

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΙΣ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ, ΤΙΣ
ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ, ΤΙΣ ΟΔΟΥΣ
ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ, ΤΟΥΣ ΚΑΤΟΧΟΥΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ**

<u>Κράτος μέλος ΕΕ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Αυστρία	Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, A - 1211 Vienna Αυστρία	Inhibace "Roche" 0,5 mg - Filmdabletten	0.5 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, A - 1211 Vienna Αυστρία	Inhibace "Roche" 2,5 mg - Filmdabletten	2.5 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, A - 1211 Vienna Αυστρία	Inhibace "Roche" 5 mg - Filmdabletten	5 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Βέλγιο	Inhibace	0.5 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Βέλγιο	Inhibace	5 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Βουλγαρία	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Βουλγαρία	Inhibace	1 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Βουλγαρία	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Βουλγαρία	Inhibace	2.5 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος ΕΕ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Βουλγαρία	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Βουλγαρία	Inhibace	5 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Τσεχία	Roche s.r.o. Dukelskych hrdinu 567/52 170 00 / Praha 7 Τσεχία	Inhibace 2.5 mg	2.5 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Τσεχία	Roche s.r.o. Dukelskych hrdinu 567/52 170 00 / Praha 7 Τσεχία	Inhibace 5 mg	5 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Γαλλία	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie Γαλλία	Justor 0.5 mg	0.5 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Γαλλία	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie Γαλλία	Justor 1 mg	1 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος ΕΕ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Γαλλία	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie Γαλλία	Justor 2.5 mg	2.5 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Γερμανία	Dynorm 0,5	0.5 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Γερμανία	Dynorm 1,0	1 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Γερμανία	Dynorm 2,5	2.5 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Γερμανία	Dynorm 5,0	5 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Ελλάδα	Vascace	0.5 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος ΕΕ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ελλάδα	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Ελλάδα	Vascace	1 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Ελλάδα	Vascace	2.5 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Ελλάδα	Vascace	5 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ουγγαρία	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Ουγγαρία	Inhibace	1 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ουγγαρία	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Ουγγαρία	Inhibace	2.5 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ουγγαρία	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Ουγγαρία	Inhibace	5 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος ΕΕ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ιρλανδία	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Ηνωμένο Βασίλειο	Vascace	0.5 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ιρλανδία	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Ηνωμένο Βασίλειο	Vascace	1 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ιρλανδία	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Ηνωμένο Βασίλειο	Vascace	2.5 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ιρλανδία	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Ηνωμένο Βασίλειο	Vascace	5 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Roche S.p.A Via G.B Stucchi 110 20052/Monza Ιταλία	Inibace	1 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Roche S.p.A Via G.B Stucchi 110 20052/Monza Ιταλία	Inibace	5 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Βέλγιο	Inhibace	0.5 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος ΕΕ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Λουξεμβούργο	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Βέλγιο	Inhibace	5 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ολλανδία	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Ολλανδία	Vascase 0,5	0.5 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ολλανδία	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Ολλανδία	Vascase 2,5	2.5 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ολλανδία	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Ολλανδία	Vascase 5	5 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Πολωνία	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Πολωνία	Inhibace	0.5 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Πολωνία	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Πολωνία	Inhibace	1 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Πολωνία	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Πολωνία	Inhibace	2.5 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Πολωνία	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Πολωνία	Inhibace	5 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος ΕΕ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Πορτογαλία	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Πορτογαλία	Inibace	1 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Πορτογαλία	Inibace	2.5 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Πορτογαλία	Inibace	5 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Roche Farma S.A. Eucalipto nº 33 28016 / Madrid Ισπανία	Inhibace	1 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Roche Farma S.A. Eucalipto nº 33 28016 / Madrid Ισπανία	Inhibace	2.5 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Roche Farma S.A. Eucalipto nº 33 28016 / Madrid Ισπανία	Inhibace	5 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Ηνωμένο Βασίλειο	Vascace	0.5 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος ΕΕ</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ηνωμένο Βασίλειο	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Ηνωμένο Βασίλειο	Vascace	1 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Ηνωμένο Βασίλειο	Vascace	2.5 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Ηνωμένο Βασίλειο	Vascace	5 mg	Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Από στόματος χρήση

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ
ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΤΗΣ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗΣ ΚΑΙ
ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ, ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ
ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ VASCASE ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΥΝΑΦΩΝ ΟΝΟΜΑΣΙΩΝ (ΒΛ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι)

Η δραστική ουσία που περιέχουν τα δισκία Vascase είναι η **σιλαζαπρίλη**. Η **σιλαζαπρίλη** ανήκει στην οικογένεια των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ΜΕΑ). Οι αναστολείς ΜΕΑ εμποδίζουν τη δράση του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης προκαλώντας, κατά συνέπεια, τη μειωμένη παραγωγή αγγειοτασίνης II η οποία είναι ισχυρό αγγειοσυσταλτικό πεπτίδιο.

Το Vascase συμπεριλήφθηκε στον κατάλογο των προϊόντων για την εναρμόνιση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ), ο οποίος καταρτίστηκε από τη συντονιστική ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία – φάρμακα ανθρώπινης χρήσης (CMD(h)), σύμφωνα με το άρθρο 30 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, όπως τροποποιήθηκε.

Οι παράγραφοι που εναρμονίστηκαν ήταν οι ακόλουθοι:

Παράγραφος 4.1 – Θεραπευτικές ενδείξεις

▪ Θεραπεία της υπέρτασης

Η αποτελεσματικότητα της **σιλαζαπρίλης** στη θεραπεία της υπέρτασης έχει καταδειχτεί σε αρκετές κλινικές μελέτες που διενεργήθηκαν από τη Roche. Τα δημογραφικά δεδομένα τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς και των δύο φύλων, διαφόρων ηλικιών και βάρους που πάσχουν από ήπιας έως μέτριας μορφής πρωτοπαθή υπέρταση. Επίσης, η μακροχρόνια επίδραση της **σιλαζαπρίλης** (ως μονοθεραπείας ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα) έχει γίνει αποδεκτή στις περισσότερες χώρες της ΕΕ. Η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) διατύπωσε τη γνώμη ότι ο προσδιορισμός (ιδιοπαθής ή σύμφωνα με τον επικαιροποιημένο ορισμό – πρωτοπαθής) και ο βαθμός (ήπια ή μέτρια) της υπέρτασης πρέπει να παραλείπονται. Παρόλο που οι αναστολείς ΜΕΑ μειώνουν την αρτηριακή πίεση σε όλες τις μορφές της υπέρτασης, η αποτελεσματικότητά τους διαφέρει καθώς οι αναστολείς είναι λιγότερο αποτελεσματικοί σε ασθενείς με **υπέρταση χαμηλής ρενίνης**.

Η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι η νεφροαγγειακή υπέρταση δεν πρέπει να περιληφθεί ως ανεξάρτητη ένδειξη, καθώς η τεκμηρίωση βάσει των κλινικών δεδομένων που παρουσίασε ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) ήταν ανεπαρκής. Ωστόσο, αυτό δεν σημαίνει ότι η χρήση της σιλαζαπρίλης πρέπει να αντενδείκνυται αυτόματα σε όλους τους τύπους νεφροαγγειακής υπέρτασης. Παρόλο που οι διαθέσιμες τεκμηριωμένες πληροφορίες για τη θεραπεία της νεφροαγγειακής υπέρτασης με αναστολείς ΜΕΑ (ιδίως με σιλαζαπρίλη) είναι σχετικά περιορισμένες, δεν μπορεί να παραβλεφθεί το γεγονός ότι πολλοί επιστήμονες θεωρούν τους αναστολείς ΜΕΑ ως αποτελεσματική φαρμακευτική αγωγή για τη θεραπεία της συγκεκριμένης πάθησης. Οι ειδικές συστάσεις δοσολογίας για τη νεφροαγγειακή υπέρταση περιέχονται κατωτέρω στην παράγραφο 4.2 στις οδηγίες δοσολογίας για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ωστόσο, είναι επίσης διαπιστωμένο ότι οι αναστολείς ΜΕΑ ενδέχεται να έχουν σοβαρές επιπτώσεις στη νεφρική λειτουργία, ιδίως στην περίπτωση της μειωμένης νεφρικής διήθησης.

Λαμβάνοντας υπόψη τις συστάσεις της CHMP συμφωνήθηκε η ακόλουθη διατύπωση που πρότεινε ο ΚΑΚ:

«Το Vascase ενδείκνυται για τη θεραπεία της υπέρτασης»

▪ Θεραπεία της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας (ΧΚΑ)

Δεν παρουσιάστηκαν δεδομένα σχετικά με τη συνολική επιβίωση, την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και τη συχνότητα νοσηλείας καρδιαγγειακής αιτιολογίας για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σιλαζαπρίλη για την αντιμετώπιση της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας.

Η απάντηση του ΚΑΚ αναφέρεται στα αποτελέσματα που επιτεύχθηκαν με άλλους αναστολείς ΜΕΑ τα οποία καταδεικνύουν την ευεργετική θεραπευτική επίδραση σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Οι περισσότεροι αναστολείς ΜΕΑ (π.χ. καπτοπρίλη, σιλαζαπρίλη, εναλαπρίλη,

ραμπίριλη, περινδοπρίλη, τραντολαπρίλη, μπенаζεπρίλη) κατέδειξαν ευεργετική δράση στα ποσοτικά και ενδιάμεσα αποτελέσματα σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Αντιστοίχως, τα αποτελέσματα αυτά μπορούν να παρεκταθούν και στη σιλαζαπρίλη και οι ευεργετικές επιδράσεις των αναστολέων ΜΕΑ στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια να θεωρηθούν ότι οφείλονται στη συγκεκριμένη κατηγορία φαρμάκων.

Λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα από τις δοκιμές για τη σιλαζαπρίλη που πραγματοποιήθηκαν στο πλαίσιο του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης για το Vascase, τα δημοσιευμένα δεδομένα για τις θεραπευτικές επιδράσεις των αναστολέων ΜΕΑ στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια καθώς και τις κατευθυντήριες γραμμές της ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρίας, η CHMP συμφώνησε με την ακόλουθη διατύπωση που πρότεινε ο ΚΑΚ για τη συγκεκριμένη ένδειξη:

«Το Vascase ενδείκνυται για τη θεραπεία της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας»

Παράγραφος 4.2 – Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

■ Θεραπεία της υπέρτασης

Η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι πρέπει να επισημαίνεται το ενδεχόμενο εκδήλωσης του φαινομένου διαφυγής της αγγειοτασίνης (ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης και αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος) (το οποίο έχει ήδη παρατηρηθεί) σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς ΜΕΑ ως μονοθεραπεία (Roig e, et al Eur. Heart J 2000: 21, 53-57). Στους ασθενείς αυτούς συνιστάται η χορήγηση χαμηλότερης δόσης έναρξης (0,5 mg) υπό ιατρική επίβλεψη.

Λαμβάνοντας υπόψη τις συστάσεις της CHMP συμφωνήθηκε η ακόλουθη διατύπωση που πρότεινε ο ΚΑΚ:

«Υπέρταση: Η αρχική δόση είναι 1 mg/ημέρα. Η αρτηριακή πίεση πρέπει να αξιολογείται και η δοσολογία να ρυθμίζεται ξεχωριστά για κάθε ασθενή ανάλογα με την απόκριση της αρτηριακής πίεσης. Το εύρος της συνήθους δόσης του Vascase κυμαίνεται από 2,5 έως 5,0 mg μία φορά την ημέρα.

Οι ασθενείς με πολύ έντονα ενεργοποιημένο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (ιδιαίτερα ασθενείς με μείωση άλατος ή/και όγκου αίματος, καρδιακή αντιρρόπηση ή σοβαρή υπέρταση) ενδέχεται να παρουσιάσουν υπερβολική πτώση της αρτηριακής πίεσης μετά τη χορήγηση της αρχικής δόσης. Στους ασθενείς αυτούς συνιστάται η χορήγηση χαμηλότερης δόσης έναρξης, ήτοι 0,5 mg μία φορά την ημέρα υπό ιατρική επίβλεψη.

Υπερτασικοί ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά: εάν είναι εφικτό, η θεραπεία με τα διουρητικά πρέπει να διακόπτεται 2-3 ημέρες πριν από την έναρξη της θεραπείας με Vascase ώστε να μειώνεται η πιθανότητα συμπτωματικής υπότασης. Η θεραπεία με διουρητικά μπορεί να συνεχίζεται αργότερα εάν κρίνεται απαραίτητο. Για τους συγκεκριμένους ασθενείς η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 0,5 mg μία φορά την ημέρα».

■ Θεραπεία της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας

Η σύσταση για τη δοσολογία στηρίζεται στην αρχή «δοσολογία με βάση τη συμπτωματική ανακούφιση» η οποία όμως δεν συνάδει με την ισχύουσα κλινική πρακτική. Ωστόσο, επειδή δεν υπάρχουν μελέτες έκβασης με τις οποίες θα μπορούσε να καθοριστεί οριστικά μια ευεργετική δόση για την πλειονότητα των ασθενών και λόγω αδυναμίας του ΚΑΚ να παράσχει πληρέστερες οδηγίες δοσολογίας βάσει π.χ. φαρμακοκινητικών/φαρμακοδυναμικών δεδομένων, η CHMP έκρινε αποδεκτή την ακόλουθη διατύπωση που πρότεινε ο ΚΑΚ.

Η επιλογή της συμπληρωματικής θεραπείας με τη χορήγηση δακτυλίτιδας και διουρητικών δεν υποστηρίζεται από τα υπάρχοντα αποδεικτικά στοιχεία για τους αναστολείς ΜΕΑ και από τα έγγραφα κλινικής καθοδήγησης για την αντιμετώπιση της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας. Συνεπώς, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι δεν πρέπει απαραίτητως να γίνεται αναφορά στην δακτυλίτιδα, επειδή δεν συνιστάται πλέον η ταυτόχρονη θεραπεία με δακτυλίτιδα για γενική χρήση (ως βασική θεραπεία).

Η CHMP συμφώνησε με την ακόλουθη διατύπωση που πρότεινε ο ΚΑΚ:

«Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια: η έναρξη της θεραπείας με Vascase πρέπει να πραγματοποιείται με τη χορήγηση της συνιστώμενης δόσης έναρξης 0,5 mg μία φορά την ημέρα υπό στενή ιατρική επίβλεψη. Η συγκεκριμένη δόση πρέπει να χορηγείται για μία περίπου εβδομάδα. Εάν η δόση είναι καλώς ανεκτή μπορεί να αυξάνεται σε 1,0 mg ή 2,5 mg ανά εβδομάδα, ανάλογα με την κλινική κατάσταση του ασθενούς. Η μέγιστη ημερήσια δόση για τους συγκεκριμένους ασθενείς είναι 5,0 mg. Η συνιστώμενη δοσολογία για τη σιλαζαπρίλη στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια βασίζεται στις επιδράσεις της στη συμπτωματική βελτίωση και όχι στα δεδομένα που καταδεικνύουν ότι η σιλαζαπρίλη μειώνει τη νοσηρότητα και τη θνητότητα στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών (βλ. παράγραφο 5.1)».

Χρόνοι λήψης φαρμακευτικής αγωγής και γευμάτων

Παρά το γεγονός ότι η μελέτη των 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) ήγειρε το ερώτημα εάν επαρκεί το δοσολογικό σχήμα χορήγησης του φαρμάκου μία φορά την ημέρα για την αντιμετώπιση της υπέρτασης, ο ΚΑΚ δεν συζήτησε περαιτέρω τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης σε σύγκριση με άλλες μελέτες που διενεργήθηκαν με σιλαζαπρίλη. Το ζήτημα δεν εξετάστηκε περαιτέρω από την CHMP, καθώς πρόκειται για μεμονωμένη μελέτη με αποκλίνοντα αποτελέσματα επί του συγκεκριμένου θέματος.

Η CHMP ενέκρινε το δοσολογικό σχήμα χορήγησης του φαρμάκου μία φορά την ημέρα, πριν ή μετά το γεύμα, όπως προτάθηκε από τον ΚΑΚ.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ο ΚΑΚ συζήτησε τα αποτελέσματα μιας ανοιχτής, μη συγκριτικής μελέτης ρύθμισης της δόσης σε ηλικιωμένους με μη επιπλεγμένη ιδιοπαθή υπέρταση, για την τεκμηρίωση του δοσολογικού σχήματος για τους ηλικιωμένους ασθενείς με υπέρταση.

Η CHMP συμφώνησε με την ακόλουθη διατύπωση που πρότεινε ο ΚΑΚ για πληθυσμούς ηλικιωμένων και παιδιατρικών ασθενών:

«Ηλικιωμένοι με υπέρταση: η έναρξη της θεραπείας με Vascase πρέπει να πραγματοποιείται με δόση μεταξύ 0,5 και 1,0 mg μία φορά την ημέρα. Στη συνέχεια, η δόση συντήρησης πρέπει να προσαρμόζεται ξεχωριστά για κάθε ασθενή, ανάλογα με την ανεκτικότητα, την απόκριση και την κλινική του κατάσταση.

Ηλικιωμένοι με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια: η συνιστώμενη δόση έναρξης του Vascase, ήτοι 0,5 mg, πρέπει να ακολουθείται αυστηρά.

Παιδιά: δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιά. Κατά συνέπεια, δεν υπάρχουν συστάσεις για τη χορήγηση σιλαζαπρίλης σε παιδιά».

Μετά την υποβολή των αρχικών εγγράφων δεν διενεργήθηκαν πρόσθετες μελέτες από τη Roche σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Κατά την προσεκτική βιβλιογραφική έρευνα για τη χρονική περίοδο έως τον Νοέμβριο του 2009, εντοπίστηκε μόνο μία δημοσίευση η οποία αφορά ένα περιστατικό ασθενούς με διαβητική νεφροπάθεια και ασκίτη λόγω κίρρωσης. Λόγω του μεγάλου εύρους των δυνητικών κλινικών καταστάσεων για κίρρωτικούς ασθενείς, υπάρχουν παθήσεις κατά τις οποίες απαιτείται προσεκτική επίβλεψη των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με σιλαζαπρίλη. Ωστόσο, δεν συνιστάται η σιλαζαπρίλη σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη.

Σε ό,τι αφορά τους ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, η CHMP συμφώνησε με την ακόλουθη διατύπωση που πρότεινε ο ΚΑΚ:

«Κίρρωση ήπατος: σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος (χωρίς ασκίτη) οι οποίοι χρήζουν θεραπείας για υπέρταση, η δόση της σιλαζαπρίλης πρέπει να διαμορφώνεται με ιδιαίτερη προσοχή ώστε να μην υπερβαίνει τα 0,5 mg την ημέρα, ενώ η χορήγηση του φαρμάκου πρέπει να συνοδεύεται από προσεκτική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, καθώς ενδέχεται να προκληθεί σημαντική υπόταση».

Σε ό,τι αφορά τους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, οι συστάσεις για τη δοσολογία βασίστηκαν σε δεδομένα από αρκετές μελέτες της Roche, καθώς και σε δημοσιευμένες κλινικές δοκιμές. Για τους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία απαιτούνται μειωμένες δόσεις ανάλογα με το επίπεδο κάθαρσης της κρεατινίνης.

Η CHMP ενέκρινε το δοσολογικό σχήμα για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία που προτάθηκε από τον ΚΑΚ:

«Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία: για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία απαιτούνται μειωμένες δόσεις ανάλογα με το επίπεδο κάθαρσης της κρεατινίνης (βλ. παράγραφο 4.4). Συνιστώνται τα ακόλουθα δοσολογικά σχήματα:

Πίνακας 1: Συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Κάθαρση κρεατινίνης	Αρχική δόση Vascase	Μέγιστη δόση Vascase
> 40 ml/min	1 mg μία φορά την ημέρα	5 mg μία φορά την ημέρα
10-40 ml/min	0,5 mg μία φορά την ημέρα	2,5 mg μία φορά την ημέρα
<10 ml/min	Δεν συνιστάται	

Εάν συνυπάρχει νεφροαγγειακή υπέρταση, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρής υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας. Στους συγκεκριμένους ασθενείς η έναρξη της θεραπείας πρέπει να πραγματοποιείται με τη χορήγηση χαμηλών δόσεων και με προσεκτική τιτλοποίηση υπό στενή ιατρική επίβλεψη. Η θεραπεία με διουρητικά πρέπει να διακόπτεται, καθώς μπορεί να είναι επιβαρυντικός παράγοντας, ενώ κατά τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας με Vascase πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία.

Τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών κατέδειξαν ότι η κάθαρση της σιλαζαπρίλης συσχετίζεται με την κάθαρση της κρεατινίνης σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Κατά συνέπεια, σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια που πάσχουν από νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να χορηγείται η ειδική συνιστώμενη δοσολογία.

Παράγραφος 4.3 – Αντενδείξεις

Λαμβάνοντας υπόψη τις συστάσεις της CHMP συμφωνήθηκε η ακόλουθη διατύπωση που πρότεινε ο ΚΑΚ:

«Υπερευαισθησία στη σιλαζαπρίλη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά του φαρμάκου ή σε άλλους αναστολείς MEA

Ιστορικό αγγειοοιδήματος που σχετίζεται με προηγούμενη θεραπεία με αναστολείς MEA

Κληρονομικό ή ιδιοπαθές αγγειοοίδημα

Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.6)»

Παράγραφος 4.4 – Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Με ελάχιστες εξαιρέσεις, η επιστημονική βάση για το προτεινόμενο κείμενο στην παράγραφο 4.4 παρέχεται μέσα από αναθεωρήσεις των ανεπιθύμητων ενεργειών των αναστολέων MEA που διατυπώνονται στα ακόλουθα κείμενα: Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions 2006 and the Martindale: The Complete Drug Reference 36.

Ο ΚΑΚ, σύμφωνα με πρόταση της CHMP, προσέθεσε μία ακόμη προειδοποίηση στην υποενότητα με τίτλο «Νεφρική δυσλειτουργία» στην παράγραφο 4.4 σχετικά με τη χρήση της σιλαζαπρίλης σε ασθενείς με υψηλού βαθμού στένωση της νεφρικής αρτηρίας που παρουσιάζουν νεφρική δυσλειτουργία. Η προειδοποίηση σχετικά με την αναφυλαξία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και λαμβάνουν αναστολείς MEA παρατίθεται υπό ξεχωριστό υπότιτλο στην παράγραφο 4.4 «Αναφυλαξία».

Επίσης, η CHMP εισηγήθηκε ότι σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος (χωρίς ασκίτη) η έναρξη της θεραπείας με σιλαζαπρίλη πρέπει να πραγματοποιείται με τη χορήγηση χαμηλότερης δόσης, καθώς

μπορεί να προκληθεί σημαντική υπόταση, ενώ σε ασθενείς με ασκίτη δεν συνιστάται η χορήγηση σιλαζαπρίλης.

Σε ό,τι αφορά την εγκυμοσύνη, ο ΚΑΚ συμφώνησε να προσθέσει τη διατύπωση που ενέκρινε η Ομάδα Εργασίας για την Φαρμακοεπαγρύπνηση (PhVWP) της CHMP για την παράγραφο αυτή.

Παράγραφος 4.5 – Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Οι πιο σημαντικές πιθανές αλληλεπιδράσεις (φαρμακοκινητικές, φαρμακοδυναμικές ή τοξικές) έχουν περιληφθεί στην εναρμονισμένη επισήμανση, καθώς τα συγκεκριμένα φάρμακα συχνά συνταγογραφούνται ταυτόχρονα με σιλαζαπρίλη ή με άλλους αναστολείς ΜΕΑ και, ως εκ τούτου, υπάρχει διαθέσιμη σχετική επιστημονική επιχειρηματολογία. Επίσης, κατά απαίτηση της CHMP, περιλήφθηκαν στην εναρμονισμένη ΠΧΠ οι αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα (διουρητικά, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, επιδράσεις των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων στους νεφρούς, συμπαθομιμητικά, αντιδιαβητικά και χρυσό), σύμφωνα με τα υπόλοιπα φάρμακα της κατηγορίας.

Παράγραφος 4.6 – Εγκυμοσύνη και γαλουχία

Λαμβάνοντας υπόψη τις συστάσεις της PhVWP της CHMP, συμφωνήθηκε η ακόλουθη διατύπωση που πρότεινε ο ΚΑΚ:

«Η χρήση των αναστολέων ΜΕΑ όπως η σιλαζαπρίλη δεν συνιστάται κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.4). Η χρήση των αναστολέων ΜΕΑ όπως η σιλαζαπρίλη αντενδείκνυται κατά το δεύτερο και το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.4).

Παρά το γεγονός ότι τα επιδημιολογικά στοιχεία σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης δεν είναι οριστικά, δεν μπορεί να αποκλεισθεί μικρή αύξηση της επικινδυνότητας. Εκτός από τις περιπτώσεις που η συνέχιση της θεραπείας με αναστολέα ΜΕΑ κρίνεται απαραίτητη, οι ασθενείς που σχεδιάζουν να κυοφορήσουν πρέπει να λαμβάνουν εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες με τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Μόλις διαγνωστεί η εγκυμοσύνη, η αγωγή με αναστολείς ΜΕΑ πρέπει να διακόπτεται άμεσα και να χορηγείται, ανάλογα με την περίπτωση, εναλλακτική θεραπεία.

Η έκθεση σε θεραπεία με αναστολέα ΜΕΑ κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης προκαλεί εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστερημένη οστέοποίηση του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία). Εάν κατά το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης η έγκυος λάβει αναστολέα ΜΕΑ, τότε συνιστάται έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και της διαμόρφωσης του κρανίου με υπερηχογράφημα. Τα βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει αναστολείς ΜΕΑ πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.4).

Λόγω έλλειψης πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια της σιλαζαπρίλης κατά τη γαλουχία, η σιλαζαπρίλη δεν συνιστάται και προτιμώνται εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα τεκμηριωμένα προφίλ ασφάλειας κατά τη γαλουχία, ειδικότερα κατά τη γαλουχία νεογνών ή πρόωγων βρεφών».

Παράγραφος 4.7 – Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Λαμβάνοντας υπόψη τις συστάσεις της CHMP, καθώς και τις οδηγίες που αναφέρονται στην ΠΧΠ σχετικά με την παράγραφο 4.7 συμφωνήθηκε η διατύπωση που πρότεινε ο ΚΑΚ.

Παράγραφος 4.8 – Ανεπιθύμητες ενέργειες

Στην παράγραφο αυτή, συμπεριλήφθηκαν όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων που αναφέρονται στο προτεινόμενο πρότυπο της εταιρείας (CDS) για τις πληροφορίες ασφαλείας. Οι πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στις τοπικές ΠΧΠ, χωρίς ωστόσο να αναφέρονται στο προτεινόμενο πρότυπο, συμπεριλήφθηκαν εφόσον υπήρχαν διαπιστωμένες αντίστοιχες αναφορές. Στις περισσότερες περιπτώσεις οι αναφορές προέρχονται από τις ακόλουθες πηγές:

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

Ο εναρμονισμένος κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών καταρτίστηκε βάσει των κλινικών δοκιμών και των μετεγκριτικών δεδομένων σε σχέση με τη σιλαζαπρίλη ή/και με άλλους αναστολείς MEA.

Η κατηγορία οργάνου συστήματος (SOC) MedDRA και οι προτιμώμενοι όροι (PTs) χρησιμοποιούνται ανάλογα με την περίπτωση.

Παράγραφος 4.9 – Υπερδοσολογία

Λαμβάνοντας υπόψη τις συστάσεις της CHMP συμφωνήθηκε η ακόλουθη προτεινόμενη διατύπωση:

«Τα δεδομένα υπερδοσολογίας σε ανθρώπους είναι περιορισμένα. Στα συμπτώματα που συνδέονται με την υπερδοσολογία με αναστολείς MEA ενδέχεται να περιλαμβάνονται υπόταση, κυκλοφορικό σοκ, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, νεφρική ανεπάρκεια, υπεραερισμός, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, βραδυκαρδία, ζάλη, ανησυχία και βήχας.

Η συνιστώμενη αγωγή για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας είναι η ενδοφλέβια έγχυση διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Εάν εμφανιστεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετείται σε θέση προς αντιμετώπιση καταπληξίας. Πρέπει να εξετάζεται επίσης το ενδεχόμενο έγχυσης αγγειοτασίνης II ή/και ενδοφλέβιας έγχυσης κατεχολαμινών εφόσον αυτά είναι διαθέσιμα.

Για τη βραδυκαρδία που είναι ανθεκτική στη θεραπεία συνιστάται αντιμετώπιση με βηματοδότη. Πρέπει να παρακολουθούνται συνεχώς οι ζωτικές ενδείξεις, οι ηλεκτρολύτες του ορού και οι συγκεντρώσεις της κρεατινίνης.

Εφόσον ενδείκνυται, η σιλαζαπρίλη, η ενεργή μορφή της σιλαζαπρίλης, μπορεί να απομακρύνεται από τη γενική κυκλοφορία με αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 4.4).

Παράγραφος 5.1 – Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι ο συνταγογράφος πρέπει να γνωρίζει ότι στις κλινικές δοκιμές με σιλαζαπρίλη καταδείχθηκαν συμπτωματικά οφέλη μόνο για την καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ δεν υπάρχουν διαθέσιμα αποτελέσματα νοσηρότητας/θνητότητας, καθώς δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες έκβασης με τη σιλαζαπρίλη για τη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.

Σύμφωνα με τις διαθέσιμες πληροφορίες και λαμβάνοντας υπόψη τη σύσταση της CHMP, ο ΚΑΚ συμφώνησε με την ακόλουθη διατύπωση για την παράγραφο με υπότιτλο «Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια»:

«Δεν έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές δοκιμές που να αποδεικνύουν την επίδραση της σιλαζαπρίλης στη νοσηρότητα και θνητότητα στην καρδιακή ανεπάρκεια».

Παράγραφος 5.3 – Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Λαμβάνοντας υπόψη τις συστάσεις της CHMP, ο ΚΑΚ συμφώνησε στην ακόλουθη διατύπωση:

«Σύμφωνα με τις συμβατικές μελέτες γενικής φαρμακολογίας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογένεσης, τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο.

Έχει αποδειχθεί ότι οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, ως κατηγορία, προκαλούν ανεπιθύμητες ενέργειες στην όψιμη ανάπτυξη του εμβρύου, με αποτέλεσμα τον εμβρυϊκό θάνατο και τις συγγενείς επιδράσεις, ιδιαίτερα στο κρανίο. Επίσης, έχει αναφερθεί εμβρυοτοξικότητα, ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης και ανοιχτός αρτηριακός πόρος. Οι συγκεκριμένες ανωμαλίες στην ανάπτυξη οφείλονται εν μέρει στην απευθείας δράση των αναστολέων MEA στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης του εμβρύου και εν μέρει στην ισχαιμία που προκύπτει λόγω υπότασης της μητέρας καθώς

και στη μείωση της αιματικής ροής μεταξύ του εμβρύου και του πλακούντα και της μεταφοράς οξυγόνου/θρεπτικών συστατικών στο έμβryo».

ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΤΗΣ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Εκτιμώντας ότι,

- σκοπός της διαδικασίας παραπομπής ήταν η εναρμόνιση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης
 - η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης που προτάθηκαν από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας έχουν αξιολογηθεί με βάση την τεκμηρίωση που υποβλήθηκε και την επιστημονική συζήτηση που πραγματοποιήθηκε στους κόλπους της επιτροπής
- η CHMP εισηγήθηκε την τροποποίηση των αδειών κυκλοφορίας, για τις οποίες η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης παρατίθενται στο παράρτημα III για το Vascase και τις συναφείς ονομασίες (βλ. παράρτημα I) .

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ,
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Σημείωση: Η παρούσα εκδοχή της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης είναι οι ισχύουσες κατά την Απόφαση της Ευρωπαϊκής Επιτροπής.

Κατόπιν της Απόφασης της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, οι Αρμόδιες Αρχές του Κράτους Μέλους, σε συνεργασία με το Κράτος Μέλος Αναφοράς, θα ενημερώσουν τις πληροφορίες του προϊόντος όπως απαιτείται. Ως εκ τούτου, η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών δεν αντιπροσωπεύουν κατ' ανάγκη το ισχύον κείμενο.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vascace και συναφείς ονομασίες (βλ. παράρτημα I) 0,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Vascace και συναφείς ονομασίες (βλ. παράρτημα I) 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Vascace και συναφείς ονομασίες (βλ. παράρτημα I) 2,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Vascace και συναφείς ονομασίες (βλ. παράρτημα I) 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.
[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Vascace ενδείκνυται για τη θεραπεία της υπέρτασης.

Το Vascace ενδείκνυται για τη θεραπεία της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Vascace θα πρέπει να χορηγείται μια φορά την ημέρα. Καθώς η λήψη τροφής δεν έχει καμία κλινικά σημαντική επίδραση στην απορρόφηση, το Vascace μπορεί να χορηγείται πριν ή μετά το γεύμα. Η δόση πρέπει πάντα να λαμβάνεται περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα.

Υπέρταση: Η αρχική δόση είναι 1 mg/ημέρα. Πρέπει να μετράται η αρτηριακή πίεση και η δόση να εξατομικεύεται σύμφωνα με την ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης. Το σύνηθες δοσολογικό εύρος για το Vascace είναι 2,5 έως 5,0 mg μια φορά ημερησίως.

Ασθενείς με ισχυρά ενεργοποιημένο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (ιδιαίτερα, με μειωμένη πρόσληψη άλατος και/ή μειωμένο όγκο αίματος, καρδιακή ανεπάρκεια ή σοβαρή υπέρταση) μπορεί να εμφανίσουν υπερβολική πτώση της αρτηριακής πίεσης μετά την αρχική δόση. Σε αυτούς τους ασθενείς συνιστάται η χαμηλότερη δόση έναρξης των 0,5 mg μία φορά ημερησίως και η έναρξη της θεραπείας πρέπει να πραγματοποιείται κάτω από ιατρική παρακολούθηση.

Υπερτασικοί ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά: Εάν είναι δυνατόν, το διουρητικό πρέπει να διακόπτεται 2-3 ημέρες πριν την έναρξη της θεραπείας με Vascace για να μειωθεί η πιθανότητα συμπτωματικής υπότασης. Μπορεί να ξεκινήσει να λαμβάνεται ξανά αργότερα, εάν χρειαστεί. Η συνιστώμενη αρχική δόση για τους ασθενείς αυτούς είναι 0,5 mg μια φορά ημερησίως.

Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια: Η θεραπεία με Vascace πρέπει να αρχίζει με συνιστώμενη αρχική δόση 0,5 mg μία φορά την ημέρα υπό στενή ιατρική παρακολούθηση. Αυτή η δόση πρέπει να διατηρείται για περίπου 1 εβδομάδα. Εάν η δόση αυτή είναι καλά ανεκτή μπορεί να αυξάνεται σε εβδομαδιαία διαστήματα και ανάλογα με την κλινική κατάσταση του ασθενή σε 1,0 mg ή 2,5 mg. Η μέγιστη ημερήσια δόση για αυτούς τους ασθενείς είναι 5,0 mg. Η σύσταση για τη δοσολογία της σιλαζαπρίλης σε χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια βασίζεται στις επιδράσεις της συμπτωματικής βελτίωσης, και όχι σε

δεδομένα που να δείχνουν ότι η σιλαζαπρίλη μειώνει τη θνητότητα και τη θνησιμότητα σε αυτή την κατηγορία ασθενών (βλέπε παράγραφο 5.1).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία: Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία απαιτούνται μειωμένες δοσολογίες ανάλογα με την κάθαρση της κρεατινίνης (βλ. παράγραφο 4.4). Συνιστώνται τα παρακάτω δοσολογικά σχήματα:

Πίνακας 1: Συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Κάθαρση κρεατινίνης	Αρχική δόση Vascace	Μέγιστη δόση Vascace
>40 ml/min	1 mg μια φορά την ημέρα	5 mg μια φορά την ημέρα
10-40 ml/min	0,5 mg μια φορά την ημέρα	2,5 mg μια φορά την ημέρα
<10 ml/min	Δε συνιστάται	

Σε περίπτωση ταυτόχρονης παρουσίας νεφραγγειακής υπέρτασης υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρής υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας. Σε αυτούς τους ασθενείς, η θεραπεία πρέπει να ξεκινάει κάτω από στενή ιατρική παρακολούθηση με χαμηλότερες δόσεις και η τιτλοποίηση της δόσης πρέπει να γίνεται με προσοχή. Επειδή η θεραπεία με διουρητικά μπορεί να είναι ενισχυτικός παράγοντας, τα διουρητικά πρέπει να διακόπτονται και η νεφρική λειτουργία να παρακολουθείται κατά τις πρώτες εβδομάδες θεραπείας με Vascace.

Αποτελέσματα από κλινικές δοκιμές έδειξαν ότι η κάθαρση της σιλαζαπρίλης σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια συσχετιζόταν με την κάθαρση της κρεατινίνης. Γι' αυτό το λόγο σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένη νεφρική λειτουργία πρέπει να ακολουθείται σύσταση για ειδική δοσολογία.

Κίρρωση του ήπατος: Σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος (όμως χωρίς ασκίτη) οι οποίοι χρειάζονται αντιυπερτασική θεραπεία, η σιλαζαπρίλη πρέπει να δοσολογείται με μεγάλη προσοχή σε δόσεις που δεν υπερβαίνουν τα 0,5 mg/ημέρα, με σύγχρονη προσεκτική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, διότι μπορεί να παρουσιαστεί σημαντική υπόταση.

Ηλικιωμένοι με υπέρταση: Η θεραπεία με Vascace πρέπει να ξεκινά με δόση μεταξύ 0,5 και 1,0 mg μια φορά την ημέρα. Στη συνέχεια, η δόση συντήρησης πρέπει να προσαρμόζεται στην ατομική ανεκτικότητα, απόκριση και κλινική κατάσταση.

Ηλικιωμένοι με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια: Η συνιστώμενη αρχική δόση Vascace των 0,5 mg πρέπει να εφαρμόζεται αυστηρά.

Παιδιά: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιά δεν έχει τεκμηριωθεί. Συνεπώς, δεν υπάρχει σύσταση για χορήγηση της σιλαζαπρίλης σε παιδιά.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη σιλαζαπρίλη ή σε κάποιο από τα έκδοχα του προϊόντος ή σε άλλους αναστολείς του MEA.

Ιστορικό αγγειοοιδήματος με προηγούμενη θεραπευτική αγωγή με αναστολέα του MEA

Κληρονομικό ή ιδιοπαθές αγγειοοίδημα

Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.6)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κόηση

Η θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ δεν θα πρέπει να ξεκινάει κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός και εάν η συνέχιση της θεραπείας με αναστολέα του ΜΕΑ θεωρείται απαραίτητη, οι ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη πρέπει να αλλάζουν σε εναλλακτική αντιυπερτασική θεραπεία, η οποία έχει τεκμηριωμένο προφίλ ασφαλείας για χρήση στην κύηση. Αν διαγνωσθεί κύηση, η θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ πρέπει να διακόπτεται άμεσα, και εάν είναι κατάλληλο, θα πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.6).

Υπόταση

Οι αναστολείς του ΜΕΑ μπορούν να προκαλέσουν σοβαρή υπόταση, ειδικά κατά την έναρξη της θεραπείας. Υπόταση πρώτης δόσης είναι πιθανότερο να συμβεί σε ασθενείς με ενεργοποιημένο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, όπως στην νεφραγγειακή υπόταση ή άλλες αιτίες μειωμένης αιμάτωσης των νεφρών, μειωμένο νάτριο ή μειωμένο όγκο αίματος, ή προηγούμενη θεραπεία με άλλα αγγειοδιασταλτικά. Οι καταστάσεις αυτές μπορεί να συνυπάρχουν, ιδιαίτερα σε σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια.

Η υπόταση πρέπει να θεραπεύεται με τοποθέτηση του ασθενή σε ύπτια θέση και αποκατάσταση του όγκου αίματος. Η σιλαζαπρίλη μπορεί να συνεχιστεί όταν ο όγκος αίματος αποκατασταθεί, όμως πρέπει να χορηγηθεί σε χαμηλότερη δόση ή να διακοπεί εάν η υπόταση επιμένει.

Οι ασθενείς που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο πρέπει να ξεκινούν τη θεραπεία με σιλαζαπρίλη κάτω από ιατρική παρακολούθηση, με χαμηλή αρχική δόση και προσεκτική τιτλοποίηση της δόσης. Εάν είναι δυνατό η διουρητική αγωγή πρέπει να διακοπεί προσωρινά.

Παρόμοιες προφυλάξεις πρέπει να λαμβάνονται για ασθενείς με στηθάγχη ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο, στους οποίους η υπόταση μπορεί να προκαλέσει ισχαιμία του μυοκαρδίου ή εγκεφαλική ισχαιμία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, η δοσολογία της σιλαζαπρίλης πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την κάθαρση κρεατινίνης (βλ. παράγραφο 4.2). Η τακτική παρακολούθηση του καλίου και της κρεατινίνης αποτελούν μέρος της συνηθισμένης ιατρικής πρακτικής για τους ασθενείς αυτούς.

Οι αναστολείς του ΜΕΑ έχουν καθιερωμένες νεφροπροστατευτικές δράσεις, όμως μπορούν να προκαλέσουν αναστρέψιμη βλάβη της νεφρικής λειτουργίας σε καταστάσεις μειωμένης νεφρικής αιμάτωσης, εξαιτίας είτε αμφοτερόπλευρης στένωσης της νεφρικής αρτηρίας, σοβαρής συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, μειωμένου όγκου, υπονατριαιμίας ή υψηλών δόσεων διουρητικών, και σε αυτούς που λαμβάνουν θεραπεία με ΜΣΑΦ. Στα προληπτικά μέτρα συμπεριλαμβάνονται η διακοπή ή προσωρινή αναστολή χορήγησης διουρητικών, η έναρξη της θεραπείας με πολύ χαμηλές δόσεις αναστολέων του ΜΕΑ και η πολύ προσεκτική τιτλοποίηση της δόσης.

Σε ασθενείς με στένωση της νεφρικής αρτηρίας, η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης βοηθά στη διατήρηση της νεφρικής αιμάτωσης, καθώς προκαλεί σύσπαση των φυγόκεντρων αρτηριολίων. Έτσι, η αναστολή του σχηματισμού της αγγειοτασίνης II, και πιθανώς επίσης μια αύξηση της παραγωγής βραδυκινίνης προκαλεί αγγειοδιαστολή των φυγόκεντρων αρτηριολίων που οδηγεί σε μείωση της πίεσης σπειραματικής διήθησης. Η υπόταση συμβάλλει επιπλέον στη μείωση της νεφρικής αιμάτωσης (βλ. παράγραφο 4.4 “Υπόταση”). Όπως και με άλλους παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος νεφρικής ανεπάρκειας, συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, όταν οι ασθενείς με στένωση της νεφρικής αρτηρίας υποβάλλονται σε θεραπεία με σιλαζαπρίλη. Ως εκ τούτου, απαιτείται προσοχή στους ασθενείς αυτούς. Εάν συμβεί νεφρική ανεπάρκεια, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.

Υπερευαισθησία/αγγειοοίδημα

Το αγγειοοίδημα έχει συσχετισθεί με αναστολείς του ΜΕΑ με αναφερθείσα συχνότητα εμφάνισης 0,1-0,5%. Το οφειλόμενο σε αναστολείς του ΜΕΑ αγγειοοίδημα μπορεί να παρουσιαστεί ως

επαναλαμβανόμενα επεισόδια οιδήματος του προσώπου, που εξαφανίζεται με τη διακοπή της θεραπείας ή ως οξύ στοματοφαρυγγικό οίδημα και απόφραξη των αεραγωγών, που απαιτεί επείγουσα θεραπεία και μπορεί να είναι απειλητικό για τη ζωή. Μια άλλη μορφή είναι το αγγειοοίδημα του εντέρου, που τείνει να εμφανίζεται τις πρώτες 24-48 ώρες της θεραπείας. Ο κίνδυνος αγγειοοιδήματος φαίνεται να είναι μεγαλύτερος σε μαύρους ασθενείς από ότι σε μη-μαύρους ασθενείς. Οι ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδήματος που δεν σχετίζεται με αναστολές του MEA μπορεί να βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο.

Αναφυλαξία

Αιμοκάθαρση: Έχει παρουσιαστεί αναφυλαξία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση με μεμβράνες υψηλής ροής (π.χ. AN69), οι οποίοι λάμβαναν ταυτόχρονα αναστολές του MEA. Συνιστάται προσοχή σε τέτοιους ασθενείς ώστε να χρησιμοποιείται διαφορετικός τύπος μεμβράνης αιμοκάθαρσης ή διαφορετική κατηγορία αντιυπερτασικού παράγοντα.

Αφαίρεση λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL): Ασθενείς που λάμβαναν αναστολές του MEA κατά τη διάρκεια αφαίρεσης λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας με θεϊκή δεξτράνη εμφάνισαν απειλητικές για τη ζωή αναφυλακτικές αντιδράσεις. Αυτές οι αντιδράσεις μπορούν να αποφευχθούν με προσωρινή διακοπή της αγωγής με τον αναστολέα του MEA πριν από κάθε αφαίρεση.

Απενυαισθητοποίηση: Σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολέα του MEA κατά τη διάρκεια αγωγής απενυαισθητοποίησης με τοξίνη υμενόπτερων μπορούν να εμφανισθούν αναφυλακτικές αντιδράσεις. Η σιλαζαπρίλη πρέπει να διακοπεί πριν από την έναρξη της θεραπείας απενυαισθητοποίησης και δε θα πρέπει να αντικαθίσταται από β-αναστολέα.

Ηπατικές διαταραχές

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένα περιστατικά διαταραχών της ηπατικής λειτουργίας όπως αυξημένες τιμές δοκιμασιών του ήπατος (τρανσαμινάσες, χολερυθρίνη, αλκαλική φωσφατάση, γάμμα-GT) και χολοστατική ηπατίτιδα με ή χωρίς νέκρωση. Οι ασθενείς που λαμβάνουν σιλαζαπρίλη και εμφανίζουν ίκτερο ή σημαντικές αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων πρέπει να διακόπτουν την αγωγή με σιζαπρίλη και να λαμβάνουν την κατάλληλη ιατρική παρακολούθηση. Σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος (αλλά χωρίς ασκίτη) που χρειάζονται αντιυπερτασική θεραπεία, η σιλαζαπρίλη πρέπει να ξεκινάει με χαμηλότερη δόση και με μεγάλη προσοχή γιατί μπορεί να εμφανιστεί σοβαρή υπόταση (βλέπε παράγραφο 4.2). Σε ασθενείς με ασκίτη, η χορήγηση σιλαζαπρίλης δε συνιστάται.

Ουδετεροπενία

Σπάνια, ουδετεροπενία και ακοκκιοκυτταραιμία έχουν συσχετισθεί με αναστολές του MEA, ιδιαίτερα σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή αγγειακή νόσο του κολλαγόνου και σε αυτούς που υποβάλλονται σε ανοσοκατασταλτική αγωγή. Σε αυτούς τους ασθενείς συνιστάται περιοδική παρακολούθηση του αριθμού των λευκοκυττάρων.

Κάλιο ορού

Οι αναστολές του MEA μπορούν να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία καθώς αναστέλλουν την έκκριση της αλδοστερόνης. Η επίδραση αυτή δεν είναι συνήθως σημαντική σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Εντούτοις, σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία και/ή σε ασθενείς που λαμβάνουν συμπληρώματα καλίου (συμπεριλαμβανομένων των υποκατάστατων άλατος) ή καλιοσυντηρητικά διουρητικά και ιδιαίτερα ανταγωνιστές αλδοστερόνης, μπορεί να παρουσιαστεί υπερκαλιαιμία. Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολές του MEA, και το κάλιο του ορού και η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται.

Διαβήτης

Χορήγηση αναστολέων του ΜΕΑ σε ασθενείς με διαβήτη μπορεί να ενισχύσει την υπογλυκαιμική δράση στο αίμα των χορηγούμενων από το στόμα υπογλυκαιμικών παραγόντων ή της ινσουλίνης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Σε αυτούς τους ασθενείς, τα επίπεδα γλυκόζης πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της έναρξης της θεραπείας με έναν αναστολέα ΜΕΑ.

Χειρουργική επέμβαση/ Αναισθησία

Οι αναισθητικοί παράγοντες που μειώνουν την αρτηριακή πίεση μπορούν να προκαλέσουν υπόταση σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του ΜΕΑ. Η υπόταση σε αυτή την κατάσταση μπορεί να διορθωθεί με αύξηση του όγκου αίματος.

Αορτική στένωση / Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

Οι αναστολείς του ΜΕΑ πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με αποφρακτικές καρδιακές διαταραχές (π.χ. με στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας, αορτική στένωση, υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια), καθώς η καρδιακή παροχή δε μπορεί να αυξηθεί για να αντισταθμίσει την συστηματική αγγειοδιαστολή και υπάρχει κίνδυνος σοβαρής υπότασης.

Δυσανεξία στη λακτόζη

Εξαιτίας της παρουσίας μονοϋδρικής λακτόζης, οι ασθενείς με κληρονομική δυσανεξία στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια Lapp λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Εθνικότητα

Οι αναστολείς του ΜΕΑ είναι λιγότερο αποτελεσματικοί, στη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε μαύρους ασθενείς. Αυτοί οι ασθενείς βρίσκονται επίσης σε υψηλότερο κίνδυνο για αγγειοίδημα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Λίθιο

Αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις λιθίου στον ορό και στην τοξικότητα έχουν αναφερθεί κατά τη συγχρόνηση λιθίου με αναστολείς του ΜΕΑ. Ταυτόχρονη χρήση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο τοξικότητας του λιθίου και να ενισχύσει το ήδη αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας του λιθίου με αναστολείς του ΜΕΑ.

Χρήση της σιλαζαπρίλης με λίθιο δεν συνιστάται, αλλά εάν ο συνδυασμός αποδειχθεί αναγκαίος, θα πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων λιθίου στον ορό.

Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες

Μια πρόσθετη επίδραση μπορεί να παρατηρηθεί όταν η σιλαζαπρίλη χορηγείται σε συνδυασμό με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες.

Καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος περιέχοντα κάλιο

Αν και τα επίπεδα καλίου του ορού συνήθως παραμένουν εντός των φυσιολογικών ορίων, υπερκαλιαιμία μπορεί να εμφανισθεί σε μερικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με σιλαζαπρίλη. Καλιοσυντηρητικά διουρητικά (π.χ. σπιρονολακτόνη, τριαμερένη, ή αμιλορίδη), συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος περιέχοντα κάλιο μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική αύξηση του καλίου του ορού. Ως εκ τούτου, ο συνδυασμός της σιλαζαπρίλης με τα προαναφερθέντα φάρμακα δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4). Εάν η συγχρόνηση ενδείκνυται λόγω αποδεδειγμένης υποκαλιαιμίας θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και με συχνή παρακολούθηση του καλίου του ορού.

Διουρητικά (θειαζίδη ή διουρητικά της αγκύλης)

Προηγούμενη θεραπεία με υψηλές δόσεις διουρητικών μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του όγκου και σε κίνδυνο για υπόταση κατά την έναρξη της θεραπείας με σιλαζαπρίλη (βλ. παράγραφο 4.4). Οι

υποτασικές επιδράσεις μπορεί να μειωθούν με διακοπή του διουρητικού, με αύξηση του όγκου ή πρόσληψη άλατος ή με έναρξη της θεραπείας με χαμηλή δόση σιλαζαπρίλης.

Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά/αντιψυχωσικά/αναισθητικά/ναρκωτικά

Ταυτόχρονη χρήση ορισμένων αναισθητικών φαρμακευτικών προϊόντων, τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών και αντιψυχωσικών με αναστολείς του MEA μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω μείωση της αρτηριακής πίεσης (βλ. παράγραφο 4.4).

Μη-Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φαρμακευτικά προϊόντα (ΜΣΑΦ) περιέχοντα ασπιρίνη ≥ 3 g/ημερησίως

Όταν οι αναστολείς του MEA χορηγούνται ταυτόχρονα με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (δηλ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ σε αντιφλεγμονώδη δοσολογικά σχήματα, αναστολείς COX-2 και μη εκλεκτικούς NSAIDs), εξασθένηση της αντιυπερτασικής δράσης μπορεί να συμβεί. Η ταυτόχρονη χρήση των αναστολέων MEA και των ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της ενδεχόμενης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, και αύξηση του καλίου του ορού, ειδικά σε ασθενείς με εξασθενημένη προϋπάρχουσα νεφρική λειτουργία. Ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς και προσοχή θα πρέπει να δοθεί στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της ταυτόχρονης θεραπείας, και περιοδικά στη συνέχεια.

Συμπαθητικομιμητικά

Τα συμπαθητικομιμητικά μπορεί να μειώσουν την αντιυπερτασική δράση των αναστολέων του MEA.

Αντιδιαβητικά

Οι επιδημιολογικές μελέτες υπέδειξαν ότι η ταυτόχρονη χορήγηση των αναστολέων του MEA και αντιδιαβητικών φαρμάκων (ινσουλίνες, από του στόματος υπογλυκαιμικοί παράγοντες) μπορεί να προκαλέσουν αυξημένη υπογλυκαιμική δράση με κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Το φαινόμενο αυτό εμφανίστηκε να είναι πιθανότερο να συμβεί κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της συνδυασμένης θεραπείας και σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Χρυσός

Νιτριοειδείς αντιδράσεις (συμπτώματα περιλαμβάνουν έξαψη, ναυτία, έμετος και υπόταση) έχουν αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς υπό θεραπεία με ενέσιμο χρυσό (θειομηλικό νάτριο) και ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολείς του MEA.

Λοιπά

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις όταν η σιλαζαπρίλη και η διγοξίνη, τα νιτρώδη, τα κουμαρινικά αντιπηκτικά και οι αναστολείς των H_2 υποδοχέων χορηγήθηκαν ταυτόχρονα.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Η χρήση των αναστολέων MEA όπως η σιλαζαπρίλη δεν συνιστάται κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χρήση των αναστολέων MEA όπως η σιλαζαπρίλη αντενδείκνυται κατά το δεύτερο και το τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Επιδημιολογικά στοιχεία σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά την έκθεση σε αναστολείς του MEA κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης δεν είναι συμπερασματικά, εν τούτοις μία μικρή αύξηση στον κίνδυνο δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Εκτός εάν η συνέχιση της θεραπείας με αναστολέα του MEA θεωρείται απαραίτητη, οι ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη πρέπει να αλλάζουν προς εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες, οι οποίες έχουν αποδεδειγμένη εικόνα ασφαλείας για χρήση στην κύηση. Αν διαγνωσθεί κύηση, η θεραπεία με αναστολείς του MEA πρέπει να διακόπτεται αμέσως και αν είναι εφικτό, θα πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία.

Η έκθεση σε θεραπεία με αναστολείς του MEA κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου είναι γνωστό ότι επιφέρει εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστέρηση οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική

ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλαιμία). Εάν η έκθεση σε αναστολείς του ΜΕΑ έχει συμβεί από το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται να γίνεται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου. Βρέφη των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει αναστολείς του ΜΕΑ θα πρέπει να παρακολουθηθούν προσεκτικά για υπόταση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια της σιλαζαπρίλης κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, η σιλαζαπρίλη δεν συνιστάται και προτιμότερες είναι εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα τεκμηριωμένο προφίλ ασφαλείας κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, ειδικά όταν πρόκειται για νεογέννητο ή πρόωρο βρέφος .

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Κατά την οδήγηση και το χειρισμό μηχανών θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι περιστασιακά μπορεί να παρουσιαστούν ζάλη και κόπωση, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

(α) Σύνοψη της εικόνας ασφαλείας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αποδίδονται στο φάρμακο είναι ο βήχας, τα δερματικά εξανθήματα και η νεφρική δυσλειτουργία. Ο βήχας είναι πιο συνηθισμένος στις γυναίκες και σε μη-καπνιστές. Όταν ο ασθενής μπορεί να ανεχθεί τον βήχα, μπορεί να είναι λογική η συνέχιση της θεραπείας. Σε κάποιες περιπτώσεις, η μείωση της δόσης μπορεί να βοηθήσει.

Σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες τόσο σοβαρές ώστε να επιβάλλουν διακοπή της θεραπείας συμβαίνουν σε ποσοστό μικρότερο του 5% των ασθενών που λαμβάνουν αναστολείς του ΜΕΑ.

(β) Κατάλογος ανεπιθυμητών ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο ακόλουθος κατάλογος ανεπιθυμητών ενεργειών έχει προέλθει από κλινικές μελέτες και δεδομένα μετά την κυκλοφορία σε σχέση με τη σιλαζαπρίλη και/ή άλλους αναστολείς του ΜΕΑ. Οι εκτιμήσεις της συχνότητας βασίζονται στο ποσοστό των ασθενών που ανέφερε κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών με σιλαζαπρίλη, οι οποίες περιελάμβαναν ένα συνολικό συνδυασμένο πληθυσμό 7171 ασθενών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών με σιλαζαπρίλη αλλά αναφέρθηκαν σε σχέση με άλλους αναστολείς του ΜΕΑ ή προέκυψαν από αναφορές μετά την κυκλοφορία κατηγοριοποιήθηκαν ως ‘σπάνιες’.

Οι κατηγορίες συχνότητας είναι οι ακόλουθες:

Πολύ συχνές	$\geq 1/10$
Συχνές	$\geq 1/100$ και $1 < 1/10$
Όχι συχνές	$\geq 1/1.000$ και $< 1/100$
Σπάνιες	$< 1/1.000$

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος

Σπάνιες

Ουδετεροπενία, ακοκκιοκυτταραιμία, θρομβοπενία, αναιμία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Όχι συχνές

Αγγειοοίδημα (μπορεί να περιλαμβάνει πρόσωπο, χείλη, γλώσσα, λάρυγγα ή γαστρεντερικό σωλήνα)
(βλ. παράγραφο 4.4)

Σπάνιες

Αναφυλαξία (βλ. παράγραφο 4.4)

Σύνδρομο προσομοιάζον του ερυθρεματώδους λύκου (τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν αγγειίτιδα, μυαλγία, αρθραλγία/αρθρίτιδα, θετική δοκιμασία για αντιπυρηνικά αντισώματα, αυξημένη ταχύτητα καθίζησης των ερυθροκυττάρων, ηωσινοφιλία και λευκοκυττάρωση)

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές

Κεφαλαλγία

Όχι συχνές

Δυσγευσία

Σπάνιες

Εγκεφαλική ισχαιμία, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο

Περιφερική νευροπάθεια

Καρδιακές διαταραχές

Όχι συχνές

Μυοκαρδιακή ισχαιμία, σταθερή στηθάγχη, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών

Σπάνιες

Έμφραγμα του μυοκαρδίου, αρρυθμία

Αγγειακές διαταραχές

Συχνές

Ζάλη

Όχι συχνές

Υπόταση, ορθοστατική υπόταση (βλ. παράγραφο 4.4). Τα συμπτώματα της υπότασης μπορεί να περιλαμβάνουν συγκοπή, αδυναμία, ζάλη και οπτικές διαταραχές.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Συχνές

Βήχας

Όχι συχνές

Δύσπνοια, βρογχοσπασμός, ρινίτιδα

Σπάνιες

Διάμεσος πνευμονική νόσος, βρογχίτιδα, ιγμορίτιδα

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Συχνές

Ναυτία

Οχι συχνές

Ξηροστομία, αφθώδης στοματίτιδα, μειωμένη όρεξη, διάρροια, έμετος

Σπάνιες

Γλωσσίτιδα, παγκρεατίτιδα

Διαταραχές του ήπατος και της χολής

Σπάνιες

Μη φυσιολογικές δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας (που συμπεριλαμβάνουν τρανσαμινάσες, χολερυθρίνη, αλκαλική φωσφατάση, γάμμα GT).

Χολοστατική ηπατίτιδα με ή χωρίς νέκρωση

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Οχι συχνές

Εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα

Σπάνιες

Δερματίτιδα τύπου ψωρίασης, ψωρίαση (επιδείνωση), επίπεδο λειχήνα, αποφολιδωτική δερματίτιδα, πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πομφολυγώδες πεμφιγοειδές, πέμφιγα, σάρκωμα Kaposi, αγγειίτιδα/πορφύρα, αντιδράσεις φωτοευαισθησίας, αλωπεκία, ονυχόλυση.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Οχι συχνές

Μυϊκές κράμπες, μυαλγία, αρθραλγία

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Σπάνιες

Νεφρική δυσλειτουργία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4), αυξημένη κρεατινίνη αίματος, αυξημένη ουρία αίματος

Υπερκαλιαιμία, υπονατριαιμία, πρωτεϊνουρία, νεφρωσικό σύνδρομο, νεφρίτιδα.

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Όχι συχνές

Ανικανότητα

Σπάνιες

Γυναικομαστία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της θέσης χορήγησης

Συχνές

Κόπωση

Όχι συχνές

Υπερβολική εφίδρωση, εξάψεις, εξασθένηση, διαταραχές του ύπνου.

(γ) Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Υπόταση και ορθοστατική υπόταση μπορεί να παρουσιαστούν κατά την έναρξη της θεραπείας ή κατά την αύξηση της δόσης, ιδιαίτερα σε ασθενείς που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.4).

Η νεφρική δυσλειτουργία και η οξεία νεφρική ανεπάρκεια είναι πιθανότερες σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια, στένωση της νεφρικής αρτηρίας, προ-υπάρχουσες νεφρικές δυσλειτουργίες ή μειωμένο όγκο (βλ. παράγραφο 4.4).

Η υπερκαλιαιμία είναι πιθανότερο να συμβεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και σε αυτούς που λαμβάνουν καλιοσυντηρητικά διουρητικά ή συμπληρώματα καλίου.

Τα περιστατικά εγκεφαλικής ισχαιμίας, παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου και ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου που αναφέρονται σπάνια σε σχέση με αναστολείς του ΜΕΑ μπορεί να σχετίζονται με υπόταση σε ασθενείς με υποκείμενη εγκεφαλική αγγειακή νόσο. Ομοίως, η ισχαιμία του μυοκαρδίου μπορεί να σχετίζεται με υπόταση σε ασθενείς με υποκείμενη ισχαιμική καρδιακή νόσο.

Η κεφαλαλγία είναι μία συχνά αναφερθείσα ανεπιθύμητη ενέργεια, μολονότι η συχνότητα εμφάνισης της κεφαλαλγίας είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο σε σχέση με εκείνους που λάμβαναν αναστολείς του ΜΕΑ.

4.9 Υπερδοσολογία

Περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα για την υπερδοσολογία στους ανθρώπους. Τα συμπτώματα που σχετίζονται με την υπερδοσολογία με αναστολείς του ΜΕΑ μπορεί να περιλαμβάνουν υπόταση, κυκλοφορική καταπληξία, διαταραχές των ηλεκτρολυτών, νεφρική ανεπάρκεια, υπεραερισμό, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, βραδυκαρδία, ζάλη, άγχος και βήχα.

Η συνιστώμενη θεραπεία για την υπερδοσολογία είναι ενδοφλέβια έγχυση διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Εάν εμφανισθεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετηθεί σε θέση αντιμετώπισης της καταπληξίας. Εάν είναι διαθέσιμη, θα πρέπει να εξετασθεί η θεραπεία με έγχυση αγγειοτασίνης II και /ή ενδοφλέβιες κατεχολαμίνες.

Η θεραπεία με βηματοδότη ενδείκνυται για τη αντιμετώπιση της ανθεκτικής σε θεραπεία βραδυκαρδίας. Τα ζωτικά σημεία, οι ηλεκτρολύτες ορού και οι συγκεντρώσεις κρεατινίνης πρέπει να παρακολουθούνται συνεχώς.

Εφόσον ενδείκνυται, η σιλαζαπρίλη, η δραστική μορφή της σιλαζαπρίλης, μπορεί να απομακρυνθεί από τη γενική κυκλοφορία με αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 4.4).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αναστολέας του MEA, κωδικός ATC: C09AA08

Μηχανισμός δράσης

Το Vascace είναι ένας εξειδικευμένος, μακράς δράσης αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (MEA), ο οποίος καταστέλλει το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης και με τον τρόπο αυτό, τη μετατροπή της ανενεργής αγγειοτασίνης I σε αγγειοτασίνη II, που είναι ένα ισχυρό αγγειοσυσταλτικό. Στις συνιστώμενες δόσεις, η επίδραση του Vascace σε υπερτασικούς ασθενείς και σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια διατηρείται για 24 ώρες.

Κλινικές μελέτες/μελέτες αποτελεσματικότητας

Υπέρταση

Το Vascace προκαλεί μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης, σε ύπτια και όρθια θέση, συνήθως χωρίς ορθοστατική συνιστώσα. Είναι αποτελεσματικό σε οποιοδήποτε βαθμό ιδιοπαθούς καθώς και νεφραγγειακής υπέρτασης. Η αντιυπερτασική δράση του Vascace εμφανίζεται συνήθως εντός της πρώτης ώρας μετά τη χορήγηση, με τη μέγιστη δράση να παρατηρείται μεταξύ της 3^{ης} και της 7^{ης} ώρας μετά τη λήψη της δόσης. Γενικά, ο καρδιακός ρυθμός παραμένει αμετάβλητος. Δεν προκαλείται αντανταστική ταχυκαρδία, μπορεί όμως να συμβούν μικρές, κλινικά ασήμαντες αλλοιώσεις του καρδιακού ρυθμού. Σε ορισμένους ασθενείς η μείωση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να ελαττωθεί προς το τέλος του δοσολογικού διαστήματος.

Οι αντιυπερτασικές ιδιότητες του Vascace διατηρούνται κατά τη μακροχρόνια θεραπεία. Η απότομη διακοπή της θεραπείας δεν έχει συσχετισθεί με ταχεία αύξηση της πίεσης του αίματος.

Σε υπερτασικούς ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ο ρυθμός της σπειραματικής διήθησης και η νεφρική ροή αίματος παρέμειναν γενικά αμετάβλητοι με το Vascace παρά την κλινικά σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης.

Όπως και με άλλους αναστολείς του MEA, η υποτασική δράση του Vascace σε μαύρους ασθενείς μπορεί να είναι λιγότερο έντονη από ότι σε μη μαύρους. Εντούτοις, αυτές οι φυλετικές διαφορές εξαφανίζονται όταν το Vascace χορηγείται σε συνδυασμό με υδροχλωροθειαζίδη.

Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές δοκιμές που να αποδεικνύουν την επίδραση της σιλαζαπρίλης στη θνητότητα και στη θνησιμότητα σε καρδιακή ανεπάρκεια.

Σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα είναι γενικά ενεργοποιημένα, οδηγώντας σε αυξημένη συστηματική αγγειοσυστολή και προώθηση της κατακράτησης νατρίου και ύδατος. Με την καταστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, το Vascace βελτιώνει τις συνθήκες φόρτου στην καρδιακή ανεπάρκεια με τη μείωση της συστηματικής αγγειακής αντίστασης (μεταφορτίο) και της σφηνοειδούς πίεσεως των πνευμονικών τριχοειδών αγγείων (προφορτίο) σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά και/ή δακτυλίτιδα. Επιπλέον, η αντοχή στην άσκηση αυτών των ασθενών αυξάνει σημαντικά. Οι αιμοδυναμικές και κλινικές επιδράσεις εμφανίζονται εγκαίρως και διατηρούνται.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η σιλαζαπρίλη απορροφάται αποτελεσματικά και μετατρέπεται γρήγορα στην ενεργό μορφή σιλαζαπρίλη. Η λήψη τροφής αμέσως πριν τη χορήγηση Vascace καθυστερεί και ελαττώνει την απορρόφηση σε μικρό ποσοστό, που, εντούτοις, δεν επηρεάζει το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Η

βιοδιαθεσιμότητα της σιλαζαπριλάτης μετά την από στόματος χορήγηση σιλαζαπρίλης είναι περίπου 60% με βάση τα αποτελέσματα ανάκτησης στα ούρα. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός δύο ωρών από τη χορήγηση και σχετίζονται άμεσα με τη δοσολογία.

Απέκκριση

Η σιλαζαπριλάτη αποβάλλεται αναλλοίωτη από τα νεφρά, με βιολογικό χρόνο ημιζωής 9 ώρες μετά την εφάπαξ λήψη Vascace ημερησίως.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Νεφρική δυσλειτουργία: Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία παρατηρήθηκαν υψηλότερες συγκεντρώσεις σιλαζαπριλάτης στο πλάσμα από ότι σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, αφού η κάθαρση του φαρμάκου μειώνεται όταν η κάθαρση κρεατινίνης είναι χαμηλότερη. Δεν υπάρχει απέκκριση σε ασθενείς με ολική νεφρική βλάβη, η αιμοκάθαρση όμως ελαττώνει τις συγκεντρώσεις και της σιλαζαπρίλης και της σιλαζαπριλάτης, σε περιορισμένη έκταση.

Ηλικιωμένοι ασθενείς: Σε ηλικιωμένους ασθενείς των οποίων η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική για την ηλικία τους, οι συγκεντρώσεις της σιλαζαπριλάτης στο πλάσμα μπορεί να είναι μέχρι και 40% υψηλότερες και η κάθαρση 20% χαμηλότερη από ότι σε νεότερους ασθενείς.

Ηπατική ανεπάρκεια: Σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος έχουν παρατηρηθεί αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και μειωμένη κάθαρση από το πλάσμα και τους νεφρούς, με μεγαλύτερη επίδραση να οφείλεται στην σιλαζαπρίλη από ότι στον δραστικό μεταβολίτη σιλαζαπριλάτη.

Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια: Σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, η κάθαρση της σιλαζαπριλάτης σχετίζεται με την κάθαρση της κρεατινίνης. Γι' αυτό το λόγο, προσαρμογές των δόσεων πέρα από αυτές που συνιστώνται για ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία δε θα πρέπει να είναι αναγκαίες (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες γενικής φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

Οι αναστολές του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, ως κατηγορία, έχουν δείξει ότι επάγουν ανεπιθύμητες ενέργειες στα τελικά στάδια της εμβρυϊκής ανάπτυξης, που επιφέρουν εμβρυϊκό θάνατο και συγγενείς βλάβες, που επηρεάζουν κυρίως το κρανίο. Έχουν επίσης αναφερθεί εμβρυοτοξικότητα, καθυστερημένη ενδομήτρια ανάπτυξη και ανοικτός αρτηριακός πόρος. Αυτές οι ανωμαλίες στην ανάπτυξη πιστεύεται ότι μερικώς οφείλονται στην άμεση δράση των αναστολέων του ΜΕΑ στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης του εμβρύου και μερικώς στην ισχαιμία που προέρχεται από την υπόταση της μητέρας και στη μείωση της αιματικής ροής μεταξύ εμβρύου-πλακούντα και της παροχής οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών στο έμβryo.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.2 Ασυμβατότητες

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.3 Διάρκεια ζωής

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλ. Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Όνομα και διεύθυνση}

{Τηλέφωνο}

{fax}

{e-mail}

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vascace και συναφείς ονομασίες (βλ. παράρτημα Ι) 0,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Vascace και συναφείς ονομασίες (βλ. παράρτημα Ι) 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Vascace και συναφείς ονομασίες (βλ. παράρτημα Ι) 2,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Vascace και συναφείς ονομασίες (βλ. παράρτημα Ι) 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
[Βλ. Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

σιλαζαπρίλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ {MM EEEE}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

<{Όνομα και διεύθυνση}>

<{Τηλέφωνο}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

{ΜΟΡΦΗ /ΕΙΔΟΣ}

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vascace και συναφείς ονομασίες (βλ. παράρτημα Ι) 0,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Vascace και συναφείς ονομασίες (βλ. παράρτημα Ι) 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Vascace και συναφείς ονομασίες (βλ. παράρτημα Ι) 2,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Vascace και συναφείς ονομασίες (βλ. παράρτημα Ι) 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
[Βλ. Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

σιλαζαπρίλη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλ. Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]{Ονομασία}

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Vascace και συναφείς ονομασίες (βλ. παράρτημα I) 0,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Vascace και συναφείς ονομασίες (βλ. παράρτημα I) 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Vascace και συναφείς ονομασίες (βλ. παράρτημα I) 2,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Vascace και συναφείς ονομασίες (βλ. παράρτημα I) 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
[Βλ. Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Σιλαζαπρίλη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Vascace και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Vascace
3. Πώς να πάρετε το Vascace
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Vascace
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ VASCACE ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Vascace περιέχει το δραστικό συστατικό σιλαζαπρίλη. Το φάρμακο αυτό ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται 'αναστολείς του ΜΕΑ' (Αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης).

Το Vascace χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των ακόλουθων:

- Υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση)
- Χρόνια (μακροπρόσθεσμη) καρδιακή ανεπάρκεια.

Το φάρμακο αυτό δρα προκαλώντας χαλάρωση και διάταση των αιμοφόρων αγγείων σας. Αυτό βοηθά στη μείωση της αρτηριακής σας πίεσης. Επίσης διευκολύνει την καρδιά σας να διοχετεύει αίμα σε ολόκληρο το σώμα σας, σε περίπτωση που πάσχετε από χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.

Ο γιατρός σας είναι πιθανό να σας δώσει και άλλα φάρμακα μαζί με το Vascace για να βοηθήσει στη θεραπεία της κατάστασής σας.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ VASCACE

Μην πάρετε το Vascace

- εάν είστε αλλεργικός (έχετε υπερευαισθησία) στη σιλαπραζίλη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Vascace (αναφέρονται στην παράγραφο 6: Λοιπές πληροφορίες).

- εάν είστε αλλεργικός (έχετε υπερευαισθησία) σε οποιοδήποτε άλλο αναστολέα του ΜΕΑ. Σε αυτούς συμπεριλαμβάνονται η καπτοπρίλη, εναλαπρίλη, λισινοπρίλη και ραμιπρίλη.
- εάν είχατε μια σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που ονομάζεται αγγειοοίδημα μετά τη λήψη ενός αναστολέα του ΜΕΑ, κληρονομικό αγγειοοίδημα ή αγγειοοίδημα άγνωστης αιτίας. Τα σημεία περιλαμβάνουν οίδημα του προσώπου, των χειλιών, του στόματος ή της γλώσσας.
- εάν είστε πάνω από 3 μηνών έγκυος (είναι επίσης καλύτερο να αποφεύγεται το Vascace στην αρχή της κύησης - βλέπε τις παραγράφους 'Κύηση' και 'Γαλουχία').

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για σας μην πάρετε το Vascace. Εάν έχετε αμφιβολίες, απευθυνθείτε στο γιατρό ή το φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Vascace.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Vascace

Επικοινωνήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Vascace

- Εάν έχετε καρδιακό πρόβλημα. Το Vascace δεν είναι κατάλληλο για ανθρώπους με ορισμένους τύπους καρδιακών προβλημάτων.
- Εάν είχατε εγκεφαλικό επεισόδιο ή έχετε προβλήματα με την παροχή αίματος στον εγκέφαλό σας.
- Εάν έχετε σοβαρά ηπατικά προβλήματα ή εάν αναπτύξετε ίκτερο.
- Εάν έχετε νεφρικά προβλήματα ή έχετε ένα πρόβλημα με την παροχή αίματος στους νεφρούς σας, που ονομάζεται στένωση της νεφρικής αρτηρίας.
- Εάν υποβάλλεστε σε αιμοκάθαρση.
- Εάν είχατε πρόσφατα έμετο ή διάρροια.
- Εάν είστε σε δίαιτα προκειμένου να ελέγξετε την ποσότητα αλατιού (νατρίου) που προσλαμβάνετε.
- Εάν σκοπεύετε να λάβετε θεραπεία για να μειώσετε την αλλεργία σας στους νυγμούς μελισσών και σφηκών (απευαισθητοποίηση).
- Εάν σκοπεύετε να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση (συμπεριλαμβανομένης της οδοντιατρικής επέμβασης). Αυτό συμβαίνει επειδή κάποια αναισθητικά μπορούν να μειώσουν την αρτηριακή σας πίεση, και να εμφανίσετε πολύ χαμηλή αρτηριακή πίεση.
- Εάν έχετε μεγάλη συσσώρευση υγρών στην κοιλιά σας (ασκίτης).
- Εάν έχετε διαβήτη.
- Εάν έχετε αγγειοπάθεια κολλαγονωσικής αιτιολογίας.
- Εάν υποβάλλεστε σε αφαίρεση χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης με θειϊκή δεξτράνη.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, ή εάν δεν είστε βέβαιοι, επικοινωνήστε με το γιατρό σας προτού πάρετε το Vascace.

Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν νομίζετε πως είστε (ή μπορεί να μείνετε) έγκυος. Το Vascace δε συνιστάται στην αρχή της εγκυμοσύνης και δεν πρέπει να λαμβάνεται εάν είστε πάνω από τριών μηνών έγκυος καθώς μπορεί να προκαλέσει σοβαρές βλάβες στο μωρό σας εάν χρησιμοποιηθεί σε αυτό το στάδιο (βλέπε παραγράφους 'Κύηση' και 'Γαλουχία').

Το Vascace δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά.

Λήψη άλλων φαρμάκων

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονται φάρμακα που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή και τα φυτικά φάρμακα. Αυτό συμβαίνει γιατί το Vascace μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο που δρουν ορισμένα φάρμακα. Επίσης, κάποια φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν τον τρόπο που δρα το Vascace.

Συγκεκριμένα, πείτε στο γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα:

- Διουρητικά ('δισκία νερού') - βλέπε 'Υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση)' στην παράγραφο 3 'Πώς να πάρετε το Vascace'
- Κάποια φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης.

- Φάρμακα που ονομάζονται ‘μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα’ (ΜΣΑΦ). Σε αυτά περιλαμβάνονται η ασπιρίνη, η ινδομεθακίνη και η ιβουπροφαίνη.
- Ινσουλίνη ή άλλα φάρμακα για τη θεραπεία του διαβήτη.
- Λίθιο (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης).
- Στεροειδή φάρμακα (όπως υδροκορτιζόνη, πρεδνιζολόνη και δεξαμεθαζόνη) ή άλλη φαρμακευτική αγωγή που καταστέλλει το ανοσοποιητικό σύστημα.
- Συμπληρώματα καλίου (συμπεριλαμβανομένων των υποκατάστατων άλατος) ή καλιοσυντηρητικά διουρητικά.
- Ανταγωνιστές της αλδοστερόνης.
- Συμπαθομιμητικά.
- Αναισθητικά, ναρκωτικά.
- Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωτικά.
- Ενώσεις χρυσού (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας).
-

Λήψη του Vascace με τροφές και ποτά

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν λαμβάνετε συμπληρώματα διατροφής τα οποία περιέχουν κάλιο.

Κύηση

Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν νομίζετε πως είστε (ή μπορεί να μείνετε) έγκυος. Ο γιατρός σας κανονικά θα σας συμβουλεύσει να σταματήσετε να παίρνετε το Vascace πριν μείνετε έγκυος, ή μόλις μάθετε ότι είστε έγκυος, και θα σας συμβουλεύσει να πάρετε κάποιο άλλο φάρμακο αντί του Vascace. Το Vascace δε συνιστάται στην αρχή της εγκυμοσύνης και δε πρέπει να λαμβάνεται εάν είστε πάνω από τριών μηνών έγκυος καθώς μπορεί να προκαλέσει σοβαρές βλάβες στο μωρό σας εάν χρησιμοποιηθεί μετά τον τρίτο μήνα της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν θηλάζετε ή πρόκειται να ξεκινήσετε να θηλάζετε. Το Vascace δε συνιστάται για μητέρες που θηλάζουν, και ο γιατρός σας πιθανώς να επιλέξει άλλη θεραπεία για σας εάν επιθυμείτε να θηλάσετε, ειδικά εάν το μωρό σας είναι νεογέννητο ή γεννήθηκε πρόωρα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Μπορεί να νιώσετε ζάλη όσο παίρνετε το Vascace. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί στην αρχή της έναρξης της θεραπείας. Εάν νιώσετε ζάλη, μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανές.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Vascace

Το Vascace περιέχει λακτόζη, ένα είδος σακχάρου. Εάν έχετε δυσανεξία στη λακτόζη, ενημερώστε το γιατρό σας προτού πάρετε το φάρμακο αυτό.

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ VASCACE

Πάντοτε να παίρνετε το Vascace ακριβώς όπως σας συνταγογραφήθηκε. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Λήψη του φαρμάκου

- Πάρτε ένα δισκίο Vascace κάθε μέρα.
- Καταπιείτε κάθε δισκίο με ένα ποτήρι νερό.
- Δεν έχει σημασία τι ώρα της ημέρας λαμβάνετε το Vascace. Ωστόσο, να το παίρνετε πάντα την ίδια περίπου ώρα.
- Το Vascace μπορεί να λαμβάνεται πριν ή μετά από ένα γεύμα.

Υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση)

- Η συνήθης δόση έναρξης για ενήλικες είναι 1 mg την ημέρα.
- Ο γιατρός σας έπειτα θα αυξήσει τη δόση μέχρι η αρτηριακή σας πίεση να είναι υπό έλεγχο – η συνήθης δόση συντήρησης είναι μεταξύ 2,5 mg και 5 mg την ημέρα.
- Εάν έχετε προβλήματα με τα νεφρά σας, ή εάν είστε ηλικιωμένος, ο γιατρός σας πιθανόν να σας δώσει μικρότερη δόση.
- Εάν παίρνετε ήδη ένα διουρητικό ('δισκίο νερού'), ο γιατρός σας μπορεί να σας πει να το διακόψετε περίπου 3 μέρες προτού ξεκινήσετε να παίρνετε το Vascace. Η συνήθης δόση έναρξης για το Vascace είναι στην περίπτωση αυτή 0,5 mg την ημέρα. Έπειτα ο γιατρός σας θα αυξήσει τη δόση μέχρι η αρτηριακή σας πίεση να είναι υπό έλεγχο.

Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

- Η συνήθης δόση έναρξης είναι 0,5 mg την ημέρα.
- Ο γιατρός σας έπειτα θα αυξήσει τη δόση – η συνήθης δόση συντήρησης είναι μεταξύ 1 mg και 2,5 mg την ημέρα.
- Εάν έχετε προβλήματα με τα νεφρά σας, ή εάν είστε ηλικιωμένος, ο γιατρός σας μπορεί να σας δώσει μικρότερη δόση.
- Εάν έχετε κίρρωση του ήπατος χωρίς ασκίτη, ο γιατρός σας δε θα σας δώσει δόση μεγαλύτερη των 0,5 mg ημερησίως και θα παρακολουθεί προσεκτικά την πίεση του αίματος σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Vascace από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Vascace από την κανονική, ή εάν κάποιος άλλος πάρει τα δικά σας δισκία Vascace, επικοινωνήστε με ένα γιατρό ή πηγαίνετε αμέσως σε ένα νοσοκομείο. Πάρτε το κουτί του φαρμάκου μαζί σας. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να συμβούν: αίσθημα ζάλης ή αδιαθεσία, ρηχή αναπνοή, κρύο ιδρωμένο δέρμα, ανικανότητα στην κίνηση ή στην ομιλία και αργός καρδιακός ρυθμός.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Vascace

- Εάν ξεχάσατε να πάρετε μία δόση, παραλείψτε τη δόση αυτή. Έπειτα πάρτε την επόμενη δόση την καθορισμένη ώρα.
- Μην πάρετε διπλή δόση (δύο δόσεις την ίδια στιγμή) για να επανορθώσετε για τη δόση που παραλείψατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας .

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Vascace μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές αντιδράσεις:

Εάν εμφανίσετε μια σοβαρή αντίδραση που ονομάζεται αγγειοοίδημα, σταματήστε να παίρνετε το Vascace και επισκεφθείτε αμέσως ένα γιατρό. Τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν:

- Ξαφνικό οίδημα του προσώπου, του λαιμού, των χειλιών ή του στόματος. Αυτό μπορεί να δυσκολέψει την αναπνοή ή την κατάποση.

Αιματολογικά προβλήματα που αναφέρθηκαν με αναστολείς του ΜΕΑ περιλαμβάνουν:

- Χαμηλό αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία). Τα σημεία περιλαμβάνουν αίσθημα κόπωσης, χλωμό δέρμα, γρήγορο ή ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό (αίσθημα παλμών), και αίσθημα λαχανιάσματος.
- Χαμηλό αριθμό όλων των τύπων των λευκών αιμοσφαιρίων. Τα σημεία περιλαμβάνουν αυξημένο αριθμό λοιμώξεων, για παράδειγμα στο στόμα σας, στα ούλα, στο λαιμό και στους πνεύμονες.
- Χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων στο αίμα σας. Τα σημεία περιλαμβάνουν εύκολη δημιουργία μωλώπων και ρινορραγίες.

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Συχνές (επηρεάζουν λιγότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Αίσθημα ζάλης
- Βήχας
- Ναυτία
- Αίσθημα κόπωσης
- Κεφαλαλγία

Όχι συχνές (επηρεάζουν λιγότερα από 1 στα 100 άτομα)

- Χαμηλή αρτηριακή πίεση. Αυτό μπορεί να σας κάνει να αισθάνεστε αδυναμία, ζάλη ή αδιαθεσία, και μπορεί να οδηγήσει σε θαμπή όραση και λιποθυμία. Υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα καρδιακής προσβολής ή εγκεφαλικού επεισοδίου σε ορισμένους ασθενείς
- Αυξημένη καρδιακή συχνότητα
- Αίσθημα κόπωσης
- Πόνους στο στήθος
- Προβλήματα στην αναπνοή, συμπεριλαμβανομένου του λαχανιάσματος και σφιξίματος στο στήθος
- Καταρροή ή ρινική συμφόρηση και παρμός (ρινίτιδα)
- Ξηρό ή πρησμένο στόμα
- Απώλεια της όρεξης
- Μεταβολή στη γεύση
- Διάρροια και έμετος
- Δερματικό εξάνθημα (που μπορεί να είναι σοβαρό)
- Μυϊκές συσπάσεις ή πόνος στους μύες ή τις αρθρώσεις
- Ακράτεια
- Εφίδρωση περισσότερη από τη συνηθισμένη
- Έξαψη
- Προβλήματα στον ύπνο

Σπάνιες (επηρεάζουν λιγότερα από 1 στα 1.000 άτομα)

- Οι αιματολογικές εξετάσεις δείχνουν μείωση στον αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων, των λευκών αιμοσφαιρίων ή των αιμοπεταλίων (αναιμία, ουδετεροπενία, ακοκκιοκυτταραιμία και θρομβοκυτοπενία)
- Ένας τύπος σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης (αναφυλαξία)
- Εγκεφαλική ισχαιμία, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (μπορεί να συμβεί εάν η πίεση του αίματος γίνει πολύ χαμηλή)
- Μυοκαρδιακή ισχαιμία (μπορεί να συμβεί εάν η πίεση του αίματος γίνει πολύ χαμηλή)
- Ανώμαλος καρδιακός ρυθμός
- Διάμεση πνευμονοπάθεια
- Μία διαταραχή που προσομοιάζει με το συστηματικό ερυθηματώδη λύκο
- Μούδιασμα ή αιμωδία στα χέρια και στα πόδια
- Συριγμός
- Αίσθημα πληρότητας ή παλλόμενος πόνος πίσω από τη μύτη, τα μάγουλα και τα μάτια (ιγμορίτιδα)
- Ευαισθησία στη γλώσσα σας
- Παγκρεατίτιδα (φλεγμονή στο πάγκρεας). Τα σημεία περιλαμβάνουν έντονο πόνο στο στομάχι ο οποίος διαχέεται στην πλάτη σας
- Μεταβολές στον τρόπο που λειτουργεί το ήπαρ ή οι νεφροί σας (φαίνεται στις αιματολογικές και ουρολογικές εξετάσεις)
- Ηπατικά προβλήματα όπως ηπατίτιδα (φλεγμονή του ήπατος) ή ηπατική βλάβη
- Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένων φλύκταινων ή αποφλοιώσης του δέρματος

- Αυξημένη ευαισθησία στο φως
- Τριχόπτωση (η οποία μπορεί να είναι παροδική)
- Χαλάρωση ή διαχωρισμός του νυχιού από τη βάση του
- Διόγκωση μαστού στους άντρες

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ VASCACE

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το Vascace μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτείστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Vascace

- Η δραστική ουσία είναι η σιλαζαπρίλη.
- Τα άλλα συστατικά είναι...

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Εμφάνιση του Vascace και περιεχόμενο της συσκευασίας

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Κάτοχος αδείας κυκλοφορία και παραγωγός

[Βλ. Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Όνομα και διεύθυνση}

{Τηλέφωνο}

{fax}

{e-mail}

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί στα Κράτη Μέλη του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ) με τις ακόλουθες ονομασίες:

Αυστρία: Inhibace „Roche“

Βέλγιο, Βουλγαρία, Τσεχία, Ουγγαρία, Λουξεμβούργο, Πολωνία, Ισπανία: Inhibace

Γαλλία: Justor

Γερμανία: Dynorm

Ελλάδα, Ιρλανδία, Ηνωμένο Βασίλειο: Vascace

Ιταλία, Πορτογαλία: Inibace

Ολλανδία: Vascase

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις {ημερομηνία}

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]