

**ANEXO I**

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMAS FARMACÉUTICAS,  
DOSIS, VÍAS DE ADMINISTRACIÓN, TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN DE  
COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

<u>Estado miembro</u> UE	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Austria	Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, A - 1211 Vienna Austria	Inhibace "Roche" 0,5 mg - Filmtabletten	0,5 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Austria	Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, A - 1211 Vienna Austria	Inhibace "Roche" 2,5 mg - Filmtabletten	2,5 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Austria	Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, A - 1211 Vienna Austria	Inhibace "Roche" 5 mg - Filmtabletten	5 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Bélgica	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Bélgica	Inhibace	0,5 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Bélgica	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Bélgica	Inhibace	5 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Bulgaria	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bulgaria	Inhibace	1 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Bulgaria	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bulgaria	Inhibace	2,5 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral

<u>Estado miembro UE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Bulgaria	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bulgaria	Inhibace	5 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
República Checa	Roche s.r.o. Dukelskych hrdinu 567/52 170 00 / Praha 7 República Checa	Inhibace 2.5 mg	2,5 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
República Checa	Roche s.r.o. Dukelskych hrdinu 567/52 170 00 / Praha 7 República Checa	Inhibace 5 mg	5 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Francia	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie Francia	Justor 0.5 mg	0,5 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Francia	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie Francia	Justor 1 mg	1 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral

<u>Estado miembro UE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Francia	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie Francia	Justor 2.5 mg	2,5 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Alemania	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Alemania	Dynorm 0,5	0,5 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Alemania	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Alemania	Dynorm 1,0	1 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Alemania	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Alemania	Dynorm 2,5	2,5 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Alemania	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Alemania	Dynorm 5,0	5 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Grecia	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Grecia	Vascace	0,5 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Grecia	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Grecia	Vascace	1 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral

<u>Estado miembro UE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Grecia	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Grecia	Vascace	2,5 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Grecia	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Grecia	Vascace	5 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Hungría	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Hungria	Inhibace	1 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Hungría	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Hungria	Inhibace	2,5 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Hungría	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Hungria	Inhibace	5 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Irlanda	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Reino Unido	Vascace	0,5 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral

<u>Estado miembro UE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Irlanda	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Reino Unido	Vascace	1 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Irlanda	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Reino Unido	Vascace	2,5 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Irlanda	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Reino Unido	Vascace	5 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Italia	Roche S.p.A Via G.B Stucchi 110 20052/Monza Italia	Inibace	1 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Italia	Roche S.p.A Via G.B Stucchi 110 20052/Monza Italia	Inibace	5 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Luxemburgo	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Bélgica	Inhibace	0,5 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral

<u>Estado miembro UE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Luxemburgo	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Bélgica	Inhibace	5 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Países Bajos	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Países Bajos	Vascase 0,5	0,5 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Países Bajos	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Países Bajos	Vascase 2,5	2,5 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Países Bajos	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Países Bajos	Vascase 5	5 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Polonia	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Polonia	Inhibace	0,5 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Polonia	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Polonia	Inhibace	1 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Polonia	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Polonia	Inhibace	2,5 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral

<u>Estado miembro UE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Polonia	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Polonia	Inhibace	5 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Portugal	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Portugal	Inibace	1 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Portugal	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Portugal	Inibace	2,5 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Portugal	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Portugal	Inibace	5 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
España	Roche Farma S.A. Eucalipto nº 33 28016 / Madrid España	Inhibace	1 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
España	Roche Farma S.A. Eucalipto nº 33 28016 / Madrid España	Inhibace	2,5 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral

<u>Estado miembro UE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u> <u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
España	Roche Farma S.A. Eucalipto nº 33 28016 / Madrid España	Inhibace	5 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Reino Unido	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Reino Unido	Vascace	0,5 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Reino Unido	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Reino Unido	Vascace	1 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Reino Unido	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Reino Unido	Vascace	2,5 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral
Reino Unido	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Reino Unido	Vascace	5 mg	Comprimidos recubiertos con película	Vía oral

## **ANEXO II**

### **CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, EL ETIQUETADO Y EL PROSPECTO PRESENTADOS POR LA EMEA**

## CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

### RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE VASCACE Y NOMBRES ASOCIADOS (VÉASE ANEXO I)

El principio activo de Vascace comprimidos es el cilazapril. El cilazapril pertenece a la familia de inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (ECA). Los inhibidores de la ECA bloquean la acción de esta enzima y, con ello, disminuyen la producción de angiotensina II, un péptido que actúa como un potente vasoconstrictor.

Vascace fue incluido en la lista de productos afectados por la armonización de los resúmenes de las características del producto (RCP), elaborada por el CMD(h) de conformidad con el apartado 2 del artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE, modificada.

*Se armonizaron las siguientes secciones:*

#### Sección 4.1 Indicaciones terapéuticas

##### ▪ Tratamiento de la hipertensión

La eficacia del cilazapril en el tratamiento de la hipertensión arterial se ha constatado en varios ensayos clínicos patrocinados por Roche. Los datos demográficos justifican la eficacia en pacientes de distintas edades, sexo y peso con hipertensión primaria leve o moderada. La eficacia a largo plazo del cilazapril (administrado en monoterapia o en combinación) ha sido aceptada también en la mayoría de los países de la UE. El CHMP consideraba que debía omitirse la especificación (esencial o, según la definición actualizada, primaria) y el grado (leve o moderado) de hipertensión arterial. Aunque los inhibidores de la ECA reducen la presión arterial en todas las formas de hipertensión arterial, su eficacia es diferente en cada tipo, ya que estos medicamentos son menos eficaces en los pacientes con hipertensión y función de renina baja.

El CHMP opinaba que la hipertensión vasculorrenal no debía incluirse como indicación independiente, ya que el TAC no podía fundamentarlo con sus propios datos clínicos. Ahora bien, esto no significa que el uso del cilazapril deba estar automáticamente contraindicado en todos los tipos de hipertensión vasculorrenal. Los datos científicos que existen sobre el tratamiento de la hipertensión vasculorrenal con inhibidores de la ECA (especialmente con cilazapril) son bastante escasos, pero no puede pasarse por alto que los inhibidores de la ECA son considerados por muchos expertos como una medicación eficaz para el tratamiento de este trastorno. Las dosis específicas recomendadas para la hipertensión vasculorrenal se recogen en las instrucciones de administración para los pacientes con insuficiencia renal en esta sección 4.2.

No obstante, también es bien sabido que los inhibidores de la ECA pueden tener importantes consecuencias en la función renal, especialmente en el caso de una perfusión renal reducida.

Teniendo en cuenta la recomendación del CHMP, se aprobó el siguiente texto propuesto por el TAC:

*«Vascace está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial.»*

##### ▪ Tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica (ICC)

No se han presentado datos sobre la supervivencia global, la morbilidad cardiovascular y la frecuencia de hospitalización por causas cardiovasculares en pacientes tratados con cilazapril para la ICC.

La respuesta del TAC se refiere a los resultados obtenidos con otros inhibidores de la ECA que han demostrado su efecto terapéutico beneficioso en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. La mayoría de los inhibidores de la ECA (por ejemplo, captopril, cilazapril, enalapril, ramipril, perindopril, trandolapril o benazepril) tuvieron un efecto beneficioso en los resultados definitivos e intermedios en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. En consecuencia, estos resultados pueden extrapolarse también al cilazapril, ya que los efectos beneficiosos de los inhibidores de la ECA en la ICC pueden considerarse un efecto del grupo farmacológico.

Tras estudiar los datos obtenidos en los estudios del cilazapril realizados como parte del programa de desarrollo clínico de Vascace, los datos publicados sobre el efecto terapéutico de los inhibidores de la ECA en la ICC y las directrices de la Sociedad Europea de Cardiología, el CHMP aprobó el siguiente texto propuesto por el TAC para esta indicación:

«*Vascace está indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica.*»

#### **Sección 4.2 - Posología y forma de administración**

##### **▪ Tratamiento de la hipertensión**

El CHMP opinaba que debía mencionarse la posibilidad de que se produjera (como, de hecho, se ha observado) el fenómeno de escape de la angiotensina (activación del sistema renina-angiotensina y aumento de la actividad del sistema simpático) en pacientes tratados con inhibidores de la ECA en monoterapia (Roig E. et al, Eur. Heart J 2000: 21, 53-57). En estos pacientes se recomienda administrar una dosis inicial más baja (0,5 mg) e iniciar el tratamiento bajo supervisión médica.

