

PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZVŮ LÉČIVÉHO(LÉČIVÝCH) PŘÍPRAVKU(Ů), LÉKOVÁ(É) FORMA(Y),
KONCENTRACE, ZPŮSOB(Y) PODÁNÍ, DRŽITEL(É) ROZHODNUTÍ O REGISTRACI V
ČLENSKÝCH STÁTECH**

<u>Členský stát EU</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>(Smyslený) název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Rakousko	Roche Austria GmbH, Engelhornngasse 3, A - 1211 Vienna Rakousko	Inhibace "Roche" 0,5 mg - Filmdtabletten	0,5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Rakousko	Roche Austria GmbH, Engelhornngasse 3, A - 1211 Vienna Rakousko	Inhibace "Roche" 2,5 mg - Filmdtabletten	2,5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Rakousko	Roche Austria GmbH, Engelhornngasse 3, A - 1211 Vienna Rakousko	Inhibace "Roche" 5 mg - Filmdtabletten	5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Belgie	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgie	Inhibace	0,5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Belgie	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgie	Inhibace	5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Bulharsko	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bulharsko	Inhibace	1 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Bulharsko	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bulharsko	Inhibace	2,5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

<u>Členský stát EU</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>(Smyšlený) název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Bulharsko	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bulharsko	Inhibace	5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Česká republika	Roche s.r.o. Dukelských hrdinu 567/52 170 00 / Praha 7 Česká republika	Inhibace 2.5 mg	2,5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Česká republika	Roche s.r.o. Dukelských hrdinu 567/52 170 00 / Praha 7 Česká republika	Inhibace 5 mg	5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Francie	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie Francie	Justor 0.5 mg	0,5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Francie	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie Francie	Justor 1 mg	1 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Francie	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie Francie	Justor 2.5 mg	2,5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

<u>Členský stát EU</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>(Smyšlený) název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Německo	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Německo	Dynorm 0,5	0,5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Německo	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Německo	Dynorm 1,0	1 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Německo	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Německo	Dynorm 2,5	2,5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Německo	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Německo	Dynorm 5,0	5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Řecko	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Řecko	Vascace	0,5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Řecko	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Řecko	Vascace	1 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Řecko	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Řecko	Vascace	2,5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

<u>Členský stát EU</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>(Smyšlený) název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Řecko	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Řecko	Vascace	5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Maďarsko	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Maďarsko	Inhibace	1 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Maďarsko	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Maďarsko	Inhibace	2,5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Maďarsko	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Maďarsko	Inhibace	5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Irsko	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW United Kingdom	Vascace	0,5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Irsko	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Velká Británie	Vascace	1 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Irsko	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Velká Británie	Vascace	2,5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

<u>Členský stát EU</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>(Smyslený) název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Irsko	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Velká Británie	Vascace	5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Itálie	Roche S.p.A Via G.B Stucchi 110 20052/Monza Itálie	Inibace	1 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Itálie	Roche S.p.A Via G.B Stucchi 110 20052/Monza Itálie	Inibace	5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Lucembursko	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgie	Inhibace	0,5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Lucembursko	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgie	Inhibace	5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Nizozemí	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Nizozemí	Vascase 0,5	0,5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Nizozemí	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Nizozemí	Vascase 2,5	2,5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

<u>Členský stát EU</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>(Smyšlený) název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Nizozemí	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Nizozemí	Vascase 5	5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Polsko	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Polsko	Inhibace	0,5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Polsko	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Polsko	Inhibace	1 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Polsko	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Polsko	Inhibace	2,5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Polsko	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Polsko	Inhibace	5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Portugalsko	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Portugalsko	Inibace	1 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Portugalsko	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Portugalsko	Inibace	2,5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

<u>Členský stát EU</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>(Smyšlený) název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Portugalsko	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Portugalsko	Inibace	5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Španělsko	Roche Farma S.A. Eucalipto n° 33 28016 / Madrid Španělsko	Inhibace	1 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Španělsko	Roche Farma S.A. Eucalipto n° 33 28016 / Madrid Španělsko	Inhibace	2,5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Španělsko	Roche Farma S.A. Eucalipto n° 33 28016 / Madrid Španělsko	Inhibace	5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Velká Británie	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Velká Británie	Vascace	0,5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Velká Británie	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Velká Británie	Vascace	1 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Velká Británie	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Velká Británie	Vascace	2,5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

<u>Členský stát EU</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>(Smyšlený) název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Velká Británie	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Velká Británie	Vascace	5 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

PŘÍLOHA II

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ
O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH
PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRUTÍ VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU VASCASE A PŘÍPRAVKŮ SOUVISEJÍCÍCH NÁZVŮ (VIZ PŘÍLOHA I)

Léčivou látkou přípravku Vascace tablety je cilazapril. Cilazapril patří do skupiny inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu (ACE). ACE inhibitory blokují působení angiotenzin konvertujícího enzymu a tím rovněž snižují tvorbu angiotensinu II, jenž je silným vazokonstrikčním peptidem.

Přípravek Vascace byl zařazen do seznamu přípravků, u kterých má být sjednocen souhrn údajů o přípravku, který vypracovala Koordinační skupina pro postup vzájemného uznávání a decentralizovaný postup (humánní léčivé přípravky) na základě čl. 30 odst. 2 směrnice 2001/83/ES v platném znění.

Byly sjednoceny následující oddíly:

Oddíl 4.1 – Terapeutické indikace

▪ Léčba hypertenze

Účinnost cilazaprilu v léčbě hypertenze byla zaznamenána v několika klinických studiích, jejichž zadavatelem byla společnost Roche. Demografické údaje zdůvodňují účinnost u pacientů různého věku, pohlaví a hmotnosti s mírnou až středně závažnou primární hypertenzí. Dlouhodobá účinnost cilazaprilu (samotného nebo v kombinaci) byla rovněž uznána ve většině zemí EU. Výbor CHMP byl toho názoru, že specifikace (esenciální nebo podle aktualizované definice – primární) a stupeň (mírný nebo středně závažný) hypertenze by měly být vynechány. Přestože ACE inhibitory snižují krevní tlak u všech forem hypertenze, je účinnost rozdílná, neboť jsou méně účinné u pacientů s nízkoreninovou hypertenzí.

Výbor CHMP byl toho názoru, že renovaskulární hypertenze by neměla být začleněna jako samostatná indikace, neboť držitel rozhodnutí o registraci ji nebyl schopen svými klinickými údaji odůvodnit. Neznamena to však, že použití cilazaprilu by mělo být automaticky kontraindikováno u všech typů renovaskulární hypertenze. O léčbě renovaskulární hypertenze s ACE inhibitory (obzvláště s cilazapilem) jsou dostupné relativně omezené informace založené na důkazech, ale nelze opomenout, že ACE inhibitory jsou řadou odborníků považovány za účinné přípravky k léčbě tohoto onemocnění. Zvláštní doporučené dávkování pro renovaskulární hypertenzi je zahrnuto v pokynech k dávkování pro pacienty se zhoršenou funkcí ledvin v tomto oddíle 4.2.

Nicméně je rovněž velmi dobře známo, že ACE inhibitory mohou mít závažný vliv na renální funkce, obzvláště v případě snížené perfuze ledvin.

S ohledem na doporučení výboru CHMP bylo schváleno následující znění navržené držitelem rozhodnutí o registraci:

„Přípravek Vascace je indikován k léčbě hypertenze.“

▪ Léčba chronického srdečního selhání

Nebyly předloženy žádné údaje o celkovém přežití, kardiovaskulární morbiditě, četnosti KV hospitalizací pacientů léčených cilazapilem pro chronické srdeční selhání.

Odpověď držitele rozhodnutí o registraci odkazuje na výsledky dosažené jinými ACE inhibitory vykazující přínosný terapeutický účinek pro pacienty s chronickým srdečním selháním. U většiny ACE inhibitorů (např. captopril, cilazapril, enalapril, ramipril, perindopril, trandolapril, benazepril) bylo prokázáno přínosné působení na trvalé a průběžné výsledky u pacientů s chronickým srdečním selháním. Tyto výsledky mohou být přiměřeně vztaženy také na cilazapril, kde přínosné účinky ACE inhibitorů mohou být považovány za účinek společný pro všechny přípravky dané třídy.

Po zvážení údajů ze studií s cilazapilem prováděných jako součást výzkumného klinického programu pro přípravek Vascace, publikovaných údajů o terapeutickém účinku ACE inhibitorů na chronické

srdeční selhání a pokynech Evropské kardiologické společnosti se výbor CHMP shodl na následujícím znění navrženém pro tuto indikaci držitelem rozhodnutí o registraci:

„Přípravek Vascace je indikován k léčbě chronického srdečního selhání.“

Oddíl 4.2 – Dávkování a způsob podání

▪ Léčba hypertenze

Výbor CHMP zastával názor, že je třeba uvést, že se může vyskytnout (a byl pozorován) angiotenzinový fenomén úniku (aktivace systému renin-angiotenzin a zvýšení aktivity sympatického systému) u pacientů léčených ACE inhibitory v monoterapii (Roig e, a kol. Eur. Heart J 2000: 21, 53-57). U těchto pacientů je doporučena nižší počáteční dávka (0,5 mg) a zahájení léčby by mělo probíhat pod lékařským dohledem.

