

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Symibace, 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka powlekana zawiera 5 mg cylazaprylu (w postaci cylazaprylu jednowodnego).
Substancja pomocnicza: jedna tabletka powlekana zawiera 117,824 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Brązowe, podłużne, tabletki powlekane, z rowkiem po jednej stronie, z napisem „C5” po jednej stronie, o masie ok. 200 mg.

Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- **Nadciśnienie tętnicze**
Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego.
- **Niewydolność serca**
Leczenie objawowej niewydolności serca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Symibace należy przyjmować doustnie raz na dobę. Podobnie jak wszystkie inne produkty lecznicze przyjmowane raz na dobę, preparat Symibace należy przyjmować codziennie mniej więcej o tej samej porze.

Pokarm nie wpływa na wchłanianie cylazaprylu.

Dawki podtrzymujące należy dostosować indywidualnie, w zależności od stanu pacjenta i zmian ciśnienia tętniczego (patrz punkt.4.4).

Nadciśnienie tętnicze pierwotne

Produkt leczniczy Symibace może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z preparatami przeciwnadciśnieniowymi z innych grup.

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym przyjmujący leki moczopędne

Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa wynosi 1 mg raz na dobę. U pacjentów z silnie pobudzonym układem renina-angiotensyna-aldosteron (szczególnie z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym, z niedoborem soli i (lub) płynów, z niewyrównaną niewydolnością serca lub z ciężkim nadciśnieniem tętniczym) może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego po podaniu dawki początkowej. Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza.

Dawka podtrzymująca

Zazwyczaj stosowana dawka dobową wynosi 2,5 mg, maksymalnie 5 mg, podawana w dawce pojedynczej.

Jeśli w ciągu 3-4 tygodni nie uzyska się pożądanego działania dawkę można zwiększyć.

Jeżeli ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania dawki 5 mg można jednocześnie podać małą dawkę leku moczopędnego nie oszczędzającego potasu, aby nasilić działanie przeciwnadciśnieniowe.

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym otrzymujący leki moczopędne:

Po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Symibace może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów otrzymujących leki moczopędne, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością serca, pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 75 lat) oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność, ponieważ u tych pacjentów może występować niedobór płynów i (lub) soli. Jeżeli jest to możliwe, lek moczopędny należy odstawić dwa do trzech dni przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Symibace. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie można odstawić leku moczopędnego, zwłaszcza leczonych dużymi dawkami leku moczopędnego, leczenie produktem leczniczym Symibace należy rozpocząć od dawki 0,5 mg.

Należy kontrolować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy. Dawkę cyklazaprylu należy dostosować w zależności od wartości ciśnienia tętniczego. Jeżeli jest to konieczne, można wznowić podawanie leku moczopędnego (patrz punkty 4.4 i 4.5). Jeżeli leczenie produktem leczniczym Symibace rozpoczyna się u pacjentów przyjmujących leki moczopędne, zaleca się nadzór lekarza przez kilka godzin, aż do ustabilizowania się ciśnienia tętniczego.

Niewydolność serca

U pacjentów z objawową niewydolnością serca produkt leczniczy Symibace należy stosować w uzupełnieniu leczenia lekami moczopędnymi i, jeśli jest to właściwe, preparatami naparstnicy.

Zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mg raz na dobę, podawana pod ścisłym nadzorem lekarza podczas rozpoczęcia leczenia.

Jeżeli dawka początkowa jest dobrze tolerowana, należy zwiększyć dawkę do najmniejszej dawki podtrzymującej, wynoszącej 1 mg na dobę, w zależności od reakcji klinicznej. Dalsze zwiększanie dawki do zazwyczaj stosowanej dawki podtrzymującej wynoszącej od 1 mg do 2,5 mg na dobę, należy przeprowadzić w zależności od reakcji pacjenta, stanu klinicznego i tolerancji leku. Zazwyczaj stosowana dawka maksymalna wynosi 5 mg raz na dobę.

Wyniki badań klinicznych wykazały, że u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, klirens cyklazaprylatu jest zależny od klirensu kreatyniny. Dlatego u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i zaburzeniami czynności nerek, należy stosować dawkowanie podane w punkcie „Zaburzenia czynności nerek”.

Wystąpienie niedociśnienia tętniczego po podaniu dawki początkowej nie wyklucza ostrożnego zwiększania dawki cyklazaprylu po skutecznym wyrównaniu niedociśnienia.

U pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia niedociśnienia objawowego, np. pacjentów z niedoborem soli z hiponatremią lub bez hiponatremii, pacjentów z hipowolemią lub pacjentów otrzymujących duże dawki leków moczopędnych należy wyrównać istniejące zaburzenia, jeżeli jest to możliwe, przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Symibace. Należy kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy (patrz punkt.4.4)

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaleca się następujące dawkowanie produktu leczniczego Symibace:

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	Nie zaleca się stosowania	

Hemodializa

Pacjentom, u których konieczne są hemodializy, nie należy podawać produktu leczniczego Symibace w dniu dializy, zaś dawkę należy ustalić w zależności od wartości ciśnienia tętniczego.

Zaburzenia czynności wątroby

Jeżeli pacjenci z marskością wątroby wymagają leczenia cylazaprylem, należy je rozpoczynać ostrożnie od dawki 0,5 mg lub 0,25 mg raz na dobę, ponieważ może wystąpić znaczne niedociśnienie tętnicze (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Leczenie nadciśnienia tętniczego produktem Symibace należy rozpocząć od dawki wynoszącej od 0,5 mg do 1 mg raz na dobę. Następnie dawkę podtrzymującą można zwiększać w zależności od indywidualnej reakcji na leczenie.

Leczenie przewlekłej niewydolności serca produktem Symibace należy rozpoczynać od dawki wynoszącej 0,5 mg raz na dobę. Dawka podtrzymująca wynosi od 1,0 mg do 2,5 mg w zależności od indywidualnej tolerancji leku, reakcji na leczenie i stanu klinicznego.

U pacjentów w podeszłym wieku z przewlekłą niewydolnością serca należy ściśle stosować zalecaną dobową dawkę początkową produktu Symibace, wynoszącą 0,5 mg, z powodu ryzyka niedociśnienia objawowego.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Symibace u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na cylazapryl, którąkolwiek substancję pomocniczą lub na jakikolwiek inny inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE)
- dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy
- obrzęk naczynioruchowy, związany
- z wcześniejszym leczeniem inhibitorami ACE w wywiadzie
- drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niedociśnienie objawowe

U pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym niedociśnienie objawowe występuje rzadko. Prawdopodobieństwo wystąpienia niedociśnienia u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym otrzymujących produkt leczniczy Symibace jest większe w przypadku zmniejszonej objętości wewnątrznaczyniowej, np. na skutek stosowania leków moczopędnych, diety z ograniczeniem soli, dializoterapii, biegunki lub wymiotów oraz u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym renino-zależnym (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Obserwowano niedociśnienie objawowe u pacjentów z niewydolnością serca ze współistniejącą niewydolnością nerek lub bez. Ryzyko niedociśnienia jest większe u pacjentów z bardziej nasiloną niewydolnością serca, leczonych dużymi dawkami diuretyków pętlowych, u pacjentów z hiponatremią lub z zaburzeniami czynności nerek. Pacjentów ze zwiększonym ryzykiem objawowego niedociśnienia należy ściśle kontrolować na początku leczenia i podczas zwiększania dawki. Powyższe uwagi dotyczą

również pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub zaburzeniami krążenia mózgowego, u których nadmierne obniżenie ciśnienia krwi może spowodować wystąpienie zawału mięśnia sercowego lub incydentu naczyniowo-mózgowego.

Jeśli wystąpi niedociśnienie, należy pacjenta położyć na wznak oraz, jeśli to konieczne, należy podać dożylnie 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu.

Przemijające niedociśnienie nie jest przeciwwskazaniem do podawania kolejnych dawek leku; zazwyczaj można podawać je bez trudności po zwiększeniu ciśnienia tętniczego krwi w następstwie uzupełnienia objętości płynów.

U niektórych pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, z prawidłowym lub obniżonym ciśnieniem krwi, istnieje ryzyko dodatkowego obniżenia ciśnienia krwi po przyjęciu leku Symibace. Jest to spodziewane działanie i zwykle nie wyklucza kontynuowania leczenia. Jeśli niedociśnienie staje się objawowe, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leku.

Zwężenie zastawki aortalnej lub zastawki mitralnej/kardiomiopatia przerostowa

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), lek Symibace należy podawać ze szczególną ostrożnością pacjentom ze zwężeniem zastawki mitralnej i zwężeniem drogi odpływu z lewej komory, takim jak zwężenie zastawki aortalnej lub kardiomiopatia przerostowa.

Zaburzenia czynności nerek

W przypadkach zaburzeń czynności nerek, dawkowanie leku Symibace należy dostosować do wartości klirensu kreatyniny (patrz punkt 4.2). W trakcie leczenia należy u tych pacjentów rutynowo oznaczać stężenie potasu oraz kreatyniny w surowicy.

