

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Inhibace, 0,5 mg, tabletki powlekane
Inhibace, 1 mg, tabletki powlekane
Inhibace, 2,5 mg, tabletki powlekane
Inhibace, 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana 0,5 mg zawiera 0,5 mg cylazaprylu (*Cilazaprilum*) w postaci cylazaprylu jednowodnego (0,522 mg).

Każda tabletki powlekana 1 mg zawiera 1 mg cylazaprylu (*Cilazaprilum*) w postaci cylazaprylu jednowodnego (1,044 mg).

Każda tabletki powlekana 2,5 mg zawiera 2,5 mg cylazaprylu (*Cilazaprilum*) w postaci cylazaprylu jednowodnego (2,61 mg).

Każda tabletki powlekana 5 mg zawiera 5 mg cylazaprylu (*Cilazaprilum*) w postaci cylazaprylu jednowodnego (5,22 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.
Owalna, dwuwypukła, tabletki powlekana z linią podziału.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Inhibace jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Produkt Inhibace jest również wskazany w leczeniu przewlekłej niewydolności serca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Inhibace należy podawać raz na dobę. Inhibace można przyjmować przed jedzeniem lub po jedzeniu, ponieważ spożycie posiłku nie wywiera istotnego klinicznie wpływu na wchłanianie. Inhibace 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 Inhibace 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, dekompenacją układu sercowo-naczyniowego lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym) może wystąpić nadmierne zmniejszenie 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

Inhibace należy odstawić lek moczopędny. W razie potrzeby można potem wznowić jego stosowanie. Zalecana dawka początkowa produktu Inhibace w tej grupie pacjentów to 0,5 mg raz na dobę.

Przewlekła niewydolność serca: Leczenie produktem Inhibace 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 dobową u tych 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 zaburzeniem czynności nerek: U pacjentów z niewydolnością 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 niewydolnością nerek.

Klirens kreatyniny	Dawka początkowa Inhibace	Dawka maksymalna Inhibace
> 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	Niezalecana.	

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 leku i ostrożnie je zwiększać. Leki moczopędne mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nadciśnienia naczyniowo-nerkowego, dlatego podczas pierwszych tygodni leczenia produktem Inhibace należy przerwać ich stosowanie i monitorować 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 zaburzeniem czynności nerek istnieją specjalne zalecenia dotyczące dawkowania.

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

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

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

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na cylazapryl lub którykolwiek składnik produktu lub inne inhibitory ACE.

Przebyty obrzęk naczynioruchowy po leczeniu inhibitorami ACE.

Wrodzony lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.

Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 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 uznaje się, 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 leku jest największe u pacjentów z aktywacją systemu 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 leku. Jeśli to możliwe, należy tymczasowo przerwać stosowanie leków moczopędnych.

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

Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z niewydolnością 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 posiadają ustalone działanie nefroprotektoryjne, 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 „Niedociśnienie tętnicze”). 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 wystąpienia 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 rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie błon dializacyjnych innego rodzaju lub produktów przeciwnadciśnieniowych z innych grup.

Aferesa lipoprotein o małej gęstości (LDL): U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE, podczas aferazy 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 aferazy.

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

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 żółtaczką lub znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać stosowanie cylazaprylu i rozpocząć odpowiednie leczenie. U pacjentów z marskością wątroby (bez puchliny brzusznej), którzy wymagają hipotensyjnego leczenia, 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 puchliną brzuszną.

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 monitorowanie 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. Jednakże u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek i/lub u pacjentów przyjmujących suplementy zawierające potas (w tym substytuty soli) lub leki moczopędne oszczędzające potas, szczególnie z grupy antagonistów aldosteronu, może wystąpić hiperkaliemia. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leków moczopędnych oszczędzających potas u pacjentów leczonych inhibitorami ACE oraz monitorować 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 hipoglikemizujących 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

Środki 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 ze zwężeniem 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

Ze względu na zawartość laktozy jednowodnej, produktu nie powinni przyjmować pacjenci z dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp czy zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy.

