

LISA I

**RAVIMITE NIMETUSTE, RAVIMVORMIDE, TUGEVUSTE, MANUSTAMISVIISIDE,
TAOTLEJATE, MÜÜGILOA HOIDJATE LOETELU LIIKMESRIIKIDES**

<u>Liikmesriik EL</u>	<u>Müügiloa hoidja</u> <u>ettevõtte nimi, aadress</u>	<u>Ravimi väljamõeldud</u> <u>nimetus Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Austria	Roche Austria GmbH, Engelhornasse 3, A - 1211 Vienna Austria	Inhibace "Roche" 0,5 mg - Filmtabletten	0,5 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Austria	Roche Austria GmbH, Engelhornasse 3, A - 1211 Vienna Austria	Inhibace "Roche" 2,5 mg - Filmtabletten	2,5 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Austria	Roche Austria GmbH, Engelhornasse 3, A - 1211 Vienna Austria	Inhibace "Roche" 5 mg - Filmtabletten	5 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Belgia	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgia	Inhibace	0,5 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Belgia	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgia	Inhibace	5 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Bulgaaria	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bulgaaria	Inhibace	1 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Bulgaaria	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bulgaaria	Inhibace	2,5 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne

<u>Liikmesriik EL</u>	<u>Müügiloa hoidja ettevõtte nimi, aadress</u>	<u>Ravimi väljamõeldud nimetus Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Bulgaaria	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bulgaaria	Inhibace	5 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Tšehhi	Roche s.r.o. Dukelskych hrдинu 567/52 170 00 / Praha 7 Tšehhi	Inhibace 2.5 mg	2,5 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Tšehhi	Roche s.r.o. Dukelskych hrдинu 567/52 170 00 / Praha 7 Tšehhi	Inhibace 5 mg	5 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Prantsusmaa	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie Prantsusmaa	Justor 0.5 mg	0,5 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Prantsusmaa	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie Prantsusmaa	Justor 1 mg	1 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne

<u>Liikmesriik EL</u>	<u>Müügiloa hoidja ettevõtte nimi, aadress</u>	<u>Ravimi väljamõeldud nimetus Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Prantsusmaa	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie Prantsusmaa	Justor 2.5 mg	2,5 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Saksamaa	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Saksamaa	Dynorm 0,5	0,5 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Saksamaa	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Saksamaa	Dynorm 1,0	1 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Saksamaa	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Saksamaa	Dynorm 2,5	2,5 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Saksamaa	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Saksamaa	Dynorm 5,0	5 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Kreeka	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Kreeka	Vascace	0,5 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne

<u>Liikmesriik EL</u>	<u>Müügiloa hoidja ettevõtte nimi, aadress</u>	<u>Ravimi väljamõeldud nimetus Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Kreeka	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Kreeka	Vascace	1 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Kreeka	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Kreeka	Vascace	2,5 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Kreeka	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Kreeka	Vascace	5 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Ungari	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Ungari	Inhibace	1 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Ungari	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Ungari	Inhibace	2,5 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Ungari	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Ungari	Inhibace	5 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne

<u>Liikmesriik EL</u>	<u>Müügiloa hoidja ettevõtte nimi, aadress</u>	<u>Ravimi väljamõeldud nimetus Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Iirimaa	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Ühendkuningriik	Vascace	0,5 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Iirimaa	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Ühendkuningriik	Vascace	1 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Iirimaa	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Ühendkuningriik	Vascace	2,5 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Iirimaa	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Ühendkuningriik	Vascace	5 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Itaalia	Roche S.p.A Via G.B Stucchi 110 20052/Monza Itaalia	Inibace	1 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Itaalia	Roche S.p.A Via G.B Stucchi 110 20052/Monza Itaalia	Inibace	5 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Luksemburg	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgia	Inhibace	0,5 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne

<u>Liikmesriik EL</u>	<u>Müügiloa hoidja ettevõtte nimi, aadress</u>	<u>Ravimi väljamõeldud nimetus Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Luksemburg	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgia	Inhibace	5 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Madalmaad	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Madalmaad	Vascase 0,5	0,5 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Madalmaad	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Madalmaad	Vascase 2,5	2,5 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Madalmaad	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Madalmaad	Vascase 5	5 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Poola	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Poola	Inhibace	0,5 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Poola	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Poola	Inhibace	1 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Poola	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Poola	Inhibace	2,5 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Poola	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Poola	Inhibace	5 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne

<u>Liikmesriik EL</u>	<u>Müügiloa hoidja ettevõtte nimi, aadress</u>	<u>Ravimi väljamõeldud nimetus Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Portugal	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Portugal	Inibace	1 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Portugal	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Portugal	Inibace	2,5 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Portugal	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Portugal	Inibace	5 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Hispaania	Roche Farma S.A. Eucalipto n° 33 28016 / Madrid Hispaania	Inhibace	1 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Hispaania	Roche Farma S.A. Eucalipto n° 33 28016 / Madrid Hispaania	Inhibace	2,5 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Hispaania	Roche Farma S.A. Eucalipto n° 33 28016 / Madrid Hispaania	Inhibace	5 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Ühendkuningriik	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Ühendkuningriik	Vascace	0,5 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne

<u>Liikmesriik EL</u>	<u>Müügiloa hoidja ettevõtte nimi, aadress</u>	<u>Ravimi väljamõeldud nimetus Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Ühendkuningriik	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Ühendkuningriik	Vascace	1 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Ühendkuningriik	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Ühendkuningriik	Vascace	2,5 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Ühendkuningriik	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Ühendkuningriik	Vascace	5 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne

II LISA

EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED NING RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE, MÄRGISTUSE JA PAKENDI INFOLEHE MUUTMISE ALUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

VASCASE JA SARNASTE NIMETUSTE (vt I lisa) TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE

Vascase tablettide toimeaine on tsilasapriil, mis kuulub angiotensiinkonvertaasi (ACE) inhibiitorite klassi. ACE-inhibiitorid blokeerivad angiotensiinkonvertaasi toime, mille tulemusel väheneb tugevatoimelise vasokonstriktorse peptiidi angiotensiin II teke organismis.

Vascase lisati inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluse koordineerimisrühma koostatud ravimi omaduste kokkuvõtete ühtlustamist vajavate toodete loetellu muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 lõike 2 alusel.

Ühtlustati ravimi omaduste kokkuvõtte järgmised jaotised.

4.1 – Näidustused

- **Hüpertensiooni ravi**

Tsilasapriili efektiivsus hüpertensiooni ravis on tõendatud mitmes ravimifirma Roche rahastatud kliinilises uuringus. Demograafilised andmed on näidanud ravimi efektiivsust kerge kuni mõõduka hüpertensiooniga mitmesuguses vanuses, kummastki soost ja mitmesuguse kehakaaluga patsientide ravis. Enamikus Euroopa Liidu liikmesriikides on tsilasapriil heaks kiidetud pikaajaliseks raviks (monoteraapiana või kombinatsioonis teiste hüpertensioonivastaste ravimitega). Inimravimite komitee leidis, et viide hüpertensiooni etioloogiale (essentsiaalne või uuema definitsiooni kohaselt primaarne hüpertensioon) ja raskusastmele (kerge või mõõdukas) tuleb näidustusest välja jätta. Kuigi ACE-inhibiitorid langetavad vererõhku kõigi hüpertensiooni vormide korral, on nende efektiivsus siiski erinev, sest ACE-inhibiitorid on vähem efektiivsed plasma väikese reniinisaldusega hüpertensiivsetel patsientidel.

Inimravimite komitee arvamus oli, et renovaskulaarne hüpertensioon ei pea näidustuses sisalduma iseseisva näidustusena, sest müügiloa hoidjal ei olnud selle põhjenduseks esitada oma kliinilisi andmeid. Samas see siiski ei tähenda, et tsilasapriili kasutamine on renovaskulaarse hüpertensiooni kõigi vormide korral automaatselt vastunäidustatud. Tõendus põhised andmed renovaskulaarse hüpertensiooni ravi kohta ACE-inhibiitoritega (eriti tsilasapriiliga) on üsna piiratud, samas ei saa ignoreerida fakti, et paljud eksperdid peavad ACE-inhibiitoreid selle seisundi korral efektiivseteks ravimiteks. Soovitav annustamine renovaskulaarse hüpertensiooniga patsientidele on ravimi omaduste kokkuvõtte jaotises 4.2, mis käsitleb neerufunktsiooni puudulikkusega patsiente.

Teisalt on väga hästi teada, et ACE-inhibiitoritel võib olla küllalt suur toime neerufunktsioonile, eelkõige neerude vähenenud perfusiooni korral.

Võttes arvesse inimravimite komitee soovitusi, kinnitati järgmine müügiloa hoidja välja pakutud näidustuse sõnastus:

„Vascase on näidustatud hüpertensiooni raviks.”

- **Kroonilise südamepuudulikkuse ravi**

Müügiloa hoidja ei esitanud tsilasapriiliga ravitud kroonilise südamepuudulikkusega patsientide kohta andmeid üldise elulemuse, kardiovaskulaarse haigestumuse ega hospitaliseerimiste sageduse kohta südame-veresoonkonna seisunditega seotud põhjustel.

Müügiloa hoidja viitas oma vastuses teiste ACE-inhibiitoritega läbi viidud uuringute tulemustele, mis on näidanud soodsat toimet kroonilise südamepuudulikkusega patsientide ravis. Enamiku ACE-inhibiitorite (nt kaptopriili, tsilasapriili, enalapriili, ramipriili, perindopriili, trandalopriili ja benasepriili) korral on kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel tehtud uuringutes tõendatud soodne toime kas kliiniliselt oluliste või vahepealsete tulemusnäitajate osas. Seega võib ACE-

inhibiitorite soodsat toimet kroonilise südamepuudulikkusega patsientidele pidada klassiefektiks ja kanda need üle ka tsilasapriilile.

Võttes arvesse tsilasapriili andmeid, mis pärinevad Vascase kliinilise väljatöötamise programmist, kirjanduses avaldatud andmeid ACE-inhibiitorite terapeutilise toime kohta kroonilise südamepuudulikkuse ravis ja Euroopa Kardioloogiaühingu suuniseid, nõustus inimravimite komitee järgmise sõnastusega, mille pakkus välja müügiloa hoidja:

„Vascase on näidustatud kroonilise südamepuudulikkuse raviks.”

4.2 – Annustamine ja manustamisviis

• Hüpertensiooni ravi

Inimravimite komitee arvates tuleb ravimi omaduste kokkuvõttes mainida, et ACE-inhibiitorite monoterapiat saanud patsientidel võib tekkida (ja on täheldatud) nn angiotensiini vabanemise nähtus (reniini-angiotensiini süsteemi aktiveerumine ja sümpaatilise süsteemi suurenenud aktiivsus) (Roig, E. *et al.*, Eur. Heart J 2000:21, 53–57). Sellistele patsientidele tuleb manustada väiksem algannus (0,5 mg) ja ravi alustamisel peab patsient olema meditsiinilise järelevalve all.

Võttes arvesse inimravimite komitee soovitusi, kiideti heaks järgmine müügiloa hoidja välja pakutud sõnastus:

„Hüpertensioon: algannus on 1 mg ööpäevas. Edasine annuse suurendamine on individuaalne ja sõltub patsiendi vererõhu väärtuste reageerimisest ravile. Vascase tavaline säilitusannus hüpertensiooni ravis on vahemikus 2,5–5 mg üks kord ööpäevas.”

Reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi tugeva aktivatsiooniga patsientidel (nt soola- ja/või vedelikupuuduse, dekompenseeritud kardiovaskulaarsüsteemi seisundi või raske hüpertensiooni korral) võib esimese annuse manustamise järel tekkida vererõhu liigne langus. Sellistele patsientidele tuleb manustada väiksem algannus (0,5 mg üks kord ööpäevas) ja ravi alustamisel peab patsient olema meditsiinilise järelevalve all.

Diureetikumravi saavad hüpertensiivsed patsiendid: võimaluse korral tuleb diureetikumi kasutamine lõpetada 2–3 ööpäeva enne Vascase-ravi alustamist, et vähendada sümptomaatilise hüpotensiooni tekke võimalust. Ravi diureetikumidega võib alustada hiljem uuesti. Soovitav algannus sellistel patsientidel on 0,5 mg üks kord ööpäevas.”

• Kroonilise südamepuudulikkuse ravi

Ravimite omaduste kokkuvõtete annustamissoovitused järgivad põhimõtet „annustamine sümptomite leevenemise alusel”, mis ei vasta praegusele kliinilisele praktikale. Et kliinilise tulemusnäitajaga uuringute andmed enamikule patsientidele sobiva annuse kohta puuduvad ja müügiloa hoidja ei osanud farmakokineetiliste/farmakodünaamiliste andmete alusel välja pakkuda paremaid annustamisjuhiseid, pidas inimravimite komitee vastuvõetavaks allpool esitatud sõnastust, mille pakkus välja müügiloa hoidja.

Praegu ACE-inhibiitorite kasutamise kohta olemasolevad andmed ja kroonilise südamepuudulikkuse ravijuhised ei toeta ACE-inhibiitorite kasutamist täiendava ravina lisaks südameglükosiididele ja diureetikumidele. Seetõttu leidis inimravimite komitee, et südameglükosiide ei tohi annustamise jaotises nimetada, sest üldreeglina ei soovitata tänapäeval ACE-inhibiitorite samaaegset kasutamist koos südameglükosiididega (vähemalt alusravina).

Inimravimite komitee kiitis heaks järgmise sõnastuse, mille pakkus välja müügiloa hoidja:

„Krooniline südamepuudulikkus: ravi Vascasega tuleb alustada soovitatava algannusega 0,5 mg üks kord ööpäevas ja hoolika meditsiinilise järelevalve all. Nimetatud annust tuleb kasutada ligikaudu ühe nädala vältel. Kui patsient talub annust hästi, siis võib seda ühenädalaste intervallide tagant patsiendi kliinilise seisundi alusel suurendada annuseni 1 mg või 2,5 mg üks kord ööpäevas. Suurim soovitatav

ööpäevane annus kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel on 5 mg. Tsilasapriili annustamissoovitused kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel põhinevad eelkõige ravimi toimet sümptomite leevendamisele, mitte haigestumuse ja suremuse vähendamisele selles patsiendipopulatsioonis (vt jaotis 5.1)."

Ravimi võtmise aeg ja söögiajad

Ehkki Carlseni *et al.* uuring (Carlsen, J. E., Buchmann, M., Hoeglund, C., Pellinen, T., Honkanen, T., Soerensen, O. H. *et al.* 24-hour antihypertensive effect of oral cilazapril? A placebo-controlled study evaluating 1, 2.5 and 5 mg once daily. Clin Drug Invest. 1995;10 (4):221–227) tõstas küsimuse, kas annustamiskeem üks kord ööpäevas on hüpertensiooni ravis ikka piisav, ei analüüsinud müügiloa hoidja uuringu tulemusi teiste tsilasapriili uuringutega võrreldes. Et tegu on ainsa uuringuga, mis on selles osas andnud erineva tulemuse, ei pidanud inimravimite komitee vajalikuks teemat rohkem käsitleda.

Inimravimite komitee leidis, et müügiloa hoidja välja pakutud annustamiskeemi üks kord ööpäevas enne või pärast sööki võib heaks kiita.

Patsientide eripopulatsioonid

Müügiloa hoidja esitas andmed avatud mittevõrdleva annuse kohandamise uuringu kohta tüsistusteta essentsiaalse hüpertensiooniga eakatel patsientidel, et põhjendada välja pakutud annustamissoovitusi eakatel hüpertensiooniga patsientidel.

Inimravimite komitee nõustus müügiloa hoidja välja pakutud sõnastusega eakate patsientide ja laste kohta:

„Eakad hüpertensiooniga patsiendid: ravi Vascasega tuleb alustada annuses 0,5–1,0 mg üks kord ööpäevas. Seejärel kohandatakse säilitusannust patsiendi individuaalse taluvuse, ravile reageerimise ja kliinilise seisundi alusel.

Eakad südamepuudulikkusega patsiendid: eakatel südamepuudulikkusega patsientidel tuleb täpselt järgida soovitatavat Vascase algannust 0,5 mg ööpäevas.

Lapsed: ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud, mille tõttu ei ole tsilasapriili kasutamine lastel soovitatav."

Pärast algse müügiloa taotluse dokumentatsiooni esitamist ei ole ravimifirma Roche ühtegi täiendavat uuringut maksafunktsiooni puudulikkusega patsientidel teinud. Põhjalikus kirjanduse otsingus, mis hõlmas aega kuni 2009. aasta novembrini, õnnestus leida ainult üks publikatsioon, mis kirjeldas diabeetilise nefropaatia ja maksatsirroosist tingitud astsiidiga patsiendi haigusjuhtu. Arvestades asjaolu, et tsirroosiga patsientidel võivad esineda väga mitmesugused kliinilised seisundid, võib olla vaja tsilasapriili kasutada hoolika arstliku järelevalve all. Tsilasapriili kasutamine ei ole siiski soovitatav maksatsirroosist tingitud astsiidiga patsientidel.