U pacjentów z niewydolnością serca, niedociśnienie tętnicze występujące po podaniu dawki początkowej inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE) może prowadzić do dalszego pogorszenia czynności nerek. W takich przypadkach obserwowano ostrą niewydolność nerek, zazwyczaj odwracalną.

U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, leczonych inhibitorami ACE, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy, zazwyczaj odwracalne po zakończeniu leczenia. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z niewydolnością nerek.

W przypadku, gdy współistnieje nadciśnienie naczyniowo-nerkowe, istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego oraz niewydolności nerek.

U tych pacjentów leczenie należy rozpocząć pod ścisłą kontrolą medyczną, od małych dawek oraz ostrożnie zwiększać dawkę. Leczenie lekami moczopędnymi może być czynnikiem przyczyniającym się do wystąpienia powyższych powikłań, dlatego też należy przerwać leczenie lekami moczopędnymi oraz kontrolować czynność nerek przez pierwsze tygodnie leczenia lekiem Symibace.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem, u których przed leczeniem nie stwierdzono żadnej choroby naczyniowej nerek, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy, zwłaszcza, gdy lek Symibace był stosowany w skojarzeniu z lekiem moczopędnym. Częściej dotyczy to pacjentów, u których wcześniej występowały zaburzenia czynności nerek. Może być konieczne zmniejszenie dawki i (lub) odstawienie leku moczopędnego i (lub) leku Symibace.

Białkomocz

W rzadkich przypadkach u pacjentów z istniejącą wcześniej niewydolnością nerek, może wystąpić białkomocz. W przypadku białkomoczu klinicznego (powyżej 1 g/dobę) lek Symibace należy stosować dopiero po bardzo krytycznej ocenie stosunku korzyści do ryzyka, regularnie kontrolując stan kliniczny i chemiczne parametry laboratoryjne.

Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym Symibace, rzadko opisywano obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani. Obrzęk może wystąpić w

dowolnym momencie leczenia.

W takich przypadkach należy niezwłocznie odstawić lek Symibace, zastosować odpowiednie leczenie, a pacjent powinien pozostać pod obserwacją do czasu całkowitego ustąpienia objawów. Nawet w tych przypadkach, gdy tylko język jest obrzęknięty, bez zaburzeń oddechowych, pacjent może wymagać długotrwałej obserwacji, gdyż leczenie lekami przeciwhistaminowymi lub kortykosteroidami może być niewystarczające.

Bardzo rzadko donoszono o przypadkach śmierci, gdy obrzęk naczynioruchowy dotyczył krtani i języka.

Obrzęk języka, głośni lub krtani może spowodować niedrożność dróg oddechowych, zwłaszcza u osób po operacji chirurgicznej dróg oddechowych. W takich przypadkach należy natychmiast zastosować leczenie doraźne - podanie adrenaliny oraz utrzymanie drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien pozostawać pod kontrolą lekarską aż do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów.

Częstość występowania obrzęku naczynioruchowego podczas stosowania inhibitorów ACE jest większa u pacjentów rasy czarnej w porównaniu do pacjentów innych ras.

U pacjentów, u których w przeszłości występował obrzęk naczynioruchowy nie związany ze stosowaniem inhibitorów ACE, może istnieć większe ryzyko jego wystąpienia w czasie leczenia inhibitorami ACE (patrz punkt 4.3).

Obrzęk jelitowy rzadko opisywano u pacjentów leczonych inhibitorami ACE. Pacjenci odczuwali bóle brzucha (z nudnościami i wymiotami lub bez); w niektórych przypadkach nie wystąpił wcześniej obrzęk twarzy a stężenie C-1 esterazy było prawidłowe. Obrzęk zdiagnozowano za pomocą tomografii komputerowej jamy brzusznej lub ultrasonografii lub chirurgicznie. Po odstawieniu ACE inhibitora objawy ustąpiły. Obrzęk jelitowy należy wziąć pod uwagę w diagnostyce różnicowej u pacjentów leczonych inhibitorami ACE skarżących się na bóle brzucha. (patrz punkt 4.8)

Reakcje rzekomoanafilaktyczne u pacjentów hemodializowanych

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE, dializowanych przy użyciu wysokoprzepływowych błon dializacyjnych (np. AN69) obserwowano reakcje rzekomoanafilaktyczne. Należy rozważyć zastosowanie u tych pacjentów membran innej klasy lub innego leku przeciwnadciśnieniowego.

