

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Symibace, 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę powlekana zawiera 5 mg cylazaprylu (w postaci cylazaprylu jednowodnego).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletkę powlekana zawiera 117,824 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

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

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lek Symibace wskazany jest w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Lek Symibace wskazany jest w leczeniu przewlekłej niewydolności serca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy Symibace należy przyjmować raz na dobę.

Lek Symibace można przyjmować przed jedzeniem lub po jedzeniu, ponieważ spożycie posiłku nie wywiera istotnego klinicznie wpływu na jego wchłanianie. Produkt leczniczy Symibace należy przyjmować codziennie mniej więcej o tej samej porze.

Nadciśnienie tętnicze

Dawka początkowa wynosi 1 mg raz na dobę. Należy zmierzyć ciśnienie tętnicze i indywidualnie dostosować dawkę, w zależności od wartości ciśnienia tętniczego. Zazwyczaj stosowana dawka produktu leczniczego Symibace wynosi od 2,5 mg do 5,0 mg raz na dobę.

U pacjentów z dużą aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteron (szczególnie u pacjentów z niedoborem soli i (lub) płynów, z dekompensacją układu sercowo-naczyniowego lub z ciężkim nadciśnieniem tętniczym) może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi po podaniu dawki początkowej. U tych pacjentów zalecana jest mniejsza dawka początkowa wynosząca 0,5 mg raz na dobę, a leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza.

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym przyjmujący leki moczopędne

W celu zapobiegania objawowemu niedociśnieniu, jeśli to możliwe, na dwa do trzech dni przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Symibace należy odstawić lek moczopędny. W razie potrzeby można potem wznowić jego stosowanie. Zalecana dawka początkowa w tej grupie pacjentów wynosi 0,5 mg raz na dobę.

Przewlekła niewydolność serca

Leczenie cyrazaprylem należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarza 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 zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek konieczne jest zmniejszenie dawki leku, w zależności od klirensu kreatyniny (patrz punkt 4.4).

Zaleca się następujące schematy dawkowania:

Tabela 1: Zalecane dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Klirens kreatyniny	Dawka początkowa produktu leczniczego Symibace	Dawka maksymalna produktu leczniczego Symibace
>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	

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 leczniczym Symibace 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 i 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 dawki 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 tętniczego produktem leczniczym Symibace należy rozpocząć od dawki wynoszącej od 0,5 mg do 1 mg raz na dobę. Następnie dawkę podtrzymującą można zmieniać w zależności od indywidualnej tolerancji, odpowiedzi na leczenie i stanu klinicznego pacjenta.

U pacjentów w podeszłym wieku z przewlekłą niewydolnością serca należy ściśle przestrzegać stosowania zalecanej dawki początkowej produktu leczniczego Symibace, wynoszącej 0,5 mg.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Symibace u dzieci w wieku poniżej 18 roku życia. Z tego względu, nie zaleca się podawania cylazaprylu dzieciom.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na cylazapryl, którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na jakikolwiek inny inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę (ACE).
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Przebyty obrzęk naczynioruchowy po leczeniu inhibitorami ACE.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Symibace z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).
- Jednoczesne stosowanie z sakubitrylem 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

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE w okresie ciąży. U pacjentek planujących zajście w ciążę należy zastosować inny lek przeciwnadciśnieniowy o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba że uznano, 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

Inhibitory ACE mogą powodować ciężkie niedociśnienie tętnicze, szczególnie na początku leczenia. Prawdopodobieństwo wystąpienia niedociśnienia po podaniu pierwszej dawki leku jest największe u pacjentów z aktywacją układu 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 leczniczego lub przerwać jego stosowanie.

U pacjentów z grupy ryzyka leczenie cylazaprylem należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza, od małej dawki początkowej i ostrożnie zwiększać dawkę produktu leczniczego. Jeśli to możliwe, należy tymczasowo przerwać stosowanie leków moczopędnych.

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

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

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.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, dawkowanie cylazaprylu należy dostosować do wartości klirensu kreatyniny (patrz punkt 4.2). W trakcie leczenia należy u tych pacjentów rutynowo oznaczać stężenie potasu oraz kreatyniny w surowicy.

Inhibitory ACE posiadają ustalone działanie nefroprotecyjne, 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 niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Działania zapobiegawcze obejmują odstawienie lub tymczasowe przerwanie stosowania leków moczopędnych, rozpoczęcie leczenia od bardzo małych dawek inhibitorów ACE oraz ostrożne zwiększanie dawki.

U pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej, aktywacja układu renina-angiotensyna-aldosteron pomaga w utrzymaniu perfuzji nerek poprzez zwężenie tętniczek odprowadzających. Tym samym, zahamowanie tworzenia angiotensyny II i potencjalnie także zwiększone tworzenie bradykininy powoduje rozszerzenie tętniczek odprowadzających, powodując zmniejszenie ciśnienia filtracji kłębuszkowej. Niedociśnienie przyczynia się do dalszego zmniejszania perfuzji nerek (patrz punkt 4.4 „Niedociśnienie tętnicze”). Tak jak w przypadku innych substancji działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, istnieje zwiększone ryzyko niewydolności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek, gdy pacjenci ze zwężeniem tętnicy nerkowej są leczeni cylazaprylem. Z tego względu, u tych pacjentów należy zachować ostrożność. Jeśli pojawi się niewydolność nerek, należy przerwać leczenie.

Nadwrażliwość (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.

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.

Anafilaksja

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

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

Opisywano pojedyncze przypadki zaburzeń czynności wątroby, takie jak zwiększenie wyników testów czynnościowych wątroby (aminotransferaz, bilirubiny, fosfatazy alkalicznej, gamma GT) i cholestatyczne zapalenie wątroby z martwicą lub bez martwicy. U pacjentów leczonych cylazaprylem, u których wystąpiła żółtaczka lub znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać stosowanie cylazaprylu i rozpocząć odpowiednie leczenie.

U pacjentów z marskością wątroby (bez wodobrzusza), którzy wymagają leczenia hipotensyjnego, należy rozpocząć leczenie cylazaprylem w małej dawce i z zachowaniem szczególnej ostrożności, ze względu na ryzyko znacznego niedociśnienia (patrz punkt 4.2). Nie zaleca się stosowania cylazaprylu u pacjentów z wodobrzuszem.

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 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, trimetoprim lub ko-trimoksazol (znany także jako trimetoprim z sulfametoksazolem), a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub blokerami receptora angiotensyny, może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas i blokery 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).

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.

Laktoza jednowodna

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jedną tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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).

Lit

Podczas jednoczesnego stosowania litu z inhibitorami ACE zgłaszano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz zwiększenie 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 monitorować stężenia litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Stosując cylazapryl w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi można oczekiwać efektu sumowania się działania.

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 ko-trimoksazol (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.

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.

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 z 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 ze 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 przeciwdepresyjnych i przeciwpsychotycznych może spowodować dalsze zmniejszenie ciśnienia krwi (patrz punkt 4.4).

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

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (tj. kwasu acetylosalicylowego w dawkach przeciwzapalnych, inhibitorów COX-2 i nieselektywnych NLPZ), może dojść do osłabienia działania hipotensyjnego. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i NLPZ może zwiększyć ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym możliwej ostrej niewydolności nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z wcześniej istniejącą zaburzoną czynnością nerek. Skojarzenie to należy stosować z ostrożnością, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni i należy u nich rozważyć obserwację czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego oraz okresowo w trakcie leczenia skojarzonego.

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 sodowo-złotowym) oraz inhibitorami ACE rzadko zgłaszano reakcje przypominające objawy jak po podaniu azotanów (*ang. nitritoid reactions*, do objawów należy: zaczerwienienie twarzy, nudności, 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

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

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

Ekspozycja na inhibitory ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży zwiększa ryzyko fetotoksyczności (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i toksycznego wpływu na noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). W przypadku narażenia na działanie inhibitorów ACE od drugiego trymestru ciąży, zaleca się wykonanie ultrasonograficznego badania czynności nerek oraz czaszki. Niemowlęta, których matki stosowały inhibitory ACE należy dokładnie obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

Karmienie piersią

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania cylazaprylu w okresie laktacji, stosowanie produktu

lecniczego Symibace nie jest zalecane u kobiet karmiących piersią. Zaleca się zastosowanie alternatywnego leczenia o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie karmienia piersią, szczególnie w przypadku karmienia noworodków i wcześniaków.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych, należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia 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) Tabela listy 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 7 171 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 leczniczego do obrotu, zostały sklasyfikowane jako „rzadkie”.

Działania niepożądane zostały uporządkowane według następujących kategorii:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

Klasyfikacja układów narządów	Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Neutropenia, agranulocytoza, małopłytkowość, niedokrwistość
Zaburzenia układu immunologicznego		Obrzęk naczynioruchowy (może obejmować twarz, wargi, język, krtań lub przewód pokarmowy) (patrz punkt 4.4)	Anafilaksja (patrz punkt 4.4), zespół toczniopodobny (objawy mogą obejmować zapalenie naczyń, ból mięśni, ból stawów/ zapalenie stawów, dodatkowo miano przeciwciał przeciwjądrowych, podwyższone OB, eozynofilię i leukocytozę)

Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zaburzenia smaku	Niedokrwienie mózgu, przemijający atak niedokrwienny, udar niedokrwienny, neuropatia obwodowa
Zaburzenia serca		Niedokrwienie mięśnia sercowego, dusznica bolesna, częstoskurcz, kołatanie serca	Zawał mięśnia sercowego, arytmia
Zaburzenia naczyniowe	Zawroty głowy	Niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne (patrz punkt 4.4). Objawy niedociśnienia mogą obejmować omdlenia, osłabienie, zawroty głowy i zaburzenia widzenia.	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Duszności, skurcz oskrzeli, nieżyt nosa	Śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Suchość błony śluzowej jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, zmniejszony apetyt, biegunka, wymioty	Zapalenie języka, zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych (w tym aminotransferaz, bilirubiny, fosfatazy alkalicznej, gamma-glutamylotranspeptydazy), cholestatyczne zapalenie wątroby z martwicą lub bez martwicy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, wysypka grudkowo-plamkowa	Łuszczycowe zapalenie skóry, łuszczycza (zaostrenie), liszaj płaski, złuszczające zapalenie skóry, pokrzywka, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie naskórka, pemfigoid pęcherzowy, pęcherzyca, mięsak Kaposiego, zapalenie naczyń/plamica, reakcje nadwrażliwości na światło, łysienie, oddzielanie się paznokcia od łożyska
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki		Skurcze mięśni, ból mięśni, ból stawów	

łącznej			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zaburzenie czynności nerek, ostra niewydolność nerek (patrz punkt 4.4), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, hiperkaliemia, hiponatremia, białkomocz, zespół nerczycowy, zapalenie nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Impotencja	Ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Nadmierna potliwość, 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 czynności nerek lub zmniejszeniem objętości płynów (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 niedokrwiennego i udaru niedokrwiennego, 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, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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.

Leczenie

Zalecane leczenie przedawkowania polega na dożylnym podaniu 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu. Jeśli wystąpi niedociśnienie, należy ułożyć pacjenta w pozycji antywstrząsowej. Należy rozważyć leczenie antagonistą receptora angiotensyny II.

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Symibace jest specyficznym, długo działającym inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE), hamującym układ renina-angiotensyna-aldosteron i w skutek tego 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 do 24 godzin.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nadciśnienie

Symibace obniża ciśnienie zarówno w pozycji siedzącej, jak i stojącej, zazwyczaj nie powodując niedociśnienia ortostatycznego. Symibace jest skuteczny w leczeniu nadciśnienia samoistnego wszystkich stopni oraz nadciśnienia naczyniowo-nerkowego. Przeciwnadciśnieniowe działanie produktu leczniczego Symibace rozpoczyna się zwykle w ciągu godziny po podaniu, maksymalne działanie występuje pomiędzy trzecią a siódmą godziną. Zazwyczaj częstość akcji serca pozostaje niezmienną. Produkt leczniczy nie powoduje odruchowej tachykardii, jednak mogą występować niewielkie i klinicznie nieistotne zmiany częstości pracy serca. U niektórych pacjentów obniżenie ciśnienia tętniczego krwi może być mniejsze pod koniec przerwy między dawkami.

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

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

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE, działanie hipotensyjne produktu leczniczego Symibace jest mniejsze u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. Różnice te nie ujawniają się, kiedy Symibace jest stosowany w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem.

Przewlekła niewydolność serca

Nie przeprowadzono badań klinicznych dowodzących wpływu cylazaprylu na zachorowalność i śmiertelność w niewydolności 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 lekami moczopędnymi i (lub) glikozydami naparstnicy, Symibace, hamując układ renina-angiotensyna-aldosteron, poprawia warunki hemodynamiczne przeciążonego serca poprzez zmniejszenie układowego oporu naczyniowego (*afterload*) i ciśnienia zaklinowania w kapilarach płucnych (*preload*).

Ponadto u tych pacjentów stwierdzono większą tolerancję wysiłku, a tym samym poprawę jakości życia. Działanie hemodynamiczne i kliniczne produktu leczniczego występuje szybko i utrzymuje się.

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

Jednoczesne stosowanie aliskirenu z inhibitorami ACE lub antagonistami receptora angiotensyny II jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą typu 2 lub niewydolnością nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Eliminacja

Cylazaprylat jest wydalany w niezmienionej postaci głównie przez nerki, a efektywny okres jego półtrwania wynosi 9 godzin po podaniu jednej dawki Symibace na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek

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.

Pacjenci w podeszłym wieku

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 pacjentów młodszych. Podobne zmiany występują u pacjentów z umiarkowaną lub 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 nie odbiegają od tych, które zostały określone dla pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego 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 przewodzenia 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

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Hypromeloza 3cp
Talk
Sodu stearylofumarat

Otoczka

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku.
28 tabletek

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Symphar Sp. z o.o.
ul. Koszykowa 65
00-667 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

16004

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23/09/2009

Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17/04/2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03/10/2020