CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CILAN, 1 mg, tabletki powlekane
CILAN, 2,5 mg, tabletki powlekane
CILAN, 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka powlekana zawiera 1 mg, 2,5 mg lub 5 mg cylazaprylu *(Cilazaprilum)* w postaci cylazaprylu jednowodnego (odpowiednio 1,044 mg, 2,61 mg lub 5,22 mg).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna:
- jedna tabletka powlekana, 1 mg zawiera 61,956 mg laktozy jednowodnej;
- jedna tabletka powlekana, 2,5 mg zawiera 123,39 mg laktozy jednowodnej;
- jedna tabletka powlekana, 5 mg zawiera 120,78 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Cilan, 1 mg
Tabletki powlekane, koloru żółtego, podłużne, obustronnie wypukłe, bez plam i uszkodzeń, z linią podziału po jednej stronie.
Linia podziału służy do podzielenia tabletki na dwie równe dawki.

Cilan, 2,5 mg
Tabletki powlekane, koloru różowego, podłużne, obustronnie wypukłe, bez plam i uszkodzeń, z linią podziału po jednej stronie.

Cilan, 5 mg
Tabletki powlekane, koloru białego do jasnokremowego, podłużne, obustronnie wypukłe, bez plam i uszkodzeń, z linią podziału 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

Dawkowanie

Cylazapryl należy stosować raz na dobę. Produkt leczniczy można zażywać niezależnie od posiłku, ponieważ pokarm nie wpływa znacząco na wchłanianie leku. Produkt 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 (patrz punkt 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym leczeni środkami moczopędnymi
Na dwa do trzech dni przed rozpoczęciem leczenia cylazaprylem należy odstawić produkt 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 naparstnicy 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:

Klirens kreatyniny	**Dawka początkowa**	**Dawka maksymalna**
>40 ml/min	1 mg raz na dobę	5 mg raz na dobę
10 – 40 ml/min	0,5 mg raz na dobę	2,5 mg raz na dobę
<10 ml/min	nie zaleca się stosowania	nie zaleca się stosowania

U osób poddawanych hemodializie produkt leczniczy należy stosować w dniach, gdy u pacjenta nie wykonuje się dializy. Dawkę należy dostosować do wartości ciśnienia tętniczego.

Osoby w podeszłym wieku
Nadciśnienie tętnicze
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 rozpoczynanie 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 substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub na 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 „Wpływ na płodność, ciążę i laktację").

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Cilan z produktami zawierającymi:

- aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR<60 ml/min/l,73 m^2) (patrz punkty 4.5 i 5.1),

- Sakubitryl z walsartanem - nie rozpoczynać leczenia cylazaprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz także punkt 4.4 i 4.5).

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 produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji" i punkt 4.8 „Działania niepożądane"). Obserwowano objawowe niedociśnienie u pacjentów z objawową niewydolnością serca, z niewydolnością nerek lub bez niewydolności nerek. 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 niedokrwienną 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 produktu. 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 produktu leczniczego Cilan. Działanie to jest spodziewane i zwykle nie wyklucza kontynuowania leczenia. Jeżeli niedociśnienie tętnicze staje się objawowe, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie produktu.

Zwężenie zastawki aortalnej lub zastawki mitralnej/kardiomiopatia przerostowa
Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów konwertazy angiotensyny, produkt leczniczy 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.

Zaburzenia 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 produktem leczniczym Cilan.
U niektórych pacjentów, u których przed leczeniem nie stwierdzono żadnej choroby naczyniowej nerek, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu, szczególnie, gdy produkt leczniczy 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) produktu leczniczego Cilan.

Pacjenci hemodializowani
U pacjentów, u których wykonuje się dializę 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 produkt leczniczy 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").

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Nie rozpoczynać leczenia sakubitrylem z walsartanem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki cylazaprylu. Nie rozpoczynać leczenia cylazaprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem (patrz punkt 4.3 i 4.5).
Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez) (patrz punkt 4.5). Jeśli pacjent już przyjmuje jakiś inhibitor ACE, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas leczenia odczulającego
U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE podczas odczulania (np. jadem owadów błonkoskrzydłych – pszczół, 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 produktu.
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 produktów leczniczych powodujących zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyna). Jeżeli jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych produktów 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, allopurynol 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.

Stężenie potasu w surowicy
Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) u pacjentów przyjmujących suplementy potasu (w tym substytuty soli), leki moczopędne oszczędzające potas, trimetoprym lub kotrimoksazol (znany także jako trimetoprim z sulfametoksazolem), a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub blokerami receptora angiotensyny, może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas i antagoniści receptora angiotensyny należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE oraz należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek (patrz punkt 4.5).

