

2007-08-27

## Charakterystyka Produktu Leczniczego

### 1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

CILAN, 1 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletki powlekana zawiera 1 mg cylazaprylu (*Cilazaprilum*) w postaci cylazaprylu jednowodnego 1,44 mg.

Jedna tabletki powlekana zawiera 61,956 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych - patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane, koloru żółtego, podłużne, z rowkiem dzielącym po jednej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### Nadciśnienie tętnicze:

Leczenie nadciśnienia tętniczego.

##### Przewlekła niewydolność serca:

Leczenie przewlekłej niewydolności serca.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Cylazapryl należy stosować raz na dobę. Preparat można zażywać niezależnie od posiłku, ponieważ pokarm nie wpływa znacząco na wchłanianie leku. Preparat należy przyjmować zawsze o tej samej porze dnia.

##### Nadciśnienie tętnicze

Zalecana dawka początkowa wynosi 1 mg raz na dobę. Dawkę należy ustalić indywidualnie, w zależności od wartości ciśnienia tętniczego. Dla większości pacjentów dawka podtrzymująca wynosi od 2,5 mg do 5 mg na dobę. Jeśli po zastosowaniu dawki 5 mg nie uzyskuje się normalizacji ciśnienia, można jednocześnie zastosować środek moczopędny w małej dawce (z innej grupy niż leki moczopędne oszczędzające potas), aby zwiększyć działanie przeciwnadciśnieniowe.

### Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym leczeni środkami moczopędnymi

Na dwa do trzech dni przed rozpoczęciem leczenia cylazaprylem należy odstawić preparat moczopędny, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia niedociśnienia. Zalecana dawka początkowa cylazaprylu u tych pacjentów wynosi 0,5 mg raz na dobę. W przypadku konieczności stosowanie leku moczopędnego można wznowić później.

### Przewlekła niewydolność serca

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca cylazapryl może być stosowany w skojarzeniu z glikozydami naporstnicy i (lub) środkami moczopędnymi. Leczenie należy rozpoczynać od zalecanej dawki początkowej 0,5 mg raz na dobę pod ścisłym nadzorem lekarskim. Dawkę należy zwiększyć do najmniejszej dawki podtrzymującej wynoszącej 1 mg na dobę w zależności od stanu klinicznego i tolerancji leku przez pacjenta. Dalsze zwiększanie dawki do zazwyczaj stosowanej dawki podtrzymującej, wynoszącej 1 mg do 2,5 mg na dobę należy przeprowadzić w zależności od reakcji pacjenta i tolerancji leku. Dawka maksymalna wynosi 5 mg raz na dobę.

Wyniki badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem pacjentów z niewydolnością serca wskazują na zależność klirensu cylazaprylatu od klirensu kreatyniny. W przypadku pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i zaburzeniami czynności nerek należy stosować dawkowanie podane w podpunkcie „Zaburzenia czynności nerek” – poniżej.

### Zaburzenia czynności nerek

U osób z zaburzeniami czynności nerek może być konieczne stosowanie mniejszych dawek, zależnie od klirensu kreatyniny.

Zaleca się następujące dawkowanie:

| <b>Klirens kreatyniny</b> | <b>Dawka początkowa</b>   | <b>Dawka maksymalna</b>   |
|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| >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 | nie zaleca się stosowania |

U osób poddawanych hemodializie preparat należy stosować w dniach, gdy pacjent nie jest dializowany. Dawkę należy dostosować do wartości ciśnienia tętniczego.

### Osoby w podeszłym wieku

*Nadciśnienie:* Leczenie należy rozpoczynać od dawki 0,5 mg – 1 mg raz na dobę. Dawkę podtrzymującą należy ustalić w zależności od tolerancji leku i stanu klinicznego pacjenta.

*Przewlekła niewydolność serca:* Leczenie należy rozpoczynać od dawki 0,5 mg. Dawka podtrzymująca, wynosząca 1 mg do 2,5 mg, powinna być dostosowana do stanu klinicznego pacjenta.

U pacjentów w podeszłym wieku z przewlekłą niewydolnością serca przyjmujących duże dawki środków moczopędnych należy bezwzględnie przestrzegać rozpoczęcie leczenia od dawki 0,5 mg na dobę.