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE, podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu, rzadko obserwowano reakcje rzekomoanafilaktyczne, zagrażające życiu. Reakcji tych można uniknąć, przerywając okresowo podawanie inhibitora ACE przed każdą aferezą.

Odczulanie

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE podczas odczulania (np. jadem owadów błonkoskrzydłych) występowały reakcje rzekomoanafilaktyczne.

U tych samych pacjentów reakcji takich uniknięto poprzez czasowe odstawienie inhibitorów ACE, ale pojawiały się ponownie po nieumyślnym wznowieniu leczenia.

Niewydolność wątroby

U pacjentów z niewydolnością wątroby mogą wystąpić wysokie stężenia cylazaprylu w surowicy.

Bardzo rzadko, stosowanie inhibitorów ACE było związane z zespołem rozpoczynającym się od żółtaczk cholestatycznej, prowadzącej do piorunującej martwicy wątroby i (czasami) zgonu. Mechanizm tego zespołu nie jest znany. U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, u których wystąpiła żółtaczka lub zwiększyła się aktywność enzymów wątrobowych, należy przerwać stosowanie leku Symibace oraz rozpocząć odpowiednie leczenie.

Neutropenia/agranulocytoza

Neutropenia/agranulocytoza, trombocytopenia oraz niedokrwistość mogą wystąpić u pacjentów leczonych inhibitorami ACE. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez dodatkowych

czynników ryzyka neutropenia występuje rzadko. Neutropenia i agranulocytoza ustępują po odstawieniu inhibitora ACE.

Należy niezwykle ostrożnie stosować inhibitory ACE u pacjentów z chorobami tkanki łącznej (kolagenozy naczyń), przyjmujących leki immunosupresyjne, allopurynol lub prokainamid, a także, gdy czynniki te współistnieją, w szczególności, jeśli uprzednio występowały zaburzenia czynności nerek.

U niektórych z tych pacjentów rozwijały się ciężkie zakażenia oporne na intensywne leczenie antybiotykami. Jeżeli lek Symibace jest stosowany u tych pacjentów, zaleca się okresowe sprawdzanie ilości leukocytów. Pacjenci powinni być poinformowani o konieczności zgłaszania wszelkich objawów infekcji.

Rasa

Tak jak inne inhibitory ACE, lek Symibace może wykazywać mniejszą skuteczność w obniżaniu ciśnienia tętniczego krwi u osób rasy czarnej, prawdopodobnie z powodu małej aktywności reninowej osocza u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel

W trakcie leczenia inhibitorami ACE opisywano kaszel. Charakterystyczne, że kaszel był suchy, uporczywy i przemijał po zaprzestaniu leczenia.

W przypadku diagnostyki różnicowej kaszlu należy wziąć pod uwagę inhibitory ACE.

Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie

U pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu z zastosowaniem środków powodujących niedociśnienie tętnicze, lek Symibace może hamować powstawanie angiotensyny II, wtórnie do kompensacyjnie uwolnionej reniny.

W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego spowodowanego tym mechanizmem, można je skorygować poprzez zwiększenie objętości płynów.

Hiperkaliemia

Podczas leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny, w tym lekiem Symibace, obserwowano u niektórych pacjentów zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Byli to pacjenci z ryzykiem hiperkalemii, włączając tych z niewydolnością nerek lub z pogorszeniem czynności nerek, z cukrzycą, z ostrą, niewyrównaną niewydolnością serca, z kwasicią metaboliczną, z jednoczesnymi chorobami, zwłaszcza z odwodnieniem, pacjenci w wieku podeszłym (powyżej 70 lat), pacjenci stosujący leki moczopędne oszczędzające potas, pacjenci stosujący suplementy potasu lub substytuty soli potasu (szczególnie ci z niewydolnością nerek, u których jednoczesne stosowanie tych preparatów może prowadzić do znaczącego zwiększenia stężenia potasu w surowicy) lub pacjenci przyjmujący inne leki zwiększające stężenia potasu w surowicy (np. heparyna).

Hiperkaliemia może powodować poważną, czasami śmiertelną arytmie.

Jeżeli jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych leków jest konieczne, zaleca się systematyczne oznaczanie stężenia potasu w surowicy krwi.

Pacjenci z cukrzycą

U pacjentów z cukrzycą, leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, należy ściśle monitorować stężenie glukozy podczas pierwszego miesiąca leczenia inhibitorami ACE (patrz punkt 4.5).

Lit

Nie zaleca się stosowania litu jednocześnie z lekiem Symibace (patrz punkt 4.5).

Ciąża

Leczenia inhibitorami ACE nie należy rozpoczynać w czasie ciąży. U pacjentek planujących ciążę

należy zastosować inne leczenie przeciwnadciśnieniowe o potwierdzonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba, że dalsze leczenie inhibitorami ACE uważa się za niezbędne. W przypadku rozpoznania ciąży, należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE oraz zastosować leczenie alternatywne, jeżeli jest to konieczne (patrz punkt 4.3 oraz 4.6).

Laktoza jednowodna

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Leki moczopędne

Włączenie leku moczopędnego do terapii cylazaprylem może powodować u pacjenta addytywny skutek przeciwnadciśnieniowy.

U pacjentów leczonych lekami moczopędnymi, zwłaszcza u tych, którzy dopiero zaczęli je stosować, może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego po włączeniu cylazaprylu. Ryzyko wystąpienia hipotonii można zmniejszyć odstawiając leki moczopędne przed rozpoczęciem leczenia cylazaprylem.

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas lub inne leki zwiększające stężenie potasu w surowicy (np. heparyna) - patrz punkt 4.4. „*Hiperkaliemia*”.

Wprawdzie w badaniach klinicznych zwykle stężenie potasu w surowicy było prawidłowe, jednak u niektórych pacjentów występowała hiperkaliemia.

Czynnikami ryzyka hiperkaliemii są: niewydolność nerek, cukrzyca, jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, triamteren czy amilorid), a także suplementy potasu i substytuty soli zawierające potas lub inne leki zwiększające stężenie potasu w surowicy (np. heparyna).

Stosowanie tych leków, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek może prowadzić to znaczącego zwiększenia stężenia potasu w surowicy.

Podawanie leku Symibace jednocześnie z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas pozwoli uniknąć hipokaliemii.

Lit

W czasie jednoczesnego przyjmowania inhibitorów ACE i litu obserwowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz objawy jego toksyczności. Jednoczesne stosowanie diuretyków tiazydowych z inhibitorami ACE może zwiększyć ryzyko toksyczności litu lub nasilić toksyczność już istniejącą.

Nie zaleca się stosowania litu z cylazaprylem, a w przypadku, gdy jest to konieczne, należy systematycznie oznaczać stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NSAIDs), w tym kwas acetylosalicylowy > 3 g na dobę

Długotrwałe podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (w tym: kwas acetylosalicylowy w dawkach przeciwzapalnych, inhibitory COX-2 i nie selektywne NSAIDs) może osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE. NSAIDs i inhibitory ACE działając addytywnie, mogą zwiększać stężenia potasu w surowicy, co w konsekwencji może prowadzić do pogorszenia czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z uprzednią niewydolnością nerek.

Leczenie skojarzone należy stosować z ostrożnością, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku.

Pacjenci powinni być dobrze nawodnieni i należy rozważyć kontrolowanie czynności nerek na początku leczenia i, okresowo, później.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Stosowanie leku Symibace z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, takimi jak beta-blokery, metyldopa, antagoniści wapnia i leki moczopędne może zwiększyć skuteczność przeciwnadciśnieniową.

Jednoczesne stosowanie leku Symibace nitrogliceryną i innymi azotanami lub innymi lekami rozszerzającymi naczynia, może obniżać ciśnienie.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/leki przeciwpsychotyczne/środki znieczulające ogólnie

Stosowanie powyższych preparatów równocześnie z cylazaprylem może powodować dalsze obniżenie ciśnienia krwi (patrz punkt 4.4).

Leki sympatykomimetyczne

Preparaty działające sympatykomimetycznie mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów ACE.

Leki przeciwcukrzycowe

Z badań epidemiologicznych wynika, że stosowanie inhibitorów ACE jednocześnie z lekami przeciwcukrzycowymi (insuliną, doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi) może nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi, z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. Dotyczy to zwłaszcza pierwszych tygodni leczenia skojarzonego oraz pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Kwas acetylosalicylowy, leki trombolityczne, beta-adrenolityki, azotany

Cylazapryl może być stosowany jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym (w dawkach kardiologicznych), lekami trombolitycznymi, beta-blokerami i (lub) azotanami.

Leki immunosupresyjne, cytostatyki, kortykosteroidy działające ogólnie, prokainamid, allopurinol

Należy unikać stosowania cylazaprylu jednocześnie z lekami immunosupresyjnymi i (lub) z lekami powodującymi leukopenię.