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, produkt leczniczy Cilan może hamować powstawanie angiotensyny II, wtórnie do kompensacyjnie uwolnionej reniny.
Podawanie produktu 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 produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji”).

Substancje pomocnicze
Produkt leczniczy zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.
Produkt leczniczy Cilan zawiera laktozę. Jedna tabletka powlekana zawiera:
Cilan 1 mg: 0,063876 g laktozy (0,031938 g glukozy i 0,031938 g galaktozy),
Cilan 2,5 mg: 0,12721 g laktozy (0,063605 g glukozy i 0,063605 g galaktozy),
Cilan 5 mg: 0,12468 g laktozy (0,06234 g glukozy i 0,06234 g galaktozy).
Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów z cukrzycą.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletce powlekanej, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

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.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi 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
Mimo że stężenie potasu w surowicy zazwyczaj utrzymuje się w granicach normy, u niektórych pacjentów leczonych cylazaprylem może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amiloryd), suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas mogą prowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy również zachować ostrożność podając cylazapryl jednocześnie z innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy, takimi jak trimetoprym i kotrimoksazol (trimetoprym z sulfametoksazolem), ponieważ wiadomo, że trimetoprym działa jak lek moczopędny oszczędzający potas, taki jak amiloryd. Z tego względu, leczenie skojarzone cylazaprylem i wymienionymi wyżej lekami nie jest zalecane. Jeśli jednoczesne stosowanie tych leków jest wskazane, należy je podawać z zachowaniem ostrożności 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 ≥ 3 g na dobę
Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz, działając addycyjnie powodują zwiększenie stężenia potasu w surowicy, co w konsekwencji może prowadzić do pogorszenia czynności nerek.
Działanie to jest zazwyczaj odwracalne. Rzadko może wystąpić ostra niewydolność 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 nitrogliceryny, innych azotanów lub leków rozszerzających naczynia może powodować dalsze obniżenie ciśnienia tętniczego krwi.

Leki sympatykomimetyczne
Produkty lecznicze działające sympatykomimetycznie mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów konwertazy angiotensyny.

Leki przeciwpsychotyczne, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, środki znieczulające ogólnie
Stosowanie powyższych produktów 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 przeciwpłytkowy), lekami trombolitycznymi, beta-adrenolitykami i (lub) azotanami.

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).

Leki zwiększające ryzyko obrzęku naczynioruchowego
Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Cyklosporyna
Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i cyklosporyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Heparyna
Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i heparyny może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

C
iąża
Produkt leczniczy 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 podawane kobietom w okresie ciąży powodowały u noworodków małowodzie oraz niedociśnienie i (lub) bezmocz.

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE nie ma powodów, aby przypuszczać, że wystąpią 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 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000).

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 układu oddechowego, 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 i stany w miejscu podania
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 glukozo-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 produktu, 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.

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
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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 produktu 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 tętnicze
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 niezmieniona. 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 produktu leczniczego Cilan powinna być dostosowana do wartości ciśnienia tętniczego u danego pacjenta. Jeśli działanie produktu leczniczego 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 ciśnienia zaklinowania w kapilarach płucnych (preload). Ponadto u tych pacjentów stwierdzono większą tolerancję wysiłku, a tym samym poprawę jakości życia. Działanie hemodynamiczne i kliniczne leku występuje szybko i utrzymuje się w czasie leczenia.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmistartan Alone and in combination with RamipriI Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The 1/eterans Affairs Nefropathy in Diabetes) badały jednoczesne 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 hiperkaliemii, 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 i (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

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 „Wpływ na płodność, ciążę i laktację”.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Cilan, 1 mg

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Hypromeloza
Talk
Sodu stearylofumaran
Otoczka:
Hypromeloza

Laktoza jednowodna
Makrogol 6000
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

Cilan, 2,5 mg

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Hypromeloza
Talk
Sodu stearylofumaran
Otoczka:
Hypromeloza
Laktoza jednowodna
Makrogol 6000
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Cilan, 5 mg

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Hypromeloza
Talk
Sodu stearylofumaran
Otoczka:
Hypromeloza
Laktoza jednowodna
Makrogol 6000
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Cilan, 1 mg – opakowanie zawiera 30 tabletek.
Cilan, 2,5 mg i 5 mg – opakowanie zawiera 28 lub 30 tabletek.

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie

z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

POLFARMEX S.A.
ul. Józefów 9
99-300 Kutno

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 14050 (Cilan, 1 mg)
Pozwolenie nr 14051 (Cilan, 2,5 mg)
Pozwolenie nr 14052 (Cilan, 5 mg)

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.07.2007 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21.05.2012 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO