

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cilazaprilum 123ratio, 5 mg, tabletki powlekane

### 2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę powlekana 5 mg zawiera 5 mg cylazaprylu (w postaci cylazaprylu jednowodnego).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Jedna tabletkę powlekana 5 mg zawiera 307 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Brązowo-czerwonawa, tabletkę powlekana w kształcie kapsułki z linią podziału na jednej stronie i wytłoczonym symbolem „C 5” na drugiej stronie

Tabletkę można podzielić na połowy równe dawki..

### 4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Cylazapryl jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Cylazapryl jest również wskazany w leczeniu przewlekłej niewydolności serca.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie:

Cylazapryl należy podawać raz na dobę. Cylazapryl można przyjmować przed jedzeniem lub po jedzeniu, ponieważ spożycie posiłku nie wywiera istotnego klinicznie wpływu na wchłanianie. Cylazapryl 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 cylazaprylu wynosi od 2,5 mg do 5,0 mg raz na dobę.

Po podaniu dawki początkowej u pacjentów z dużą aktywnością układu renina-angiotensynaaldosteron (szczególnie u pacjentów z niedoborem sodu i (lub) hipowolemią, dekompenzacją 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 cylazaprylu należy odstawić lek moczopędny. W razie potrzeby można potem wznowić jego stosowanie. Zalecana dawka początkowa produktu Cilazaprilum 123ratio w tej grupie pacjentów to 0,5 mg raz na dobę.

**Przewlekła niewydolność serca:** Leczenie produktem Cilazaprilum 123ratio 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).

**Szczególne grupy pacjentów:***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:

| Klirens kreatyniny | Dawka początkowa cylazaprylu | Maksymalna dawka cylazaprylu |
|--------------------|------------------------------|------------------------------|
| > 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 zalecane                 |                              |

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 Cilazaprilum 123ratio 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:** Leczenie nadciśnienia produktem Cilazaprilum 123ratio 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.

W leczeniu niewydolności serca należy ściśle przestrzegać stosowania zalecanej dawki początkowej 0,5 mg.

**Dzieci i młodzieży:** Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 roku życia. Z tego względu, nie zaleca się podawania cylazaprylu dzieciom.

### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, inne inhibitory ACE lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Występowanie w przeszłości obrzęku naczynioruchowego powiązanego z leczeniem inhibitorami ACE
- Dziedziczny lub samoistny obrzęk naczynioruchowy
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6)

- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Cilazaprilum 123ratio z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

#### **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 mózgowonaczyniową, u których niedociśnienie tętnicze może spowodować niedokrwienie mięśnia sercowego lub mózgu.

##### **Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)**

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi) antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

##### **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 reninaangiotensyna- aldosteron, istnieje zwiększone ryzyko niewydolności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek, gdy pacjenci ze zwężeniem tętnicy nerkowej są leczeni cyklazaprylem. 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.

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

**Leczenie odczulające:** U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego, np. jadem os lub pszczoł występowały reakcje anafilaktyczne. Przed rozpoczęciem leczenia odczulającego należy odstawić cyklazapryl 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 cyklazaprylem, u których wystąpiła żółtaczką lub znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać stosowanie cyklazaprylu i rozpocząć odpowiednie leczenie. U pacjentów z marskością wątroby (bez puchliny brzusznej), którzy wymagają hipotensyjnego leczenia, należy rozpocząć leczenie cyklazaprylem w małej dawce i z zachowaniem szczególnej ostrożności, ze względu na ryzyko znacznego niedociśnienia (patrz punkt 4.2). Nie zaleca się stosowania cyklazaprylu 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 lub blokerów receptora angiotensyny może wystąpić hiperkaliemia. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leków moczopędnych oszczędzających potas i blokerów receptora angiotensyny 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.

### **Rasa**

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

### **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.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi 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.

### **Antagoniści receptora angiotensyny i aliskiren**

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

### **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 $\geq 3$ 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 zacerwienie 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 Wpływ na płodność ciążę i laktację**

### **Ciąża:**

Nie zaleca się stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny jest przeciwwskazane podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w wyniku narażenia na inhibitory konwertazy angiotensyny w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne, jakkolwiek nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Z wyjątkiem sytuacji, gdy kontynuacja leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Gdy ciąża zostanie potwierdzona leczenie inhibitorami ACE należy natychmiast przerwać i jeśli to konieczne, należy zastosować inne leki.

Stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży jest toksyczne dla płodu (zmniejszona czynność nerek, małowodzie, opóźnione kostnienie czaszki) oraz noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). Jeżeli narażenie na inhibitor konwertazy angiotensyny miało miejsce po pierwszym trymestrze ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne czynności nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory konwertazy angiotensyny należy ściśle obserwować z powodu możliwości wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### **Karmienie piersią:**

Ze względu na brak danych odnośnie bezpieczeństwa stosowania cylazaprylu podczas karmienia piersią, nie zaleca się stosowania produktu Cilazaprilum 123ratio, zwłaszcza w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka. Zaleca się podawanie innych preparatów, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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  $< 1/1\ 000$

| <b>Klasyfikacja układów narządów</b>                                  | Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$ | Niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$                                                                                                                     | Rzadko $< 1/1\ 000$                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>                             |                                 |                                                                                                                                                                 | Neutropenia, agranulocytoza, małopłytkowość, niedokrwistość                                                                                                                                                                          |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>                             |                                 | Obrzęk naczynioruchowy (może obejmować twarz, wargi, język, krtani lub przewód pokarmowy) (patrz punkt 4.4)                                                     | Anafilaksja (patrz punkt 4.4)<br>Zespół toczniopodobny (objawy mogą obejmować zapalenie naczyń, ból mięśni, ból stawów/<br>zapalenie stawów, dodatnie miano przeciwciał przeciwjądrowych, podwyższone OB, eozynofilię i leukocytozę) |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                                    | Ból głowy                       | Zaburzenia smaku                                                                                                                                                | Niedokrwienie mózgu, przemijający napad niedokrwienny, udar niedokrwienny<br>Neuropatia obwodowa                                                                                                                                     |
| <b>Zaburzenia serca</b>                                               |                                 | Niedokrwienie mięśnia sercowego, dusznica bolesna, częstoskurcz, kołatanie serca                                                                                | Zawał mięśnia sercowego, arytmia                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                                          | Zawroty głowy                   | Niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne (patrz punkt 4.4). Objawy niedociśnienia mogą obejmować omdlenia, osłabienie, zawroty głowy i zaburzenia widzenia. |                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> | Kaszel                          | Duszności, skurcz oskrzeli, nieżyt nosa                                                                                                                         | Śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok                                                                                                                                                                      |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     | Nudności                        | Suchość błony śluzowej jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, zmniejszony apetyt, biegunka, wymioty                                                         | Zapalenie języka, zapalenie trzustki                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>                           |                                 |                                                                                                                                                                 | Nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych (w tym aminotransferaz,                                                                                                                                                                      |

|                                                          |           |                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                          |           |                                                                               | bilirubiny, fosfatazy alkalicznej, gamma-glutamylotranspeptydazy) Cholestatyczne zapalenie wątroby z martwicą lub bez martwicy                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>              |           | Wysypka, wysypka grudkowo-plamkowa                                            | Łuszczycowe zapalenie skóry, łuszczycyca (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 |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> |           | Skurcze mięśni, ból mięśni, ból stawów                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                 |           |                                                                               | 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                                                                                                       |
| <b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>            |           | Impotencja                                                                    | Ginekomastia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>       | Zmęczenie | Nadmierna potliwość, nagłe 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.

#### **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych**

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa  
Tel.: + 48 22 49 21 301  
Faks: + 48 22 49 21 309  
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

### **4.9 Przedawkowanie**

Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone. Objawy przedawkowania inhibitorów ACE to niedociśnienie, wstrząs krążeniowy, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hyperwentylacja, 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) dożylnie podanie katecholamin.

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

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

## **5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), proste  
kod ATC: C09AA08

Cylazapryl jest specyficznym, długo działającym inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE), hamującym aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron, a wskutek tego konwersję nieaktywnej angiotensyny I do angiotensyny II, będącej substancją o silnym działaniu naczynioskurczowym. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, działanie cylazaprylu stosowanego w zalecanych dawkach utrzymuje się do 24 godzin.

#### *Nadciśnienie*

Cylazapryl powoduje obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego u pacjentów będących zarówno w pozycji leżącej twarzą w górę jak i stojącej, zwykle bez składowej ortostatycznej. Preparat jest skuteczny we wszystkich stopniach nadciśnienia tętniczego pierwotnego oraz w nadciśnieniu

pochodzenia nerkowego. Hipotensyjne działanie cylazaprylu występuje zwykle w ciągu pierwszej godziny po podaniu leku, a maksymalne działanie obserwuje się między trzecią i siódmą godziną. Zazwyczaj częstość akcji serca pozostaje niezmieniona. Lek nie powoduje tachykardii odruchowej, jednak mogą wystąpić niewielkie i klinicznie nieistotne zmiany w częstości akcji serca. U niektórych pacjentów działanie hipotensyjne leku może ulec zmniejszeniu pod koniec okresu pomiędzy kolejnymi dawkami.

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

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

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE, działanie hipotensyjne cylazaprylu może być mniej skuteczne u pacjentów rasy czarnej niż u pozostałych ras. Tym niemniej, różnice rasowe nie są już jednoznaczne kiedy cylazapryl stosuje się w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem.

#### *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 aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron i układu współczulnego, co powoduje nadmierny ogólnoustrojowy skurcz naczyń i sprzyja to retencji sodu i wody. Hamując aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron, cylazapryl poprawia warunki hemodynamiczne w przeciążonym sercu poprzez zmniejszenie oporu naczyniowego (afterload) i ciśnienia włośniczkowego zaklinowanego w płucach (preload) u pacjentów leczonych już diuretykami i (lub) preparatami naparstnicy.

Ponadto, u osób tych istotnie zwiększa się wydolność wysiłkowa skutkując lepszą jakością życia. Działanie hemodynamiczne i kliniczne następuje szybko i utrzymuje się.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednocześnie zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową. Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkalemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren

w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Cylazapryl dobrze się wchłania i ulega szybkiemu przekształceniu do postaci aktywnej- cylazaprylatu. Spożycie posiłku bezpośrednio przed zażyciem cylazaprylu nieznacznie opóźnia i zmniejsza wchłanianie leku, jednak jest to bez znaczenia dla terapii. Biodostępność cylazaprylatu po doustnym podaniu cylazaprylu, oceniana na podstawie obecności leku w moczu wynosi około 60%. Maksymalne stężenie w surowicy osiągane jest w czasie dwóch godzin po podaniu preparatu i jest wprost proporcjonalne do dawki.

### Eliminacja

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

### *Szczególne grupy pacjentów*

#### Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, stężenie cylazaprylatu w osoczu jest większe niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, ponieważ przy zmniejszonym klirensie kreatyniny zmniejszony jest również klirens substancji czynnej. U pacjentów z całkowitą niewydolnością nerek lek nie jest wydalany, jednak hemodializa zmniejsza, do pewnego stopnia, stężenie zarówno cylazaprylu, jak i cylazaprylatu.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku, u których czynność nerek jest odpowiednia do wieku, stężenie cylazaprylatu w surowicy może być do 40% wyższe, zaś klirens do 20% niższy w porównaniu do osób młodszych. Podobne zmiany w farmakokinetyce występują u pacjentów z umiarkowaną i ciężką marskością wątroby.

#### Przewlekła niewydolność serca

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, klirens cylazaprylatu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Z tego względu zmiany w dawkowaniu wykraczające poza dawki zalecane dla pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.2) nie powinny być konieczne.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Wykazano, że inhibitory konwertazy angiotensyny, jako klasa leków, wykazują szkodliwe działanie w późnej fazie rozwoju płodowego, powodując zgon płodu i wady wrodzone, zwłaszcza w obrębie czaszki. Zgłaszano również przypadki fetotoksyczności, opóźnienia wzrostu wewnątrzmacicznego i przetrwałego przewodu tętniczego. Uważa się, że te nieprawidłowości rozwojowe są częściowo spowodowane bezpośrednim wpływem inhibitorów ACE na układ renina-angiotensyna u płodu, a częściowo niedokrwieniem, wynikającym z niedociśnienia u matki i zmniejszonym przepływem krwi pomiędzy płodem, a łożyskiem i dopływem tlenu/substancji odżywczych do płodu.

## **6 DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

*Rdzeń tabletki:*

Laktoza jednowodna

Talk

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Kopowidon

Sodu stearylofumarany

*Otoczka tabletki:*

Alkohol poliwinylowy

Makrogol 3350

Talk

Żelaza tlenek, czerwony (E172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

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

Blistry z folii Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku

Wielkość opakowań:

14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

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

123ratio Sp. z o.o.

ul. Emilii Plater 53, 00-113 Warszawa

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

15419

## **9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA OPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

2009-04-08

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

2014.12.17