S ohledem na doporučení výboru CHMP bylo schváleno následující znění navržené držitelem rozhodnutí o registraci:

„Hypertenze: Počáteční dávka je 1 mg/den. Je třeba vyhodnotit krevní tlak a dávku upravit individuálně podle odezvy krevního tlaku. Obvyklé rozmezí dávky přípravku Vascace je 2,5 až 5,0 mg jednou denně.“

U pacientů se silně aktivovaným renin-angiotenzin-aldosteronovým systémem (zejména s deplecí soli a/nebo objemovou deplecí, srdeční dekompenzací nebo těžkou hypertenzí) může po počáteční dávce dojít k přílišnému poklesu krevního tlaku. U těchto pacientů je doporučena nižší počáteční dávka 0,5 mg a zahájení léčby by mělo probíhat pod lékařským dohledem.

Pacienti s hypertenzí užívající diuretika: Aby se snížila pravděpodobnost hypotenze, mělo by být diuretikum, pokud je to možné, vysazeno na 2–3 dny před zahájením léčby přípravkem Vascace. Pokud je to nutné, může být znovu nasazeno později. Doporučená počáteční dávka u těchto pacientů je 0,5 mg jednou denně.“

▪ Léčba chronického srdečního selhání

Doporučené dávkování se řídí principem „dávkování podle zmírnění příznaků“, což není současnou klinickou praxí. Jelikož však nejsou k dispozici žádné výsledky studií, které by poskytly přesnou vhodnou dávku pro většinu pacientů a protože držitel rozhodnutí o registraci nemohl poskytnout lepší vodítko pro dávkování založené např. na farmakokinetických/farmakodynamických údajích, bylo následující znění navržené držitelem rozhodnutí o registraci shledáno výborem CHMP jako přijatelné.

Koncepce adjuvantní léčby s digitalisem a diuretiky není podporována současnými důkazy o ACE inhibitech a klinickými pokyny pro vedení léčby chronického srdečního selhání. Výbor CHMP byl tedy toho názoru, že digitalis by neměl být nutně zmiňován, neboť souběžná léčba s digitalisem v běžném používání (jako základní léčba) není dnes doporučována.

Výbor CHMP souhlasil s následujícím zněním navrženým držitelem rozhodnutí o registraci:

„Chronické srdeční selhání: Léčba přípravkem Vascace by měla být zahájena v doporučené počáteční dávce 0,5 mg jednou denně pod pečlivým dohledem lékaře. Tato dávka by měla být zachována po dobu přibližně 1 týdne. Jestliže je tato dávka dobře tolerována, může být zvyšována v týdenních intervalech podle klinického stavu pacienta až na 1,0 mg nebo 2,5 mg. Maximální denní dávka pro tyto pacienty je 5,0 mg. Doporučené dávkování cilazaprilu u chronického srdečního selhání je založeno na ovlivnění zmírňování příznaků, spíše než na údajích prokazujících, že cilazapril snižuje morbiditu a mortalitu v této skupině pacientů (viz oddíl 5.1).“

Doba podávání léčby a jídla

Přestože studie, kterou provedl Carlsen a kol. (Carlsen JE, Buchmann M, Hoeglund C, Pellinen T, Honkanen T, Soerensen OH, a kol. 24hodinový antihypertenzní účinek perorálního cilazaprilu? Placebem kontrolovaná studie hodnotící 1 mg, 2,5 mg a 5 mg jednou denně. Clin Drug Invest. 1995;10 (4):221-227) vyvolala otázku, zda podávání jednou denně je u hypertenze dostatečné, nebyl

držitelem rozhodnutí o registraci žádný další rozbor výsledků této studie ve srovnání s jinými studiemi provedenými s cilazapilem poskytnut. Protože jde v tomto ohledu o jedinou studii udávající rozdílné výsledky, nebyla výborem CHMP tato otázka již dále zpochybňována.

Výbor CHMP usoudil, že dávkovací režim jednou denně, podávání před nebo po jídle, jak bylo navrženo držitelem rozhodnutí o registraci, lze schválit.

Zvláštní skupiny pacientů

Výsledky otevřené nekomparativní studie úpravy dávky prováděné u starších pacientů s nekomplikovanou esenciální hypertenzí byly držitelem rozhodnutí o registraci projednány k doložení dávkovacího režimu pro starší pacienty s hypertenzí.

Výbor CHMP se shodl na následujícím znění navrženým držitelem rozhodnutí o registraci pro starší pacienty a dětskou populaci:

„Starší pacienti s hypertenzí: Léčba s přípravkem Vascace by měla být zahájena dávkou mezi 0,5 mg a 1,0 mg jednou denně. Udržovací dávka musí být poté přizpůsobena individuální toleranci, odezvě a klinickému stavu.

Starší pacienti s chronickým srdečním selháním: Doporučená zahajovací dávka přípravku Vascace 0,5 mg musí být striktně dodržena.

Děti: Bezpečnost a účinnost u dětí nebyla stanovena. Proto není doporučeno podávání cilazaprilu dětem.“

Od podání původní dokumentace nebyly u pacientů s poškozenou funkcí jater společností Roche provedeny žádné další studie. V důkladném průzkumu literatury, pokrývajícím časové období až do listopadu 2009, byla zjištěna pouze jediná publikace popisující případ pacienta s diabetickou nefropatií a cirhotickým ascitem. Vzhledem k velké rozmanitosti možných klinických situací u cirhotických pacientů se vyskytují stavy, kdy je u pacientů nutné léčbu cilazapilem pečlivě sledovat. U cirhotických pacientů s ascitem se však cilazapril nedoporučuje.

Pro pacienty se zhoršenou funkcí jater se výbor CHMP shodl na následujícím znění navrženém držitelem rozhodnutí o registraci:

„Jaterní cirhóza: U pacientů s jaterní cirhózou (ale bez ascitu), pro něž je léčba hypertenze nezbytná, je třeba cilazapril podávat s velkou opatrností v dávce nepřesahující 0,5 mg/den společně s pečlivým monitorováním krevního tlaku, protože se může vyskytnout výrazná hypotenze.“

Doporučená dávkování u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin byla založena na údajích z několika studií společnosti Roche a publikovaných klinických hodnocení. Snížené dávky jsou vyžadovány u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin v závislosti na clearance kreatininu.

Dávkovací režim pro pacienty se zhoršenou funkcí ledvin navržený držitelem rozhodnutí o registraci byl shledán výborem CHMP jako přijatelný:

„Pacienti se zhoršenou funkcí ledvin: Snížené dávky jsou vyžadovány u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin v závislosti na clearance kreatininu (viz oddíl 4.4). Doporučují se následující dávkovací režimy:

Tabulka 1: Doporučené dávkovací režimy pro pacienty se zhoršenou funkcí ledvin

<i>Clearance kreatininu</i>	<i>Úvodní dávka přípravku Vascace</i>	<i>Maximální dávka přípravku Vascace</i>
<i>> 40 ml/min</i>	<i>1 mg jednou denně</i>	<i>5 mg jednou denně</i>
<i>10-40 ml/min</i>	<i>0,5 mg jednou denně</i>	<i>2,5 mg jednou denně</i>
<i><10 ml/min</i>	<i>Nedoporučuje se</i>	

Pokud je přítomna rovněž renovaskulární hypertenze, existuje zvýšené riziko závažné hypotenze a renální nedostatečnosti. U těchto pacientů je třeba léčbu zahájit pod bedlivým dohledem lékaře s nízkými dávkami a pečlivou titrací dávky. Jelikož léčba diuretiky může být zesilujícím faktorem, je třeba je během prvních týdnů léčby přípravkem Vascace vysadit a monitorovat funkci ledvin.

Výsledky klinických studií ukazují, že clearance cilazaprilatu je ve vzájemném vztahu s clearance kreatininu u pacientů s chronickým srdečním selháním. U pacientů s chronickým srdečním selháním a se zhoršenou funkcí ledvin je třeba dodržovat zvláštní doporučení pro dávkování.“

Oddíl 4.3 - Kontraindikace

S ohledem na doporučení výboru CHMP bylo odsouhlaseno následující znění navržené držitelem rozhodnutí o registraci:

*„Přecitlivělost na cilazapril nebo jakoukoli složku přípravku nebo jiné ACE inhibitory
Angioedém v anamnéze související s předchozí léčbou ACE inhibitorem
Vrozený nebo idiopatický angioedém
Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz oddíl 4.4 a 4.6)“*

Oddíl 4.4 – Zvláštní upozornění a opatření pro použití

S několika výjimkami je odborný základ navrženého textu v oddíle 4.4 připraven z přehledů nežádoucích účinků ACE inhibitorů nalezených v následujících textech: Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions 2006 and the Martindale: The Complete Drug Reference 36.

Jak bylo doporučeno výborem CHMP, držitel rozhodnutí o registraci přidal dodatečné upozornění týkající se použití cilazaprilu u pacientů s vysokým stupněm stenózy renální arterie se sníženou funkcí ledvin do pododdílu nazvaného „Zhoršená funkce ledvin“ v oddíle 4.4 Upozornění týkající se anafylaxe u dialyzovaných pacientů léčených ACE inhibitory je uvedeno pod samostatným podtitulem v oddíle 4.4. „Anafylaxe“.

