

## **ANHANG I**

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORMEN, STÄRKEN DER  
ARZNEIMITTEL, ARTEN DER ANWENDUNG, DER INHABER DER GENEHMIGUNG  
FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN MITGLIEDSTAATEN**

<b><u>Mitgliedstaat EU</u></b>	<b><u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u></b>	<b><u>Phantasiebezeichnung Name</u></b>	<b><u>Stärke</u></b>	<b><u>Darreichungsform</u></b>	<b><u>Art der Anwendung</u></b>
Österreich	Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, A - 1211 Vienna Österreich	Inhibace "Roche" 0,5 mg - Filmtabletten	0.5 mg	Filmtablette	orale Anwendung
Österreich	Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, A - 1211 Vienna Österreich	Inhibace "Roche" 2,5 mg - Filmtabletten	2.5 mg	Filmtablette	orale Anwendung
Österreich	Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, A - 1211 Vienna Österreich	Inhibace "Roche" 5 mg - Filmtabletten	5 mg	Filmtablette	orale Anwendung
Belgien	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgien	Inhibace	0.5 mg	Filmtablette	orale Anwendung
Belgien	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgien	Inhibace	5 mg	Filmtablette	orale Anwendung
Bulgarien	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bulgarien	Inhibace	1 mg	Filmtablette	orale Anwendung
Bulgarien	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bulgarien	Inhibace	2.5 mg	Filmtablette	orale Anwendung

<b><u>Mitgliedstaat</u></b> <b><u>EU</u></b>	<b><u>Inhaber der</u></b> <b><u>Genehmigung für das</u></b> <b><u>Inverkehrbringen</u></b>	<b><u>Phantasiebezeichnung</u></b> <b><u>Name</u></b>	<b><u>Stärke</u></b>	<b><u>Darreichungsform</u></b>	<b><u>Art der</u></b> <b><u>Anwendung</u></b>
Bulgarien	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bulgarien	Inhibace	5 mg	Filmtablette	orale Anwendung
Tschechische Republik	Roche s.r.o. Dukelskyh hrdinu 567/52 170 00 / Praha 7 Tschechische Republik	Inhibace 2.5 mg	2.5 mg	Filmtablette	orale Anwendung
Tschechische Republik	Roche s.r.o. Dukelskyh hrdinu 567/52 170 00 / Praha 7 Tschechische Republik	Inhibace 5 mg	5 mg	Filmtablette	orale Anwendung
Frankreich	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie Frankreich	Justor 0.5 mg	0.5 mg	Filmtablette	orale Anwendung
Frankreich	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie Frankreich	Justor 1 mg	1 mg	Filmtablette	orale Anwendung

<u>Mitgliedstaat EU</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Frankreich	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie Frankreich	Justor 2.5 mg	2.5 mg	Filmtablette	orale Anwendung
Deutschland	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Deutschland	Dynorm 0,5	0.5 mg	Filmtablette	orale Anwendung
Deutschland	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Deutschland	Dynorm 1,0	1 mg	Filmtablette	orale Anwendung
Deutschland	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Deutschland	Dynorm 2,5	2.5 mg	Filmtablette	orale Anwendung
Deutschland	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Deutschland	Dynorm 5,0	5 mg	Filmtablette	orale Anwendung
Griechenland	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Griechenland	Vascace	0.5 mg	Filmtablette	orale Anwendung
Griechenland	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Griechenland	Vascace	1 mg	Filmtablette	orale Anwendung

<b><u>Mitgliedstaat EU</u></b>	<b><u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u></b>	<b><u>Phantasiebezeichnung Name</u></b>	<b><u>Stärke</u></b>	<b><u>Darreichungsform</u></b>	<b><u>Art der Anwendung</u></b>
Griechenland	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Griechenland	Vascace	2.5 mg	Filmtablette	orale Anwendung
Griechenland	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Griechenland	Vascace	5 mg	Filmtablette	orale Anwendung
Ungarn	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Ungarn	Inhibace	1 mg	Filmtablette	orale Anwendung
Ungarn	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Ungarn	Inhibace	2.5 mg	Filmtablette	orale Anwendung
Ungarn	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Ungarn	Inhibace	5 mg	Filmtablette	orale Anwendung
Irland	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Vereinigtes Königreich	Vascace	0.5 mg	Filmtablette	orale Anwendung

<b><u>Mitgliedstaat</u></b> <b><u>EU</u></b>	<b><u>Inhaber der</u></b> <b><u>Genehmigung für das</u></b> <b><u>Inverkehrbringen</u></b>	<b><u>Phantasiebezeichnung</u></b> <b><u>Name</u></b>	<b><u>Stärke</u></b>	<b><u>Darreichungsform</u></b>	<b><u>Art der</u></b> <b><u>Anwendung</u></b>
Irland	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Vereinigtes Königreich	Vascace	1 mg	Filmtablette	orale Anwendung
Irland	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Vereinigtes Königreich	Vascace	2.5 mg	Filmtablette	orale Anwendung
Irland	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Vereinigtes Königreich	Vascace	5 mg	Filmtablette	orale Anwendung
Italien	Roche S.p.A Via G.B Stucchi 110 20052/Monza Italien	Inibace	1 mg	Filmtablette	orale Anwendung
Italien	Roche S.p.A Via G.B Stucchi 110 20052/Monza Italien	Inibace	5 mg	Filmtablette	orale Anwendung
Luxemburg	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgien	Inhibace	0.5 mg	Filmtablette	orale Anwendung

<b><u>Mitgliedstaat EU</u></b>	<b><u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u></b>	<b><u>Phantasiebezeichnung Name</u></b>	<b><u>Stärke</u></b>	<b><u>Darreichungsform</u></b>	<b><u>Art der Anwendung</u></b>
Luxemburg	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgien	Inhibace	5 mg	Filmtablette	orale Anwendung
Niederlande	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Niederlande	Vascase 0,5	0.5 mg	Filmtablette	orale Anwendung
Niederlande	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Niederlande	Vascase 2,5	2.5 mg	Filmtablette	orale Anwendung
Niederlande	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Niederlande	Vascase 5	5 mg	Filmtablette	orale Anwendung
Polen	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Polen	Inhibace	0.5 mg	Filmtablette	orale Anwendung
Polen	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Polen	Inhibace	1 mg	Filmtablette	orale Anwendung
Polen	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Polen	Inhibace	2.5 mg	Filmtablette	orale Anwendung

<b><u>Mitgliedstaat EU</u></b>	<b><u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u></b>	<b><u>Phantasiebezeichnung Name</u></b>	<b><u>Stärke</u></b>	<b><u>Darreichungsform</u></b>	<b><u>Art der Anwendung</u></b>
Polen	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Polen	Inhibace	5 mg	Filmtablette	orale Anwendung
Portugal	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Portugal	Inibace	1 mg	Filmtablette	orale Anwendung
Portugal	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Portugal	Inibace	2.5 mg	Filmtablette	orale Anwendung
Portugal	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Portugal	Inibace	5 mg	Filmtablette	orale Anwendung
Spanien	Roche Farma S.A. Eucalipto n° 33 28016 / Madrid Spanien	Inhibace	1 mg	Filmtablette	orale Anwendung
Spanien	Roche Farma S.A. Eucalipto n° 33 28016 / Madrid Spanien	Inhibace	2.5 mg	Filmtablette	orale Anwendung
Spanien	Roche Farma S.A. Eucalipto n° 33 28016 / Madrid Spanien	Inhibace	5 mg	Filmtablette	orale Anwendung



<b><u>Mitgliedstaat EU</u></b>	<b><u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u></b>	<b><u>Phantasiebezeichnung Name</u></b>	<b><u>Stärke</u></b>	<b><u>Darreichungsform</u></b>	<b><u>Art der Anwendung</u></b>
Vereinigtes Königreich	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Vereinigtes Königreich	Vascace	0.5 mg	Filmtablette	orale Anwendung
Vereinigtes Königreich	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Vereinigtes Königreich	Vascace	1 mg	Filmtablette	orale Anwendung
Vereinigtes Königreich	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Vereinigtes Königreich	Vascace	2.5 mg	Filmtablette	orale Anwendung
Vereinigtes Königreich	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Vereinigtes Königreich	Vascace	5 mg	Filmtablette	orale Anwendung

## **ANHANG II**

**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMEA  
FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES  
ARZNEIMITTELS, DER ETIKETTIERUNG UND DER PACKUNGSBEILAGE**

## WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

### KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG FÜR VASCASE UND DAMIT VERBUNDENE BEZEICHNUNGEN (SIEHE ANHANG I)

Der Wirkstoff von Vascase Tabletten ist Cilazapril. Cilazapril gehört zur Familie der Inhibitoren des Angiotensin Converting Enzyme (ACE-Hemmer). ACE-Hemmer blockieren die Wirkung des Angiotensin Converting Enzyme und dadurch wird die Produktion von Angiotensin II, einem potenten Vasokonstriktor-Peptid, ebenfalls gesenkt.

Vascase wurde in die Liste der Arzneimittel für eine Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC) aufgenommen, die von der Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentrale Verfahren im Bereich Humanarzneimittel (CMD(h)) nach Artikel 30 Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung erstellt wurde.

***Folgende Abschnitte wurden harmonisiert:***

#### **Abschnitt 4.1 – Anwendungsgebiete**

##### **▪ Behandlung von Hypertonie**

Die Wirksamkeit von Cilazapril bei der Behandlung von Hypertonie wurde in verschiedenen von Roche finanzierten klinischen Studien dokumentiert. Die demografischen Daten rechtfertigen die Wirksamkeit bei Patienten verschiedenen Alters, Geschlechts und Gewichts mit leichter bis mittelschwerer primärer Hypertonie. Die langfristige Wirksamkeit von Cilazapril (allein oder in Kombination) wurde ebenfalls in den meisten EU-Ländern akzeptiert. Der CHMP war der Ansicht, dass die Spezifikation („essentiell“ bzw. nach der aktualisierten Definition „primär“) und der Grad (leicht oder mittelschwer) der Hypertonie weggelassen werden sollten. Obwohl ACE-Hemmer den Blutdruck bei allen Formen von Hypertonie senken, unterscheidet sich die Wirksamkeit, da sie bei Patienten mit Low-Renin-Hypertonie weniger wirksam sind.