Alkohol

Alkohol nasila działanie hipotensyjne cylazaprylu.

Leki obniżające kwasność treści żołądkowej

Leki te (np. wodorotlenek aluminium, wodorotlenek magnezu, simetikon) mogą zaburzać wchłanianie cylazaprylu i dlatego pomiędzy przyjęciem cylazaprylu, a któregoś z tych leków musi upłynąć co najmniej 2 godziny.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Stosowanie inhibitorów ACE nie jest zalecane w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4) i jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne nie dostarczyły wystarczających dowodów na ryzyko teratogennego wpływu inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży, jednak nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu tego ryzyka. U pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o potwierdzonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba, że dalsze leczenie inhibitorami ACE jest niezbędne.

W przypadku rozpoznania ciąży należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE, a w razie potrzeby zastosować leczenie alternatywne.

Ekspozycja na inhibitory ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży zwiększa ryzyko fetotoksyczności (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i toksycznego wpływu na noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). W przypadku narażenia na działanie inhibitorów ACE od drugiego trymestru ciąży, zaleca się wykonanie

ultrasonograficznego badania czynności nerek oraz czaszki. Niemowlęta, których matki stosowały inhibitory ACE należy dokładnie obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkt 4.3 oraz 4.4).

Laktacja

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania Symibace w okresie laktacji, jego stosowanie nie jest zalecane u kobiet karmiących piersią. Zaleca się zastosowanie alternatywnego leczenia o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie karmienia piersią, szczególnie w przypadku karmienia noworodków i wcześniaków.

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

Cylazapryl nie ma istotnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Chociaż nie przewiduje się, żeby cylazapryl bezpośrednio wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, mogą sporadycznie występować reakcje niepożądane takie, jak obniżenie ciśnienia i zawroty głowy. Występują one przeważnie na początku leczenia, podczas zwiększania dawki, podczas zmiany leku i w czasie jednoczesnego spożywania alkoholu, w zależności od indywidualnej wrażliwości.

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, <1/10); niezbyt często (>1/1000, <1/100); rzadko (>1/10000, <1/1000); bardzo rzadko (<1/10000, w tym pojedyncze przypadki).

<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
bardzo rzadko	zmniejszenie stężenia hemoglobiny lub zmniejszenie hematokrytu, zahamowanie czynności szpiku*, trombocytopenia*, leukopenia, neutropenia*, agranulocytoza (patrz punkt 4.4), anemia hemolityczna*, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych*.
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
bardzo rzadko	choroby auto-immunologiczne*
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
bardzo rzadko	hipoglikemia
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
często	ból głowy, zawroty głowy
niezbyt często	zmiany nastroju*, omdlenia*, zaburzenia snu
rzadko	depresja, parestezje, splątanie, zaburzenia smaku

bardzo rzadko	neuropatia
<i>Zaburzenia serca i naczyń</i>	
często	niedociśnienie, ortostatyczne lub inne* (patrz punkt 4.4)
niezbyt często	zawał serca, udar naczyniowy mózgu, wtórny do znaczącego obniżenia ciśnienia krwi u pacjentów z wysokim ryzykiem (patrz punkt 4.4)*, kołatanie serca, tachykardia*, objaw Raynauda*
bardzo rzadko	zapalenie naczyń
<i>Zaburzenia oddechowe, 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	ból brzucha, niestrawność, zaburzenia trawienia*
rzadko	suchość błony śluzowej jamy ustnej
bardzo rzadko	zapalenie trzustki, obrzęk jelitowy*
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
bardzo rzadko	cytolityczne lub cholestatyczne zapalenie wątroby z martwicą lub bez (w wyjątkowych przypadkach obserwowano ciężkie postaci), żółtaczka, niewydolność wątroby*
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
często	wysypka
niezbyt często	wykwit, swędzenie*
rzadko	nadwrażliwość/obrzęk: obrzęk twarzy, kończyn, warg, języka, nagłośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.4), pokrzywka*, łysienie*, łuszczyca*
bardzo rzadko	obfite pocenie się*, pęcherzyca*, martwica toksyczno-rozplywna naskórka*, zespół Stevensa-Johnsona*, rumień wielopostaciowy*.
	Podczas stosowania inhibitorów ACE opisywano złożony zespół, włączając jeden lub więcej z następujących objawów: gorączka, zapalenie naczyń, bóle mięśni, bóle stawów/zapalenie stawów, obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), opóźnione opadanie krwinek (SR), eozynofilię i leukocytozę. Może wystąpić: wysypka, nadwrażliwość 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	uszkodzenie nerek, mocznica*
bardzo rzadko	ostra niewydolność nerek, skąpomocz/bezmocz*
<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	osłabienie*
<i>Badania diagnostyczne</i>	
niezbyt często	umiarkowanie zwiększony poziom mocznika i kreatyniny, przemijający po zaprzestaniu leczenia, najczęściej obserwowany u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej, z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym. Zazwyczaj przemijająca hiperkaliemia.
rzadko	białkomocz u pacjentów z kłębuszkowym zapaleniem nerek, zwiększony poziom bilirubiny, zwiększony poziom enzymów wątrobowych (transaminaz, bilirubiny, alkalicznej fosfatazy, glutarylotransferazy gamma GT), hiponatremia*