Výbor CHMP rovněž doporučil, že u pacientů s cirhózou jater (ale bez ascitu), by měla být léčba cilazaprilem zahájena v nižší dávce, neboť může dojít k výrazné hypotenzi, a u pacientů s ascitem nesmí být cilazapril doporučován.

Pokud jde o těhotenství, držitel rozhodnutí o registraci souhlasil, že dodrží znění přijaté doporučením pracovní skupiny pro farmakovigilanci (PhVWP) výboru CHMP pro tento oddíl.

Oddíl 4.5 – Interakce s jinými léčivými přípravky a další formy interakce

Nejdůležitější možné interakce (FK, FD nebo toxické) byly zahrnuty ve sjednoceném označení na obalu, neboť tyto léky jsou často předepisovány spolu s cilazaprilem nebo jinými ACE inhibitory a vědecké odůvodnění je k dispozici. Na žádost výboru CHMP byly interakce s jinými léčivými přípravky (diuretika, tricyklická antidepresiva, působení na ledviny u nesteroidní protizánětlivých léků, sympatomimetika, antidiabetika a zlato) rovněž zahrnuty do sjednoceného souhrnu údajů o přípravku, v souladu s dalšími zástupci této lékové skupiny.

Oddíl 4.6 – Těhotenství a kojení

S ohledem na doporučení PhVWP výboru CHMP souhlasil držitel rozhodnutí o registraci s následujícím zněním:

„Použití ACE inhibitorů jako je cilazapril se nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství (viz oddíl 4.4). Použití ACE inhibitorů jako je cilazapril je kontraindikováno během druhého a třetího trimestru těhotenství (viz oddíl 4.3. a 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při expozici ACE inhibitory během prvního trimestru těhotenství nejsou přesvědčivé; i když malé zvýšení rizika nemůže být vyloučeno. Pokud není nepřetržitá léčba ACE inhibitory považována za nezbytnou, měla by být u pacientek, které plánují těhotenství, nasazena alternativní antihypertenzní léčba, u níž byl stanoven profil bezpečnosti pro užívání během těhotenství. V případě potvrzení těhotenství je třeba léčbu inhibitory ACE okamžitě přerušit a zahájit alternativní léčbu, je-li to nezbytné.

Je známo, že expozice ACE inhibitorům během druhého a třetího trimestru těhotenství vyvolává lidskou fetotoxicitu (snížení ledvinných funkcí, oligohydramnion, zpomalení osifikace lebky) a novorozeneckou toxicitu (ledvinné selhání, hypotenze, hyperkalémie). Pokud nastala expozice ACE inhibitorům od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se provést ultrazvukové vyšetření ledvinných funkcí a lebky plodu. Kojenci, jejichž matky užívaly v těhotenství ACE inhibitory, by měli být důkladně sledováni pro možný vznik hypotenze (viz oddíl 4.3 a oddíl 4.4).

Jelikož nejsou dostupné žádné údaje o bezpečnosti cilazaprilu během kojení, cilazapril se nedoporučuje a alternativní způsoby léčby s lépe stanovenými bezpečnostními profily jsou během kojení vhodnější, obzvláště při kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.“

Oddíl 4.7 – Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

S ohledem na doporučení výboru CHMP a doporučení poskytnutá v pokynech k souhrnu údajů o přípravku týkajících se oddílu 4.7 souhlasil držitel rozhodnutí o registraci s navrženým zněním.

Oddíl 4.8 – Nežádoucí účinky

Byly zahrnuty všechny nežádoucí účinky uvedené v referenční informaci o bezpečnosti nazvané hlavní formulář. Další nežádoucí účinky uvedené v místních souhrnech údajů o přípravku, ale nikoli v hlavním formuláři, byly zahrnuty, pokud byly zjištěny odpovídající reference. Ve většině případů pocházejí reference z:

- Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions 2006.
- Martindale: The Complete Drug Reference 36.

Sjednocený seznam nežádoucích účinků byl odvozen z klinických studií a postmarketingových údajů spojených s cilazapilem a /nebo dalšími ACE inhibitory.

MedDRA systémová orgánová třída (SOC) a preferované termíny (PTs) jsou použity, je-li to potřebné.

Oddíl 4.9 – Předávkování

S ohledem na doporučení výboru CHMP bylo odsouhlaseno následující znění:

„O předávkování u lidí je dispozici málo informací. Příznaky související s předávkováním ACE inhibitory mohou zahrnovat hypotenzi, oběhový šok, nerovnováhu elektrolytů, selhání ledvin, hyperventilaci, tachykardii, palpitace, bradykardii, závratě, úzkost a kašel.

Doporučená léčba předávkování je intravenózní infuze roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Pokud dojde k hypotenzii, měl by být pacient uložen do protišokové polohy. Léčba infúzí angiotensinu II a/nebo intravenózní katecholaminy může být také zvážena, jsou-li k dispozici.

Použití kardiostimulátoru je indikováno u bradykardie rezistentní na léčbu. Je třeba nepřetržitě monitorovat vitální funkce, koncentrace sérových elektrolytů a kreatininu.

Pokud je indikováno, může být cilazaprilat, aktivní forma cilazaprilu, odstraněn z cirkulace hemodialýzou (viz oddíl 4.4).“

Oddíl 5.1 – Farmakodynamické vlastnosti

Výbor CHMP byl toho názoru, že osoba předepisující přípravek si musí být vědoma, že v klinických studiích s cilazaprilem u srdečního selhání byl prokázán jen přínos týkající se příznaků a že žádné výsledky týkající se morbiditu a mortality nejsou k dispozici, neboť studie zaměřené na výsledky nebyly s cilazaprilem u chronického srdečního selhání provedeny.

Na základě dostupných informací a po zvážení doporučení výboru CHMP bylo držitelem rozhodnutí o registraci schváleno následující znění pro oddíl s podtitulem „*Chronické srdeční selhání*“:

„Nebyly provedeny žádné klinické studie, které by prokazovaly vliv cilazaprilu na morbiditu a mortalitu u srdečního selhání.“

Oddíl 5.3 – Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

S ohledem na doporučení výboru CHMP souhlasil držitel rozhodnutí o registraci s následujícím zněním:

„Předklinické údaje, získané na základě konvenčních studií obecné farmakologie, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu, neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.“

Bylo prokázáno, že inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu jako třída vyvolávají účinek na pozdní vývoj plodu vedoucí k úmrtím plodu a vrozeným vadám, zejména postihujícím lebku. Fetotoxicita, nitroděložní zpomalení růstu a trvale otevřený ductus arteriosus byly rovněž zaznamenány. Má se za to, že tyto vývojové abnormality jsou částečně způsobeny přímým působením ACE inhibitorů na renin-angiotenzinový systém plodu a částečně ischemií způsobenou hypotenzí matky a snížením krevního průtoku mezi plodem a placentou a zásobování plodu kyslíkem a živinami.“

ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÉ INFORMACI

Vzhledem k tomu že,

– předmětem předložení záležitosti k posouzení byla harmonizace souhrnů údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informací,

– souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace navržené držitelem rozhodnutí o registraci byly vyhodnoceny na základě předložené dokumentace a vědecké diskuse v rámci výboru,

výbor CHMP doporučil pozměnit rozhodnutí o registraci přípravku Vascase a přípravků souvisejících názvů (viz příloha I), pro které jsou souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace součástí přílohy III.

PŘÍLOHA III
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU,
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Poznámka: Toto SPC, označení na obalu a příbalová informace je verze platná v době rozhodnutí Komise.

Po rozhodnutí Komise kompetentní autority členského státu ve spojení s referenčním členským státem zaktualizují informace přípravku, jak je požadováno. Proto toto SPC, označení na obalu a příbalová informace nemusí nutně představovat aktuální text.

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vascace a související názvy (viz Příloha I) 0,5 mg potahované tablety
Vascace a související názvy (viz Příloha I) 1 mg potahované tablety
Vascace a související názvy (viz Příloha I) 2,5 mg potahované tablety
Vascace a související názvy (viz Příloha I) 5 mg potahované tablety
[viz Příloha I - doplní se národní údaje]

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.
[doplní se národní údaje]

3. LÉKOVÁ FORMA

[doplní se národní údaje]

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Vascace je indikován k léčbě hypertenze.

Přípravek Vascace je indikován k léčbě chronického srdečního selhání.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Vascace by měl být podáván jednou denně. Protože příjem potravy nemá žádný klinicky významný vliv na jeho absorpci, může být přípravek Vascace užíván před nebo po jídle. Dávka by se měla užívat vždy přibližně ve stejnou denní dobu.

Hypertenze: Úvodní dávka je 1 mg/den. Je třeba monitorovat krevní tlak a dávka přípravku se upravuje individuálně podle odpovědi krevního tlaku. Obvyklé dávkovací rozmezí přípravku Vascace je 2,5 až 5,0 mg jednou denně.

U pacientů se silně aktivovaným systémem renin-angiotensin-aldosteron (zvláště u pacientů s deplecí minerálů a/nebo objemovou deplecí, srdeční dekompenzací nebo s těžkou hypertenzí) může po úvodní dávce dojít k nadměrnému poklesu krevního tlaku. Proto je u těchto pacientů doporučena nižší počáteční dávka 0,5 mg jednou denně a léčbu je třeba zahajovat pod lékařským dohledem.

Pacienti s hypertenzí užívající diuretika: Pokud je to možné, má se podávání diuretik ukončit 2 - 3 dny před zahájením terapie přípravkem Vascace, aby se snížila pravděpodobnost vzniku symptomatické hypotenze. Pokud je to nutné, je možné léčbu diuretiky později znovu zahájit. Doporučená úvodní dávka u těchto pacientů je 0,5 mg jednou denně.

Chronické srdeční selhání: Léčba přípravkem Vascace by měla být zahájena s doporučenou úvodní dávkou 0,5 mg jednou denně za přísného lékařského dohledu. Tuto dávku je třeba udržovat po dobu přibližně 1 týdne. Pokud je tato dávka dobře tolerována, může být zvyšována v týdenních intervalech a podle klinického stavu pacienta na 1,0 mg nebo 2,5 mg. Maximální denní dávka u těchto pacientů je 5,0 mg. Doporučené dávkování cilazaprilu u chronického srdečního selhání je založeno spíše na účincích na symptomatické zlepšení, než na údajích, které by prokazovaly snížení morbiditidy a mortality v této skupině pacientů (viz bod 5.1).

Pacienti s poruchou renálních funkcí: U pacientů s poruchou renálních funkcí je, v závislosti na clearance kreatininu, nutné snížit dávku přípravku (viz bod 4.4). Je doporučeno následující dávkovací schéma.

Tabulka 1: Schéma doporučeného dávkování pro pacienty s poruchou renálních funkcí

Clearance kreatininu	Úvodní dávka přípravku Vascace	Maximální dávka přípravku Vascace
>40 ml/min	1 mg jednou denně	5 mg jednou denně
10 - 40 ml/min	0,5 mg jednou denně	2,5 mg jednou denně
<10 ml/min	Není doporučeno	

Pokud je rovněž přítomna renovaskulární hypertenze, existuje zvýšené riziko těžké hypotenze a renální nedostatečnosti. U těchto pacientů je třeba léčbu zahajovat za přísného lékařského dohledu s nízkými dávkami a opatrnou titrací dávky. Protože léčba diuretiky může být přispívajícím faktorem, je třeba je vysadit a v průběhu prvních týdnů léčby přípravkem Vascace monitorovat renální funkce.

Výsledky z klinických studií prokázaly u pacientů s chronickým srdečním selháním korelaci mezi clearance cilazaprilu a clearance kreatininu. U pacientů s chronickým srdečním selháním a zhoršenou funkcí ledvin by mělo být dodržováno výše uvedené zvláštní doporučení pro dávkování.

Jaterní cirhóza: U pacientů s jaterní cirhózou (ale bez ascitu), u kterých je nutná léčba hypertenze, by měl být cilazapril podáván s velkou opatrností v dávce nepřesahující 0,5 mg/den s pečlivým sledováním krevního tlaku, vzhledem k možnosti výskytu výrazné hypotenze.

Starší pacienti s hypertenzí: Léčba přípravkem Vascace by měla být zahájena dávkou v rozmezí 0,5 mg až 1,0 mg jednou denně. Poté je nutno upravit udržovací dávku podle individuální snášenlivosti, odpovědi na léčbu a klinického stavu pacienta.

Starší pacienti s chronickým srdečním selháním: Doporučenou úvodní dávku přípravku Vascace 0,5 mg je nutno v každém případě dodržet.

Děti: Bezpečnost a účinnost přípravku Vascace nebyla u dětí dosud stanovena. Z tohoto důvodu neexistuje žádné doporučení dávkování cilazaprilu pro dětské pacienty.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na cilazapril nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku, nebo hypersenzitivita na další ACE inhibitory

Anamnéza angioneurotického edému v souvislosti s předchozí léčbou ACE inhibitory

Hereditární nebo idiopatický angioneurotický edém

Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Těhotenství

Léčba ACE inhibitory by se neměla zahajovat v průběhu těhotenství. Pokud není pokračování v léčbě ACE inhibitory považováno za nezbytné, je třeba u pacientek, které plánují těhotenství, zvolit alternativní antihypertenzní léčbu, která má stanovený bezpečnostní profil pro užívání během těhotenství. Pokud je diagnostikováno těhotenství, léčbu ACE inhibitory je nutné okamžitě ukončit a pokud je to vhodné, zahájit alternativní léčbu hypertenze (viz body 4.3 a 4.6).

Hypotenze

ACE inhibitory mohou způsobovat těžkou hypotenzi, zvláště na počátku léčby. Hypotenze po první dávce se nejpravděpodobněji objeví u pacienta, který má aktivovaný systém renin-angiotensin-aldosteron, jako je např. u renovaskulární hypertenze nebo u renální hypoperfuze z jiných příčin, sodíkové nebo objemové deplece nebo po předchozí léčbě jinými vasodilatancií. Tyto stavy se mohou vyskytovat společně, zvláště u pacientů s těžkým srdečním selháním.

Hypotenze by měla být léčena uložením pacienta do polohy vleže naznak a objemovou expanzí. Jakmile je pacient objemově kompenzován, lze v podávání cilazaprilu pokračovat, ale měl by být podáván v nižších dávkách. Pokud hypotenze přetrvává, měla by být léčba přerušena.

Riziková pacienta by měli zahajovat léčbu cilazaprilem pod lékařským dohledem, s nízkou iniciační dávkou a opatrnou titrací. Pokud je to možné, léčba diuretiky by měla být dočasně přerušena.

Podobně opatrně je třeba postupovat u pacientů s anginou pectoris nebo cerebrovaskulárním onemocněním, u kterých může hypotenze způsobit myokardiální nebo cerebrální ischemii.

Porucha renálních funkcí

U pacientů s poruchou renálních funkcí by dávkování cilazaprilu mělo být upraveno podle clearance kreatininu (viz bod 4.2). Součástí obvyklé péče o tyto pacienty by mělo být rutinní monitorování kalie a kreatininu.

ACE inhibitory mají prokázané renoprotektivní účinky, ale mohou způsobovat reverzibilní poruchu renálních funkcí v prostředí snížené renální perfuze, způsobené bilaterální stenózou renální artérie, těžkým městnavým srdečním selháním, volumovou deplecí, hyponatrémií nebo vysokými dávkami diuretik, nebo u pacientů léčených NSAID. Preventivní opatření zahrnují vysazení nebo dočasné přerušení léčby diuretiky, zahájení léčby velmi malými dávkami ACE inhibitorů a opatrnou titrací dávky.

U pacientů se stenózou renální artérie pomáhá aktivace systému renin-angiotensin-aldosteron udržování renální perfuze tím, že způsobí zúžení eferentních arteriol. Proto blokáda tvorby angiotenzinu II a pravděpodobně také zvýšení tvorby bradykininu způsobuje vazodilataci eferentních arteriol, což vede ke snížení tlaku glomerulární filtrace. Hypotenze přispívá dále ke snížení renální perfuze (viz bod 4.4 „Hypotenze“). Stejně jako u ostatních látek, které účinkují na systém renin-angiotensin, je i zde zvýšené riziko renální nedostatečnosti, včetně akutního renálního selhání, pokud jsou cilazaprilem léčeni pacienti se stenózou renální artérie. Proto by se mělo u těchto pacientů postupovat s opatrností. Pokud se objeví renální selhání, je třeba léčbu ukončit.

Hypersenzitivita/angioneurotický edém

S užíváním ACE inhibitorů je spojován angioneurotický edém, se zaznamenanou incidencí 0,1 – 0,5 %. Angioedém způsobený ACE inhibitory se může projevovat jako opakující se epizody otoku obličeje, který po vysazení přípravku ustoupí, nebo jako akutní orofaryngeální edém a obstrukce dýchacích cest, které vyžadují akutní léčbu a mohou být život ohrožující. Další formou je angioedém střeva, který se nejčastěji objevuje v průběhu prvních 24-48 hodin léčby. Riziko angioedému se zdá vyšší u černošské populace oproti populaci indoevropské. U pacientů s anamnézou angioedému, který nesouvisel s ACE inhibitory, může být zvýšené riziko jeho vzniku.

Anafylaxe

Hemodialýza: U pacientů dialyzovaných na vysokoprůtokových membránách (např. AN 69) se při užívání ACE inhibitorů objevila anafylaktická reakce. U takovýchto pacientů je třeba zvážit použití odlišných typů dialyzační membrány nebo odlišnou třídu přípravků k léčbě hypertenze.

LDL (low-density lipoproteins) aferéza: U pacientů užívajících ACE inhibitory v průběhu LDL aferézy s natrium-dextran-sulfátem byla zaznamenána život ohrožující anafylaxe. Tomu je možné se vyvarovat dočasným vysazením léčby ACE inhibitory před každou aferézou.

Desenzibilizace: U pacientů, kteří užívají ACE inhibitory a podstupují desenzibilizační léčbu vosím nebo včelím jedem, se může objevit anafylaktická reakce. Léčba cilazaprilem musí být ukončena před zahájením desenzibilizační léčby a cilazapril by neměl být nahrazen beta-blokátorem.