#### Dzieci

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania cylazaprylu u dzieci nie zostały ustalone, dlatego cylazapryl nie jest zalecany do stosowania w tej grupie wiekowej.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- nadwrażliwość na cylazapryl lub którąkolwiek substancję pomocniczą lub inne inhibitory konwertazy angiotensyny,
- obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie, związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE),
- wrodzony lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy,
- drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6 „Ciąża lub laktacja”).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Niedociśnienie tętnicze

Inhibitory konwertazy angiotensyny mogą powodować nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Objawowe niedociśnienie występuje rzadko u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym. Prawdopodobieństwo wystąpienia niedociśnienia tętniczego jest większe u pacjentów z zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej, związanymi ze stosowaniem leków moczopędnych, dietą z ograniczeniem soli, dializami, biegunką lub wymiotami oraz u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym renino-zależnym (patrz punkt 4.5 „Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji” i punkt 4.8 „Działania niepożądane”). Obserwowano objawowe niedociśnienie u pacjentów z objawową niewydolnością serca, z niewydolnością nerek lub bez. Ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego jest większe u pacjentów z bardziej nasiloną niewydolnością serca, leczonych dużymi dawkami diuretyków pętlowych, pacjentów z hiponatremią lub zaburzeniami czynności nerek. Należy uważnie obserwować tych pacjentów na początku leczenia i podczas zwiększania dawki (patrz punkt 4.2 „Dawkowanie i sposób podawania” i punkt 4.8 „Działania niepożądane”). Jeżeli to możliwe, wskazane jest zrezygnowanie na pewien czas ze

stosowania leku moczopędnego. Powyższe uwagi dotyczą również pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub zaburzeniami krążenia mózgowego, u których nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi może spowodować wystąpienie zawału mięśnia sercowego lub incydent naczyniowo-mózgowy.

Jeśli wystąpi niedociśnienie tętnicze, należy pacjenta położyć z uniesionymi do góry kończynami oraz, jeżeli konieczne, podać dożylnie 0,9% roztwór chlorku sodu.

Przejściowa hipotonia nie jest przeciwwskazaniem do podawania dalszych dawek preparatu. 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 tętniczym krwi, istnieje ryzyko dodatkowego obniżenia ciśnienia tętniczego po przyjęciu preparatu Cilan. Działanie to jest spodziewane i zwykle nie wyklucza kontynuowania leczenia. Jeżeli niedociśnienie tętnicze staje się objawowe, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie preparatu.

#### Zwężenie zastawki aortalnej lub zastawki mitralnej/kardiomiopatia przerostowa

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów konwertazy angiotensyny, preparat Cilan należy podawać ze szczególną ostrożnością pacjentom ze zwężeniem zastawki mitralnej i zwężeniem drogi odpływu z lewej komory, jak ma to miejsce w przypadku zwężenia zastawki aortalnej lub kardiomiopatii przerostowej.

#### Zaburzenie czynności nerek

W przypadku zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny  $< 60$  ml/min) dawka początkowa cylazaprylu powinna uwzględniać wartość klirensu kreatyniny u danego pacjenta (patrz punkt 4.2 „Dawkowanie i sposób podawania”) oraz jego reakcję na leczenie. W trakcie leczenia należy u tych pacjentów rutynowo wykonywać oznaczenia stężeń potasu oraz kreatyniny w surowicy krwi.

U pacjentów z objawową niewydolnością serca, niedociśnienie tętnicze występujące po podaniu dawki początkowej inhibitora konwertazy angiotensyny 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 konwertazy angiotensyny, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy krwi, zazwyczaj odwracalne po zakończeniu leczenia. Dotyczy to szczególnie 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 monitorować czynność nerek przez pierwsze tygodnie leczenia preparatem Cilan.

U niektórych pacjentów, u których przed leczeniem nie stwierdzono żadnej choroby naczyniowej nerek, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu, szczególnie, gdy preparat Cilan 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) preparatu Cilan.

#### Pacjenci hemodializowani

U pacjentów dializowanych z użyciem błon filtracyjnych o dużej przepuszczalności, leczonych inhibitorami ACE, obserwowano reakcje rzekomoanafilaktyczne. W tej grupie pacjentów należy rozważyć zastosowanie innego rodzaju błon dializacyjnych lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy.

#### Transplantacja nerki

Brak informacji dotyczących stosowania cylazaprylu u osób po przebytej ostatnio transplantacji nerki.