4.9 Przedawkowanie

Badania na zdrowych ochotnikach, którym podano jednorazowo 160 mg cylazaprylu nie wykazały niepożądanego wpływu na ciśnienie tętnicze. Istnieje niewiele danych dotyczących przedawkowania leku u ludzi.

Objawy

Objawami przedawkowania inhibitorów ACE mogą być: niedociśnienie, wstrząs, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hiperwentylacja, tachykardia, kołatanie serca, bradykardia, zawroty głowy, niepokój, kaszel. Zalecane leczenie przedawkowania to podanie dożylnie roztworu soli fizjologicznej.

Leczenie

Po przedawkowaniu leku pacjent powinien pozostawać pod ścisłym nadzorem lekarza, najlepiej w oddziale intensywnej opieki medycznej. Należy często kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy. Sposoby leczenia zależą od rodzaju i nasilenia objawów. Jeśli przedawkowanie nastąpiło niedawno, należy podjąć działania mające na celu zapobieganie wchłanianiu leku (takie jak płukanie żołądka, podanie adsorbentów i siarczanu sodu w czasie do 30 minut po przedawkowaniu) oraz przyspieszenie jego eliminacji. Jeśli wystąpi hipotonia należy ułożyć pacjenta w pozycji jak przy leczeniu wstrząsu i szybko podać wlew soli fizjologicznej lub roztworów zwiększających objętość osocza.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory konwertazy angiotensyny;
kod ATC: C09 AA08

Cylazapryl jest długo działającym inhibitorem konwertazy angiotensyny hamującym układ renina–angiotensyna-aldosteron i przekształcenie nieaktywnej angiotensyny I w angiotensynę II, która silnie zwęża naczynia krwionośne.

Działanie cylazaprylu po podaniu zalecanych dawek pacjentom z nadciśnieniem tętniczym i przewlekłą niewydolnością serca utrzymuje się przez 24 godziny.

Stężenie potasu w surowicy u pacjentów z prawidłową czynnością nerek leczonych cylazaprylem utrzymuje się w zakresie wartości prawidłowych. Stosowanie cylazaprylu w skojarzeniu z diuretykami oszczędzającymi potas może spowodować zwiększenie stężenia potasu.

Nadciśnienie

Lek Symibace obniża ciśnienie zarówno w pozycji siedzącej, jak i stojącej, zazwyczaj nie powodując niedociśnienia ortostatycznego. Lek Symibace jest skuteczny w leczeniu nadciśnienia samoistnego wszystkich stopni oraz nadciśnienia naczyniowo-nerkowego. Przeciwnadciśnieniowe działanie leku Symibace rozpoczyna się zwykle w ciągu godziny po podaniu, maksymalne działanie występuje pomiędzy trzecią a siódmą godziną. Zazwyczaj częstość akcji serca pozostaje niezmieniona. Lek nie powoduje odruchowej tachykardii, jednak mogą występować niewielkie i klinicznie nieistotne zmiany częstości pracy serca.

U niektórych pacjentów obniżenie ciśnienia tętniczego krwi może być mniejsze pod koniec przerwy między dawkami. Początkowa dawka rzadko daje zamierzony efekt terapeutyczny. Dawka leku Symibace powinna być dostosowana do wartości ciśnienia tętniczego u danego pacjenta. Jeśli maksymalna zalecana dawka jest niewystarczająca, lek Symibace można zastosować w skojarzeniu z lekiem moczopędnym (z innej grupy niż leki moczopędne oszczędzające potas).

Działanie przeciwnadciśnieniowe leku Symibace utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia. Nie obserwowano gwałtownego zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi po nagłym odstawieniu leku.