Poruchy jater

Byly hlášeny jednotlivé případy poruchy jaterních funkcí, jako jsou zvýšené hodnoty jaterních funkčních testů (transaminázy, bilirubin, alkalická fosfatáza, GMT) a cholestatická hepatitida s nebo bez nekrózy. Pacienti, kteří užívají cilazapril a u kterých se rozvinula žloutenka, nebo u kterých bylo zaznamenáno zvýšení jaterních enzymů, by měli léčbu cilazaprilem ukončit a měli by být odpovídajícím způsobem sledováni. U pacientů s jaterní cirhózou (ale bez ascitu), u kterých je nutná léčba hypertenze, je třeba cilazapril nasazovat v nižších dávkách a s velkou opatrností, z důvodu možného výskytu významné hypotenze (viz bod 4.2). U pacientů s ascitem není podávání cilazaprilu doporučeno.

Neutropenie

V souvislosti s ACE inhibitory byla vzácně zaznamenána neutropenie a agranulocytóza, zvláště u pacientů s renálním selháním nebo s onemocněním vaskulárního kolagenu a u pacientů, kteří podstupovali imunosupresivní léčbu. U takovýchto pacientů je doporučeno pravidelné monitorování počtu leukocytů.

Sérové kalium

ACE inhibitory mohou způsobovat hyperkalémii, protože inhibují uvolňování aldosteronu. Tento účinek není obvykle významný u pacientů s normálními renálními funkcemi. Hyperkalémie se však může objevit u pacientů s poruchou renálních funkcí a/nebo u pacientů užívajících kaliové doplňky (včetně náhražek soli) nebo kalium šetřící diuretika a zvláště u pacientů užívajících antagonisty aldosteronu. Kalium šetřící diuretika by se měla u pacientů užívajících ACE inhibitory používat s opatrností a je třeba monitorovat hladinu draslíku a renální funkce.

Diabetes

Podávání ACE inhibitorů pacientům s diabetem může potencovat hypoglykemický účinek perorálních antidiabetik nebo inzulínu, zvláště u pacientů s poruchou renálních funkcí. U takovýchto pacientů by měla být při zahajování léčby ACE inhibitory hladina glukózy pečlivě monitorována.

Chirurgické výkony/anestezie

Přípravky používané k anestezii, které mají hypotenzní účinky, mohou u pacientů užívajících ACE inhibitory způsobovat hypotenzi. Hypotenze v těchto podmínkách může být korigována doplněním objemu.

Aortální stenóza/hypertrofická kardiomyopatie

ACE inhibitory by měly být užívány s opatrností u pacientů se srdečními poruchami s obstrukcí (např. mitrální stenóza, aortální stenóza, hypertrofická kardiomyopatie), protože u těchto pacientů se srdeční výdej nemůže zvýšit, aby mohl kompenzovat systémovou vazodilataci, a proto je zde riziko závažné hypotenze.

Intolerance laktózy

Vzhledem k přítomnosti monohydrátu laktózy by pacienti s hereditární intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo glukózo-galaktózovou malabsorpcí neměli tento lék užívat.

Rasy

ACE inhibitory jsou jako antihypertenziva méně účinné u černošské populace pacientů. U těchto pacientů je rovněž vyšší riziko vzniku angioneurotického edému.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Lithium

Při současném podávání lithia s ACE inhibitory byla hlášena revenzibilní zvýšení sérových koncentrací lithia a toxicita. Současné užívání thiazidových diuretik může zvyšovat riziko lithiové toxicity a zvyšovat již tak zvýšené riziko lithiové toxicity v souvislosti s ACE inhibitory. Užívání cilazaprilu s lithiem se nedoporučuje. Pokud je však tato kombinace považována za nezbytnou, je třeba pečlivě sledovat sérové hladiny lithia.

Další antihypertenziva

Pokud je cilazapril podáván společně s jinými přípravky snižujícími krevní tlak, může být zaznamenán aditivní účinek na snížení krevního tlaku.

Kalium šetřící diuretika, potravinové doplňky obsahující kalium nebo náhražky soli obsahující kalium
Ačkoli sérové hladiny kalia zůstávají obvykle v normálním rozmezí, může se u některých pacientů léčených cilazapilem objevit hyperkalémie. Kalium-šetřící diuretika (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), doplňky stravy obsahující kalium nebo náhražky soli obsahující kalium mohou vést k významnému zvýšení hladin kalia v séru. Proto není kombinace cilazaprilu s výše zmíněnými přípravky doporučena (viz bod 4.4). Pokud je současné užívání indikováno z důvodu prokázané hypokalémie, je třeba je používat s opatrností a s pravidelnými kontrolami hladin draslíku v séru.

Diuretika (thiazidy nebo kličková diuretika)

Předchozí léčba vysokými dávkami diuretik může vést k objemové depleci a riziku hypotenze při zahajování léčby cilazapilem (viz bod 4.4). Hypotenzní účinky je možné snížit přerušením léčby diuretiky, zvýšením objemu nebo příjmu soli nebo zahájením léčby nízkou dávkou cilazaprilu.

Tricyklická antidepresiva/antipsychotika/anestetika/narkotika

Současné podávání určitých anestetik, tricyklických antidepresiv a antipsychotik s ACE inhibitory může vést k dalšímu snížení krevního tlaku (viz bod 4.4).

Nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSAID) včetně acetylsalicylové kyseliny v dávce ≥ 3 g/den

Pokud jsou ACE inhibitory podávány současně s nesteroidními antiflogistiky (např. kyselina acetylsalicylová v protizánětlivém režimu dávkování, COX-2 inhibitory nebo neselektivní NSAID), může dojít k oslabení antihypertenzního účinku. Současné podávání ACE inhibitorů a NSAID může vést ke zvýšení rizika zhoršení renálních funkcí, včetně možného akutního renálního selhání, a ke zvýšení hladin draslíku v séru, zvláště u pacientů s preexistující poruchou renálních funkcí. Tuto kombinaci je proto třeba podávat s opatrností, zvláště u starších pacientů. U pacientů je třeba dodržovat dostatečnou hydrataci a pravidelně monitorovat renální funkce (po zahájení současné léčby a v pravidelných intervalech během léčby).

Sympatomimetika

Sympatomimetika mohou snižovat antihypertenzní účinky ACE inhibitorů.

Antidiabetika

Epidemiologické studie naznačují, že současné podávání ACE inhibitorů a antidiabetik (inzulín, perorální antidiabetika) může vést ke zvýraznění hypoglykemického účinku s rizikem následné hypoglykémie. Tento fenomén se s větší pravděpodobností objeví v průběhu prvních týdnů kombinované léčby a u pacientů s poruchou renálních funkcí.

Zlato

U pacientů, kteří jsou léčeni injekčním zlatem (natrium-auro-thiomalát) a současně ACE inhibitory, byly vzácně hlášeny nitritoidní reakce (příznaky zahrnují návaly horka/zrudnutí v obličeji, nauzeu, zvracení a hypotenzi).

Další

Při společném podávání cilazaprilu a digoxinu, nitrátů, antikoagulancií kumarinového typu a blokátorů H₂ receptorů nedochází k žádným klinicky významným interakcím.

4.6 Těhotenství a kojení

Podávání ACE inhibitorů, jako je např. cilazapril, se v průběhu prvního trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání ACE inhibitorů, jako je např. cilazapril, je v průběhu druhého a třetího trimestru těhotenství kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické údaje, které by doložily riziko teratogenity po expozici ACE inhibitorům v průběhu prvního trimestru těhotenství nejsou přesvědčivé, nicméně malé zvýšení rizika nelze vyloučit. Pokud není pokračování v léčbě ACE inhibitory považováno za nezbytné, ženy, které plánují těhotenství, by měly být převedeny na alternativní antihypertenzivní léčbu, které má stanovený bezpečnostní profil pro podávání v těhotenství. Pokud je diagnostikováno těhotenství, léčba ACE inhibitory by měla být okamžitě ukončena a, pokud je to vhodné, má být zahájena alternativní léčba.

Je známo, že expozice ACE inhibitorům v průběhu druhého a třetího trimestru způsobuje u člověka fetotoxicitu (snížení renálních funkcí, oligohydramnion, zpomalená osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenze, hyperkalémie). Pokud dojde k expozici ACE inhibitorům od druhého trimestru těhotenství, je doporučeno UZ vyšetření renálních funkcí a lebky. Kojenci, jejichž matky užívaly ACE inhibitory, by měly být pečlivě sledováni pro známky hypotenze (viz body 4.3 a 4.4).

Protože nejsou k dispozici žádné údaje týkající se bezpečnosti cilazaprilu v průběhu kojení, není podávání cilazaprilu během kojení doporučeno a je vhodné použít alternativní léčbu s lepším stanoveným bezpečnostním profilem v průběhu kojení, zvláště při kojení novorozenců nebo nedonošených dětí.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při řízení a obsluze strojů je třeba vzít v úvahu, že se u pacientů užívajících ACE inhibitory mohou občas objevit závratě a únava, zvláště na počátku léčby (viz body 4.4 a 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

(a) Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji zaznamenanými nežádoucími účinky v souvislosti s přípravkem, které byly pozorovány při užívání ACE inhibitorů, byly kašel, kožní vyrážka a renální dysfunkce. Kašel je častější u žen a u nekuřáků. Tam, kde pacient kašel toleruje, může být rozumné v léčbě pokračovat. V některých případech pomůže snížení dávky.

Nežádoucí účinky související s podáváním přípravku, které byly takové intenzity, že kvůli nim bylo nutné přerušit léčbu, se objevily u méně než 5 % pacientů, kterým byly ACE inhibitory podávány.

(b) Přehled nežádoucích účinků

Následující seznam nežádoucích účinků je odvozen z klinických studií a z údajů po uvedení přípravku na trh a týká se cilazaprilu a/nebo dalších ACE inhibitorů. Odhady frekvence jsou založeny na procentu/podílu pacientů, u kterých se objevil jednotlivý nežádoucí účinek v průběhu klinických studií

s cilazapilem, což zahrnovalo kombinovaný soubor celkem 7171 pacientů. Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v průběhu klinických studií s cilazapilem, ale byly hlášeny v souvislosti s dalšími ACE inhibitory, nebo odvozeny z hlášení po uvedení přípravku na trh, jsou klasifikovány jako „vzácné.“

Kategorie frekvencí jsou následující:

Velmi časté	$\geq 1/10$
Časté	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Méně časté	$\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$
Vzácné	$< 1/1\,000$

Poruchy krve a lymfatického systému

Vzácné

Neutropenie, agranulocytóza, trombocytopenie, anémie

Poruchy imunitního systému

Méně časté

Angioneurotický edém (může zahrnovat otok obličeje, rtů, jazyka, laryngu nebo gastrointestinálního traktu) (viz bod 4.4)

Vzácné

Anafylaxe (viz bod 4.4)

Syndrom připomínající systémový lupus erythematosus (příznaky mohou zahrnovat vaskulitidu, myalgii, artralgi/artritidu, pozitivní antinukleární protilátky, zvýšení rychlosti sedimentace erytrocytů, eozinofilii a leukocytózu)

Poruchy nervového systému

Časté

Bolest hlavy

Méně časté

Dysgeuzie

Vzácné

Cerebrální ischemie, tranzitorní ischemická ataka, ischemická cévní mozková příhoda

Periferní neuropatie

Srdeční poruchy

Méně časté

Ischemie myokardu, angina pectoris, tachykardie, palpitace

Vzácné

Infarkt myokardu, arytmie

Cévní poruchy

Časté

Závratě

Méně časté

Hypotenze, posturální hypotenze (viz bod 4.4). Příznaky hypotenze mohou zahrnovat synkopu, slabost, závrať a poruchu zraku.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté

Kašel

Méně časté

Dyspnoe, bronchospasmus, rinitida

Vzácné

Intersticiální plicní onemocnění, bronchitida, sinusitida

Gastrointestinální poruchy

Časté

Nauzea

Méně časté

Sucho v ústech, aftózní stomatitida, snížení chuti k jídlu, průjem, zvracení

Vzácné

Glositida, pankreatitida

Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné

Abnormální výsledky funkčního vyšetření jater (včetně transamináz, bilirubinu, alkalické fosfatázy, GMT)

Cholestatická hepatitida s nebo bez nekrózy

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Méně časté

Vyrážka, makulopapulózní vyrážka

Vzácné

Psoriaformní dermatitida, psoriáza (exacerbace), lichen planus, exfoliativní dermatitida, kopřivka, erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, bulózní pemfigoid, pemfigus, Kaposiho sarkom, vaskulitida/purpura, fotosenzitivní reakce, alopecie, onycholýza

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Méně časté

Svalové křeče, myalgie, artralgie

Poruchy ledvin a močových cest

Vzácné

Porucha renálních funkcí, akutní renální selhání (viz bod 4.4), zvýšení kreatininu v krvi, zvýšení urey v krvi

Hyperkalémie, hyponatrémie, proteinurie, nefrotický syndrom, nefritida

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Méně časté

Impotence

Vzácné

Gynekomastie

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté

Únava

Méně časté

Nadměrné pocení, návaly horka, astenie, porucha spánku

(c) Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypotenze a posturální hypotenze se mohou objevit při zahajování léčby nebo při zvyšování dávky, zvláště u rizikových pacientů (viz bod 4.4).

Porucha renálních funkcí a akutní renální selhání je více pravděpodobné u pacientů s těžkým srdečním selháním, stenózou renální arterie, preexistujícím renálním onemocněním nebo při objemové depleci (viz bod 4.4).

Hyperkalémie se nejpravděpodobněji objeví u pacientů s poruchou renálních funkcí a u pacientů, kteří užívají kalium šetřící diuretika nebo potravinové doplňky obsahující kalium.

Případy cerebrální ischemie, tranzitorní ischemické ataky nebo ischemické cévní mozkové příhody, hlášené vzácně v souvislosti s ACE inhibitory, mohou u pacientů s cerebrovaskulárním onemocněním souviset se vzniklou hypotenzí. Podobně ischemie myokardu může u pacientů s ischemickou chorobou srdeční souviset se vzniklou hypotenzí.

Bolest hlavy je často hlášeným nežádoucím účinkem, ačkoli incidence bolestí hlavy je vyšší u pacientů dostávajících placebo, než u pacientů léčených ACE inhibitory.

4.9 Předávkování

O předávkování u člověka jsou k dispozici pouze omezené údaje. Symptomy související s předávkováním ACE inhibitory mohou zahrnovat hypotenzi, cirkulační šok, poruchu elektrolytové rovnováhy, renální selhání, hyperventilaci, tachykardii, palpitace, bradykardii, závratě, úzkost a kašel.

Doporučenou léčbou předávkování je intravenózní aplikace fyziologického roztoku chloridu sodného 9 mg/mg (0,9 %). Pokud se objeví hypotenze, je třeba pacienty uložit do protišokové polohy. Pokud je dostupná léčba infuzí angiotenzinu II a/nebo intravenózními katecholaminy, je možné ji též zvážit.

U pacientů s bradykardií, která je rezistentní na léčbu, je indikována kardiostimulace. Je třeba pečlivě monitorovat vitální znaky, hladinu elektrolytů v séru a koncentrace kreatininu.

Je-li to indikované, je možné aktivní formu cilazaprilu, cilazaprilát, částečně odstranit z cirkulace hemodialýzou (viz bod 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ACE inhibitor, ATC kód: C09AA08

Mechanismus účinku

Přípravek Vascace je specifický, dlouhodobě účinkující inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE inhibitor). Inhibicí se snižuje aktivita systému renin-angiotensin-aldosteron, což má za následek sníženou přeměnu inaktivního angiotenzinu I na angiotenzin II, vysoce účinný vazokonstriktor. Účinky přípravku Vascace přetrvávají, pokud je podáván v doporučených dávkách pacientům s hypertenzí a chronickým srdečním selháním, až po dobu 24 hodin.

Klinické studie / studie účinnosti

Hypertenze

Přípravek Vascace vyvolává snížení systolického a diastolického krevního tlaku vestoje i vleže, obvykle bez ortostatické složky. Přípravek je účinný u všech tříd esenciální hypertenze stejně jako u renální hypertenze. Antihypertenzní účinek Vascace je obvykle zřetelný během první hodiny po podání s maximálním účinkem mezi 3. až 7. hodinou po podání. Ve většině případů zůstává tepová frekvence nezměněna. Po podání přípravku nedochází k reflexní tachykardii, ačkoli mohou nastat malé, klinicky nevýznamné, změny srdečního rytmu. U některých pacientů může dojít ke snížení účinku na redukcí krevního tlaku na konci dávkovacího intervalu.

Antihypertenzní účinek Vascace během dlouhodobé léčby přetrvává. Po náhlém vysazení přípravku Vascace nedochází k prudkému zvýšení krevního tlaku.

U pacientů s hypertenzí se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin zůstává během léčby přípravkem Vascace poměr glomerulární filtrace a krevního průtoku ledvinami nezměněn, a to i přes klinicky významné snížení krevního tlaku.

Stejně jako u ostatních ACE inhibitorů může být účinek Vascace na snížení krevního tlaku větší u černošské populace ve srovnání s populací indoevropskou. Rozdíly v odpovědi na podávání přípravku Vascace mezi různými rasami nebyly pozorovány, pokud byl přípravek Vascace podáván současně s hydrochlorothiazidem.

Chronické srdečné selhání

Zatím nebyly provedeny žádné klinické studie, které by prokázaly účinky cilazaprilu na morbiditu a mortalitu u srdečního selhání.

U pacientů s chronickým srdečním selháním obecně platí, že systém renin-angiotensin-aldosteron a sympatický nervový systém jsou aktivovány, což má za následek zvýšenou systémovou vazokonstrikci a zesílení retence vody a sodíku. Snížením aktivity systému renin-angiotensin-aldosteron zlepšuje přípravek Vascace u pacientů léčených diuretiky a/nebo digitalisem srdeční výdej selhávajícího srdce snížením systémové vaskulární rezistence (afterload) a pulmonálního kapilárního tlaku v zaklínění (preload). Kromě toho se výrazně zvyšuje tolerance k zátěži u pacientů léčených přípravkem Vascace. Hemodynamické a klinické účinky léčby nastupují rychle a mají dlouhodobé trvání.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Cilazapril je účinně absorbován a rychle přeměněn na aktivní formu cilazaprilát. Příjem potravy těsně před podáním přípravku Vascace v malé míře zpožďuje a snižuje absorpci léčivé látky, tato změna je ale malá a nemá klinický význam. Biologická dostupnost cilazaprilátu z perorálně podaného

cilazaprilu, určená na základě identifikace látek v moči, je asi 60 %. Maximální plasmatické koncentrace jsou dosahovány během 2 hodin po podání přípravku a jsou přímo úměrné velikosti dávky.

Eliminace

Cilazaprilát je eliminován v nezměněné formě ledvinami, eliminační poločas při dávkování přípravku Vascace jednou denně je 9 hodin.

Farmakokinetika u zvláštních populací

Porucha renálních funkcí: U pacientů s poruchou renálních funkcí mohou být pozorovány vyšší plasmatické koncentrace cilazaprilátu než u pacientů s normální funkcí ledvin, protože clearance léčivé látky je snížena při nižší clearance kreatininu. V případě pacientů s úplným renálním selháním nedochází k žádné eliminaci, ale hemodialýzou lze koncentrace cilazaprilu i cilazaprilátu v omezené míře snížit.

Starší pacienti: U starších pacientů, jejichž renální funkce jsou normální a odpovídají věku pacienta, mohou plasmatické koncentrace cilazaprilátu stoupnout až o 40 % a clearance klesnout až o 20 % ve srovnání s mladšími pacienty.

Porucha jaterních funkcí: U pacientů s jaterní cirhózou bylo pozorováno zvýšení plasmatických koncentrací a snížení plasmatické a renální clearance cilazaprilu i cilazaprilátu, přičemž koncentrace i clearance cilazaprilu byla ovlivněna ve větší míře než koncentrace a clearance jeho aktivního metabolitu - cilazaprilátu.

Chronické srdeční selhání: U pacientů s chronickým srdečním selháním clearance cilazaprilátu koreluje s clearance kreatininu. Proto není mimo tato doporučení pro pacienty s poruchou renálních funkcí úprava dávkování nutná (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

U inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (jako skupiny) bylo prokázáno, že způsobují nežádoucí účinky na pozdní fetální vývoj, což vedlo k úmrtí plodu nebo kongenitálním defektům, které postihovaly zvláště lebku. Byla rovněž zaznamenána fetotoxicita, intrauterinní retardace růstu a ductus arteriosus patens. Tyto vývojové anomálie jsou pravděpodobně zčásti způsobené přímým účinkem ACE inhibitorů na fetální systém renin-angiotenzin a částečně také ischemií, která je následkem maternální hypotenze a poklesu fetoplacentárního průtoku a přívodu kyslíku/živin k plodu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

[doplň se národní údaje]

6.2 Inkompatibility

[doplň se národní údaje]

6.3 Doba použitelnosti

[doplň se národní údaje]

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

[doplň se národní údaje]

6.5 Druh obalu a velikost balení

[doplň se národní údaje]

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[doplň se národní údaje]

[viz Příloha I- doplň se národní údaje]

{Název a adresa}

{tel}

{fax}

{e-mail}

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

[doplň se národní údaje]

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

[doplň se národní údaje]

10. DATUM REVIZE TEXTU

[doplň se národní údaje]

OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ OBAL - PAPIROVÁ SKLÁDAČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Vascace a související názvy (viz Příloha I) 0,5 mg potahované tablety
Vascace a související názvy (viz Příloha I) 1 mg potahované tablety
Vascace a související názvy (viz Příloha I) 2,5 mg potahované tablety
Vascace a související názvy (viz Příloha I) 5 mg potahované tablety
[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

cilazaprilum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

[doplní se národní údaje]

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

[doplní se národní údaje]

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

[doplní se národní údaje]

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

[doplní se národní údaje]

Použitelné do: {MM YYYY}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

[doplň se národní údaje]

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

[viz Příloha I- doplň se národní údaje]

{Název a adresa}
{tel}
{fax}
{e-mail}

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[doplň se národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[doplň se národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

[doplň se národní údaje]

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

[doplň se národní údaje]

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**{DRUH/TYP}****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Vascace a související názvy (viz Příloha I) 0,5 mg potahované tablety
Vascace a související názvy (viz Příloha I) 1 mg potahované tablety
Vascace a související názvy (viz Příloha I) 2,5 mg potahované tablety
Vascace a související názvy (viz Příloha I) 5 mg potahované tablety
[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

cilazaprilum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]
{Název}

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Vascace a související názvy (viz Příloha I) 0,5 mg potahované tablety
Vascace a související názvy (viz Příloha I) 1 mg potahované tablety
Vascace a související názvy (viz Příloha I) 2,5 mg potahované tablety
Vascace a související názvy (viz Příloha I) 5 mg potahované tablety
[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

Cilazaprilum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je přípravek Vascace a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Vascace užívat
3. Jak se přípravek Vascace užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Vascace uchovávat
6. Další informace

1. CO JE PŘÍPRAVEK VASCACE A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Přípravek Vascace obsahuje lék nazývaný cilazapril. Ten patří do skupiny léků nazývaných „ACE inhibitory“ (inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu).

Přípravek Vascace se užívá k léčbě následujících onemocnění:

- Vysoký krevní tlak (hypertenze)
- Chronické (dlouhotrvající) srdeční selhání.

Přípravek Vascace působí na krevní cévy, které uvolňuje a rozšiřuje. Toto přispívá ke snížení krevního tlaku. Rovněž tím usnadňuje srdci pumpovat krev do celého těla, pokud máte chronické srdeční selhání.

Lékař Vám může předepsat další léky, které, stejně jako přípravek Vascace, pomáhají k léčbě Vašich zdravotních obtíží.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PŘÍPRAVEK VASCACE UŽÍVAT

Neužívejte přípravek Vascace

- jestliže jste alergický(á) (přecitlivělý/á) na cilazapril nebo na kteroukoli další složku přípravku Vascace (viz bod 6: Další informace).
- jestliže jste alergický(á) (přecitlivělý/á) na jiné léky ze skupiny ACE inhibitorů, jako jsou kaptopril, enalapril, lisinopril a ramiprilin.

- jestliže se u Vás po užívání jiných ACE inhibitorů objevil závažný nežádoucí účinek nazývaný angioedém (angioneurotický edém), jestliže máte hereditární (vrozený) angioedém nebo angioedém neznámé příčiny. jPříznaky jsou otok obličeje, rtů, úst a jazyka.
- jestliže jste těhotná déle jak 3 měsíce. (Je rovněž vhodné vyvarovat se užívání přípravku Vascace v průběhu časného těhotenství - viz bod „Těhotenství“ a „Kojení“.)

Pokud se Vás cokoli z výše zmíněného týká, neužívejte přípravek Vascace. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek Vascace užívat.

Zvláštní opatření při použití přípravku Vascace je zapotřebí

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat přípravek Vascace

- jestliže máte problémy se srdcem. Přípravek Vascace není vhodný pro osoby s určitými typy srdečních onemocnění.
- jestliže jste prodělal(a) cévní mozkovou příhodu (mrtvici) nebo máte problémy s cévním zásobením (prokrvením) mozku.
- jestliže máte závažné problémy s játry nebo se u Vás objeví žloutenka.
- jestliže máte problémy s ledvinami nebo máte problémy s prokrvením ledvin, které se nazývá stenóza (zúžení) renální artérie.
- jestliže podstupujete dialýzu.
- jestliže jste v nedávné době zvracel(a) nebo měl(a) průjem.
- jestliže držíte dietu s kontrolovaným příjmem soli (sodíku).
- jestliže máte podstoupit plánovanou léčbu ke snížení alergie na včelí nebo vosí bodnutí (desenzibilizační léčba).
- jestliže máte podstoupit plánovanou operaci (včetně zubařských zákroků). To je proto, že některá anestetika mohou snižovat krevní tlak a ten by pak mohl být příliš nízký.
- jestliže se Vám hromadí tekutina v dutině břišní (ascites).
- jestliže máte cukrovku (diabetes).
- jestliže máte kolagenní cévní onemocnění.
- jestliže podstupujete LDL aferézu se sulfátem dextranu.

Pokud se Vás cokoli z výše zmíněného týká, nebo pokud si nejste jistý(á), promluvte si se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek Vascace užívat.

Pokud si myslíte, že jste těhotná (nebo můžete být těhotná), musíte informovat svého lékaře. Přípravek Vascace není doporučen v časném těhotenství a nesmí se užívat v případě, že jste těhotná déle než 3 měsíce, protože, pokud je užíván v tomto stupni těhotenství, mohl by vážně poškodit dítě (viz bod „Těhotenství“ a „Kojení“).

Přípravek Vascace není určen k podávání dětem.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. To je proto, že přípravek Vascace může ovlivnit způsob, jakým některé léky účinkují. Stejně tak některé léky mohou ovlivnit způsob, jakým účinkuje přípravek Vascace.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte jakékoli z následujících léků:

- diuretika („močopudné léky“) – viz „Vysoký krevní tlak (hypertenze)“ v bodě 3 „Jak se přípravek Vascace užívá“.
- jakékoli léky k léčbě vysokého krevního tlaku
- léky nazývané „nesteroidní antiflogistika“ (NSAID). Tyto léky zahrnují např. acylpirin, indometacin a ibuprofen.
- inzulin nebo jiné léky k léčbě cukrovky (diabetu).
- lithium (užívané k léčbě deprese).