Teniendo en cuenta la recomendación del CHMP, se aprobó el siguiente texto propuesto por el TAC:

«*Hipertensión arterial: la dosis inicial es de 1 mg al día. Debe medirse la presión arterial y ajustarse la dosis individualmente en función de la respuesta de la presión arterial. La dosis diaria habitual de Vascace es de 2,5 mg a 5,0 mg una vez al día.*

*Los pacientes con un sistema renina-angiotensina-aldosterona fuertemente activado (en particular, reducción de sal y/o volumen, descompensación cardiaca o hipertensión grave) pueden experimentar un descenso excesivo de la presión arterial tras la dosis inicial. En estos pacientes se recomienda administrar una dosis inicial más baja, de 0,5 mg una vez al día, y el tratamiento debe iniciarse bajo supervisión médica.*

*Pacientes hipertensos en tratamiento con diuréticos: Si es posible, debe interrumpirse el diurético 2 ó 3 días antes de comenzar el tratamiento con Vascace para reducir la probabilidad de hipotensión sintomática. En caso necesario podría reanudarse más adelante. La dosis inicial recomendada en estos pacientes es de 0,5 mg una vez al día.»*

##### **▪ Tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica**

La recomendación posológica se basa en el principio de la «dosis necesaria para aliviar los síntomas», lo que no se corresponde con la práctica clínica actual. No obstante, al no haberse realizado estudios de resultados con el fin de establecer una dosis beneficiosa concreta para la mayoría de los pacientes, y puesto que el TAC no ha podido recomendar unas pautas posológicas mejores basadas, por ejemplo, en datos farmacocinéticos/farmacodinámicos, el CHMP consideró aceptable el texto propuesto por el TAC.

El concepto de tratamiento complementario con digitálicos y diuréticos no está respaldado por los datos disponibles actualmente sobre los inhibidores de la ECA ni por los documentos de orientación clínica sobre el tratamiento de la ICC. Por consiguiente, el CHMP consideró que no había que mencionar necesariamente los digitálicos, pues hoy en día no se recomienda el uso general de digitálicos como tratamiento de base concomitante.

El CHMP aceptó el siguiente texto propuesto por el TAC:

«*Insuficiencia cardíaca crónica: el tratamiento con Vascace debe comenzar con una dosis inicial recomendada de 0,5 mg administrada una vez al día bajo estrecha supervisión médica. Esta dosis debe mantenerse durante aproximadamente 1 semana. Si la dosis inicial se tolera bien, podrá aumentarse a intervalos semanales y dependiendo del estado clínico del paciente a 1,0 mg o a 2,5 mg. La dosis diaria máxima para estos pacientes es de 5,0 mg. La posología de cilazapril recomendada en la insuficiencia cardíaca crónica se basa en los efectos de mejoría sintomática, más que en datos que demuestren que el cilazapril reduce la morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes (ver sección 5.1).»*

## **Horario de administración de la medicación y comidas**

Aunque en el estudio de Carlsen y cols. (*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*) se planteaba la cuestión de si el esquema de administración de una sola dosis diaria era suficiente en la hipertensión, el TAC no presentó análisis más detallados de los resultados de este estudio en comparación con los otros estudios realizados con cilazapril. Al tratarse de un único estudio que ha obtenido resultados divergentes en este sentido, el CHMP no hizo más preguntas sobre esta cuestión.

El CHMP concluyó que podía aprobarse el esquema de administración de una sola dosis diaria, antes o después de una comida, propuesto por el TAC.

## **Poblaciones especiales**

El TAC presentó los resultados de un estudio abierto, no comparativo, de ajuste de la dosis, en ancianos con hipertensión esencial no complicada para justificar la posología recomendada en pacientes ancianos con hipertensión arterial.

El CHMP aprobó el siguiente texto propuesto por el TAC para poblaciones ancianas y pediátricas:

*«Ancianos con hipertensión arterial: el tratamiento con Vascace debe iniciarse con una dosis de entre 0,5 y 1,0 mg una vez al día. Después, la dosis de mantenimiento deberá adaptarse a la tolerabilidad, la respuesta y el estado clínico de cada paciente.»*

*Pacientes ancianos con insuficiencia cardíaca crónica: la dosis inicial recomendada de Vascace 0,5 mg debe seguirse estrictamente.*

*Niños: no se han demostrado la seguridad ni la eficacia en los niños. Por consiguiente, no se recomienda la administración de cilazapril a los niños.»*

Desde que se presentó la documentación original, Roche no ha realizado ningún otro estudio en pacientes con insuficiencia hepática. En una búsqueda bibliográfica exhaustiva, que abarcó hasta noviembre de 2009, sólo se encontró una publicación en la que se describía un caso clínico de nefropatía diabética y ascitis cirrótica. Debido a la gran diversidad de posibles situaciones clínicas en pacientes cirróticos, en algunos casos el tratamiento con cilazapril requerirá una estricta supervisión médica. No se recomienda el tratamiento con cilazapril en pacientes cirróticos con ascitis.

El CHMP aprobó el siguiente texto propuesto por el TAC para los pacientes con insuficiencia hepática:

*«Cirrosis hepática: en los pacientes con cirrosis hepática (pero sin ascitis) que requieran tratamiento para la hipertensión, el cilazapril deberá administrarse con mucha precaución, sin superar la dosis de 0,5 mg/día y bajo una estrecha vigilancia de la presión arterial, ya que puede producirse hipotensión importante.»*

Las recomendaciones posológicas para los pacientes con insuficiencia renal se basaron en los datos obtenidos de una serie de estudios realizados por Roche y de estudios clínicos publicados. Los pacientes con insuficiencia renal precisan dosis más bajas, en función del aclaramiento de creatinina.

El CHMP consideró aceptable la pauta posológica recomendada por el TAC para los pacientes con insuficiencia renal:

*«Pacientes con insuficiencia renal: es necesario reducir la dosis en los pacientes con insuficiencia renal, en función del aclaramiento de creatinina (ver sección 4.4). Se recomiendan las siguientes pautas posológicas:*

*Tabla 1: Pautas posológicas recomendadas para los pacientes con insuficiencia renal*

<i>Aclaramiento de creatinina</i>	<i>Dosis inicial de Vascace</i>	<i>Dosis máxima de Vascace</i>
<i>&gt;40 ml/min</i>	<i>1 mg una vez al día</i>	<i>5 mg una vez al día</i>
<i>10-40 ml/min</i>	<i>0,5 mg una vez al día</i>	<i>2,5 mg una vez al día</i>
<i>&lt;10 ml/min</i>	<i>No recomendado</i>	

*En presencia también de hipertensión vasculorrenal, el riesgo de hipotensión intensa e insuficiencia renal aumenta. En estos pacientes, el tratamiento debe iniciarse bajo estricta supervisión médica, con dosis bajas y un ajuste cuidadoso de la dosis. Dado que el tratamiento con diuréticos puede ser un factor contribuyente, deberá interrumpirse su administración, y la función renal habrá de vigilarse durante las primeras semanas de tratamiento con Vascace.*

*Los resultados de los ensayos clínicos han demostrado que la eliminación de cilazaprilato guardó relación con el aclaramiento de creatinina en los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. Por consiguiente, deben seguirse recomendaciones posológicas especiales en los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica e insuficiencia renal.»*

#### **Sección 4.3 Contraindicaciones**

Teniendo en cuenta la recomendación del CHMP, se aprobó el siguiente texto propuesto por el TAC:

*«Hipersensibilidad al cilazapril o a alguno de los componentes del medicamento, o a cualquier otro inhibidor de la ECA.*

*Antecedentes de angioedema asociado a un tratamiento previo con un inhibidor de la ECA.*

*Edema angioneurótico hereditario o idiopático.*

*Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).»*

#### **Sección 4.4 - Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Con algunas excepciones, la base científica para el texto propuesto en la sección 4.4 procede de las evaluaciones de los efectos adversos de los inhibidores de la ECA publicadas en los textos siguientes: *Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions 2006* y en *Martindale: The Complete Drug Reference 36*.

Siguiendo la recomendación del CHMP, el TAC ha añadido una advertencia adicional relativa al uso de cilazapril en pacientes con estenosis de una arteria renal de alto grado y con insuficiencia renal en el epígrafe «Insuficiencia renal» de la sección 4.4. La advertencia relativa a la anafilaxia en pacientes en hemodiálisis que reciben inhibidores de la ECA se encuentra en el epígrafe «Anafilaxia» de la sección 4.4.

El CHMP recomendó también que en pacientes con cirrosis hepática (pero sin ascitis) se reduzca la dosis inicial de cilazapril ante la posibilidad de que se produzca una hipotensión significativa y que no se recomiende el uso de cilazapril en pacientes con ascitis.

Con respecto al embarazo, el TAC se comprometió a cumplir el texto aprobado siguiendo la recomendación del Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia (PhVWP) del CHMP para esta sección.

#### **Sección 4.5 - Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Se han incluido las posibles interacciones más importantes (FC, FD o tóxicas) en el texto armonizado, ya que estos fármacos se recetan a menudo conjuntamente con cilazapril u otros inhibidores de la ECA y existen datos científicos que las demuestran. A petición del CHMP, se incluyeron también en el RCP armonizado interacciones con otros medicamentos (diuréticos, antidepresivos tricíclicos, efectos renales en antiinflamatorios no esteroideos, simpaticomiméticos, antidiabéticos y oro), como ya se hace con los otros representantes del mismo grupo farmacológico.

#### **Sección 4.6 - Embarazo y lactancia**

Teniendo en cuenta la recomendación del PhVWP del CHMP, se aprobó el texto propuesto por el TAC:

«No se recomienda el uso de inhibidores de la ECA como cilazapril durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). El uso de inhibidores de la ECA como el cilazapril está contraindicado en el segundo y el tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

*Los datos epidemiológicos sobre el riesgo de teratogenia tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no han sido concluyentes; sin embargo, no puede descartarse un pequeño aumento del riesgo. Salvo que se considere esencial continuar con el tratamiento con un inhibidor de la ECA, las pacientes que pretendan quedarse embarazadas deberán cambiar de tratamiento por otro antihipertensivo que tenga un perfil de seguridad demostrado durante el embarazo. Si se detecta un embarazo, el tratamiento con inhibidores de la ECA habrá de suspenderse de inmediato y, en caso necesario, se instaurará otro tratamiento distinto.*

*La exposición a un inhibidor de la ECA durante el segundo y el tercer trimestres del embarazo induce toxicidad fetal en el ser humano (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hipertotassemia). Si se ha producido exposición a un inhibidor de la ECA a partir del segundo trimestre de la gestación, se recomienda realizar una ecografía para comprobar la función renal y el cráneo. Se mantendrá en observación a los lactantes cuyas madres hayan recibido inhibidores de la ECA para comprobar si presentan hipertensión (ver secciones 4.3 y 4.4).*

*Al no disponerse de información sobre la seguridad del cilazapril durante la lactancia, no se recomienda su uso, y son preferibles otros tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor conocidos, especialmente cuando se amamante a un recién nacido o a un bebé prematuro.»*

#### **Sección 4.7 - Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Teniendo en cuenta la recomendación del CHMP y la directriz sobre el RCP en lo relativo a la Sección 4.7, se aprobó el texto propuesto por el TAC.

#### **Sección 4.8 – Reacciones adversas**

Se han incluido todas las reacciones adversas al medicamento (RAM) que figuran en la información de seguridad de referencia de la empresa y en la ficha técnica común. Se han incluido también otras RAM mencionadas en los RCP nacionales, pero no en la ficha técnica común, siempre que pudieran identificarse las referencias oportunas. En la mayoría de los casos, las referencias proceden de:

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

La lista armonizada de reacciones adversas se obtuvo de datos de ensayos clínicos y datos posteriores a la comercialización en notificaciones asociadas a cilazapril u otros inhibidores de la ECA.

Se utilizan, cuando procede, la clasificación de órganos del sistema MedDRA y los términos preferentes.

#### **Sección 4.9 - Sobredosis**

Teniendo en cuenta la recomendación del CHMP, se aprobó el siguiente texto propuesto:

«Se dispone de pocos datos relativos a sobredosis en seres humanos. Los síntomas asociados a sobredosis de los inhibidores de la ECA pueden ser hipotensión, shock circulatorio, alteraciones electrolíticas, insuficiencia renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, mareo, ansiedad y tos.

*El tratamiento recomendado de la sobredosis es la perfusión intravenosa de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %). Si se produce hipotensión, se deberá colocar al paciente en posición de shock. También podrá considerarse la posibilidad de administrar angiotensina II mediante perfusión o catecolaminas por vía intravenosa.*

*Está indicada la implantación de un marcapasos en los pacientes con bradicardia que no responde al tratamiento. Se deberán vigilar continuamente las constantes vitales, los electrólitos séricos y las concentraciones de creatinina.*

*Si está indicado, se puede eliminar el cilazaprilato, la forma activa de cilazapril, de la circulación general por hemodiálisis (ver sección 4.4).»*

#### **Sección 5.1 - Propiedades farmacodinámicas**

El CHMP señaló que el médico que receta el tratamiento debe saber que sólo se ha demostrado un beneficio sintomático en los ensayos clínicos con cilazapril en la insuficiencia cardíaca y que no existe ningún dato de morbilidad/mortalidad, ya que no se han realizado estudios de resultados con cilazapril en la insuficiencia cardíaca crónica.

Tras considerar la información disponible, y teniendo en cuenta la recomendación del CHMP, el TAC aceptó el texto siguiente para esta sección, bajo el epígrafe «*Insuficiencia cardíaca crónica*»:

*«No se han realizado ensayos clínicos que demuestren el efecto del cilazapril en la morbilidad y mortalidad en la insuficiencia cardíaca.»*

#### **Sección 5.3 - Datos preclínicos sobre seguridad**

Teniendo en cuenta la recomendación del CHMP, el TAC aceptó el texto siguiente:

*«Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para el ser humano según los estudios convencionales de farmacología general, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinógeno.*

*Se ha demostrado que los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina, como grupo farmacológico, inducen efectos adversos en el desarrollo fetal tardío, lo que produce muerte fetal y defectos congénitos que afectan especialmente al cráneo. También se han notificado toxicidad fetal, retraso del crecimiento intrauterino y conducto arterioso persistente. Se piensa que estas anomalías del desarrollo se deben, en parte, a un efecto directo de los inhibidores de la ECA en el sistema renina-angiotensina fetal y, en parte, a la isquemia resultante de la hipotensión materna y a la disminución del flujo sanguíneo fetal-placentario y del suministro de oxígeno y nutrientes al feto.»*

## **MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, EL ETIQUETADO Y EL PROSPECTO**

Considerando que

- el ámbito del procedimiento de arbitraje era la armonización del resumen de las características del producto, el prospecto y el etiquetado,
- se han evaluado el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto propuestos por los titulares de la autorización de comercialización sobre la base de la documentación presentada y el debate científico mantenido en el seno del Comité,

El CHMP ha recomendado la modificación de las autorizaciones de comercialización cuyo resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto se incluyen en el Anexo III para Vascace y nombres asociados (véase Anexo I).

### **ANEXO III**

#### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y PROSPECTO**

**Nota: Esta Ficha Técnica, etiquetado y prospecto es la versión válida en el momento de la Decisión de la Comisión.**

**Tras la emisión de la Decisión de la Comisión las Autoridades Competentes de cada Estado Miembro, en coordinación con el Estado Miembro de Referencia, actualizarán la información del producto según sea necesario. Por consiguiente, esta Ficha Técnica, etiquetado y prospecto puede no representar necesariamente el texto actual.**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Vascace y otros medicamentos relacionados (Ver Anexo I) 0,5 mg comprimidos recubiertos con película

Vascace y otros medicamentos relacionados (Ver Anexo I) 1 mg comprimidos recubiertos con película

Vascace y otros medicamentos relacionados (Ver Anexo I) 2,5 mg comprimidos recubiertos con película

Vascace y otros medicamentos relacionados (Ver Anexo I) 5 mg comprimidos recubiertos con película  
[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

[Para completar a nivel nacional]

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

[Para completar a nivel nacional]

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Vascace está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial.

Vascace está indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica.

### **4.2 Posología y forma de administración**

Vascace debe administrarse una vez al día. Vascace puede administrarse antes o después de las comidas, debido a que la ingesta de alimentos no tiene influencia clínicamente significativa en su absorción. La dosis debe tomarse siempre aproximadamente a la misma hora del día.

*Hipertensión:* La dosis inicial es de 1 mg/día. Debe medirse la presión arterial, y ajustarse la dosis individualmente de acuerdo con la respuesta de la presión arterial. El intervalo de dosis habitual de Vascace es de 2,5 a 5,0 mg una vez al día.

Los pacientes con el sistema renina-angiotensina-aldosterona fuertemente activado (especialmente por hiponatremia y/o hipovolemia, descompensación cardiaca o hipertensión grave) pueden experimentar una caída excesiva en la presión arterial tras la dosis inicial. En estos pacientes se recomienda una dosis de inicio más baja de 0,5 mg una vez al día y el comienzo del tratamiento debe realizarse bajo supervisión médica.

*Pacientes hipertensos en tratamiento con diuréticos:* Si fuera posible, el tratamiento con diuréticos debe interrumpirse 2-3 días antes del comienzo de la terapia con Vascace para reducir la probabilidad de que se produzca hipotensión sintomática. Se puede reanudar más tarde si fuera necesario. La dosis inicial recomendada en estos pacientes es de 0,5 mg una vez al día.

*Insuficiencia cardiaca crónica:* El tratamiento con Vascace debe comenzarse con la dosis de inicio recomendada de 0,5 mg una vez al día, bajo estrecha supervisión médica. Esta dosis debe mantenerse durante una 1 semana. Si esta dosis ha sido bien tolerada, puede incrementarse en intervalos semanales hasta 1 mg o 2,5 mg, conforme al estado clínico del paciente. La dosis máxima diaria para estos pacientes es de 5 mg. La posología recomendada para cilazapril en la insuficiencia cardiaca crónica se

basa en los efectos sobre la mejora sintomática, más que en los datos que muestran que cilazapril reduce la morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes (ver sección 5.1).

*Pacientes con insuficiencia renal:* Los pacientes con insuficiencia renal requieren dosis reducidas, dependiendo de su aclaramiento de creatinina (ver sección 4.4). Se recomiendan las siguientes pautas posológicas:

**Tabla 1: Pauta posológica recomendada para pacientes con insuficiencia renal**

Aclaramiento de creatinina	Dosis inicial de Vascace	Dosis máxima de Vascace
>40 ml/min	1 mg una vez al día	5 mg una vez al día
10-40 ml/min	0,5 mg una vez al día	2,5 mg una vez al día
<10 ml/min	No se recomienda	

Si la hipertensión vasculorrenal también está presente, hay un riesgo aumentado de hipotensión intensa y de insuficiencia renal. En estos pacientes, el tratamiento debe comenzar bajo estrecha supervisión médica a bajas dosis y con una valoración cuidadosa de la dosis. Debido a que el tratamiento con diuréticos puede contribuir, este tratamiento debe suspenderse y debe controlarse la función renal debe durante las primeras semanas de tratamiento con Vascace.

Los resultados de ensayos clínicos mostraron que el aclaramiento de cilazaprilato estaba correlacionado con el aclaramiento de creatinina en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica. Por consiguiente en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica y con disfunción renal debe seguirse una recomendación especial de dosis.

*Cirrosis hepática:* En pacientes con cirrosis hepática (pero sin ascitis) que requieren tratamiento de la hipertensión arterial, cilazapril debe administrarse con gran precaución, sin exceder de 0,5 mg/día, acompañado de un cuidadoso seguimiento de la presión arterial, porque puede producirse una hipotensión significativa.

*Ancianos con hipertensión:* El tratamiento con Vascace debe iniciarse con una dosis entre 0,5 y 1,0 mg una vez al día. A partir de entonces, la dosis de mantenimiento debe adaptarse a la tolerabilidad individual, la respuesta y el estado clínico del paciente.

*Ancianos con insuficiencia cardiaca crónica:* La dosis de inicio recomendada de Vascace 0,5 mg, debe seguirse estrictamente.

*Niños:* No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños. Por consiguiente, no hay recomendación para la administración de cilazapril en niños.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al cilazapril o a alguno de los excipientes, o a otros inhibidores de la ECA

Antecedentes de angioedema asociado a un tratamiento previo con un inhibidor de la ECA

Angioedema hereditario o idiopático

Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6)

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### **Embarazo**

No se debe iniciar ningún tratamiento con un inhibidor de la ECA durante el embarazo. Excepto que se considere esencial continuar el tratamiento con los inhibidores de la ECA, las pacientes que estén

planificando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los inhibidores de la ECA, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

## **Hipotensión**

Los inhibidores de la ECA pueden causar hipotensión intensa, especialmente cuando comienza el tratamiento. La hipotensión tras la primera dosis ocurre con más probabilidad en pacientes cuyo sistema renina-angiotensina-aldosterona está activado, como en hipertensión vasculorrenal u otras causas de hipoperfusión renal, pérdida de sodio o hipovolemia, o tratamiento previo con otros vasodilatadores. Estas condiciones pueden coexistir, especialmente en insuficiencia cardiaca grave.

La hipotensión debe tratarse colocando al paciente en decúbito supino y aumentando la volemia. El tratamiento con cilazapril puede continuarse una vez que la volemia del paciente está restablecida, pero si la hipotensión persiste se debe disminuir la dosis o interrumpir el tratamiento.

Los pacientes en riesgo deben comenzar el tratamiento con cilazapril bajo supervisión médica, con una dosis inicial baja y ajuste cuidadoso de la dosis. Si es posible, el tratamiento diurético debe interrumpirse temporalmente.

Deben tomarse precauciones similares en pacientes con angina de pecho o enfermedad cerebrovascular, en los que la hipotensión puede causar isquemia cerebral o de miocardio.

## **Insuficiencia renal**

En pacientes con insuficiencia renal, la dosis de cilazapril debe ajustarse de acuerdo con el aclaramiento de creatinina (ver sección 4.2). El control rutinario de los niveles potasio y creatinina es parte de la práctica médica habitual en estos pacientes.

Los inhibidores de la ECA tienen conocidos efectos renoprotectores, pero pueden causar una insuficiencia reversible de la función renal en una situación de perfusión renal reducida, ya sea debido a una estenosis arterial renal bilateral, insuficiencia cardíaca congestiva grave, hipovolemia, hiponatremia o altas dosis de diuréticos, y en aquellos pacientes en tratamiento con AINEs. Las medidas preventivas incluyen la retirada o interrupción temporal del tratamiento con diuréticos, comenzar el tratamiento con dosis muy bajas de inhibidores de la ECA, y un ajuste cuidadoso de la dosis.

En pacientes con estenosis arterial renal, la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona ayuda a mantener la perfusión renal causando constrictión de la arteriola eferente. Por lo tanto, el bloqueo de la formación de angiotensina II, y posiblemente también un aumento en la formación de bradicinina, produce una vasodilatación arteriolar eferente resultando en una reducción de la presión de filtración glomerular. La hipotensión contribuye además a una reducción de la perfusión renal (ver sección 4.4). Como sucede con otros agentes que ejercen su acción sobre el sistema renina-angiotensina, hay un aumento del riesgo de insuficiencia renal, incluyendo insuficiencia renal aguda, cuando se administra cilazapril a pacientes con estenosis arterial renal. Por consiguiente se debe tener precaución en estos pacientes. Si se produce insuficiencia renal, debe interrumpirse el tratamiento.

## **Hipersensibilidad/angioedema**

El angioedema se ha asociado a inhibidores de la ECA, con una incidencia observada de 0,1-0,5%. El angioedema debido a inhibidores de la ECA puede presentarse como episodios recurrentes de hinchazón facial, que se resuelven tras la retirada del tratamiento, o como edema orofaríngeo agudo y obstrucción de las vías respiratorias, que requiere tratamiento de emergencia y que puede poner en peligro la vida del paciente. Una variante es el angioedema de intestino, que tiende a aparecer dentro de las primeras 24-48 horas de tratamiento. El riesgo de angioedema resulta ser mayor en pacientes de

raza negra que en pacientes de otras razas. Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con inhibidores de la ECA pueden tener un mayor riesgo.

### **Anafilaxia**

*Hemodiálisis:* La anafilaxia se ha producido en pacientes dializados con membranas de alto flujo (p.ej. AN 69) en tratamiento con inhibidores de la ECA. En estos pacientes debe valorarse el uso de un tipo diferente de membrana de diálisis o de un agente antihipertensivo de distinta clase.

*Aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL):* Los pacientes en tratamiento con inhibidores de la ECA han experimentado una anafilaxia con peligro de pérdida de la vida durante la aféresis de LDL con sulfato de dextrano. Esto puede evitarse interrumpiendo temporalmente la terapia inhibidora de la ECA antes de cada aféresis.

*Desensibilización:* Pueden producirse reacciones anafilácticas en pacientes en tratamiento desensibilizante con veneno de avispa o abeja cuando se les administra un inhibidor de la ECA. Debe suspenderse el tratamiento con cilazapril antes del comienzo de la terapia desensibilizante, y no debe sustituirse por un  $\beta$ -bloqueante.

### **Trastornos hepáticos**

Se han notificado casos aislados de trastornos de la función hepática, tales como aumento de los valores de pruebas de la función hepática (transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina, gamma GT) y hepatitis colestásica con o sin necrosis. Los pacientes en tratamiento con cilazapril que desarrollen ictericia o marcadas elevaciones de las enzimas hepáticas deben interrumpir el tratamiento y recibir seguimiento médico apropiado. En pacientes con cirrosis hepática (pero sin ascitis) que requieren tratamiento de la hipertensión, el tratamiento con cilazapril debe iniciarse a bajas dosis y con gran precaución porque puede producirse una hipotensión significativa (ver sección 4.2). No se recomienda la administración de cilazapril en pacientes con ascitis.

### **Neutropenia**

Raras veces se han asociado neutropenia y agranulocitosis con inhibidores de la ECA, especialmente en pacientes con insuficiencia renal o enfermedad vascular del colágeno, y en aquellos que reciben tratamiento inmunosupresor. En estos pacientes se recomienda un control periódico del recuento leucocitario.

### **Potasio en suero**

Los inhibidores de la ECA pueden causar hiperpotasemia porque inhiben la liberación de aldosterona. El efecto no suele ser significativo en pacientes con la función renal normal. Sin embargo, en pacientes con la función renal alterada y/o en pacientes que toman suplementos de potasio (incluyendo sustitutos de la sal) o diuréticos ahorradores de potasio, y especialmente antagonistas de la aldosterona, se puede producir hiperpotasemia. Los diuréticos ahorradores de potasio deben utilizarse con precaución en pacientes en tratamiento con inhibidores de la ECA, y debe controlarse la función renal y los niveles de potasio en suero.

### **Diabetes**

La administración de inhibidores de la ECA a pacientes con diabetes puede potenciar el efecto hipoglucemante de agentes hipoglucemiantes orales o insulina, especialmente en pacientes con insuficiencia renal. En estos pacientes, los niveles de glucosa deben controlarse cuidadosamente durante el inicio del tratamiento con un inhibidor de la ECA.

### **Cirugía/anestesia**

Los agentes anestésicos con efectos reductores de la presión arterial pueden causar hipotensión en pacientes en tratamiento con inhibidores de la ECA. En esta situación, la hipotensión puede corregirse con un aumento de la volemia.

### **Estenosis aórtica/cardiomiopatía hipertrófica**

Los inhibidores de la ECA deben utilizarse con precaución en pacientes con trastornos cardíacos obstructivos (p.ej. estenosis mitral, estenosis aórtica, cardiomiopatía hipertrófica), debido a que el gasto cardíaco no puede incrementarse para compensar la vasodilatación sistémica, y hay riesgo de hipotensión intensa.

### **Intolerancia a la lactosa**

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### **Origen étnico**

Los inhibidores de la ECA son menos efectivos como antihipertensivos en pacientes de raza negra. Estos pacientes también tienen un mayor riesgo de angioedema.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### **Litio**

Durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA se ha notificado toxicidad y un aumento reversible en las concentraciones de litio en suero. El uso concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar el riesgo de toxicidad por litio e intensificar el riesgo ya aumentado de toxicidad por litio con inhibidores de la ECA. No se recomienda la administración de cilazapril con litio, pero si la combinación fuera necesaria, se debe realizar un cuidadoso seguimiento de los niveles de litio en suero.

### **Otros agentes antihipertensivos**

Cuando se administra cilazapril en combinación con otros agentes antihipertensivos puede observarse un efecto aditivo.

**Diuréticos ahoradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio**  
Aunque generalmente el potasio en suero permanece dentro de los límites normales, puede producirse hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con cilazapril. Los diuréticos ahoradores de potasio (por ej. espironolactona, triamtereno o amilorida), los suplementos de potasio, o sustitutos de la sal que contienen potasio, pueden conducir a aumentos significativos del potasio en suero. Por consiguiente, no se recomienda su utilización en combinación con cilazapril (ver sección 4.4). Si el uso concomitante está indicado debido a hipopotasemia demostrada, deben utilizarse con precaución realizando un seguimiento frecuente del potasio en suero.

### **Diuréticos (tiazídicos o de asa)**

Cuando comienza el tratamiento con cilazapril, el tratamiento previo con altas dosis de diuréticos puede dar lugar a una hipovolemia y a un riesgo de hipotensión (ver sección 4.4). Los efectos hipotensores pueden reducirse por interrupción del tratamiento con el diurético, incrementando la volemia o la ingesta de sal, o iniciando el tratamiento con una dosis baja de cilazapril.

### **Antidepresivos tricíclicos/antipsicóticos/anestésicos/narcóticos**

El uso concomitante de ciertos medicamentos anestésicos, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos con inhibidores de la ECA puede dar lugar a una mayor reducción de la presión arterial (ver sección 4.4).

### **Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) incluyendo ácido acetilsalicílico $\geq 3$ g/día**

Cuando se administran de forma simultánea inhibidores de la ECA con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (es decir ácido acetilsalicílico en pauta posológica antiinflamatoria, inhibidores de la COX-2 y AINEs no selectivos), puede producirse una atenuación del efecto antihipertensivo. El uso concomitante de inhibidores de la ECA con AINEs puede conducir a un aumento del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento del potasio en suero, especialmente en pacientes con una función renal preexistente deficiente. La combinación debe administrarse con precaución, especialmente en ancianos. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse el seguimiento de la función renal tras el comienzo del tratamiento concomitante, y posteriormente de forma periódica.

#### Simpaticomiméticos

Los simpaticomiméticos pueden reducir los efectos antihipertensivos de los inhibidores de la ECA.

#### Antidiabéticos

Estudios epidemiológicos han sugerido que la administración concomitante de inhibidores de la ECA y medicamentos antidiabéticos (insulinas, hipoglucemiantes orales), pueden causar un aumento del efecto hipoglucemiante con riesgo de hipoglucemia. Este fenómeno se produce con más frecuencia durante las primeras semanas de tratamiento combinado y en pacientes con insuficiencia renal.

#### Oro

En raras ocasiones se han notificado reacciones nitritoides (síntomas que incluyen enrojecimiento facial, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes en tratamiento con sales de oro por vía parenteral (aurotiomalato de sodio) y tratamiento inhibidor de la ECA de forma concomitante.

#### Otros

No se observaron interacciones clínicamente significativas cuando se administraron concomitantemente cilazapril y digoxina, nitratos, anticoagulantes cumarínicos, y bloqueantes del receptor H<sub>2</sub>.

### **4.6 Embarazo y lactancia**

#### **Embarazo**

No se recomienda el uso de los inhibidores de la ECA tales como cilazapril durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). El uso de los inhibidores de la ECA tales como cilazapril está contraindicado durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. A menos que se considere esencial continuar el tratamiento con un inhibidor de la ECA, las pacientes que estén planificando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo.

Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con el inhibidor de la ECA y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a inhibidores de la ECA durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia).

Si se produce una exposición a un inhibidor de la ECA a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo. Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con inhibidores de la ECA deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

#### **Lactancia**

No se recomienda el uso de cilazapril durante la lactancia ya que no se dispone de información en relación a su uso durante la misma y son preferibles los tratamientos alternativos que tengan un mejor perfil de seguridad establecido para su uso durante la lactancia, especialmente si el niño es recién nacido o prematuro.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Cuando se conduce o se utilizan máquinas debe tenerse en cuenta que ocasionalmente se puede producir mareo y fatiga, especialmente cuando comienza el tratamiento (ver sección 4.4 y 4.8).

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### ***(a) Resumen del perfil de seguridad***

Las reacciones adversas más frecuentes atribuibles al fármaco observadas en pacientes en tratamiento con inhibidores de la ECA son tos, erupción cutánea y disfunción renal. La tos es más común en mujeres y no fumadores. Si el paciente puede tolerar la tos, puede ser razonable continuar el tratamiento. En algunos casos, la reducción de la dosis puede ayudar.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento lo suficientemente intensas como para suspenderlo aparecen en menos del 5% de los pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de la ECA.

##### ***(b) Lista tabulada de reacciones adversas***

El listado siguiente de reacciones adversas procede de ensayos clínicos y datos post-comercialización en relación con cilazapril y/o otros inhibidores de la ECA. Las estimaciones de frecuencia se basan en la proporción de pacientes que notificaron cada reacción adversa durante los ensayos clínicos con cilazapril, que incluyeron una población total combinada de 7171 pacientes. Las reacciones adversas que no fueron observadas durante los ensayos clínicos con cilazapril pero que han sido notificadas en asociación con otros inhibidores de la ECA o que se han derivado de notificaciones de casos post-marketing se clasifican como “raras”.

Las categorías de frecuencia son las siguientes:

Muy frecuentes	$\geq 1/10$
Frecuentes	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco frecuentes	$\geq 1/1,000$ a $< 1/100$
Raras	$< 1/1,000$

#### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

##### *Raras*

Neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia

#### **Trastornos del sistema inmunológico**

##### *Poco frecuentes*

Angioedema (puede afectar a cara, labios, lengua, laringe o tracto gastrointestinal) (ver sección 4.4)

##### *Raras*

Anafilaxia (ver sección 4.4)

Síndrome tipo lupus (los síntomas pueden incluir vasculitis, mialgia, artralgia/artritis, anticuerpos antinucleares positivos, aumento de la velocidad de sedimentación eritrocitaria, eosinofilia y leucocitosis)

### **Trastornos del sistema nervioso**

#### *Frecuentes*

Cefalea

#### *Poco frecuentes*

Disgeusia

#### *Raras*

Isquemia cerebral, accidente isquémico transitorio, ictus isquémico  
Neuropatía periférica

### **Trastornos cardiacos**

#### *Poco frecuentes*

Isquemia de miocardio, angina de pecho, taquicardia, palpitaciones

#### *Raras*

Infarto de miocardio, arritmia

### **Trastornos vasculares**

#### *Frecuentes*

Mareo

#### *Poco frecuentes*

Hipotensión, hipotensión ortostática (ver sección 4.4). Los síntomas de la hipotensión pueden incluir síncope, debilidad, mareo y visión alterada.

### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

#### *Frecuentes*

Tos

#### *Poco frecuentes*

Disnea, broncoespasmo, rinitis

#### *Raras*

Enfermedad pulmonar intersticial, bronquitis, sinusitis

### **Trastornos gastrointestinales**

#### *Frecuentes*

Náuseas

#### *Poco frecuentes*

Boca seca, estomatitis aftosa, disminución del apetito, diarrea, vómitos

*Raras*

Glositis, pancreatitis

### **Trastornos hepatobiliares**

*Raras*

Prueba anormal de la función hepática (incluyendo transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina, gamma GT)

Hepatitis colestásica con o sin necrosis

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

*Poco frecuentes*

Erupción, erupción maculopapular

*Raras*

Dermatitis psoriasiforme, psoriasis (exacerbación), liquen plano, dermatitis exfoliativa, urticaria, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica, penfigoide bulloso, pénfigo, sarcoma de Kaposi, vasculitis/púrpura, reacciones de fotosensibilidad, alopecia, onicolisis

### **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

*Poco frecuentes*

Calambres musculares, mialgia, artralgia

### **Trastornos renales y urinarios**

*Raras*

Insuficiencia renal, fallo renal agudo (ver sección 4.4), aumento de la creatinina en sangre, aumento de la urea en sangre.

Hiperpotasemia, hiponatremia, proteinuria, síndrome nefrótico, nefritis

### **Trastornos del aparato reproductor y de la mama**

*Poco frecuentes*

Impotencia

*Raras*

Ginecomastia

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

*Frecuentes*

Fatiga

*Poco frecuentes*

Exceso de sudoración, rubor, astenia, trastorno del sueño

### **(c) Descripción de algunas reacciones adversas**

La hipotensión y la hipotensión ortostática pueden producirse cuando comienza el tratamiento o se incrementa la dosis, especialmente en pacientes de riesgo (ver sección 4.4).

La insuficiencia renal y el fallo renal agudo son más probables en pacientes con insuficiencia cardiaca grave, estenosis arterial renal, trastornos renales pre-existentes o hipovolemia (ver sección 4.4).

La hiperpotasemia es más probable que se produzca en pacientes con insuficiencia renal y en aquellos que toman diuréticos ahorreadores de potasio o suplementos de potasio.

Las reacciones adversas de isquemia cerebral, accidente isquémico transitorio e ictus isquémico, notificadas raramente en asociación con inhibidores de la ECA, pueden estar relacionadas con hipotensión en pacientes con enfermedad cerebrovascular subyacente. Del mismo modo, la isquemia de miocardio puede estar relacionada con hipotensión en pacientes con trastorno cardiaco isquémico subyacente.

La cefalea es una reacción adversa notificada frecuentemente, aunque la incidencia de cefalea es mayor en pacientes que reciben placebo que en aquellos que reciben inhibidores de la ECA.

#### **4.9 Sobredosis**

Hay datos limitados disponibles relativos a sobredosis en humanos. Los síntomas asociados con sobredosis de inhibidores de la ECA pueden incluir hipotensión, shock circulatorio, alteraciones electrolíticas, fallo renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, mareo, ansiedad y tos.

El tratamiento recomendado de la sobredosis es infusión intravenosa de una solución de 9 mg/ml de cloruro sódico (0,9%). Si se produce hipotensión, el paciente debe colocarse en posición de shock. También puede considerarse el tratamiento con infusión de angiotensina II y/o catecolaminas intravenosas, si estuviera disponible.

El tratamiento con marcapasos está indicado para bradicardia resistente a la terapia. Deben vigilarse de forma continuada los signos vitales y las concentraciones de electrolitos en suero y de creatinina.

Si estuviese indicado, el cilazaprilato, la forma activa de cilazapril, puede eliminarse de la circulación general mediante hemodiálisis (ver sección 4.4).

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la ECA, monofármacos, código ATC: C09AA08

##### **Mecanismo de acción**

Vascace es un inhibidor específico de la enzima conversora de angiotensina (ECA) de acción prolongada, que inhibe el sistema renina-angiotensina-aldosterona y por consiguiente la conversión de la angiotensina I inactiva a angiotensina II, que es un potente vasoconstrictor. A las dosis recomendadas, el efecto de Vascace en pacientes hipertensos y en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica se mantiene hasta 24 horas.

##### **Ensayos de eficacia / clínicos**

###### *Hipertensión*

Vascace induce una reducción de la presión arterial sistólica y diastólica en decúbito supino y en bipedestación, generalmente sin componente ortostático. Es efectivo en todos los grados de hipertensión esencial así como en hipertensión renal. El efecto antihipertensivo de Vascace normalmente se hace patente en la primera hora tras la administración, observándose el efecto máximo entre las 3 y las 7 horas tras la administración. En general, la frecuencia cardiaca se mantiene

inalterada. No induce taquicardia refleja, aunque pueden producirse pequeñas alteraciones, clínicamente no significativas, de la frecuencia cardiaca. En algunos pacientes, la reducción de la presión arterial puede ser menor hacia el final del intervalo posológico.

El efecto antihipertensivo de Vascace se mantiene durante el tratamiento a largo plazo. No se ha observado aumento rápido de la presión arterial tras la interrupción brusca del tratamiento con Vascace.

En pacientes hipertensos con insuficiencia renal de moderada a grave en tratamiento con Vascace, la tasa de filtración glomerular y el flujo sanguíneo renal generalmente permanecieron inalterados, pese a la reducción clínicamente significativa de la presión arterial.

Al igual que otros inhibidores de la ECA, el efecto hipotensor de Vascace en pacientes de raza negra puede ser menos pronunciado que en pacientes de otras razas. Sin embargo, las diferencias en la respuesta en función de la raza dejan de manifestarse cuando Vascace se administra en combinación con hidroclorotiazida.

#### *Insuficiencia cardiaca crónica*

No se han llevado a cabo ensayos clínicos que prueben el efecto de cilazapril sobre la morbilidad y mortalidad en la insuficiencia cardiaca.

El sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona están generalmente activados en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, lo que conduce a un incremento de la vasoconstricción sistémica y a fomentar la retención de agua y sodio. Al inhibir el sistema renina-angiotensina-aldosterona, Vascace mejora las condiciones de bombeo de un corazón con insuficiencia, reduciendo la resistencia vascular sistémica (después del llenado) y la presión capilar pulmonar (antes del llenado) en pacientes en tratamiento con diuréticos y/o digitálicos. Asimismo, la tolerancia al ejercicio de estos pacientes aumenta significativamente. Los efectos clínicos y hemodinámicos se producen rápidamente y persisten.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### **Absorción**

Cilazapril se absorbe de una forma eficiente y se convierte rápidamente en su forma activa, el cilazaprilato. La ingestión de alimentos inmediatamente antes de la administración de Vascace retrasa y reduce la absorción a una mínima proporción, lo que, sin embargo, es terapéuticamente irrelevante. La biodisponibilidad de cilazaprilato procedente de cilazapril administrado por vía oral es de aproximadamente un 60%, basándose en datos de recuperación urinarios. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en las 2 primeras horas tras la administración, y están relacionadas directamente con la dosis.

### **Eliminación**

El cilazaprilato se elimina inalterado a través de los riñones, con una semivida efectiva de 9 horas tras la administración de Vascace una vez al día.

### **Farmacocinética en poblaciones especiales**

*Insuficiencia renal:* Se observan mayores concentraciones plasmáticas de cilazaprilato en pacientes con insuficiencia renal que en pacientes con función renal normal, debido a que el aclaramiento del fármaco se reduce cuando el aclaramiento de creatinina es más bajo. No se produce eliminación en pacientes con insuficiencia renal total, pero la hemodiálisis reduce las concentraciones de cilazapril y cilazaprilato en una proporción limitada.

*Pacientes ancianos:* En pacientes ancianos cuya función renal es normal conforme a su edad, las concentraciones plasmáticas de cilazaprilato pueden ser hasta un 40% mayores y el aclaramiento un 20% menor, que en pacientes más jóvenes.

**Insuficiencia hepática:** Se observaron mayores concentraciones plasmáticas y menor aclaramiento renal y plasmático en pacientes con cirrosis hepática, con mayor efecto sobre cilazapril que sobre su metabolito activo cilazaprilato.

**Insuficiencia cardiaca crónica:** En pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, el aclaramiento de cilazaprilato está correlacionado con el aclaramiento de creatinina. Por consiguiente, no deben ser necesarios los ajustes de dosis más allá de los recomendados para pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2).

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos preclínicos no revelan un riesgo especial para los humanos basándose en estudios clásicos de farmacología general, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, como clase, han mostrado que inducen reacciones adversas en el desarrollo final del feto, resultando en muerte fetal y defectos congénitos, que afectan especialmente al cráneo. También se han notificado fetotoxicidad, retraso del crecimiento intrauterino y ductus arteriosus persistente. Se piensa que estas anomalías del desarrollo se deben en parte a una acción directa de los inhibidores de la ECA sobre el sistema renina-angiotensina del feto, y en parte a una isquemia producida como resultado de hipotensión materna y a un descenso del flujo sanguíneo placentario-fetal y del aporte de oxígeno/nutrientes al feto.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

[Para completar a nivel nacional]

### **6.2 Incompatibilidades**

[Para completar a nivel nacional]

### **6.3 Periodo de validez**

[Para completar a nivel nacional]

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

[Para completar a nivel nacional]

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

[Para completar a nivel nacional]

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

[Para completar a nivel nacional]

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

{Nombre y dirección}

{tel}  
{fax}  
{e-mail}

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

[Para completar a nivel nacional]

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

[Para completar a nivel nacional]

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

[Para completar a nivel nacional]

## **ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CARTONAJE EXTERIOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Vascace y otros medicamentos relacionados (Ver Anexo I) 0,5 mg comprimidos recubiertos con película  
Vascace y otros medicamentos relacionados (Ver Anexo I) 1 mg comprimidos recubiertos con película  
Vascace y otros medicamentos relacionados (Ver Anexo I) 2,5 mg comprimidos recubiertos con película  
Vascace y otros medicamentos relacionados (Ver Anexo I) 5 mg comprimidos recubiertos con película  
[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]  
cilazapril

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

[Para completar a nivel nacional]

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

[Para completar a nivel nacional]

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

[Para completar a nivel nacional]

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

[Para completar a nivel nacional]

CAD {MM AAAA}

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

[Para completar a nivel nacional]

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

{Nombre y dirección}  
{tel}  
{fax}  
{e-mail}

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

[Para completar a nivel nacional]

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

[Para completar a nivel nacional]

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

[Para completar a nivel nacional]

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

[Para completar a nivel nacional]

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS****{NATURALEZA/TIPO}****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Vascace y otros medicamentos relacionados (Ver Anexo I) 0,5 mg comprimidos recubiertos con película

Vascace y otros medicamentos relacionados (Ver Anexo I) 1 mg comprimidos recubiertos con película

Vascace y otros medicamentos relacionados (Ver Anexo I) 2,5 mg comprimidos recubiertos con película

Vascace y otros medicamentos relacionados (Ver Anexo I) 5 mg comprimidos recubiertos con película  
[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

cilazapril

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

{Nombre}

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

## **PROSPECTO**

## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Vascace y otros medicamentos relacionados (Ver Anexo I) 0,5 mg comprimidos recubiertos con película

Vascace y otros medicamentos relacionados (Ver Anexo I) 1 mg comprimidos recubiertos con película

Vascace y otros medicamentos relacionados (Ver Anexo I) 2,5 mg comprimidos recubiertos con película

Vascace y otros medicamentos relacionados (Ver Anexo I) 5 mg comprimidos recubiertos con película

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

Cilazapril

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

### Contenido del prospecto:

1. Qué es Vascace y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Vascace
3. Cómo tomar Vascace
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Vascace
6. Información adicional

## 1. QUÉ ES VASCACE Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Vascace contiene un principio activo llamado cilazapril. Éste pertenece a un grupo de medicamentos llamados “inhibidores de la ECA” (Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina).

Vascace se utiliza en el tratamiento de lo siguiente:

- Presión arterial alta (hipertensión)
- Insuficiencia cardiaca crónica (enfermedad a largo plazo en la que el corazón no es capaz de bombear suficiente sangre para cubrir las necesidades del cuerpo).

Vascace hace que los vasos sanguíneos se relajen y se ensanchen. Esto ayuda a reducir su presión arterial. También ayuda a su corazón a bombear sangre con más facilidad a todas partes del cuerpo cuando tiene insuficiencia cardiaca crónica.

Su médico puede prescribirle otros medicamentos, además de Vascace, para el tratamiento de su enfermedad.

## 2. ANTES DE TOMAR VASCACE

### No tome Vascace

- si es alérgico (hipersensible) a cilazapril o a cualquiera de los demás componentes de Vascace (listados en la sección 6: Información adicional).
- si es alérgico (hipersensible) a otros medicamentos inhibidores de la ECA. Éstos incluyen captopril, enalapril, lisinopril y ramipril.

- si ha tenido un efecto adverso grave llamado angioedema tras tomar otros medicamentos inhibidores de la ECA, angioedema hereditario o angioedema de causa desconocida. Los signos incluyen inflamación de la cara, labios, boca o lengua.
- si está embarazada de más de 3 meses. (Es mejor evitar también el uso de Vascace durante los primeros meses del embarazo - ver sección de “embarazo y lactancia”).

No tome Vascace si se encuentra en alguno de estos casos. Si no está seguro, consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar Vascace.

#### **Tenga especial cuidado con Vascace**

Consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar Vascace

- si tiene problemas de corazón. Vascace no es adecuado para personas con algunos tipos de problemas cardíacos.
- si ha tenido un infarto o ha tenido problemas con el riego sanguíneo al cerebro.
- si tiene problemas graves de hígado o si desarrolla ictericia.
- si tiene problemas de riñón o tiene un problema con el aporte de sangre a sus riñones, lo que se llama estenosis de la arteria renal.
- si se encuentra en diálisis renal.
- si recientemente ha estado vomitando o ha tenido diarrea.
- si está a dieta para controlar la cantidad de sal (sodio) que toma.
- si está planeando someterse a un tratamiento para reducir su alergia a las picaduras de abeja o avispa (desensibilización).
- si está planeando someterse a una operación (incluyendo cirugía dental). Esto se debe a que algunos anestésicos pueden disminuir su presión arterial, que puede llegar a ser demasiado baja.
- si tiene una acumulación de líquido en su abdomen (ascitis).
- si tiene diabetes.
- si tiene enfermedad vascular del colágeno.
- si se está sometiendo a aféresis de LDL con sulfato de dextrano.

Si se encuentra en alguno de estos casos, o si tiene dudas, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Vascace.

Informe a su médico si está embarazada (o si sospecha que pudiera estarlo). No se recomienda utilizar Vascace al inicio del embarazo, y en ningún caso debe administrarse si está embarazada de más de tres meses, ya que puede causar daños graves a su bebé cuando se administra a partir de ese momento (ver sección “embarazo y lactancia”).

No se recomienda el uso de Vascace en niños.

#### **Uso de otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta o los medicamentos a base de plantas medicinales. Esto se debe a que Vascace puede modificar la forma en que actúan otros medicamentos. Del mismo modo, otros medicamentos pueden modificar la forma en que actúa Vascace.

Especialmente, consulte con su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Diuréticos (“pastillas para orinar”) – ver “Presión arterial alta (hipertensión)” en la sección 3 “Cómo tomar Vascace”.
- Cualquier medicamento utilizado para el tratamiento de la presión arterial alta.
- Medicamentos llamados “Antiinflamatorios No Esteroideos” (AINEs). Incluyen ácido acetilsalicílico, indometacina e ibuprofeno.
- Insulina u otros medicamentos utilizados para el tratamiento de la diabetes.
- Litio (se utiliza para tratar la depresión).
- Medicamentos esteroides (tales como hidrocortisona, prednisolona y dexametasona) u otros medicamentos que supriman el sistema inmunitario.
- Suplementos de potasio (incluyendo sustitutos de la sal) o diuréticos ahorradores de potasio.

- Antagonistas de la aldosterona.
- Simpaticomiméticos.
- Anestésicos, narcóticos.
- Antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos.
- Compuestos de oro (se utilizan para tratar la artritis reumatoide)

### **Toma de Vascace con los alimentos y bebidas**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando suplementos alimenticios que contengan potasio.

### **Embarazo y lactancia**

#### **Embarazo**

Debe informar a su médico si está embarazada (o si sospecha que pudiera estarlo). Su médico generalmente le recomendará que deje de tomar Vascace antes de quedarse embarazada o tan pronto como sepa que está embarazada y le recomendará que tome otro medicamento en lugar de Vascace. No se recomienda utilizar Vascace al inicio del embarazo, y en ningún caso deben administrarse a partir de tercer mes de embarazo ya que puede causar daños graves a su bebé cuando se administra a partir de ese momento.

#### **Lactancia**

Informe a su médico si está en periodo de lactancia o va a comenzar el mismo. No se recomienda el uso de Vascace durante la lactancia materna, y su médico elegirá otro tratamiento para usted si desea dar de mamar, especialmente si su bebé es recién nacido o prematuro.

#### **Conducción y uso de máquinas**

Puede sentirse mareado mientras toma Vascace. Esto es más probable que ocurra cuando empieza el tratamiento por primera vez. Si se siente mareado, no conduzca ni maneje herramientas o máquinas.

### **Información importante sobre algunos de los componentes de Vascace**

Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

[Para completar a nivel nacional]

## **3. CÓMO TOMAR VASCACE**

Siga exactamente las instrucciones de administración de Vascace indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

#### **Cómo tomar este medicamento**

- Tome un comprimido de Vascace una vez al día.
- Trague cada comprimido con agua.
- Puede tomar Vascace en cualquier momento del día. Sin embargo, debe tomarlo siempre aproximadamente a la misma hora del día.
- Vascace puede tomarse antes o después de las comidas.

#### **Presión arterial alta (hipertensión)**

- La dosis normal de inicio en adultos es 1 mg una vez al día.
- Su médico aumentará la dosis hasta que su presión arterial esté bajo control – la dosis normal de mantenimiento es de 2,5 mg - 5 mg una vez al día.
- si tiene problemas de riñón o si su edad es avanzada, su médico puede darle una dosis más baja.
- si ya está tomando un diurético (“pastillas para orinar”), su médico puede indicarle que interrumpa su tratamiento con el diurético unos 3 días antes de que comience a tomar Vascace. En este caso, la dosis normal de inicio de Vascace es 0,5 mg una vez al día. A continuación su médico le aumentará la dosis hasta que su presión arterial esté bajo control.

### **Insuficiencia cardiaca crónica**

- La dosis normal de inicio es 0,5 mg una vez al día.
- A continuación su médico aumentará la dosis – la dosis normal de mantenimiento está entre 1 mg y 2,5 mg una vez al día.
- Si tiene problemas con sus riñones, o si tiene usted una edad avanzada, su médico puede darle una dosis más baja.
- Si tiene cirrosis hepática sin ascitis, su médico no le dará una dosis mayor de 0,5 mg al día y le hará un cuidadoso seguimiento de la presión arterial.

### **Si toma más Vascace del que debiera**

Si toma más Vascace del que debiera, o si otra persona toma sus comprimidos de Vascace, consulte a un médico o vaya a un hospital de inmediato. Lleve consigo la caja del medicamento. Pueden producirse los siguientes efectos: mareo o aturdimiento, respiración superficial, piel fría y viscosa, incapacidad de moverse o hablar y latido lento del corazón.

### **Si olvidó tomar Vascace**

- Si olvida tomar una dosis, sáltese la dosis olvidada y tome su siguiente dosis a la hora habitual.
- No tome una dosis doble (dos comprimidos al mismo tiempo) para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, Vascace puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

### **Efectos adversos graves:**

Si tiene un efecto adverso grave llamado angioedema, pare el tratamiento con Vascace y acuda al médico inmediatamente. Los signos pueden incluir:

- Inflamación repentina de la cara, garganta, labios o boca. Esto puede hacer difícil respirar o tragar.

Se han notificado problemas sanguíneos con inhibidores de la ECA, que incluyen:

- Bajo número de las células rojas de la sangre (anemia). Los signos incluyen cansancio, piel pálida, latido acelerado o irregular del corazón (palpitaciones), y sensación de falta de aliento.
- Bajo número de todos los tipos de células blancas de la sangre. Los signos incluyen un aumento del número de infecciones, por ejemplo en la boca, encías, garganta y pulmones.
- Bajo número de plaquetas en la sangre. Los signos incluyen fácil formación de cardenales y sangrado de la nariz.

### **Otros posibles efectos adversos:**

#### **Frecuentes (afecta a menos de 1 de cada 10 pacientes)**

- Mareo
- Tos
- Náuseas
- Cansancio
- Cefalea

#### **Poco frecuentes (afecta a menos de 1 de cada 100 pacientes)**

- Presión arterial baja. Esto puede producir que se sienta débil, mareado o aturdido, y puede desembocar en visión borrosa y desmayo. Una excesiva disminución de la presión arterial puede aumentar la posibilidad de un ataque al corazón o de un ataque cerebral en algunos pacientes

- Aumento de los latidos del corazón
- Debilidad
- Dolores en el pecho
- Problemas al respirar, incluyendo falta de aliento y opresión en el pecho
- Moqueo o nariz taponada y estornudos (rinitis)
- Boca seca o hinchada
- Pérdida de apetito
- Cambio en los sabores de las cosas
- Diarrea y vómitos
- Erupción en la piel (que puede ser grave)
- Calambres o dolor en los músculos o en las articulaciones
- Impotencia
- Más sudoración de lo normal
- Enrojecimiento
- Problemas de sueño

**Raras** (afecta a menos de 1 de cada 1000 pacientes)

- Las pruebas sanguíneas muestran un descenso en el número de células rojas, células blancas o plaquetas en sangre (anemia, neutropenia, agranulocitosis y trombocitopenia)
- Un tipo de reacción alérgica grave (anafilaxia)
- Isquemia cerebral, accidente isquémico transitorio, ictus isquémico (puede ocurrir si la presión arterial está demasiado baja)
- Infarto de miocardio (puede ocurrir si la presión arterial está demasiado baja)
- Latido irregular del corazón
- Enfermedad pulmonar intersticial
- Un trastorno parecido al lupus eritematoso sistémico
- Hormigueo o adormecimiento de manos o pies
- Sibilancias
- Sensación de plenitud o dolor punzante detrás de la nariz, mejillas y ojos (sinusitis)
- Dolor en la lengua
- Pancreatitis (inflamación del páncreas). Los signos incluyen dolor intenso en el estómago que se extiende a la espalda.
- Cambios en el funcionamiento del hígado o los riñones (aparece en las pruebas sanguíneas y de orina)
- Problemas del hígado como hepatitis (inflamación del hígado) o daño del hígado
- Reacciones graves de la piel que incluyen formación de ampollas o descamación de la piel
- Aumento de la sensibilidad a la luz
- Caída del cabello (que puede ser temporal)
- Aflojamiento o separación de las uñas de su lecho ungueal
- Aumento del pecho en hombres

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

## 5. CONSERVACIÓN DE VASCACE

[Para completar a nivel nacional]

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Vascace después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. INFORMACIÓN ADICIONAL**

### **Composición de Vascace**

- El principio activo es cilazapril
- Los demás componentes son...  
[Para completar a nivel nacional]

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

[Para completar a nivel nacional]

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

{Nombre y dirección}

{tel}

{fax}

{e-mail}

### **Este medicamento está autorizado en los estados miembros del Espacio Económico Europeo con los siguientes nombres:**

Austria: Inhibace “Roche”

Bélgica, Bulgaria, República Checa, Hungría, Luxemburgo, Polonia, España: Inhibace

Francia: Justor

Alemania: Dynorm

Grecia, Irlanda, Reino Unido: Vascace

Italia, Portugal: Inibace

Países Bajos: Vascase

**Este prospecto ha sido aprobado en {Mes/año}.**

[Para completar a nivel nacional]