inhibitorów ACE u pacjentów z cukrzycą może nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi doustnych leków przeciwcukrzycowych lub insuliny, szczególnie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. U tych pacjentów należy ściśle monitorować stężenie glukozy podczas rozpoczynania leczenia inhibitorem ACE.

Zabiegi chirurgiczne/ znieczulenie

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

Zwężenie zastawki aortalnej/ kardiomiopatia przerostowa
Inhibitory ACE należy stosować ostrożnie u pacjentów z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory serca (np. zwężeniem zastawki mitralnej, zwężeniem aorty, kardiomiopatią przerostową), ponieważ pojemność minutowa serca nie może skompensować rozszerzenia naczyń krążenia układowego, co może powodować ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego krwi.

Nietolerancja laktozy
Produkt Cazaprol zawiera laktozę. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp czy zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami oraz inne rodzaje interakcji

Lit
Podczas jednoczesnego stosowania litu z inhibitorami ACE zgłaszano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i objawy jego toksyczności. Jednoczesne stosowanie diuretyków tiazydowych może zwiększyć ryzyko objawów toksyczności litu oraz zwiększyć już istniejące ryzyko toksyczności litu, wynikające z podania inhibitorów ACE. Nie zaleca się stosowania cylazaprylu z litem, lecz jeśli takie skojarzenie okaże się konieczne, należy uważnie kontrolować stężenia litu w surowicy.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe
Stosując cylazapryl w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi można oczekiwać efektu sumowania się działania.

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli kuchennej zawierające potas
Stężenie potasu w surowicy zazwyczaj pozostaje w granicach normy, pomimo tego u niektórych pacjentów leczonych cylazaprylem może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amiloryd), suplementy potasu lub substytuty soli kuchennej zawierające potas mogą powodować znaczne zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Zatem nie zaleca się stosowania cylazaprylu w skojarzeniu z wyżej wymienionymi lekami (patrz punkt 4.4). Jeśli jednoczesne stosowanie jest wskazane ze względu na wystąpienie hipokaliemii, należy zachować ostrożność oraz często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Leki moczopędne (tiazydowe lub pętlowe)
Rozpoczęcie leczenia cylazaprylem u pacjentów przyjmujących wcześniej duże dawki leków moczopędnych może spowodować hipowolemię i niedociśnienie tętnicze (patrz punkt 4.4). Działanie hipotensyjne można zmniejszyć, przerywając podawanie leku moczopędnego lub zwiększając ilość przyjmowanych płynów i soli lub rozpoczynając leczenie małymi dawkami cylazaprylu.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/leki przeciwpsychotyczne/leki znieczulające/leki narkotyczne
Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i niektórych leków znieczulających, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i przeciwpsychotycznych może spowodować dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkt 4.4).

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

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

Sympatykomimetyki
Sympatykomimetyki mogą osłabiać działanie hipotensyjne inhibitorów ACE.

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

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

Inne
Nie zaobserwowano żadnych istotnych klinicznie interakcji podczas jednoczesnego stosowania cylazaprylu z digoksyną, azotanami, lekami przeciwzakrzepowymi pochodnymi kumaryny i inhibitorami receptora H_2.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Dowody epidemiologiczne dotyczące ryzyka teratogenności po zastosowaniu inhibitorów ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są jednoznaczne, jednak nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu takiego ryzyka. O ile kontynuacji leczenia inhibitorami ACE nie uważa się za konieczną, pacjentki planujące zajście w ciążę powinny otrzymać alternatywne leki przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. Po stwierdzeniu ciąży, należy natychmiast zaprzestać stosowania inhibitorów ACE oraz wdrożyć leczenie alternatywne. Wiadomo, że stosowanie inhibitorów ACE podczas drugiego i trzeciego trymestru powoduje u ludzi działanie fetotoksyczne (zaburzenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz wywiera działanie toksyczne u noworodków (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). Jeśli doszło do narażenia na inhibitory ACE od drugiego trymestru ciąży, zaleca się kontrolę ultrasonograficzną czynności nerek i czaszki u płodu.

Niemowlęta matek stosujących inhibitory ACE powinny być starannie obserwowane pod kątem wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Laktacja
Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa cylazaprylu podczas karmienia piersią, nie zaleca się stosowania cylazaprylu; zaleca się stosowanie innych leków o lepszym, ustalonym profilu

bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, zwłaszcza podczas karmienia piersią noworodków lub wcześniaków.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn, należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia czasami zawrotów głowy i zmęczenia, zwłaszcza na początku leczenia (patrz punkty 4.4 i 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Do najczęściej występujących, przypisywanych cylazaprylowi zdarzeń niepożądanych, które obserwuje się u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE należy: kaszel, wysypka skórna i zaburzenie czynności nerek. Kaszel występuje częściej u kobiet oraz u osób niepalących. Jeśli pacjent toleruje kaszel, zasadne może być kontynuowanie leczenia. W niektórych przypadkach pomocne może być zmniejszenie dawki.
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie na tyle, aby przerwać leczenie, są przyczyną odstawienia produktu u mniej niż 5% pacjentów leczonych inhibitorami ACE.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych
W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowano następujące działania niepożądane związane ze stosowaniem cylazaprylu i (lub) innych inhibitorów ACE. Szacunkowe dane dotyczące częstości występowania działań niepożądanych są oparte na odsetku pacjentów zgłaszających każde działanie niepożądane podczas badań klinicznych cylazaprylu, w których wzięło udział w sumie 7171 pacjentów. Działania niepożądane, które nie były obserwowane podczas badań klinicznych cylazaprylu, lecz były zgłaszane w przypadku stosowania innych inhibitorów ACE lub pochodziły z raportów otrzymanych w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu, zostały sklasyfikowane jako „rzadkie”.

Działania niepożądane zostały uporządkowane według następujących kategorii:
Bardzo często (≥ 1/10)
Często (≥ 1/100 do <1/10);
Niezbyt często (≥ 1/1 000 do <1/100);
Rzadko (≥ 1/10 000 do <1/1000);
Bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:
Rzadko: Neutropenia, agranulocytoza, małopłytkowość, niedokrwistość.

Zaburzenia układu immunologicznego:
Niezbyt często: Obrzęk naczynioruchowy (może obejmować twarz, wargi, język, krtań lub przewód pokarmowy) (patrz punkt 4.4).
Rzadko: Anafilaksja (patrz punkt 4.4).
Zespół toczniopodobny (objawy mogą obejmować zapalenie naczyń, ból mięśni, ból stawów/zapalenie stawów, dodatnie miano przeciwciał przeciwjądrowych, podwyższone OB, eozynofilię i leukocytozę).

Zaburzenia układu nerwowego:
Często: Bóle głowy.
Niezbyt często: Zaburzenia smaku.
Rzadko: Niedokrwienie mózgu, przemijający napad niedokrwienny, udar niedokrwienny.
Neuropatia obwodowa.

Zaburzenia serca:
Niezbyt często: Niedokrwienie mięśnia sercowego, dławica piersiowa, tachykardia, palpitacje.

Rzadko: Zawał mięśnia sercowego, arytmia.

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

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:
Często: Kaszel.
Niezbyt często: Duszność, skurcz oskrzeli, zapalenie błony śluzowej nosa.
Rzadko: Śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok.

Zaburzenia żołądka i jelit:
Często: Nudności.
Niezbyt często: Suchość błony śluzowej jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, zmniejszony apetyt, biegunka, wymioty.
Rzadko: Zapalenie języka, zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:
Rzadko: Nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych (w tym aminotransferaz, bilirubiny, fosfatazy alkalicznej, gamma-glutamylotranspeptydazy).
Cholestatyczne zapalenie wątroby z martwicą lub bez martwicy.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:
Niezbyt często: Wysypka, wysypka grudkowo-plamkowa.
Rzadko: Łuszczycowe zapalenie skóry, łuszczyca (zaostrzenie), liszaj płaski, złuszczające zapalenie skóry, pokrzywka, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozpływna naskórka, pemfigoid pęcherzowy, pęcherzyca, mięsak Kaposiego, zapalenie naczyń/plamica, reakcje nadwrażliwości na światło, łysienie, oddzielanie się paznokcia od łożyska.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:
Niezbyt często: Kurcze mięśni, ból mięśni, ból stawów.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:
Rzadko: Zaburzenie czynności nerek, ostra niewydolność nerek (patrz punkt 4.4), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi.
Hiperkaliemia, hiponatremia, białkomocz, zespół nerczycowy, zapalenie nerek.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:
Niezbyt często: Impotencja.
Rzadko: Ginekomastia.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:
Często: Zmęczenie.
Niezbyt często: Nadmierna potliwość, nagłe zaczerwienienie twarzy, osłabienie, zaburzenia snu.

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

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

Hiperkaliemia występuje najczęściej u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek i u tych przyjmujących leki moczopędne oszczędzające potas lub suplementy potasu.

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

Często zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym jest ból głowy, pomimo tego, że występuje częściej u pacjentów przyjmujących placebo niż u tych leczonych inhibitorami ACE.

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone. Objawy przedawkowania inhibitorów ACE to niedociśnienie, wstrząs krążeniowy, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hiperwentylacja, tachykardia, palpitacje, bradykardia, zawroty głowy, niepokój i kaszel.

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

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory ACE, kod ATC: C09AA08.

Mechanizm działania
Produkt Cazaprol jest wybiórczym, długodziałającym inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE) 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 u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, działanie produktu Cazaprol podawanego w zalecanych dawkach utrzymuje się do 24 godzin.

Badania kliniczne/skuteczności

Nadciśnienie tętnicze
Produkt Cazaprol powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego 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 produktu Cazaprol występuje zwykle w czasie pierwszej godziny po podaniu z maksymalnym działaniem obserwowanym pomiędzy trzecią i siódmą godziną po podaniu. Czynność serca pozostaje zwykle niezmieniona. Cazaprol nie powoduje odruchowej tachykardii, jednak mogą mieć miejsce niewielkie i klinicznie nieistotne zmiany częstości serca. U części pacjentów działanie przeciwnadciśnieniowe zmniejsza się pod koniec okresu pomiędzy kolejnymi dawkami.

Działanie hipotensyjne produktu Cazaprol utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia. Nie obserwowano gwałtownego zwiększania się ciśnienia tętniczego po nagłym odstawieniu produktu. W trakcie stosowania produktu Cazaprol u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek, wskaźnik przesączania kłębuszkowego i przepływ nerkowy pozostają zwykle niezmienione, pomimo istotnego klinicznie zmniejszenia ciśnienia tętniczego.

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

Przewlekła niewydolność serca
Nie przeprowadzano badań klinicznych dowodzących wpływu cylazaprylu na zachorowalność i śmiertelność w niewydolności 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, produkt Cazaprol 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) glikozydami naparstnicy. Ponadto, u pacjentów tych istotnie zwiększa się wydolność wysiłkowa. Działanie hemodynamiczne i kliniczne występuje szybko i utrzymuje się w czasie leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Eliminacja
Cylazaprylat jest wydalany w postaci niezmienionej przez nerki z efektywnym okresem półtrwania wynoszącym dziewięć godzin po podaniu raz na dobę.

Farmakokinetyka w specjalnych populacjach
Zaburzenia czynności nerek: U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek stężenie cylazaprylatu w surowicy jest większe, niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, ponieważ przy zmniejszonym klirensie kreatyniny zmniejszony jest również klirens produktu. U pacjentów z całkowitą niewydolnością nerek produkt nie jest wydalany, zaś hemodializa zmniejsza stężenie cylazaprylu i cylazaprylatu w surowicy w ograniczonym stopniu.

Pacjenci w wieku podeszłym: 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 20% mniejszy, niż u osób młodszych.

Zaburzenia czynności 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 czynnego metabolitu, cylazaprylatu.

Przewlekła niewydolność serca: U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca klirens cylazaprylatu jest skorelowany z klirensem kreatyniny. Dlatego nie powinno być konieczne dostosowanie dawkowania w stopniu większym niż u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.
Wykazano, że inhibitory konwertazy angiotensyny, jako klasa leków, wykazują szkodliwe działanie w późnej fazie rozwoju płodowego, powodując zgon płodu i wady wrodzone, zwłaszcza w obrębie czaszki. Zgłaszano również przypadki fetotoksyczności, opóźnienia wzrostu wewnątrzmacicznego i przetrwałego przewodu tętniczego. Uważa się, że te nieprawidłowości rozwojowe są częściowo spowodowane bezpośrednim wpływem inhibitorów ACE na układ renina-angiotensyna u płodu, a częściowo niedokrwieniem, wynikającym z niedociśnienia u matki i zmniejszonym przepływem krwi pomiędzy płodem, a łożyskiem i dopływem tlenu/substancji odżywczych do płodu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
Sodu stearylofumaran
Talk
Laktoza jednowodna
Hypromeloza
Skrobia kukurydziana

Otoczka tabletki:
Hypromeloza
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30^{o}C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 28, 30, 56, 60, 84, 90 lub 98 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez szczególnych wymagań.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

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

Pozwolenie nr 15106

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

27.01.2009 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

16.02.2011 r.