- steroidní léky (jako je např. hydrokortizon, prednizolon a dexametazon) nebo další léky, které potlačují činnost imunitního systému.
- potravinové doplňky obsahující draslík (včetně náhražek soli) nebo močopudné léky šetřící draslík.
- antagonisty aldosteronu.
- sympatomimetika.
- anestetika, narkotika.
- tricyklická antidepresiva, antipsychotika.
- sloučeniny zlata (užívané k léčbě revmatoidní artritidy).

Užívání přípravku Vascace s jídlem a pitím

Pokud užíváte potravinové doplňky, které obsahují draslík, řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Těhotenství

Pokud si myslíte, že jste těhotná (nebo můžete otěhotnět), musíte to sdělit svému lékaři. Lékař Vám obvykle doporučí ukončit užívání přípravku Vascace dříve, než otěhotníte, nebo co nejdříve poté, kdy zjistíte, že jste těhotná. Rovněž Vám místo přípravku Vascace doporučí jiný lék. Přípravek Vascace není doporučen v časném těhotenství a nesmí se užívat, pokud jste těhotná déle než 3 měsíce, protože, pokud se užívá po třetím měsíci těhotenství, může vážně poškodit dítě.

Kojení

Pokud kojíte, nebo se chystáte s kojením začít, sdělte to svému lékaři. Přípravek Vascace není doporučen kojícím matkám. Lékař Vám může vybrat jiný lék, pokud si přejete kojit, zvláště pokud je Vaše dítě novorozenec nebo předčasně narozené.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Při užívání přípravku Vascace můžete pociťovat závratě. Ty jsou více pravděpodobné při prvním zahájení léčby. Pokud pociťujete závrať, neřid'te dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje.

Důležité informace o některých složkách přípravku Vascace

Přípravek Vascace obsahuje laktózu, což je určitý typ cukru. Pokud máte intoleranci (nesnášenlivost) laktózy, sdělte to svému lékaři dříve, než začnete přípravek Vascace užívat.

[doplň se národní údaje]

3. JAK SE PŘÍPRAVEK VASCACE UŽÍVÁ

Vždy užívejte přípravek Vascace přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Užívání tohoto léčivého přípravku

- Užívejte vždy jednu tabletu přípravku Vascace každý den.
- Tabletou spolkněte celou a zapijte ji dostatečným množstvím vody.
- Není důležité, ve kterou denní dobu přípravek Vascace užíváte, vždy jej ale užívejte přibližně ve stejnou dobu každý den
- Přípravek Vascace můžete užívat před nebo po jídle.

Vysoký krevní tlak (hypertenze)

- Obvyklá úvodní dávka pro dospělé je 1 mg denně.
- Lékař bude zvyšovat dávku až do té doby, než bude krevní tlak upraven – obvyklá udržovací dávka je mezi 2,5 mg a 5 mg denně.
- Pokud máte problémy s ledvinami, nebo pokud jste starší, může Vám lékař předepsat nižší dávku.
- Pokud již užíváte diuretika („močopudné léky“), lékař Vám doporučí ukončit jejich užívání přibližně 3 dny před zahájením léčby přípravkem Vascace. Obvyklá úvodní dávka přípravku

Vascace je pak 0,5 mg denně. Lékař bude zvyšovat dávku až do té doby, než bude krevní tlak upraven.

Chronické srdeční selhání

- Obvyklá úvodní dávka je 0,5 mg denně.
- Lékař bude poté dávku zvyšovat – obvyklá udržovací dávka je mezi 1 mg a 2,5 mg denně.
- Pokud máte problémy s ledvinami, nebo pokud jste staršího věku, může Vám lékař podávat nižší dávku.
- Pokud máte jaterní cirhózu bez ascitu (tekutiny v břiše), nebude Vám lékař dávat dávku vyšší než 0,5 mg denně a bude pečlivě sledovat Váš krevní tlak.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Vascace, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Vascace, než jste měl(a), nebo pokud někdo další užil tablety přípravku Vascace, okamžitě to sdělte svému lékaři nebo vyhledejte nejbližší nemocnici. Balení léku vezměte s sebou. Mohou se objevit následující účinky: pocit závratí nebo opilsti, povrchní dýchání, chladná vlhká kůže, neschopnost pohybu nebo řeči a zpomalená srdeční frekvence.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Vascace

- Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku, zapomenutou dávku vynechejte. Poté si vezměte následující dávku jako obvykle.
- Nezdvoujte následující dávku (dvě dávky ve stejnou dobu), abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek Vascace nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné reakce:

Pokud se u Vás projeví závažná reakce nazývaná angioedém (angioneurotický edém), ukončete užívání přípravku Vascace a okamžitě vyhledejte lékaře. Příznaky mohou být následující:

- Náhlý otok obličeje, hrdla, rtů nebo úst. To může vést k obtížím s dýcháním nebo polykáním.

Poruchy krve, hlášené při užívání ACE inhibitorů, zahrnují:

- Nízký počet červených krvinek (anémie). Příznaky zahrnují pocit únavy, bledost kůže, zrychlený nebo nepravidelný tlukot srdce (palpitace) a dušnost.
- Nízký počet všech typů bílých krvinek. Příznaky zahrnují zvýšený počet infekcí, např. úst, dásní, hrdla a plic.
- Nízký počet krevních destiček v krvi. Příznaky zahrnují snadnou tvorbu modřin a krvácení z nosu.

Další možné nežádoucí účinky:

Časté (postihují méně než 1 osobu z 10)

- Pocit závratí
- Kašel
- Pocit na zvracení (nauzea)
- Pocit únavy
- Bolest hlavy

Méně časté (postihují méně než 1 osobu ze 100)

- Nízký krevní tlak. To může vést k pocitu slabosti, závratí nebo opilsti a může též způsobovat rozmazané vidění a mdlobu. Výrazné snížení krevního tlaku může zvyšovat riziko srdeční příhody (infarktu) nebo cévní mozkové příhody (mrtvice) u určitých pacientů
- Zvýšení tepové frekvence
- Pocit slabosti
- Bolesti na hrudi
- Potíže s dýcháním, včetně dušnosti a pocitu tíhy na hrudi
- Příznaky rýmy nebo ucpaný nos a kýchání (rýma)
- Suchá a opuchlá ústa
- Nechutenství
- Změna chuti
- Průjem nebo zvracení
- Kožní vyrážka (která může být závažná)
- Svalové křeče nebo bolesti svalů nebo kloubů
- Impotence
- Zvýšené pocení
- Návaly horka
- Poruchy spánku

Vzácné (postihují méně než 1 osobu z 1000)

- Prokázání sníženého počtu červených krvinek, bílých krvinek nebo krevních testiček v krevních testech (anémie, neutropenie, agranulocytóza a trombocytopenie).
- Určitý typ závažné alergické reakce (anafylaxe)
- Ischémie (nedokrvení) mozku, tranzitorní ischemická ataka („malá“ mrtvice), cévní mozková příhoda (mrtvice) (mohou se objevit, pokud krevní tlak příliš poklesne)
- Srdeční infarkt (může se objevit, pokud krevní tlak příliš poklesne)
- Nepravidelný tlukot srdce
- Intersticiální plicní onemocnění
- Obtíže podobající se systémovému lupus erythematoses
- Mravenčení a znecitlivění rukou a nohou
- Sípot
- Pocit plného nosu nebo pulzující bolesti za nosem, tvářemi a očima (sinusitida, zánět obličejových dutin)
- Bolest jazyka
- Pankreatitida (zánět slinivky břišní). Příznaky zahrnují silnou bolest břicha, která se šíří do zad
- Změny funkce jater a ledvin (které se prokáží v krevních testech nebo rozboru moči)
- Porucha jater, jako je hepatitida (zánět jater) nebo jaterní poškození
- Závažné kožní reakce, které zahrnují tvorbu puchýřů nebo olupování kůže
- Zvýšená citlivost na světlo
- Ztráta vlasů (která může být dočasná)
- Vypadávání a odlučování nehtů z nehtových lůžek
- Zvětšení prsů u mužů

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK <PŘÍPRAVEK> X UCHOVÁVAT

[doplň se národní údaje]

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Přípravek Vascace nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za zkratkou „Použitelné do:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co přípravek Vascace obsahuje

- Léčivou látkou je cilazaprilum.
- Pomocnou látkou je../Pomocnými látkami jsou.....
[doplní se národní údaje]

Jak přípravek Vascace vypadá a co obsahuje toto balení

[doplní se národní údaje]

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

{Název a adresa}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Tento léčivý přípravek je v členských státech EHP registrován pod těmito názvy:

Rakousko: Inhibace « Roche »

Belgie, Bulharsko, Česká republika, Maďarsko, Lucembursko, Polsko, Španělsko: Inhibace

Francie: Justor

Německo: Dynorm

Řecko, Irsko, Velká Británie: Vascace

Itálie, Portugalsko: Inibace

Nizozemí: Vascase

Tato příbalová informace byla naposledy schválena {MM/RRRR}.

[doplní se národní údaje]