#### Reakcje nadwrażliwości/obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym cylazaprylem, w dowolnym momencie leczenia może wystąpić obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.8 „Działania niepożądane”). Jeżeli pojawią się powyższe objawy należy bezzwłocznie odstawić preparat Cilan, a pacjent powinien pozostać pod obserwacją do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

Obrzęki obejmujące jedynie twarz i wargi ustępowały na ogół bez leczenia, chociaż stosowanie leków przeciwhistaminowych łagodziło objawy.

Obrzęk naczynioruchowy przebiegający z obrzękiem krtani może być przyczyną śmierci. Obrzęk języka, głośni lub krtani może spowodować niedrożność dróg oddechowych i należy natychmiast zastosować leczenie doraźne – podanie adrenaliny oraz utrzymanie drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien przebywać w szpitalu 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.

W przypadku osób, u których w przeszłości występował obrzęk naczynioruchowy nie związany ze stosowaniem inhibitorów ACE, może istnieć większe ryzyko jego wystąpienia w czasie leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny (patrz punkt 4.3 „Przeciwwskazania”).

#### Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas leczenia odczulającego

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

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

#### Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL)

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE, podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu obserwowano reakcje rzekomoanafilaktyczne, zagrażające życiu.

Reakcji tych można uniknąć, przerywając okresowo podawanie inhibitora konwertazy angiotensyny przed każdą aferezą.

#### Niewydolność wątroby

Rzadko, stosowanie inhibitorów ACE było związane z zespołem rozpoczynającym się od żółtaczki cholestatycznej, prowadzącej do piorunującej martwicy wątroby i (czasami) zgonu. Etiopatogeneza tego zespołu nie jest znana. U pacjentów leczonych inhibitorami ACE u których wystąpiła żółtaczka lub zwiększyła się aktywność enzymów wątrobowych, należy przerwać stosowanie inhibitorów ACE oraz rozpocząć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8 „Działania niepożądane”).

### Kaszel

W trakcie leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny, w tym cylazaprylem, może wystąpić suchy, uporczywy kaszel, ustępujący bez leczenia po odstawieniu preparatu.

W przypadku diagnostyki różnicowej należy wziąć pod uwagę etiologię jatrogenną.

### Hiperkaliemia

Podczas leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny, w tym cylazaprylem, obserwowano u niektórych pacjentów zwiększenie stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza w przypadku współistniejącej niewydolności nerek, niewyrównanej cukrzycy, jednoczesnego stosowania suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas, lub substytutów soli zawierających potas lub jednoczesnego stosowania preparatów powodujących zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyna). Jeżeli jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych preparatów jest konieczne, zaleca się systematyczne oznaczanie stężenia potasu w surowicy krwi.

### Neutropenia/agranulocytoza/małopłytkowość/niedokrwistość:

Neutropenia/agranulocytoza, trombocytopenia oraz niedokrwistość mogą wystąpić u pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez dodatkowych czynników ryzyka neutropenię obserwuje się rzadko. Wskazana jest szczególna ostrożność podczas stosowania cylazaprylu u pacjentów z chorobami tkanki łącznej (kolagenozy naczyń), przyjmujących leki immunopresyjne, allopuryinol lub prokainamid, a także, gdy czynniki te współistnieją, w szczególności, jeśli uprzednio występowały zaburzenia czynności nerek.

W niektórych przypadkach u tych pacjentów rozwijały się ciężkie infekcje oporne na intensywne leczenie antybiotykami. Jeżeli cylazapryl jest stosowany u tych pacjentów, zaleca się okresowe sprawdzanie ilości leukocytów. Pacjenci powinni być poinformowani o konieczności zgłaszania wszelkich objawów infekcji.

### Rasa:

Inhibitory konwertazy angiotensyny częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras.

Podobnie do innych inhibitorów konwertazy angiotensyny, cylazapryl 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.

#### Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie

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

Podawanie preparatu należy przerwać na jeden dzień przed planowanym zabiegiem chirurgicznym. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego spowodowanego tym mechanizmem, można je skorygować poprzez zwiększenie objętości płynów.

#### Pacjenci z cukrzycą:

U osób z cukrzycą, leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, należy ściśle monitorować stężenie glukozy podczas pierwszego miesiąca leczenia inhibitorami ACE (patrz punkt 4.5 „Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji”).

#### Substancje pomocnicze

Preparat zawiera laktozę. 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

U pacjentów leczonych lekami moczopędnymi, zwłaszcza z zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej, może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego na początku terapii inhibitorem ACE. Ryzyko wystąpienia hipotonii można zmniejszyć odstawiając leki moczopędne, wyrównując zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem małych, stopniowo zwiększanych dawek cylazaprylu.

#### Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas

Wprawdzie u pacjentów leczonych cylazaprylem zwykle stężenie potasu w surowicy pozostaje prawidłowe jednak u niektórych osób może wystąpić hiperkaliemia.

Leki moczopędne oszczędzające potas, takie jak: spironolakton, triamteren czy amilorid, a także suplementy potasu i substytuty soli zawierające potas mogą prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi. Dlatego też nie zaleca się stosowania cylazaprylu w skojarzeniu z ww. preparatami. Jeśli jednak jest to wskazane z powodu stwierdzonej hipokaliemii, należy zachować szczególną ostrożność i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

#### Lit

W czasie jednoczesnego przyjmowania inhibitorów ACE i litu obserwowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz objawy jego toksyczności. 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 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

#### Leki przeciwcukrzycowe

Stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny 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.

#### Niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym kwas acetylosalicylowy $\geq 3$ g na dobę

Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz, działając addytywnie powodują zwiększenie stężenia potasu w surowicy, co w konsekwencji może prowadzić do pogorszenia czynności nerek.

Działanie to jest zazwyczaj odwracalne. Rzadko może wystąpić ostra niewydolności nerek, zwłaszcza u pacjentów z ryzykiem rozwoju niewydolności nerek (np. w podeszłym wieku lub odwodnionych).

#### Leki przeciwnadciśnieniowe oraz leki rozszerzające naczynia krwionośne

Stosowanie z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi może spowodować nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego cylazaprylu. Jednoczesne stosowanie

azotanów lub leków rozszerzających naczynia może powodować dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

#### Leki sympatykomimetyczne

Preparaty działające sympatykomimetycznie mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów konwertazy angiotensyny.

#### Leki przeciwpsychotyczne/trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/środki znieczulające ogólnie

Stosowanie powyższych preparatów równocześnie z cylazaprylem zwiększa ryzyko dalszego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Kwas acetylosalicylowy, leki trombolityczne, beta-adrenolityki, azotany

Cylazapryl może być stosowany jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym (stosowanym jako lek przeciwplatekowy), lekami trombolitycznymi, beta-adrenolitykami i (lub) azotanami.

#### **4.6 Cięża lub laktacja**

Preparat Cilan jest przeciwwskazany w ciąży, ponieważ w doświadczeniach na zwierzętach wykazano, że inhibitory konwertazy angiotensyny są toksyczne dla płodów. Nie ma doświadczeń z cylazaprylem, ale wykazano, że inne inhibitory konwertazy angiotensyny powodowały u kobiet w ciąży małowodzie oraz niedociśnienie i (lub) bezmocz u noworodków.

Nie wiadomo, czy u ludzi cylazapryl przenika do mleka matki, jednakże doświadczenia wykazują obecność cylazaprylu w mleku szczurzych samic. Nie należy stosować cylazaprylu w okresie karmienia piersią.

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

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE nie ma powodów, aby przypuszczać, że wstąpią zaburzenia wykonywania czynności wymagających pełnej uwagi (np. prowadzenie pojazdów). Jednak w niektórych przypadkach mogą wystąpić zawroty głowy lub znużenie.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Podczas leczenia cylazaprylem 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).

##### Zaburzenia psychiczne:

Niezbyt często: zaburzenia nastroju lub zaburzenia snu.

##### Zaburzenia układu nerwowego:

Często: bóle głowy, zawroty głowy, parestezje.

Bardzo rzadko: uczucie splątania.

##### Zaburzenia oka:

Często: zaburzenia widzenia.

##### Zaburzenia ucha i błędnika:

Często: szumy uszne.

##### Zaburzenia serca i naczyń:

Często: niedociśnienie tętnicze, w tym objawowe niedociśnienie tętnicze.

Bardzo rzadko: zaburzenia rytmu serca, dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego i udar, prawdopodobnie wtórnie do nasilenia niedociśnienia tętniczego u pacjentów z grup dużego ryzyka (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

##### Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia:

Często: kaszel, duszność.

Niezbyt często: skurcz oskrzeli.

Bardzo rzadko: eozynofilowe zapalenie płuc, nieżyt błony śluzowej nosa.

##### Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: nudności, wymioty, ból brzucha, zaburzenia smaku, niestrawność, biegunka, zaparcia.

Niezbyt często: suchość błony śluzowej jamy ustnej.

Bardzo rzadko: zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Bardzo rzadko: cytolityczne lub cholestatyczne zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Często: skurcze mięśni.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: wysypka, świąd.

Niezbyt często: obrzęk twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani, pokrzywka (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Niezbyt często: niewydolność nerek.

Bardzo rzadko: ostra niewydolność nerek.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Niezbyt często: impotencja.

Zaburzenia ogólne:

Często: astenia.

Niezbyt często: nadmierne pocenie.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie hematokrytu, trombocytopenia, leukopenia/neutropenia oraz przypadki agranulocytozy lub pancytopenii były obserwowane bardzo rzadko. U pacjentów z wrodzonym niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej obserwowano bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości hemolitycznej (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

### Badania diagnostyczne:

Może wystąpić zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu i (lub) hiperkaliemia, która ustępuje po odstawieniu preparatu, szczególnie w przypadku niewydolności nerek, ciężkiej niewydolności serca oraz nadciśnienia naczyniowo-nerkowego.

Odnotowano rzadkie przypadki zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych oraz zwiększenia stężenia bilirubiny w surowicy.

### **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.

Najbardziej prawdopodobne objawy przedawkowania to: ciężkie niedociśnienie, wstrząs, osłupienie, bradykardia, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek.

Po przedawkowaniu leku pacjent powinien pozostawać pod ścisłym nadzorem, najlepiej w oddziale intensywnej opieki medycznej. Należy często kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy. Sposoby leczenia zależą od charakteru i nasilenia objawów. Jeśli przedawkowanie nastąpiło niedawno, należy podjąć działania mające na celu zapobieganie wchłanianiu leku (takie jak płukanie żołądka, podanie adsorbentów i siarczanu sodowego w czasie do 30 minut po przedawkowaniu) oraz przyspieszenie jego eliminacji. W przypadku hipotensji należy ułożyć chorego w pozycji jak przy leczeniu wstrząsu i szybko podać wlew soli fizjologicznej lub środki zwiększające objętość osocza. Należy również rozważyć podanie preparatu angiotensyny II. Bradykardię lub objawy nadmiernego pobudzenia nerwu błędnego powinno się leczyć podając atropinę; należy też rozważyć zastosowanie stymulacji serca. Inhibitor ACE można usunąć z organizmu chorego wykonując zabieg hemodializy, unikając przy tym stosowania wysokoprzepuszczalnych, poliakrylonitrylowych błon dializacyjnych.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki działające na układ renina-angiotensyna. Inhibitory konwertazy angiotensyny.

Kod ATC: C09AA08

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 krwi 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

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

U niektórych pacjentów obniżenie ciśnienia tętniczego krwi może być mniejsze pod koniec przerwy między dawkami. Początkowa dawka rzadko daje zamierzony efekt terapeutyczny. Dawka preparatu Cilan powinna być dostosowana do wartości ciśnienia tętniczego u danego pacjenta. Jeśli działanie preparatu Cilan w największej zalecanej dawce nie przynosi pożądanych efektów, można zastosować go w skojarzeniu z lekiem moczopędnym (z innej grupy niż leki moczopędne oszczędzające potas).

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

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

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów konwertazy angiotensyny, działanie hipotensyjne jest mniejsze u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. Różnice te nie ujawniają się, kiedy cylazapryl jest stosowany w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem.

### 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 cylazapryl, hamując układ renina-angiotensyna-aldosteron, poprawia warunki hemodynamiczne przeciążonego serca poprzez zmniejszenie układowego oporu naczyniowego (afterload) i ciśnienie 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 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 niewydolnością serca klirens cylazaprylatu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Patrz punkt 4.6 „Cięża lub laktacja”.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna, skrobia kukurydziana, hypromeloza, talk, sodu stearylofumaran.

Otoczka: hypromeloza, laktoza jednowodna, makrogol 6000, tytanu dwutlenek (E 171), tlenek żelaza żółty (E 172).

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie stwierdzono.

### **6.3 Okres ważności**

18 miesięcy.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z laminatu trójwarstwowego OPA/A/PCV i folii aluminiowej w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 30 tabletek (3 blistry po 10 tabletek) lub 28 tabletek (4 blistry po 7 tabletek).

### **6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości**

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

POLFARMEX S.A.

ul. Józefów 9

99-300 Kutno

**MINISTERSTWO ZDROWIA**  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

14050

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

30.07.2007 r.

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

**MINISTERSTWO ZDROWIA**  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

2007 -10- 3 0