Der CHMP war der Auffassung, dass „renovaskuläre Hypertonie“ nicht als unabhängige Indikation aufgenommen werden soll, da der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen nicht in der Lage war, diese Indikation mit eigenen klinischen Daten zu untermauern. Dies bedeutet jedoch nicht, dass die Verwendung von Cilazapril automatisch bei allen Arten von renovaskulärer Hypertonie kontraindiziert wäre. Zur Behandlung von renovaskulärer Hypertonie mit ACE-Hemmern liegen relativ beschränkte evidenzbasierte Informationen vor (insbesondere mit Cilazapril), jedoch muss berücksichtigt werden, dass viele Experten ACE-Hemmer für eine wirksame Medikation zur Behandlung dieser Erkrankung halten. Im Abschnitt 4.2. wurden spezielle Dosierungsanweisungen für renovaskuläre Hypertonie für Patienten mit Nierenfunktionsstörung aufgeführt.

Jedoch ist sehr wohl bekannt, dass ACE-Hemmer eine schwerwiegende Auswirkung auf die Nierenfunktion haben können, insbesondere bei reduzierter Nierendurchblutung.

Unter Berücksichtigung der Empfehlung des CHMP verständigte man sich auf folgenden vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Wortlaut:

*„Vascase ist zur Behandlung von Hypertonie angezeigt.“*

##### **▪ Behandlung von chronischer Herzinsuffizienz (CHI)**

Es wurden keine Daten zum Überleben insgesamt, zur kardiovaskulären Morbidität, Häufigkeit von stationären Aufenthalten wegen kardiovaskulärer Probleme von Patienten vorgelegt, die wegen CHI mit Cilazapril behandelt wurden.

Die Antwort des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen bezieht sich auf die mit anderen ACE-Hemmern erzielten Ergebnisse, die die positive therapeutische Wirkung für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ausweisen. Von den meisten ACE-Hemmern (z. B. Captopril, Cilazapril, Enalapril, Ramipril, Perindopril, Trandolapril, Benazepril) wurde gezeigt, dass sie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz eine positive Wirkung auf harte Parameter und „Intermediate Outcome

Parameter“ (Surrogatparameter) haben. Dementsprechend können diese Ergebnisse auch für Cilazapril extrapoliert werden, wo die positive Wirkung von ACE-Hemmern bei CHI als Klasseneffekt angesehen werden kann.

Unter Berücksichtigung der Daten aus Cilazapril-Studien, die im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms für Vascace durchgeführt wurden, der veröffentlichten Daten zur therapeutischen Wirkung von ACE-Hemmern auf CHI und die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie stimmte der CHMP folgendem vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Wortlaut für diese Indikation zu:

*„Vascace ist zur Behandlung von chronischer Herzinsuffizienz angezeigt.“*

#### **Abschnitt 4.2 – Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

##### **▪ Behandlung von Hypertonie**

Der CHMP war der Auffassung, dass die Möglichkeit des Auftretens des „Angiotensin-Escape-Phänomens“ (Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems und erhöhte Aktivität im sympathischen System) bei Patienten, die mit ACE-Hemmern als Monotherapie behandelt werden, erwähnt werden sollte (sowie die Tatsache, dass dieses Phänomen bereits beobachtet wurde) (Roig e, et al Eur. Heart J 2000: 21, 53-57). Bei diesen Patienten wird eine geringere Anfangsdosis (0,5 mg) empfohlen, und der Beginn der Behandlung sollte unter ärztlicher Aufsicht erfolgen.

Unter Berücksichtigung der Empfehlung des CHMP verständigte man sich auf folgenden vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Wortlaut:

*„Hypertonie: Die Anfangsdosis beträgt 1 mg/Tag. Der Blutdruck sollte überwacht und Dosierungsanpassungen in Abhängigkeit vom Blutdruckansprechen vorgenommen werden. Der übliche Dosisbereich von Vascace beträgt einmal täglich 2,5 bis 5,0 mg.“*

*Bei Patienten mit einem stark aktivierten Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (insbesondere Salz- und/oder Volumendepletion, kardiale Dekompensation oder schwere Hypertonie) kann es nach der Anfangsdosis zu einem übermäßigen Abfall des Blutdrucks kommen. Bei diesen Patienten wird eine geringere Anfangsdosis von 0,5 mg empfohlen, und der Beginn der Behandlung sollte unter ärztlicher Aufsicht erfolgen.*

*Patienten mit Hypertonie, die Diuretika erhalten: Wenn möglich sollte das Diuretikum 2 – 3 Tage vor Beginn der Behandlung mit Vascace abgesetzt werden, um die Wahrscheinlichkeit einer symptomatischen Hypotonie zu reduzieren. Sie kann später gegebenenfalls wieder aufgenommen werden. Die empfohlene Anfangsdosis bei diesen Patienten beträgt einmal täglich 0,5 mg.“*

##### **▪ Behandlung von chronischer Herzinsuffizienz**

Die Dosierungsempfehlung folgt dem Prinzip der „Dosierung nach Symptombesserung“, die nicht der aktuellen klinischen Praxis entspricht. Da jedoch keine Endpunktstudien vorliegen, aus denen sich eine definitive positive Dosis für die Mehrzahl der Patienten ableiten ließe, und da der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen nicht in der Lage war, eine bessere Dosierungsanleitung auf der Basis von z. B. pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Daten bereitzustellen, wurde folgender vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Wortlaut vom CHMP für akzeptabel befunden.

Das Konzept der Begleittherapie mit Digitalis und Diuretika wird nicht von aktuellen gesicherten Erkenntnissen zu ACE-Hemmern und klinischen Leitfäden zum Management von CHI gestützt. Daher war der CHMP der Ansicht, dass Digitalis nicht unbedingt erwähnt werden sollte, da die gleichzeitige Therapie mit Digitalis in der allgemeinen Anwendung (als Basistherapie) heutzutage nicht empfohlen wird.

Der CHMP stimmte folgendem vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Wortlaut zu:

*„Chronische Herzinsuffizienz: Die Behandlung mit Vascace sollte mit einer empfohlenen Anfangsdosis von einmal täglich 0,5 mg unter engmaschiger ärztlicher Überwachung durchgeführt werden. Diese Dosis sollte etwa eine Woche lang beibehalten werden. Wurde die Dosis gut vertragen, kann sie in wöchentlichen Abständen und nach dem klinischen Zustand des Patienten auf 1,0 mg oder 2,5 mg erhöht werden. Die maximale tägliche Dosis für diese Patienten beträgt 5,0 mg. Die Dosierungsempfehlung für Cilazapril bei chronischer Herzinsuffizienz basiert auf den Wirkungen auf die symptomatische Besserung und nicht auf Daten, die zeigen, dass Cilazapril die Morbidität und Mortalität in dieser Patientengruppe reduziert (siehe Abschnitt 5.1).“*

### **Zeitpunkt der Einnahme und Mahlzeiten**

Auch wenn in der Studie von Carlsen *et al.* (Carlsen JE, Buchmann M, Hoeglund C, Pellinen T, Honkanen T, Soerensen OH, *et al.* 24-hour antihypertensive effect of oral cilazapril? A placebo-controlled study evaluating 1, 2.5 and 5mg once daily. Clin Drug Invest. 1995;10 (4):221-227) die Frage aufkam, ob das einmal tägliche Dosierungsschema bei Hypertonie ausreichend ist, lieferte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen keine weitere Diskussion der Ergebnisse dieser Studie im Vergleich mit anderen mit Cilazapril durchgeführten Studien. Da es sich hier um eine einzelne Studie handelt, die in dieser Hinsicht abweichende Ergebnisse liefert, wurde der Punkt vom CHMP nicht weiter hinterfragt.

Das Dosierungsschema einer einmal täglichen Gabe, die vor oder nach einer Mahlzeit verabreicht wird, wie vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagen, wurde vom CHMP als genehmigungsfähig angesehen.

### **Spezielle Populationen**

Vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurden die Ergebnisse einer offenen, nicht vergleichenden Dosisanpassungsstudie bei älteren Menschen mit unkomplizierter essentieller Hypertonie diskutiert, um ein Dosierungsschema für ältere Menschen mit Hypertonie zu stützen.

Der CHMP stimmte folgendem vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Wortlaut für ältere Menschen und pädiatrische Populationen zu:

*„Ältere Menschen mit Hypertonie: Die Behandlung mit Vascace sollte mit einer Dosis von einmal täglich 0,5 bis 1,0 mg begonnen werden. Anschließend muss die Erhaltungsdosis individuell an Verträglichkeit, Ansprechen und klinischen Status angepasst werden.“*

*Ältere Menschen mit chronischer Herzinsuffizienz: Die empfohlene Anfangsdosis von Vascace von 0,5 mg muss streng eingehalten werden.*

*Kinder: Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern wurden nicht nachgewiesen. Daher kann die Verabreichung von Cilazapril an Kinder nicht empfohlen werden.“*

Seit der Einreichung der ursprünglichen Dokumentation wurden von Roche keine weiteren Studien an Patienten mit gestörter Leberfunktion durchgeführt. In einer gründlichen Literaturrecherche, die den Zeitraum bis November 2009 umfasst, wurde nur eine einzige Publikation identifiziert, in der eine Fallstudie eines Patienten mit diabetischer Nephropathie und zirrhotischem Aszites beschrieben wird. Aufgrund der großen Variabilität von möglichen klinischen Situationen für zirrhotische Patienten gibt es Umstände, die eine sorgfältig überwachte Behandlung mit Cilazapril erfordern. Für zirrhotische Patienten mit Aszites wird Cilazapril dagegen nicht empfohlen.

Für Patienten mit Leberfunktionsstörung stimmte der CHMP folgendem vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Wortlaut zu:

*„Leberzirrhose: Bei Patienten mit Leberzirrhose (aber ohne Aszites), bei denen eine Hypertoniebehandlung erforderlich ist, sollte Cilazapril mit großer Vorsicht mit nicht mehr als 0,5 mg/Tag dosiert werden, und die Behandlung durch eine sorgfältige Überwachung des Blutdrucks begleitet werden, da es zu einer erheblichen Hypotonie kommen kann.“*

Für Patienten mit Nierenfunktionsstörung basierten die Dosierungsempfehlungen auf Daten aus einer Reihe von Roche-Studien und veröffentlichten klinischen Studien. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung muss die Dosis in Abhängigkeit von der Kreatinin-Clearance reduziert werden.

Das vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Dosierungsschema für Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurde vom CHMP für akzeptabel befunden:

*“Patienten mit Nierenfunktionsstörung: Für Patienten mit Nierenfunktionsstörung sind in Abhängigkeit von der Kreatinin-Clearance Dosisreduktionen erforderlich (siehe Abschnitt 4.4). Hier wird folgendes Dosierungsschema empfohlen:*

*Tabelle 1: Empfohlenes Dosierungsschema für Patienten mit Nierenfunktionsstörung*

<i>Kreatinin-Clearance</i>	<i>Anfangsdosis Vascace</i>	<i>Maximale Dosis Vascace</i>
<i>&gt;40 ml/min</i>	<i>Einmal täglich 1 mg</i>	<i>Einmal täglich 5 mg</i>
<i>10-40 ml/min</i>	<i>Einmal täglich 0,5 mg</i>	<i>Einmal täglich 2,5 mg</i>
<i>&lt;10 ml/min</i>	<i>Nicht empfohlen</i>	

*Liegt auch eine renovaskuläre Hypertonie vor, besteht ein erhöhtes Risiko für schwere Hypotonie und Niereninsuffizienz. Bei diesen Patienten sollte die Behandlung unter engmaschiger medizinischer Überwachung mit geringen Dosen und sorgfältiger Dosistitration erfolgen. Da die Behandlung mit Diuretika ein beitragender Faktor sein kann, sollten diese abgesetzt und die Nierenfunktion in den ersten Wochen der Behandlung mit Vascace überwacht werden.*

*Ergebnisse aus klinischen Studien zeigten, dass die Clearance von Cilazaprilat bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit der Kreatinin-Clearance korrelierte. Daher sollte bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und Nierenfunktionsstörung der speziellen Dosierungsempfehlung gefolgt werden.”*

#### **Abschnitt 4.3 – Gegenanzeigen**

Unter Berücksichtigung der Empfehlung des CHMP verständigte man sich auf folgenden vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Wortlaut:

**„Überempfindlichkeit gegenüber Cilazapril oder einem der Bestandteile des Arzneimittels oder gegenüber einem anderen ACE-Hemmer.**

*Quincke-Ödem in der Anamnese im Zusammenhang mit früherer Therapie mit ACE-Hemmern  
Hereditäres oder idiopathisches Angioödem.*

*Schwangerschaft im zweiten oder dritten Trimenon (siehe Abschnitt 4.4. und 4.6.)“*

#### **Abschnitt 4.4 – Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Mit wenigen Ausnahmen wird die wissenschaftliche Grundlage für den vorgeschlagenen Text in Abschnitt 4.4 durch Übersichtsarbeiten über Nebenwirkungen von ACE-Hemmern in folgenden Texten geliefert: Meyler’s Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions 2006 und Martindale: The Complete Drug Reference 36.

Wie vom CHMP empfohlen, hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine zusätzliche Warnung für die Verwendung von Cilazapril bei Patienten mit hochgradiger Nierenarterienstenose mit Nierenfunktionsstörung in den Unterabschnitt „Nierenfunktionsstörung“ in Abschnitt 4.4 aufgenommen. Die Warnung bezüglich Anaphylaxie bei Dialysepatienten, die ACE-Hemmer erhalten, wird unter einer separaten Unterüberschrift im Abschnitt 4.4, „Anaphylaxie“ diskutiert.

Außerdem wurde vom CHMP empfohlen, dass bei Patienten mit Leberzirrhose (aber ohne Aszites), die Behandlung mit Cilazapril mit einer niedrigeren Dosis begonnen werden sollte, da es zu einer erheblichen Hypotonie kommen kann. Bei Patienten mit Aszites sollte von Cilazapril abgeraten werden.

Bezüglich Schwangerschaft stimmte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen der Übernahme der von der Arbeitsgruppe Pharmakovigilanz (PhVWP) des CHMP beschlossenen Empfehlung für diesen Abschnitt zu.

#### **Abschnitt 4.5 - Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die wichtigsten möglichen Interaktionen (PK, PD oder toxisch) wurden in die harmonisierte Produktinformation aufgenommen, da diese Arzneimittel häufig mit Cilazapril oder anderen ACE-Hemmern verordnet werden und eine wissenschaftliche Rationale vorliegt. Auf Ersuchen des CHMP wurden im Einklang mit anderen Vertretern der Arzneimittelklasse Interaktionen mit anderen Arzneimitteln (Diuretika, trizyklische Antidepressiva und renale Effekte bei nicht steroidalen Antirheumatika, Sympathomimetika, Antidiabetika und Gold) ebenfalls in die harmonisierte SPC aufgenommen.

#### **Abschnitt 4.6 – Schwangerschaft und Stillzeit**

Unter Berücksichtigung der Empfehlung der Arbeitsgruppe Pharmakovigilanz des CHMP stimmte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen folgendem Wortlaut zu:

*„Die Verwendung von ACE-Hemmern wie Cilazapril wird im ersten Trimenon der Schwangerschaft nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Verwendung von ACE-Hemmern wie Cilazapril ist im zweiten und dritten Trimenon der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).*

*Die epidemiologischen Erkenntnisse zum Risiko einer Teratogenität nach Exposition von ACE-Hemmern im ersten Trimenon der Schwangerschaft waren nicht schlüssig; allerdings kann eine geringfügige Erhöhung des Risikos nicht ausgeschlossen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit ACE-Hemmern nicht für unerlässlich befunden wird, sollten Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, auf alternative blutdrucksenkende Therapien umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft haben. Wird eine Schwangerschaft diagnostiziert, sollte die Behandlung mit ACE-Hemmern umgehend abgesetzt und gegebenenfalls eine alternative Behandlung eingeleitet werden.*

*Bei der Exposition gegenüber ACE-Hemmern im zweiten und dritten Trimenon kann bekanntermaßen eine humane Fetotoxizität (herabgesetzte Nierenfunktion, Oligohydramnie, Verzögerung bei der Schädelknochenbildung) und neonatale Toxizität (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) induziert werden. Sollte es ab dem zweiten Trimenon zu einer Exposition gegenüber ACE-Hemmern gekommen sein, wird eine Ultraschalluntersuchung der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer genommen haben, sollten engmaschig auf Hypotonie überwacht werden (siehe Abschnitt 4.3. und 4.4).*

*Da keine Informationen zur Sicherheit von Cilazapril in der Stillzeit vorliegen, wird Cilazapril nicht empfohlen, und alternative Behandlungen mit einem besser etablierten Sicherheitsprofil in der Stillzeit sind zu bevorzugen, insbesondere beim Stillen eines Neugeborenen oder eines Frühgeborenen.“*

#### **Abschnitt 4.7 – Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Unter Berücksichtigung der Empfehlung des CHMP und der Empfehlungen der SPC-Leitlinie zu Abschnitt 4.7 wurde dem vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Wortlaut zugestimmt.

#### **Abschnitt 4.8 – Unerwünschte Wirkungen**

Alle im Core Data Sheet (CDS), der Referenzsicherheitsinformation des Unternehmens, aufgelisteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) wurden aufgenommen. Zusätzliche UAWs, die in lokalen SPCs, aber nicht im CDS, aufgeführt sind, wurden ebenfalls aufgenommen, falls angemessene Quellen vorgefunden wurden. In den meisten Fällen stammen die Quellen aus:

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

Die harmonisierte Liste von unerwünschten Ereignissen wurde von klinischen Studien und Daten nach der Zulassung im Zusammenhang mit Cilazapril und/oder anderen ACE-Hemmern hergeleitet.

Wenn möglich werden die MedDRA-Systemorganklasse und bevorzugte Bezeichnungen verwendet.

#### **Abschnitt 4.9 – Überdosierung**

Unter Berücksichtigung der Empfehlung des CHMP einigte man sich auf die folgende vorgeschlagene Formulierung:

*„Für Überdosierungen beim Menschen ist die Datenlage beschränkt. Symptome im Zusammenhang mit einer Überdosierung von ACE-Hemmern können Hypotonie, Kreislaufchock, Elektrolytstörungen, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie, Schwindel, Angst und Husten umfassen.“*

*Die empfohlene Behandlung einer Überdosierung ist die intravenöse Infusion einer Natriumchloridlösung zu 9 mg/ml (0,9%). Kommt es zur Hypotonie, sollte der Patient in Schockposition platziert werden. Sofern verfügbar sollte eine Behandlung mit einer Angiotensin-II-Infusion und/oder intravenösen Katecholaminen in Betracht gezogen werden.*

*Bei einer therapieresistenten Bradykardie ist eine Schrittmachertherapie angezeigt. Vitalzeichen, Serumelektrolyte und Kreatininkonzentration sollten kontinuierlich überwacht werden.*

*Sofern indiziert, kann Cilazaprilat, die aktive Form von Cilazapril, mittels Hämodialyse aus dem großen Kreislauf beseitigt werden (siehe Abschnitt 4.4).“*

#### **Abschnitt 5.1 – Pharmakodynamische Eigenschaften**

Der CHMP war der Ansicht, dass der verordnende Arzt darauf aufmerksam gemacht werden sollte, dass in klinischen Studien mit Cilazapril bei Herzinsuffizienz nur ein symptomatischer Nutzen gezeigt wurde und dass keine Ergebnisse zur Morbidität/Mortalität verfügbar sind, da keine Endpunktstudien mit Cilazapril bei chronischer Herzinsuffizienz durchgeführt wurden.

Auf der Grundlage der verfügbaren Informationen und unter Berücksichtigung der Empfehlung des CHMP stimmte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen folgender Aussage für den Abschnitt unter der Unterüberschrift „Chronische Herzinsuffizienz“ zu:

*„Es wurden keine klinischen Studien durchgeführt, die die Wirkung von Cilazapril auf die Morbidität und Mortalität bei Herzinsuffizienz nachweisen.“*

#### **Abschnitt 5.3 – Präklinische Daten zur Sicherheit**

Unter Berücksichtigung der Empfehlung des CHMP stimmte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen folgendem Wortlaut zu:

*„Basierend auf den konventionellen Studien zur allgemeinen Pharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.“*

*Es wurde gezeigt, dass ACE-Hemmer als Klasse unerwünschte Wirkungen auf die späte fetale Entwicklung induzieren, die zu fetalem Tod und kongenitalen Wirkungen führen und insbesondere den Schädel betreffen. Außerdem wurde über Fetotoxizität, intrauterine Wachstumsverzögerung und offenen Ductus arteriosus Botalli berichtet. Es wird vermutet, dass diese Entwicklungsanomalien teilweise auf eine direkte Wirkung von ACE-Hemmern auf das fetale Renin-Angiotensin-System und teilweise auf Ischämie in Folge von mütterlicher Hypotonie und Abfall des fetoplazentaren Blutflusses und der fetalen Versorgung mit Sauerstoff/Nährstoffen zurückzuführen ist.“*



## **BEGRÜNDUNG FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

In Erwägung folgender Gründe:

- der Zweck des Verfahrens war die Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage,

- die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage wurde auf der Grundlage der eingereichten Dokumentation und der wissenschaftlichen Diskussion im Ausschuss bewertet,

empfohl der CPMP die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen, deren Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage in Anhang III für Vascase und damit verbundene Bezeichnungen (siehe Anhang I) enthalten ist.

### **ANHANG III**

#### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

**Hinweis: Diese Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage ist die gültige Version zum Zeitpunkt der Kommissionsentscheidung.**

**Nach der Kommissionsentscheidung wird die zuständige Behörde des Mitgliedsstaates in Verbindung mit dem Referenzmitgliedsstaat die Produktinformation je nach Anforderung aktualisieren. Deshalb kann es sein, dass diese Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage nicht notwendigerweise den aktuellen Text darstellt.**

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Vascace und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 0,5 mg Filmtabletten  
Vascace und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 1 mg Filmtabletten  
Vascace und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 2,5 mg Filmtabletten  
Vascace und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 5 mg Filmtabletten  
[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.  
[ist national auszufüllen]

## **3. DARREICHUNGSFORM**

[ist national auszufüllen]

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Vascace ist für die Behandlung von Hypertonie indiziert.

Vascace ist für die Behandlung von chronischer Herzinsuffizienz indiziert.

### **4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

Vascace sollte einmal täglich verabreicht werden. Da die Nahrungsaufnahme keinen wesentlichen klinischen Einfluss auf die Resorption hat, kann die Einnahme von Vascace unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Die Dosis sollte immer etwa zur gleichen Tageszeit eingenommen werden.

*Hypertonie:* Die Anfangsdosis beträgt 1 mg/Tag. Der Blutdruck sollte gemessen und die Dosierung individuell entsprechend dem Ansprechen des Blutdrucks angepasst werden. Die übliche Dosis von Vascace liegt zwischen 2,5 bis 5,0 mg pro Tag.

Bei Patienten mit stark aktiviertem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (insbesondere solche mit Salz- und/oder Volumendepletion, kardialer Dekompensation oder schwerer Hypertonie) kann nach Einnahme der ersten Dosis ein übermäßiger Blutdruckabfall auftreten. Bei diesen Patienten werden deshalb eine niedrigere Anfangsdosis von 0,5 mg einmal täglich sowie ein Behandlungsbeginn unter medizinischer Aufsicht empfohlen.

*Hypertensive Patienten, die Diuretika erhalten:* Das Diuretikum sollte, wenn möglich, für 2 – 3 Tage abgesetzt werden, bevor die Therapie mit Vascace begonnen wird, um die Wahrscheinlichkeit einer symptomatischen Hypotonie zu verringern. Das Diuretikum kann später wieder eingenommen werden, falls erforderlich. Die empfohlene Anfangsdosis bei diesen Patienten beträgt 0,5 mg pro Tag.

*Chronische Herzinsuffizienz:* Die Therapie mit Vascace sollte mit einer empfohlenen Anfangsdosis von 0,5 mg pro Tag, unter enger medizinischer Überwachung, begonnen werden. Diese Dosierung sollte ca. 1 Woche beibehalten werden. Bei guter Verträglichkeit kann die Dosierung anschließend in wöchentlichen Intervallen und dem klinischen Status des Patienten entsprechend auf 1,0 oder 2,5 mg erhöht werden. Die maximale Dosis beträgt bei diesen Patienten 5,0 mg. Die Dosierungsempfehlung für Cilazapril bei chronischer Herzinsuffizienz basiert eher auf den Effekten symptomatischer Verbesserung, als auf den Daten, die zeigen, dass Cilazapril die Morbidität und Mortalität in dieser Patientengruppe senkt (siehe Abschnitt 5.1).

*Patienten mit Nierenfunktionsstörung:* Eine reduzierte Dosierung ist bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung erforderlich, abhängig von ihrer Kreatinin-Clearance (siehe Abschnitt 4.4). Der folgende Dosierungsplan wird empfohlen:

**Tabelle 1: Empfohlener Dosierungsplan für Patienten mit Nierenfunktionsstörung**

<b>Kreatinin-Clearance</b>	<b>Anfangsdosis von Vascace</b>	<b>Maximaldosis von Vascace</b>
>40 ml/min	1 mg pro Tag	5 mg pro Tag
10-40 ml/min	0,5 mg pro Tag	2,5 mg pro Tag
<10 ml/min	Nicht empfohlen	

Bei gleichzeitiger renovaskulärer Hypertonie besteht ein erhöhtes Risiko schwerer Hypotonie und Niereninsuffizienz. Bei diesen Patienten sollte die Behandlung unter engmaschiger medizinischer Überwachung und mit niedriger Dosierung sowie vorsichtiger Dosistitration begonnen werden. Da sich in diesem Fall eine Behandlung mit Diuretika nachteilig auswirken kann, sollten diese während der ersten Wochen der Vascace Therapie abgesetzt werden und die Nierenfunktion sollte beobachtet werden.

Ergebnisse aus klinischen Studien zeigen, dass die Clearance von Cilazaprilat mit der Clearance von Kreatinin bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz korreliert. Die spezielle Dosierungsempfehlung sollte derer für chronische Herzinsuffizienzpatienten mit Nierenfunktionsstörung folgen.

*Leberzirrhose:* Bei Patienten mit Leberzirrhose (aber ohne Aszites), welche eine Therapie der Hypertonie benötigen, sollte Cilazapril mit großer Vorsicht, 0,5 mg/Tag nicht überschreitend, dosiert werden und von einer sorgfältigen Überwachung des Blutdrucks begleitet werden, da eine signifikante Hypotonie auftreten kann.

*Ältere Patienten mit Hypertonie:* Die Behandlung mit Vascace sollte mit einer Dosis zwischen 0,5 und 1,0 mg pro Tag begonnen werden. Danach muss die Erhaltungsdosis an die individuelle Verträglichkeit, das Ansprechen und den klinischen Status angepasst werden.

*Ältere Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz:* Die empfohlene Anfangsdosis von Vascace 0,5 mg muss strikt eingehalten werden.

*Kinder:* Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern wurde nicht untersucht. Deshalb ist die Anwendung von Cilazapril bei Kindern nicht empfohlen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen Cilazapril, einen der sonstigen Bestandteile oder gegen andere ACE-Hemmer

Anamnestisch bekanntes angioneurotisches Ödem, infolge einer früheren ACE-Hemmer-Therapie

Erblich oder idiopathisch angioneurotisches Ödem  
2. und 3. Trimenon (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6)

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### **Schwangerschaft**

Die Einnahme von ACE-Hemmern darf während einer Schwangerschaft nicht begonnen werden. Sofern eine fortgesetzte Behandlung mit ACE-Hemmern nicht als unverzichtbar beurteilt wird, sollten Patientinnen, die planen schwanger zu werden, auf alternative blutdrucksenkende Behandlungsoptionen mit erwiesener Anwendungssicherheit während der Schwangerschaft umgestellt

werden. Bei nachgewiesener Schwangerschaft muss die Behandlung mit ACE-Hemmern sofort beendet werden und eine alternative Behandlung sollte begonnen werden, sofern diese zweckmäßig ist (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).

### **Hypotonie**

ACE-Hemmer können eine schwere Hypotonie auslösen, besonders zu Beginn der Behandlung. Eine Hypotonie nach der ersten Dosis kommt am wahrscheinlichsten bei Patienten mit aktiviertem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System vor, wie zum Beispiel bei renovaskulärer Hypertonie oder anderen Fällen von Hypoperfusion der Nieren, Natrium- oder Volumen-Mangel oder vorheriger Behandlung mit anderen Vasodilatoren. Diese Bedingungen können nebeneinander bestehen, besonders bei schwerer Herzinsuffizienz.

Eine Hypotonie sollte mit der Lagerung des Patienten in Rückenlage und der Erhöhung des Volumens behandelt werden. Cilazapril kann den Patienten nach vervollständigtem Volumen wieder verabreicht werden, jedoch sollte es in einer geringeren Dosis gegeben oder bei Fortbestehen der Hypotonie sollte die Behandlung unterbrochen werden.

Bei Risikopatienten sollte die Behandlung mit Cilazapril unter medizinischer Aufsicht, mit einer niedrigen Anfangsdosis und einer vorsichtigen Titration begonnen werden. Nach Möglichkeit sollte eine Diuretikum-Therapie zeitweise unterbrochen werden.

Die gleiche Vorsicht sollte man walten lassen bei Patienten mit Angina pectoris oder zerebrovaskulärer Verschlusskrankheit, bei denen Hypotonie eine myokardiale oder zerebrale Ischämie bewirken kann.

### **Nierenfunktionsstörung**

Bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung sollte die Dosierung von Cilazapril entsprechend der Kreatinin-Clearance angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2). Eine routinemäßige Überwachung von Kalium und Kreatinin ist Teil der normalen medizinischen Praxis bei diesen Patienten.

ACE-Hemmer haben einen bekannten Nieren-schützenden Effekt, aber sie können eine reversible Beeinträchtigung der Nierenfunktion im Rahmen einer reduzierten Nierendurchblutung bewirken, wegen bilateraler Nierenarterienstenose, schwerer Herzinsuffizienz, Volumen-Mangel, Hyponatriämie oder hoher Dosen an Diuretika, und bei jenen Patienten, die eine Behandlung mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID) erhalten. Präventiv Maßnahmen umfassen das völlige oder vorübergehende Absetzen von Diuretika, den Beginn der Therapie mit sehr geringen Dosen an ACE-Hemmern und eine vorsichtige Dosistitration.

Bei Patienten mit Nierenarterienstenose hilft die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, durch eine herbeigeführte Verengung der efferenten Arterie, eine Nierendurchblutung zu erhalten. Folglich führt die Blockade der Angiotensin-II-Bildung, und möglicherweise auch ein Anstieg der Bildung von Bradykinin, zu einer efferenten Arteriektasie, resultierend in einer Reduktion des glomerulären Filtrationsdrucks. Eine Hypotonie trägt ferner zu einer Reduktion der Nierenperfusion bei (siehe Abschnitt 4.4 unter „Hypotonie“). Wie auch bei anderen Arzneimitteln, die eine Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System haben, besteht ein erhöhtes Risiko für eine Niereninsuffizienz, inklusive akutem Nierenversagen, wenn Patienten mit Nierenarterienstenose mit Cilazapril behandelt werden. Deshalb ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten. Wenn ein Nierenversagen auftritt sollte die Behandlung unterbrochen werden.

### **Überempfindlichkeit/angioneurotisches Ödem**

Angioneurotische Ödeme wurden mit ACE-Hemmern in Verbindung gebracht, mit einer gemeldeten Inzidenz von 0,1 – 0,5 %. Ein angioneurotisches Ödem infolge von ACE-Hemmern kann auftreten als rezidive Episode einer Gesichtsschwellung, welche nach Absetzen verschwindet, oder als akutes oropharyngeales Ödem und Atemwegsobstruktion, welche einer Notfallbehandlung bedarf und

lebensbedrohlich sein kann. Eine Variation ist das angioneurotische Ödem des Darms, welches dazu neigt innerhalb den ersten 24 – 48 Stunden der Behandlung aufzutreten. Das Risiko für ein angioneurotisches Ödem ist bei dunkelhäutigen Patienten größer als bei nicht dunkelhäutigen. Patienten mit einem angioneurotischen Ödem in der Anamnese können unabhängig von ACE-Hemmern ein größeres Risiko haben.

### **Anaphylaxie**

*Hämodialyse:* Anaphylaxien traten bei Patienten auf, die mit High-Flux-Membranen (z.B. AN 69) dialysiert wurden und ACE-Hemmer erhielten. Es sollten bei solchen Patienten andere Arten von Dialysemembranen oder andere Klassen an antihypertensiven Substanzen in Betracht gezogen werden.

*LDL(Lipoproteine niedriger Dichte)-Apherese:* Bei Patienten, die ACE-Hemmer während einer LDL-Apherese mit Dextransulfat erhielten, sind lebensbedrohliche Anaphylaxien aufgetreten. Dies kann durch ein vorübergehendes Absetzen der ACE-Hemmer-Therapie vor jeder Apherese vermieden werden.

*Desensibilisierung:* Anaphylaktische Reaktionen traten bei Patienten auf, die sich einer Desensibilisierungstherapie mit Wespen- und Bienengift unterzogen, während sie ACE-Hemmer erhielten. Cilazapril muss vor Beginn der Desensibilisierungstherapie abgesetzt werden und sollte nicht durch einen  $\beta$ -Blocker ersetzt werden.

### **Leberfunktionsstörungen**

Einzelne Fälle von Leberfunktionsstörungen, wie z.B. erhöhte Werte in Leberfunktionstests (Transaminasen, Bilirubin, alkalische Phosphatase, Gamma-GT) und cholestatische Hepatitis mit oder ohne Nekrose wurden berichtet. Patienten, die Cilazapril erhielten und einen Ikterus oder erhöhte Leberenzyme entwickeln, sollten die Einnahme von Cilazapril nicht fortsetzen und eine geeignete medizinische Behandlung erhalten. Bei Patienten mit Leberzirrhose (jedoch ohne Aszites), die eine blutdrucksenkende Therapie benötigen, sollte die Behandlung mit Cilazapril bei niedrigerer Dosierung und unter besonderer Vorsicht erfolgen, da ein starker Blutdruckabfall auftreten kann (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit Aszites wird die Anwendung von Cilazapril nicht empfohlen.

### **Neutropenie**

Selten wurden Neutropenien und Agranulozytosen mit ACE-Hemmern in Verbindung gebracht, besonders bei Patienten mit Nierenversagen oder vaskulärer Kollagenose, und bei jenen Patienten, die eine immunsuppressive Therapie erhielten. Eine regelmäßige Kontrolle der Leukozytenzahl wird bei solchen Patienten empfohlen.

### **Serumkalium**

ACE-Hemmer können eine Hyperkaliämie bewirken, da sie die Ausscheidung von Aldosteron verhindern. Die Wirkung ist normalerweise bei Patienten mit uneingeschränkter Nierenfunktion nicht bedeutsam. Allerdings kann es bei Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion und/oder bei Patienten, die Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salz-Ersatzstoffe) oder kaliumsparende Diuretika einnehmen, und besonders bei Aldosteronantagonisten, zu einer Hyperkaliämie kommen. Kaliumsparende Diuretika sollten bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, mit Vorsicht eingesetzt werden, und das Serumkalium und die Nierenfunktion sollten kontrolliert werden.

### **Diabetes**

Die Gabe von ACE-Hemmern an Patienten mit Diabetes kann den Blutzucker-reduzierenden Effekt von oralen hypoglykämischen Substanzen und Insulin potenzieren, besonders bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung. Bei solchen Patienten sollte während des Beginns der Behandlung mit ACE-Hemmern der Blutzuckerspiegel sorgfältig überwacht werden.

## **Chirurgie/Anästhesie**

Anästhetika mit blutdrucksenkendem Effekt können bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, eine Hypotonie bewirken. Unter diesen Gegebenheiten kann die Hypotonie durch Volumenerhöhung korrigiert werden.

## **Aortenstenose/hypertrophische Kardiomyopathie**

ACE-Hemmer sollten mit Vorsicht bei Patienten mit obstruktiven Herzerkrankungen (z.B. Mitralklappenstenose, Aortenstenose, hypertrophische Kardiomyopathie) angewendet werden, da die Herzleistung nicht erhöht werden kann, um die systemische Vasodilatation auszugleichen, und das Risiko einer schweren Hypotonie besteht.

## **Laktoseintoleranz**

Wegen des Hilfsstoffs Laktosemonohydrat, sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galaktoseintoleranz, Lapp-Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

## **Ethnizität**

ACE-Hemmer sind bei dunkelhäutigen Patienten weniger wirksam als Antihypertensiva. Diese Patienten haben auch ein höheres Risiko für ein Angioödem.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Lithium

Reversible Anstiege der Serum-Lithium-Konzentrationen und der Toxizität wurden während der gleichzeitigen Gabe von Lithium mit ACE-Hemmern berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Thiaziddiuretika kann das Risiko einer Lithiumtoxizität erhöhen und das bereits erhöhte Risiko der Lithiumtoxizität durch ACE-Hemmer steigern.

Die Anwendung von Cilazapril mit Lithium wird nicht empfohlen. Sollte sich jedoch die Kombination als notwendig erweisen, muss der Lithiumspiegel sorgfältig überwacht werden.

### Andere Antihypertensiva

Ein verstärkender Effekt kann beobachtet werden, wenn Cilazapril in Kombination mit anderen Antihypertensiva verabreicht wird.

### Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzstoffe

Obwohl der Serum-Kalium-Wert üblicherweise in den normalen Grenzen bleibt, kann eine Hyperkaliämie bei einigen Patienten auftreten, die mit Cilazapril behandelt werden. Kaliumsparende Diuretika (z.B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzstoffe können zu einem signifikanten Anstieg des Serum-Kaliums führen. Deshalb wird die Kombination von Cilazapril mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn die gleichzeitige Anwendung aufgrund einer bewiesenen Hypokaliämie angezeigt ist, sollte sie mit Vorsicht und unter regelmäßiger Kontrolle des Serum-Kaliums angewendet werden.

### Diuretika (Thiazide oder Schleifendiuretika)

Eine Vorbehandlung mit Diuretika in hoher Dosierung kann zu einem Volumenverlust und damit bei Beginn der Cilazapril Therapie zum Risiko einer Hypotonie führen (siehe Abschnitt 4.4). Die blutdrucksenkenden Wirkungen können durch Absetzen des Diuretikums, durch Volumenerhöhung oder Salzzufuhr oder durch einen Behandlungsbeginn mit Cilazapril in niedriger Dosierung gemildert werden.

### Trizyklische Antidepressiva/Antipsychotika/Anästhetika/Narkotika



Die gleichzeitige Anwendung bestimmter Anästhetika, trizyklischer Antidepressiva und Antipsychotika zusammen mit ACE-Hemmern kann zu einem weiteren Blutdruckabfall führen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAIDs) inklusive Aspirin $\geq 3$ g pro Tag

Wenn ACE-Hemmer gleichzeitig mit nicht-steroidalen Antiphlogistika (z.B. Acetylsalicylsäure bei entzündungshemmendem Dosierungsprofil, COX-2 Hemmer und nicht-selektive NSAIDs) verabreicht werden, kann eine Abschwächung des antihypertensiven Effekts auftreten. Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und NSAIDs kann zu einem erhöhten Risiko der Verschlechterung der Nierenfunktion, inklusive eines möglichen akuten Nierenversagens, und der Erhöhung des Serum-Kaliums führen, besonders bei Patienten mit einer schlechten vorbestehenden Nierenfunktion. Die Kombination sollte mit Vorsicht angewendet werden, besonders bei älteren Patienten. Patienten sollten ausreichend mit Flüssigkeit versorgt werden und eine Überwachung der Nierenfunktion nach Beginn einer gleichzeitigen Therapie, und danach periodisch, sollte in Erwägung gezogen werden.

#### Sympathomimetika

Sympathomimetika können die blutdrucksenkenden Wirkungen von ACE-Hemmern abschwächen.

#### Antidiabetika

Die Ergebnisse epidemiologischer Studien weisen darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Antidiabetika (Insuline, orale hypoglykämische Wirkstoffe) zu einer erhöhten Blutzuckersenkung mit dem Risiko einer Hypoglykämie führen kann. Die Wahrscheinlichkeit dieser Ereignisse scheint während der ersten Wochen der Kombinationsbehandlung und bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion erhöht zu sein.

#### Gold

Nitritoidreaktionen (Symptome beinhalten Gesichtsrötung, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie) wurden selten bei Patienten mit injizierbarer Gold-Therapie (Natriumaurothiomalat) und gleichzeitiger ACE-Hemmer-Therapie berichtet.

#### Andere

Klinisch nicht bedeutsame Wechselwirkungen wurden beobachtet wenn Cilazapril und Digoxin, Nitrate, Kumarin, Antikoagulationsstoffe und H<sub>2</sub>-Rezeptorenblocker gleichzeitig verabreicht wurden.

### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Die Anwendung von ACE-Hemmern wie Cilazapril wird während des 1. Trimenons nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von ACE-Hemmern wie Cilazapril ist während des 2. und 3. Trimenons kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Die epidemiologische Evidenz bezüglich des Risikos der Teratogenität nach der Anwendung von ACE-Hemmern während des 1. Trimenons war nicht überzeugend; jedoch kann ein kleiner Anstieg des Risikos nicht ausgeschlossen werden. Sofern eine Fortsetzung der ACE-Hemmer-Therapie nicht als essentiell erachtet wird, sollten Patienten, die eine Schwangerschaft planen, auf eine andere antihypertensive Behandlung mit bekanntem Sicherheitsprofil für die Schwangerschaft umgestellt werden. Wenn eine Schwangerschaft diagnostiziert wird, sollte die Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich beendet werden und, falls angebracht, eine andere Therapie begonnen werden.

Es ist bekannt, dass eine Exposition gegenüber einer ACE-Hemmer-Therapie während des 2. und 3. Trimenons beim Menschen zu einer Fötotoxizität (reduzierte Nierenfunktion, Oligohydramnie, Retardierung des Schädelknochenwachstums) und einer neonatalen Toxizität (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) führt. Sollte die Exposition gegenüber ACE-Hemmern ab dem 2. Trimenon aufgetreten sein, wird eine Ultraschalluntersuchung der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Kleinkinder, deren Mütter ACE-Hemmer genommen haben, sollten genau auf Hypotonie beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Da keine Informationen bezüglich der Unbedenklichkeit von Cilazapril während der Stillzeit vorliegen, wird Cilazapril nicht empfohlen, und eine alternative Behandlung mit besser bekanntem Sicherheitsprofil während der Stillzeit ist zu bevorzugen, besonders während des Stillens von Neugeborenen oder frühgeborenen Säuglingen.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder dem Bedienen von Maschinen sollte in Betracht gezogen werden, dass zeitweiser Schwindel und Müdigkeit auftreten können, besonders zu Beginn der Therapie (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### ***(a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

Die häufigsten dem Medikament zuordenbare unerwünschten Nebenwirkungen, die bei Patienten, die ACE-Hemmer einnehmen, beobachtet wurden, sind Husten, Hautausschlag, Nierenfunktionsstörungen. Husten kommt häufiger bei Frauen und Nichtrauchern vor. In den Fällen, in denen die Patienten den Husten ertragen können, kann ein Fortsetzen der Behandlung sinnvoll sein. In einigen Fällen kann die Reduzierung der Dosis helfen.

Bei weniger als 5 % der Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, treten hinreichend schwere behandlungsbezogene unerwünschte Nebenwirkungen auf, die zur Beendigung der Behandlung führen.

##### ***(b) Tabellarische Liste der Nebenwirkungen***

Die nachfolgenden Angaben zu den Nebenwirkungen basieren auf den Daten aus klinischen Studien und nach der Markteinführung im Umgang mit Cilazapril und/oder anderen ACE-Hemmern. Die Bewertung der Häufigkeit basiert auf dem Anteil der Patienten, die jede Nebenwirkung während klinischer Studien mit Cilazapril berichtet haben. Dies ergibt insgesamt eine Anzahl von 7171 Patienten. Nebenwirkungen, die nicht während einer klinischen Studie mit Cilazapril beobachtet wurden, aber im Zusammenhang mit anderen ACE-Hemmern berichtet worden sind oder sich aus Fallberichten nach Markteinführung ableiten lassen, sind als 'Selten' klassifiziert.

Zur Klassifizierung der Häufigkeit von Nebenwirkungen werden die folgenden Kategorien verwendet:

Sehr häufig	$\geq 1/10$
Häufig	$\geq 1/100$ bis $< 1/10$
Gelegentlich	$\geq 1/1000$ bis $< 1/100$
Selten	$\geq 1/10000$ bis $< 1/1000$

#### **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

##### *Selten*

Neutropenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Anämie

#### **Erkrankungen des Immunsystems**

##### *Gelegentlich*

Angioödem (kann das Gesicht, die Lippen, die Zunge, den Kehlkopf oder den Gastrointestinaltrakt umfassen) (siehe Abschnitt 4.4)

##### *Selten*

Anaphylaxie (siehe Abschnitt 4.4)

Lupus-ähnliches Syndrom (die Symptome können Vaskulitis, Myalgie, Arthralgie/Arthritis, positive antinukleäre Antikörper, erhöhte Blutsenkung, Eosinophilie und Leukozytose einschließen)

### **Erkrankungen des Nervensystems**

*Häufig*

Kopfschmerz

*Gelegentlich*

Dysgeusie

*Selten*

Zerebrale Ischämie, transitorische ischämische Attacke, ischämischer Schlaganfall

Periphere Neuropathie

### **Herzerkrankungen**

*Gelegentlich*

Myokardischämie, Angina pectoris Tachykardie, Palpitationen

*Selten*

Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen

### **Gefäßerkrankungen**

*Häufig*

Schwindelgefühl

*Gelegentlich*

Hypotonie, orthostatische Hypotonie (siehe Abschnitt 4.4). Die Symptome der Hypotonie können Ohnmacht, Schwäche, Schwindelgefühl und Sehbehinderung einschließen.

### **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**

*Häufig*

Husten,

*Gelegentlich*

Atemnot, Bronchospasmus, Rhinitis

*Selten*

interstitielle Lungenerkrankung, Bronchitis, Sinusitis

### **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

*Häufig*

Übelkeit

*Gelegentlich*

Trockener Mund, Stomatitis aphthosa, geringerer Appetit, Diarrhö, Erbrechen

*Selten*

Glossitis, Pankreatitis

### **Leber- und Gallenerkrankungen**

*Selten*

Abnormale Leberfunktionstests (einschließlich Transaminasen, Bilirubin, alkalische Phosphatasen, Gamma-GT)

Cholestatische Hepatitis mit oder ohne Nekrose

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

*Gelegentlich*

Ausschlag, makulopapulöser Hautausschlag

*Selten*

psoriasisartige Dermatitis, Psoriasis (Verschlimmerung), Lichen planus, exfoliative Dermatitis, Urtikaria, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, bullöses Pemphigoid, Pemphigus, Kaposi-Sarkom, Vaskulitis/Purpura, Photosensibilität, Alopezie, Onycholyse

**Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen**

*Gelegentlich*

Muskelkrämpfe, Myalgien, Arthralgien

**Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

*Selten*

Nierenfunktionsstörungen, akutes Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4), Kreatinin im Blut erhöht, Blutharnstoff erhöht

Hyperkaliämie, Hyponatriämie, Proteinurie, nephrotisches Syndrom, Nierenentzündung

**Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse**

*Gelegentlich*

Impotenz

*Selten*

Gynäkomastie

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

*Häufig*

Müdigkeit

*Gelegentlich*

Übermäßiges Schwitzen, Hitzewallungen, Astenie, Schlafstörungen

**(c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**

Hypotonie und orthostatische Hypotonie können zu Beginn der Behandlung oder bei einer Dosiserhöhung auftreten, besonders bei Risikopatienten (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Nierenfunktionsstörung und akutes Nierenversagen sind wahrscheinlicher bei Patienten mit schwerwiegender Herzinsuffizienz, Nierenarterienstenose, vorbestehenden Nierenfunktionsstörungen oder Volumenverlust (siehe Abschnitt 4.4).

Hyperkaliämie ist am wahrscheinlichsten bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen und jenen, die kaliumsparende Diuretika oder Kaliumergänzungsmittel einnehmen.

Fälle von zerebraler Ischämie, transitorisch ischämischer Attacke und ischämischem Schlaganfall wurden selten berichtet in Verbindung mit ACE-Hemmern und können in Zusammenhang mit einer Hypotonie bei Patienten mit einer zugrundeliegenden zerebrovaskulären Erkrankung stehen. Gleichmaßen kann eine Myokardischämie in Zusammenhang mit einer Hypotonie bei Patienten mit einer zugrundeliegenden ischämischen Herzerkrankung stehen.

Kopfschmerz ist eine häufig berichtete Nebenwirkung, obwohl die Inzidenz von Kopfschmerz bei Patienten, die Placebo erhalten, größer ist, als bei jenen Patienten, die ACE-Hemmer erhalten.

#### **4.9 Überdosierung**

Es liegen nur begrenzte Daten zur Überdosierung beim Menschen vor. Symptome, die mit einer Überdosierung von ACE-Hemmern in Verbindung gebracht werden, können Hypotonie, Kreislaufchock, Elektrolytstörungen, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie, Schwindelgefühl, Angst und Husten umfassen.

Die empfohlene Behandlung bei Überdosierung ist eine intravenöse Infusion einer Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %). Wenn eine Hypotonie auftritt, sollte der Patient in Schocklage gebracht werden. Falls verfügbar, sollte eine Behandlung mit einer Angiotensin-II-Infusion und/oder einer intravenösen Gabe eines Katecholamins in Erwägung gezogen werden.

Eine Therapie mit einem Herzschrittmacher ist bei einer therapieresistenten Bradykardie angezeigt. Vitalzeichen, Serumelektrolyte und Kreatinin-Konzentration müssen kontinuierlich überwacht werden.

Falls angezeigt sollte Cilazaprat, die aktive Form von Cilazapril, durch Hämodialyse aus dem Blutkreislauf entfernt werden (siehe Abschnitt 4.4).

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer), ATC-Code: C09AA08

##### **Wirkungsmechanismus**

Vascace ist ein spezifischer, langwirkender Hemmstoff des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE), welcher das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und dadurch die Umwandlung vom inaktiven Angiotensin I zu der vasokonstriktorisch wirksamen Substanz Angiotensin II unterdrückt. Mit der empfohlenen Dosis wird der Effekt von Vascace bei hypertensiven Patienten und bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz für bis zu 24 Stunden erhalten.

##### **Klinische Prüfungen/Wirksamkeitsstudien**

###### *Hypertonie*

Vascace bewirkt eine Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowohl im Liegen als auch im Stehen, normalerweise ohne orthostatische Komponente. Vascace ist in allen Schweregraden einer essentiellen Hypertonie sowie bei renaler Hypertonie wirksam. Der antihypertensive Effekt von Vascace zeigte sich normalerweise innerhalb der ersten Stunde nach Einnahme, die maximale Wirkung wurde nach 3 bis 7 Stunden nach der Dosierung erreicht. Im Allgemeinen bleibt die Herzfrequenz unverändert. Eine Reflex-Tachykardia wird nicht bewirkt, obwohl kleine, klinisch unbedeutende Veränderungen der Herzfrequenz auftreten können. Bei manchen Patienten verringert sich die Reduzierung des Blutdrucks gegen Ende des Dosierungsintervalls.

Der antihypertensive Effekt von Vascace ist während einer Langzeittherapie konstant. Nach abruptem Absetzen von Vascace wurde kein übermäßiger Blutdruckanstieg beobachtet.

Bei hypertensiven Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung kam es in der Regel mit Vascace zu keinen Veränderungen der glomerulären Filtrationsrate und der renalen Durchblutung, trotz einer klinisch signifikanten Blutdrucksenkung.

Wie auch mit anderen ACE-Hemmern, kann der blutdrucksenkende Effekt von Vascace bei dunkelhäutigen Patienten weniger ausgeprägt sein als bei nicht dunkelhäutigen Patienten. Allerdings sind keine rassenspezifischen Unterschiede beim Ansprechen vorhanden, wenn Vascace in Kombination mit Hydrochlorothiazid verabreicht wird.

#### *Chronische Herzinsuffizienz*

Es wurden keine klinischen Studien durchgeführt, um den Effekt von Cilazapril auf Morbidität und Mortalität bei Herzinsuffizienz zu untersuchen.

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sind im Allgemeinen das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und das sympathische Nervensystem aktiviert, was zu einer erhöhten systemischen Blutgefäßverengung und zu einer Förderung der Natrium- und Wasserretention führt. Durch Unterdrückung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, verbessert Vascace die Belastungsverhältnisse bei der Herzinsuffizienz durch Reduktion des systemischen vaskulären Widerstands (Nachlast) und Wedge-Drucks (Vorlast) bei Patienten unter Diuretika- und/oder Digitalis-Therapie. Des Weiteren verbessert sich die Belastbarkeit dieser Patienten erheblich. Die hämodynamischen und klinischen Effekte treten sofort und anhaltend auf.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### **Resorption**

Cilazapril wird effizient resorbiert und rasch in die aktive Form, Cilazaprilat, umgewandelt. Durch die Nahrungsaufnahme direkt vor der Einnahme von Vascace verzögert und verringert sich die Resorption geringfügig, doch dies ist therapeutisch nicht von Belang. Die Bioverfügbarkeit von Cilazaprilat beträgt nach oraler Gabe von Cilazapril annähernd 60 %, gemessen im Urin. Die Maximalkonzentration im Plasma stellt sich innerhalb von 2 Stunden nach Verabreichung ein und hängt direkt von der Dosis ab.

### **Elimination**

Cilazaprilat wird unverändert über die Nieren ausgeschieden, mit einer effektiven Halbwertszeit von 9 Stunden nach einer einmal täglichen Dosis von Vascace.

### **Pharmakokinetik in besonderen klinischen Situationen**

*Nierenfunktionsstörungen:* Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurde eine höhere Plasmakonzentration an Cilazaprilat beobachtet als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion, da die Arzneimittel-Clearance reduziert ist, wenn die Kreatinin-Clearance verringert ist. Bei Patienten mit einem vollständigen Nierenversagen kommt es zu keiner Elimination, aber eine Hämodialyse reduziert die Konzentration sowohl von Cilazapril als auch von Cilazaprilat um ein limitiertes Maß.

*Ältere Patienten:* Bei älteren Patienten, deren Nierenfunktion normal ist für ihr Alter, kann die Plasmakonzentration von Cilazaprilat um bis zu 40 % höher und die Clearance um 20 % niedriger sein als bei jüngeren Patienten.

*Leberfunktionsstörungen:* Bei Patienten mit Leberzirrhose wurde eine erhöhte Plasmakonzentration und eine reduzierte Plasma- und Nieren-Clearance beobachtet, mit einer größeren Wirkung auf Cilazapril als auf den aktiven Metaboliten Cilazaprilat.

*Chronische Herzinsuffizienz:* Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, korreliert die Clearance von Cilazaprilat mit der Clearance von Kreatinin. Deshalb sollte eine Dosisanpassung über die empfohlene Dosis für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.2) nicht geboten sein.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Präklinische Daten, die auf konventionellen Studien zur allgemeinen Pharmakologie, wiederholten Dosistoxizität, Genotoxizität und zum karzinogenen Potenzial basieren, zeigen kein spezielles Risiko für den Menschen.

ACE-Hemmer, als Klasse, haben gezeigt, dass sie zu Nebenwirkungen bei der späten fötalen Entwicklung führen, was zum Tod des Fötus und zu kongenitalen Wirkungen führt, die besonders den Schädel beeinflussen. Fötotoxizität, intrauterine Wachstumsretardierung und offener Ductus arteriosus (Ductus Botalli) wurden ebenfalls berichtet. Diese Anomalien der Entwicklung werden gesehen als zum Teil bedingt durch die direkte Wirkung der ACE-Hemmer auf das Renin-Angiotensin-System des Fötus und zum anderen Teil bedingt durch eine Ischämie, die aus einer mütterlichen Hypotonie resultiert, und zu einer geringeren Durchblutung der fötalen Plazenta und zu einer geringeren Sauerstoff-/Nährstoffzufuhr des Fötus führt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

[ist national auszufüllen]

### **6.2 Inkompatibilitäten**

[ist national auszufüllen]

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

[ist national auszufüllen]

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

[ist national auszufüllen]

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

[ist national auszufüllen]

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

[ist national auszufüllen]

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

{Tel.-Nr.:}

{Fax-Nr.:}

{e-mail:}

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

[ist national auszufüllen]

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER  
ZULASSUNG**

[ist national auszufüllen]

**10. STAND DER INFORMATION**

[ist national auszufüllen]



## **ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****FALTSCHACHTEL****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Vascace und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 0,5 mg Filmtabletten  
Vascace und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 1 mg Filmtabletten  
Vascace und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 2,5 mg Filmtabletten  
Vascace und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 5 mg Filmtabletten  
[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Cilazapril

**2. WIRKSTOFF(E)**

[ist national auszufüllen]

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

[ist national auszufüllen]

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

[ist national auszufüllen]

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Orale Anwendung

Packungsbeilage beachten

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

[ist national auszufüllen]

Verwendbar bis {MM JJJJ}

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

[ist national auszufüllen]

<b>10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN</b>
--

<b>11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS</b>
---

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

{Tel.-Nr.:}

{Fax-Nr.:}

{e-mail:}

<b>12. ZULASSUNGSNUMMER(N)</b>
--------------------------------

[ist national auszufüllen]

<b>13. CHARGENBEZEICHNUNG</b>
-------------------------------

Ch.-B.:

<b>14. VERKAUFSABGRENZUNG</b>
-------------------------------

[ist national auszufüllen]

<b>15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH</b>
--------------------------------------

[ist national auszufüllen]

<b>16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT</b>
---

[ist national auszufüllen]

<b>MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN</b>
--

<b>{ART/TYP}</b>
------------------

<b>1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS</b>
---

Vascace und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 0,5 mg Filmtabletten  
Vascace und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 1 mg Filmtabletten  
Vascace und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 2,5 mg Filmtabletten  
Vascace und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 5 mg Filmtabletten  
[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Cilazapril

<b>2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS</b>
--

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]  
{Name}

<b>3. VERFALLDATUM</b>
------------------------

EXP

<b>4. CHARGENBEZEICHNUNG</b>
------------------------------

Lot

<b>5. WEITERE ANGABEN</b>
---------------------------



## **PACKUNGSBEILAGE**

## **GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER**

Vascace und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 0,5 mg Filmtabletten

Vascace und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 1 mg Filmtabletten

Vascace und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 2,5 mg Filmtabletten

Vascace und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 5 mg Filmtabletten

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Cilazapril

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

**Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was ist Vascace und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Vascace beachten?
3. Wie ist Vascace einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Vascace aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

### **1. WAS IST VASCACE UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

Vascace enthält den Wirkstoff Cilazapril, der zu der Gruppe der ACE-Hemmer (Angiotensin Converting Enzyme-Inhibitoren) gehört.

Vascace wird zur Behandlung von:

- hohem Blutdruck (Hypertonie)
- chronischer (langfristiger) Herzleistungsschwäche angewendet.

Es wirkt, indem es die Blutgefäße entspannt und erweitert. Dadurch wird Ihr Blutdruck gesenkt. Außerdem wird es dadurch für Ihr Herz leichter, Blut durch den Körper zu pumpen, wenn Sie an chronischer Herzleistungsschwäche leiden.

Möglicherweise verordnet Ihr Arzt Ihnen neben Vascace noch andere Medikamente, um Ihre Erkrankung zu behandeln.

### **2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON VASCACE BEACHTEN?**

**Vascace darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Cilazapril oder einen der sonstigen Bestandteile von Vascace sind (siehe Abschnitt 6: Weitere Informationen).
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen ACE-Hemmer sind. Dazu zählen Captopril, Enalapril, Lisinopril und Ramipril.
- wenn Sie nach Einnahme anderer ACE-Hemmer die schwerwiegende Nebenwirkung Angioödem oder angeborenes Angioödem oder ein Angioödem unbekannter Art bekommen haben. Anzeichen dafür sind Schwellungen von Gesicht, Lippen, Mund oder Zunge.

- wenn Sie länger als 3 Monate schwanger sind. (Es ist auch besser Vascace in der frühen Schwangerschaft nicht einzunehmen - siehe Abschnitte zu "Schwangerschaft" und "Stillzeit".)

Nehmen Sie Vascace nicht ein, wenn einer der obigen Punkte für Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Vascace einnehmen.

### **Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Vascace ist erforderlich**

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Vascace einnehmen,

- wenn Sie ein Herzproblem haben. Vascace ist für Menschen mit bestimmten Herzkrankheiten nicht geeignet.
- wenn Sie einen Schlaganfall hatten oder Probleme mit der Blutzufuhr zum Gehirn haben.
- wenn Sie an einer schweren Lebererkrankung leiden oder wenn Sie eine Gelbsucht entwickeln.
- wenn Sie nierenkrank sind oder Probleme mit der Blutzufuhr zu den Nieren haben, eine so genannte Nierenarterienstenose.
- wenn Sie zur Dialyse gehen müssen.
- wenn Sie vor kurzem an Erbrechen oder Durchfall litten.
- wenn Sie eine Diät machen, um zu kontrollieren, wie viel Salz (Natrium) Sie zu sich nehmen.
- wenn Sie eine Behandlung zur Reduzierung einer Bienen- oder Wespenstichallergie (Desensibilisierung) planen.
- wenn bei Ihnen eine Operation geplant ist (einschließlich Zahnoperationen). Der Grund ist, dass einige Betäubungsmittel Ihren Blutdruck senken können und er dann zu niedrig werden kann.
- wenn sich in Ihrem Bauch Flüssigkeit ansammelt (Aszites).
- wenn Sie Diabetes haben.
- wenn Sie an einer Kollagenkrankheit leiden.
- wenn Sie mit Dextransulfat eine LDL Aphaese durchmachen.

Wenn einer der obigen Punkte für Sie zutrifft oder wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Vascace einnehmen.

Sie müssen Ihrem Arzt sagen, wenn Sie glauben, dass Sie schwanger sind (oder werden könnten). Vascace wird in der frühen Schwangerschaft nicht empfohlen und darf nicht eingenommen werden, wenn Sie schon länger als 3 Monate schwanger sind, da es die Gesundheit Ihres Babys ernsthaft schädigen kann, wenn Sie es in dieser Phase einnehmen (siehe die Abschnitte zu "Schwangerschaft" und "Stillzeit").

Vascace wird nicht für die Anwendung bei Kindern empfohlen.

### **Bei Einnahme von Vascace mit anderen Arzneimitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel oder pflanzliche Präparate handelt. Der Grund hierfür ist, dass Vascace die Art und Weise, wie einige Medikamente wirken, beeinträchtigen kann. Einige Arzneimittel können auch die Wirkungsweise von Vascace beeinträchtigen.

Sagen Sie Ihrem Arzt oder Apotheker vor allem, wenn Sie eines der folgenden Medikamente einnehmen:

- Diuretika ("Entwässerungstabletten") – siehe "Hoher Blutdruck (Hypertonie)" in Abschnitt 3 zu "Wie ist Vascace einzunehmen?".
- Alle Medikamente zur Behandlung von hohem Blutdruck.
- Medikamente aus der Gruppe der "nicht-steroidalen Antirheumatika" (NSAR). Dazu zählen Aspirin, Indometacin und Ibuprofen.
- Insulin oder andere Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes.
- Lithium (zur Behandlung von Depressionen).
- Steroide (wie z.B. Hydrocortison, Prednisolon und Dexamethason) oder andere Arzneimittel, die das Immunsystem schwächen.
- Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salzersatzstoffe) oder kaliumsparende Diuretika.



- Aldosteronantagonisten.
- Sympathomimetika.
- Schmerzmittel, Betäubungsmittel.
- Trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika.
- Goldhaltige Arzneimittel (zur Behandlung von rheumatoider Arthritis).

### **Bei Einnahme von Vascace zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie Nahrungsergänzungsmittel zu sich nehmen, die Kalium enthalten.

### **Schwangerschaft**

Sie müssen Ihrem Arzt sagen, wenn Sie glauben, dass Sie schwanger sind (oder werden könnten). Ihr Arzt wird Ihnen normalerweise raten, die Einnahme von Vascace abzusetzen, bevor Sie schwanger werden oder sobald Sie wissen, dass Sie schwanger sind. Er wird Ihnen dann raten, ein anderes Arzneimittel anstelle von Vascace einzunehmen. Es wird nicht empfohlen, Vascace während der frühen Phase der Schwangerschaft einzunehmen. Vascace darf nicht eingenommen werden, wenn Sie schon länger als 3 Monate schwanger sind, da es die Gesundheit Ihres Babys ernsthaft schädigen kann, wenn Sie es nach dem 3. Monat der Schwangerschaft einnehmen.

### **Stillzeit**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie stillen oder mit dem Stillen beginnen wollen. Es wird nicht empfohlen, Vascace einzunehmen, wenn Sie stillen, und Ihr Arzt kann eine andere Behandlung für Sie auswählen, wenn Sie stillen möchten, besonders wenn Ihr Kind neugeboren ist oder frühgeboren war.

### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Während der Einnahme von Vascace kann Ihnen schwindlig werden. Dies ist bei Beginn der Behandlung wahrscheinlicher. Wenn Ihnen schwindlig ist, dürfen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

### **Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Vascace**

Vascace enthält Lactose, eine Art von Zucker. Fragen Sie vor der Einnahme dieses Medikaments Ihren Arzt um Rat, wenn Sie an einer Lactose-Intoleranz leiden.

[ist national auszufüllen]

## **3. WIE IST VASCACE EINZUNEHMEN?**

Nehmen Sie Vascace immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

### **Einnahme dieser Medizin**

- Nehmen Sie jeden Tag eine Tablette Vascace.
- Schlucken Sie jede Tablette mit etwas Wasser.
- Es spielt keine Rolle, zu welcher Tageszeit Sie Vascace einnehmen. Aber Sie sollten die Tabletten immer etwa zur selben Zeit einnehmen.
- Vascace kann vor oder nach den Mahlzeiten eingenommen werden.

### **Hoher Blutdruck (Hypertonie)**

- Die normale Anfangsdosis für Erwachsene beträgt 1 mg pro Tag.
- Ihr Arzt wird die Dosis dann steigern, bis Ihr Blutdruck unter Kontrolle ist – die normale Erhaltungsdosis liegt zwischen 2,5 und 5 mg pro Tag.
- Wenn Sie nierenkrank oder älter sind, kann Ihr Arzt Ihnen möglicherweise eine niedrigere Dosis verschreiben.
- Wenn Sie bereits ein Diuretikum ('Entwässerungstabletten') einnehmen, wird Ihr Arzt Ihnen vielleicht sagen, dass Sie etwa 3 Tage vor Beginn der Einnahme von Vascace dieses Mittel

absetzen sollen. Die normale Anfangsdosis von Vascace beträgt dann 0,5 mg pro Tag. Ihr Arzt wird die Dosis dann steigern, bis Ihr Blutdruck unter Kontrolle ist.

#### **Chronische Herzleistungsschwäche**

- Die normale Anfangsdosis beträgt 0,5 mg pro Tag.
- Ihr Arzt wird die Dosis dann steigern – die normale Erhaltungsdosis liegt zwischen 1 mg und 2,5 mg pro Tag.
- Wenn Sie Probleme mit Ihren Nieren haben oder wenn Sie älter sind, kann Ihr Arzt Ihnen eine niedrigere Dosis verordnen.
- Wenn Sie eine Leberzirrhose ohne Aszites haben, wird Ihr Arzt Ihnen nicht mit mehr als 0,5 mg pro Tag verordnen und Ihren Blutdruck sorgfältig überwachen.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Vascace eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie eine größere Menge von Vascace eingenommen haben, als Sie sollten, oder wenn jemand anderes Ihre Vascace-Tabletten eingenommen hat, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder suchen Sie sofort ein Krankenhaus auf. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung mit. Die folgenden Wirkungen können auftreten: Schwindel oder Benommenheit, flaches Atmen, kalte und feuchte Haut, nicht bewegen oder sprechen können und ein langsamer Herzschlag.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Vascace vergessen haben**

- Wenn Sie die Einnahme von Vascace einmal vergessen haben, überspringen Sie die vergessene Dosis. Nehmen Sie die nächste Dosis dann zum üblichen geplanten Zeitpunkt ein.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis (zwei Tabletten zur selben Zeit) ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?**

Wie alle Arzneimittel kann Vascace Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

#### **Schwerwiegende Nebenwirkungen:**

Wenn bei Ihnen die schwerwiegenden Nebenwirkungen mit Namen Angioödem auftritt, setzen Sie Vascace sofort ab und gehen Sie sofort zu einem Arzt. Zu den Anzeichen können gehören:

- Plötzliche Schwellung von Gesicht, Rachen, Lippen oder Mund. Dadurch kann es zu Atem- oder Schluckbeschwerden kommen.

Zu den unter ACE-Hemmern gemeldeten Blutkrankheiten gehören:

- Niedrige Anzahl von roten Blutkörperchen (Anämie). Zu den Anzeichen zählen Müdigkeit, blasse Haut, schneller oder unregelmäßiger Herzschlag (Palpitationen) und Kurzatmigkeit.
- Niedrige Anzahl aller Arten von weißen Blutkörperchen. Zu den Anzeichen zählen erhöhte Anfälligkeit für Infektionen, z.B. in Mund, Mundschleimhaut, Rachen und Lungen.
- Niedrige Blutplättchenzahl im Blut. Zu den Anzeichen zählen Nasenbluten und dass es leicht zu Blutergüssen kommt.

#### **Andere mögliche Nebenwirkungen:**

**Häufig** (kommt bei weniger als 1 von 10 Personen vor)

- Schwindelgefühl
- Husten
- Übelkeit
- Müdigkeit
- Kopfschmerz

**Gelegentlich** (kommt bei weniger als 1 von 100 Personen vor)

- Niedriger Blutdruck. Dies kann zu Schwäche, Schwindel oder Benommenheit und auch zu Verschwommensehen und Ohnmacht führen. Eine zu große Absenkung des Blutdrucks kann bei bestimmten Patienten die Wahrscheinlichkeit eines Herzinfarktes oder Schlaganfalls erhöhen.
- Schnellerer Herzschlag
- Schwächegefühl
- Schmerzen im Brustkorb
- Atembeschwerden, einschließlich Kurzatmigkeit und Engegefühl im Brustkorb
- Nasenlaufen oder verstopfte Nase und Niesen (Rhinitis)
- Mundtrockenheit oder geschwollener Mund
- Appetitlosigkeit
- Veränderte Geschmacksempfindung
- Durchfall und Erbrechen
- Hautausschlag (möglicherweise schwer ausgeprägt)
- Muskelkrämpfe oder Schmerzen in Muskeln oder Gelenken
- Impotenz
- Vermehrtes Schwitzen
- Hautrötung
- Schlafschwierigkeiten

**Selten** (kommt bei weniger als 1 von 1.000 Personen vor)

- In Blutuntersuchungen wird eine Reduzierung der Anzahl roter Blutkörperchen, weißer Blutkörperchen oder Blutplättchen beobachtet (Anämie, Neutropenie, Agranulozytose und Thrombozytopenie)
- Eine schwere allergische Reaktion (Anaphylaxie)
- Zerebrale Ischämie, transientorische ischämische Attacke, ischämischer Hirnschlag (kann auftreten, wenn der Blutdruck zu niedrig ist)
- Herzinfarkt (kann auftreten, wenn der Blutdruck zu niedrig ist)
- Unregelmäßiger Herzschlag
- Interstitielle Lungenerkrankung
- Eine Erkrankung, die dem systemischen Lupus erythematoses ähnelt
- Kribbeln oder Taubheit in Händen oder Füßen
- Pfeifendes Atmen
- Völlegefühl oder pochender Schmerz hinter Nase, Wangen und Augen (Sinusitis)
- Wunde Zunge
- Pankreatitis (Entzündung der Bauchspeicheldrüse). Zu den Anzeichen zählen schwere Magenschmerzen, die bis in den Rücken ausstrahlen.
- Veränderungen bei der Leber- oder Nierenfunktion (zeigen sich in Blut- und Urinuntersuchungen)
- Lebererkrankungen wie z.B. Hepatitis (Entzündung der Leber) oder Leberschädigung
- Schwere Hautreaktionen einschließlich Blasenbildung oder Schälungen der Haut
- Erhöhte Lichtempfindlichkeit
- Haarausfall (kann vorübergehend sein)
- Lockerwerden oder Loslösen eines Nagels aus dem Nagelbett
- Brustvergrößerung bei Männern

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

**5. WIE IST VASCACE AUFZUBEWAHREN?**

[ist national auszufüllen]

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

## **6. WEITERE INFORMATIONEN**

### **Was Vascace enthält**

- Der Wirkstoff von Vascace ist Cilazapril.
- Der (Die) sonstige(n) Bestandteil(e) ist (sind)...  
[ist national auszufüllen]

### **Wie Vascace aussieht und Inhalt der Packung**

[ist national auszufüllen]

### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

{Tel.-Nr.:}

{Fax-Nr.:}

{e-mail:}

### **Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:**

Österreich: Inhibace „Roche“

Belgien, Bulgarien, Tschechische Republik, Ungarn, Luxemburg, Polen, Spanien: Inhibace

Frankreich: Justor

Deutschland: Dynorm

Griechenland, Irland, Vereinigtes Königreich: Vascace

Italien, Portugal: Inibace

Niederlande: Vascace

### **Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im { MM/JJJJ }**

[ist national auszufüllen]