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 lekami i inne rodzaje interakcji

Lit

Podczas jednoczesnego stosowania litu z inhibitorami ACE zgłaszano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i objawy toksyczności. Jednoczesne stosowanie diuretyków tiazydowych może zwiększyć ryzyko wystąpienia 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 obserwować 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 zawierające potas lub substytuty soli 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 amilorid), suplementy zawierające potas lub substytuty soli zawierające potas mogą powodować znaczne zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Zatem nie zaleca się stosowania cylazaprylu w skojarzeniu z wyżej wymienionymi produktami (patrz punkt 4.4). Jeśli jednoczesne stosowanie jest wskazane ze względu na wystąpienie hipokaliemii, należy zachować ostrożność oraz często obserwować stężenia potasu w surowicy.

Leki moczopędne (tiazydowe lub pętłowe)

Rozpoczęcie leczenia cylazaprylem u pacjentów przyjmujących wcześniej duże dawki leków moczopędnych może spowodować hipowolemię i niedociśnienie tętnicze (patrz punkt 4.4). Ryzyko

wystąpienia działania hipotensyjnego 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 antydepresyjnych i antypsychotycznych może spowodować dalsze zmniejszenie ciśnienia krwi (patrz punkt 4.4).

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

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 obserwację czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego oraz okresowo potem.

Sympatykomimetyki

Sympatykomimetyki mogą osłabiać hipotensyjne działanie inhibitorów ACE.

Leki przeciwcukrzycowe

Badania epidemiologiczne wskazują, że jednoczesne podawanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insulin, doustnych leków hipoglikemizujących) 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 H₂.

4.6 Ciąża i laktacja

Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE, takich jak cylazapryl, w pierwszym trymestrze 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 dotyczące ryzyka teratogenności po narażeniu na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są jednoznaczne; jednakże, niewykluczone jest niewielkie zwiększenie ryzyka. U pacjentek planujących zajście w ciążę należy zastosować inny lek przeciwnadciśnieniowy o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba że uznaje się, 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.

Stwierdzono, że narażenie na inhibitor ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje u ludzi toksyczność płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz toksyczność u noworodków (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia). W razie wystąpienia narażenia na inhibitor ACE od drugiego trymestru ciąży, zaleca się ultradźwiękowe badanie czynności

nerek i budowy czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE, należy dokładnie obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

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 mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych, 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

(a) Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej występujących, przypisywanych lekowi 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

(b) Tabelaryczna lista działań niepożądanych

W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu na rynek 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 produktu do obrotu, zostały sklasyfikowane jako „rzadkie”.

Działania niepożądane zostały uporządkowane według następujących kategorii:

Bardzo często	$\geq 1/10$
Często	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Niezbyt często	$\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$
Rzadko	$< 1/1\ 000$

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 toczeniopodobny (objawy mogą obejmować zapalenie naczyń, ból mięśni, ból stawów/
zapalenie stawów, dodatnie miano przeciwciał przeciwjądrowych, podwyższone OB, eozynofilię i
leukocytozę)

Zaburzenia układu nerwowego

Często

Ból głowy

Niezbyt często

Zaburzenia smaku

Rzadko

Niedokrwienie mózgu, przemijający napad niedokrwienny, udar niedokrwienny

Neuropatia obwodowa

Zaburzenia serca

Niezbyt często

Niedokrwienie mięśnia sercowego, dusznica bolesna, częstoskurcz, kołatanie serca

Rzadko

Zawał mięśnia sercowego, arytmia

Zaburzenia naczyniowe

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

Duszności, skurcz oskrzeli, nieżyt 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

Łuszczykowe zapalenie skóry, łuszczyca (zaostrenie), liszaj płaski, złuszczone zapalenie skóry, pokrzywka, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, zespół Lyella, pemfigoid pęcherzowy, pęcherzyca, mięsak Kaposiego, zapalenie naczyń/plamica, reakcje uczulenia na światło, łysienie, oddzielanie się paznokcia od łożyska

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często

Skurcze 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, nagle zaczerwienienie twarzy, osłabienie, zaburzenia snu

(c) 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 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 zawierające potas.

Zdarzenia niedokrwienia mózgu, przemijającego napadu niedokrwinnego i udaru niedokrwinnego, 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 niedokrwinną 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, kołatanie serca, 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) dożylną podanie katecholamin.

W razie bradykardii odpornej na leczenie zaleca się wszczęcie 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 konwertazy angiotensyny; kod ATC: C09AA08

Mechanizm działania

Inhibace 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 Inhibace podawanego w zalecanych dawkach utrzymuje się do 24 godzin.

Badania kliniczne/skuteczności

Nadciśnienie tętnicze

Inhibace 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 Inhibace występuje zwykle w czasie pierwszej godziny po podaniu z maksymalnym działaniem obserwowanym pomiędzy trzecią i siódmą godziną po podaniu. Czynność serca pozostaje zwykle niezmieniona. Inhibace 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 Inhibace utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia. Nie obserwowano gwałtownego zwiększania się ciśnienia tętniczego po nagłym odstawieniu produktu.

W trakcie stosowania Inhibace u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz umiarkowanym do ciężkiego zaburzeniem 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 Inhibace 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 Inhibace 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, Inhibace 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. 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 aktywnej – cylazaprylatu. Posiłek bezpośrednio przed zażyciem Inhibace 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 osiągnięte 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 Inhibace raz na dobę.

Farmakokinetyka w specjalnych populacjach

Zaburzenia czynności nerek: U pacjentów z zaburzeniem 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 aktywnego metabolitu, cylazaprylatu.

Przewlekła niewydolność serca: U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca klirens cylazaprylatu jest proporcjonalny do klirensu 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 przewodów 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:

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Hypromeloza
Talk
Sodu stearylofumarany

Otoczka tabletki:

Tytanu dwutlenek (E 171)
Hypromeloza
Talk

Ponadto:

tabletki powlekane 1 mg: żelaza tlenek żółty (E 172)
tabletki powlekane 2,5 mg: żelaza tlenek żółty; żelaza tlenek czerwony (E 172)
tabletki powlekane 5 mg: żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Tabletki powlekane 0,5 mg; 1 mg; 2,5 mg: Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Tabletki powlekane 5 mg: Brak specjalnych wymagań dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii AL/PCW w tekturowym pudełku.

Tabletki powlekane 0,5 mg – 30 szt. (3 blistry po 10 szt.)

Tabletki powlekane 1 mg – 30 szt. (3 blistry po 10 szt.)

Tabletki powlekane 2,5 mg – 28 szt. (4 blistry po 7 szt.)

Tabletki powlekane 5 mg – 28 szt. (4 blistry po 7 szt.)

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania <i>przygotowania leku do stosowania</i>

Brak szczególnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Polska Sp. z o.o.
Ul. Domaniewska 39 B
02-672 Warszawa, Polska
Tel: 022 345 1888
Fax: 022 345 1874

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

Tabletki powlekane 0,5 mg
Certyfikat rejestracyjny nr 2547/Z
Świadectwo Rejestracji nr R/0969
Pozwolenie nr R/0969

Tabletki powlekane 1 mg
Certyfikat rejestracyjny nr 2548/Z
Świadectwo Rejestracji nr R/0970
Pozwolenie nr R/0970

Tabletki powlekane 2,5 mg
Certyfikat rejestracyjny nr 2549/Z
Świadectwo Rejestracji nr R/0971
Pozwolenie nr R/0971

Tabletki powlekane 5 mg
Certyfikat rejestracyjny nr 2550/Z
Świadectwo Rejestracji nr R/1311
Pozwolenie nr R/1311

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

Tabletki powlekane 0,5 mg – 20.08.1992 r./ 19.04.1999 r./ 29.04.2004 r./ 06.07.2004 r./26.03.2008 r.
Tabletki powlekane 1 mg – 20.08.1992 r./ 19.04.1999 r./ 29.04.2004 r./ 06.07.2004 r. /26.03.2008 r.
Tabletki powlekane 2,5 mg – 20.08.1992 r./ 19.04.1999 r./ 29.04.2004 r./ 06.07.2004 r. /26.03.2008 r.
Tabletki powlekane 5 mg – 20.08.1992 r./ 19.04.1999 r./ 29.04.2004 r./ 06.07.2004 r. /26.03.2008 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

07.07.2010 r.