Podawanie Leku Symibace pacjentom z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie wpływa na wielkość przesączenia kłębuszkowego i przepływu krwi przez nerki, mimo klinicznie istotnego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi.

Działanie hipotensyjne leku Symibace jest mniejsze u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. Różnice te nie ujawniają się, kiedy Lek Symibace jest stosowany w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem.

Przewlekła niewydolność serca

U pacjentów z niewydolnością serca występuje zazwyczaj zwiększona aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron oraz układu współczulnego, która powoduje zwężenie naczyń w krążeniu układowym oraz sprzyja retencji sodu i wody. U pacjentów leczonych środkami moczopędnymi i (lub) glikozydami naparstnicy, lek Symibace, hamując układ renina-angiotensyna-aldosteron, poprawia warunki hemodynamiczne przeciążonego serca poprzez zmniejszenie układowego oporu naczyniowego (*afterload*) i ciśnienia zaklinowania w kapilarach płucnych (*preload*). Ponadto u tych

pacjentów stwierdzono większą tolerancję wysiłku, a tym samym poprawę jakości życia. Działanie hemodynamiczne i kliniczne leku występuje szybko i utrzymuje się w czasie leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Cylazapryl dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego i jest szybko metabolizowany do aktywnego metabolitu, cylazaprylatu. Spożycie pokarmu bezpośrednio przed zażyciem leku Symibace zmniejsza w sposób nieznaczny stopień i szybkość wchłaniania cylazaprylu, co jest bez znaczenia dla prowadzonej terapii. Po podaniu doustnym biodostępność cylazaprylatu wynosi 60%, co stwierdzono w oparciu o dane uzyskane na podstawie wydalania leku z moczem. Maksymalne stężenie cylazaprylu w osoczu występuje w ciągu 2 godzin po podaniu i jest wprost proporcjonalne do dawki.

Cylazaprylat jest wydalany w niezmienionej postaci głównie przez nerki, a efektywny okres jego półtrwania wynosi 9 godzin po podaniu jednej dawki na dobę. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek występują większe stężenia cylazaprylatu w surowicy, ponieważ klirens leku zmniejsza się wraz z klirensem kreatyniny. Pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek nie eliminują leku, zaś hemodializa zmniejsza stężenie cylazaprylu i cylazaprylatu w osoczu w ograniczonym stopniu.

U pacjentów w podeszłym wieku z czynnością nerek odpowiednią do wieku stężenie cylazaprylu może być większe nawet o 40%, zaś klirens o 20% mniejszy niż u osób młodszych. Podobne zmiany występują u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką marskością wątroby.

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 pkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przedkliniczne dane, w oparciu o konwencjonalne badania bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i karcynogenności nie wykazały potencjalnego niebezpieczeństwa dla ludzi. W badaniach przewlekłej toksyczności po podaniu doustnym (u szczurów i myszy) organem docelowym były nerki - obserwowano odwracalne ich uszkodzenie.

W teście płodności i rozmnażania u szczurów, po podaniu 50 mg/kg/dobę cylazaprylu, obserwowano częstsze poronienia, mniejszą żywotność płodów, mniejsze młode i rozszerzenie miedniczek nerkowych u młodych.

Nie zaobserwowano wpływu teratogennego lub działań niepożądanych pourodzeniowych u młodych szczurów i małpy *Cynomolgus* podczas testu embriotoksyczności. Jednakże po podaniu szczurom dawki 400 mg/kg/dobę obserwowano u młodych kawitację nerek. W teście przed i pourodzeniowej toksyczności u szczurów, po podaniu dawki 50 mg/kg/dobę, obserwowano większą śmiertelność młodych, mniejsze młode, opóźnione formowanie się małżowiny usznej. Po podaniu ciężarnym myszom, szczurom i małpom cylazaprylu znakowanego ^{14}C , u płodów obserwowano radioaktywność.

Wykazano, że grupa inhibitorów ACE indukuje działania niepożądane, takie jak: opóźniony rozwój płodu, doprowadzający do jego śmierci, wady wrodzone u gryzoni i królików: uszkodzenie nerek i wzrost przed i pourodzeniowej śmiertelności.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana

Hypromeloza 3cp
Talk
Sodu stearylofumarany

Otoczka

Opadry brown 03B26857: hypromeloza 6cp, talk, tytanu dwutlenek (E171), makrogol 400, żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminum/Aluminium w tekturowym pudełku.

28 tabletek

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania.

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SymPhar Sp. z o.o.
ul. Włoska 1
00-777 Warszawa
Polska

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

16004

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

23/09/2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

27/09/2012