Maksafunktsiooni puudulikkusega patsientidel kiitis inimravimite komitee heaks järgmise sõnastuse, mille pakkus välja müügiloa hoidja:

„Maksatsirroos: maksatsirroosiga (kuid ilma astsiidita) patsientidele, kes vajavad hüpertensiooni ravi, tuleb tsilasapriili manustada suure ettevaatusega ja mitte ületada annust 0,5 mg ööpäevas. Seejuures tuleb olulise hüpotensiooni ohu tõttu hoolikalt jälgida vererõhku."

Annustamissoovitused neerupuudulikkusega patsientidel põhinesid ravimifirma Roche tehtud mitme kliinilise uuringu ja kirjanduses avaldatud uuringute andmetel. Neerupuudulikkusega patsientidel tuleb annuseid vähendada nende kreatiniini kliirensi väärtuse alusel.

Inimravimite komitee nõustus müügiloa hoidja soovitatud annustamissoovitustega neerupuudulikkusega patsientidel:

„Neerupuudulikkusega patsiendid: neerupuudulikkusega patsientidel tuleb annuseid vähendada nende kreatiniini kliirensi väärtuse alusel (vt jaotis 4.4). Soovitatav on kasutada järgmisi annuseid.

Tabel 1. Soovitatavad annused neerupuudulikkusega patsientidel

Kreatiniini kliirens	Vascease algannus	Vascease suurim annus
> 40 ml/min	1 mg üks kord ööpäevas	5 mg üks kord ööpäevas
10–40 ml/min	0,5 mg üks kord ööpäevas	2,5 mg üks kord ööpäevas
< 10 ml/min	Kasutamine ei ole soovitatav	

Kui neerupuudulikkusega kaasneb renovaskulaarne hüpertensioon, siis esineb suurem risk raske hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse tekkeks. Sellistel patsientidel tuleb ravi alustada hoolika meditsiinilise järelevalve all väikeste annustega ja annuseid suurendada ettevaatlikult. Et samaaegne ravi diureetikumidega võib olla kaasaaitav tegur, siis tuleb diureetikumravi lõpetada ja jälgida esimeste Vascease kasutamise nädalate vältel neerufunktsiooni.

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et tsilasapriili kliirens korreleerub kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel kreatiniini kliirensiga. Seega tuleb neerufunktsiooni puudulikkuse ja südamepuudulikkusega patsientidel järgida spetsiaalseid annustamissoovitusi.”

4.3 – Vastunäidustused

Võttes arvesse inimravimite komitee soovitusi, kiideti heaks müügiloa hoidja välja pakutud sõnastus:

„Ülitundlikkus tsilasapriili või ravimi mõne abiaine suhtes või teiste ACE-inhibiitorite suhtes.
Angioödeem varasema ravi korral ACE-inhibiitoriga.
Pärilik või idiopaatiline angioödeem.
Raseduse teine ja kolmas trimester (vt jaotised 4.4 ja 4.6).”

4.4 – Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üksikute eranditega on jaotises 4.4 välja pakutud teksti teaduslikuks aluseks järgmistest allikatest leitud ACE-inhibiitorite kõrvalnähtude ülevaated: *Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions 2006* ja *Martindale: The Complete Drug Reference 36*.

Inimravimite komitee soovitusel lisas müügiloa hoidja jaotise 4.4 alajaotist „Neerupuudulikkus” täiendava hoiatuse tsilasapriili kasutamise kohta neeruarteri ulatusliku stenoosi ja neerufunktsiooni puudulikkusega patsientidel. Hoiatust, mis puudutab anafülaksia tekkevõimalust dialüüsravi saavatel ACE-inhibiitoritega ravitavatel patsientidel, on käsitletud jaotise 4.4 alajaotises „Anafülaksia”.

Inimravimite komitee soovitas veel, et maksatsirroosiga (kuid ilma astsiidita) patsientidel tuleb ravi tsilasapriiliga alustada olulise hüpotensiooni ohu tõttu väiksema annusega ja astsiidiga patsientidel ei ole ravi tsilasapriiliga soovitatav.

Raseduse osas tegi inimravimite komitee ettepaneku järgida ravimiohutuse järelevalve töörühma soovitusi selle jaotise osas.

4.5 – Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõttesse on võetud kõige olulisemad võimalikud koostoimed (farmakokineetilised, farmakodünaamilised või toksilised), sest nimetatud ravimeid määratakse väga sageli koos tsilasapriili ja teiste ACE-inhibiitoritega. Teaduslikud põhjendused nende koostoimete esinemise kinnituseks on olemas. Nagu teiste selle klassi ravimite korral, lisati inimravimite komitee nõudel ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõttesse veel koostoimed teiste ravimitega (diureetikumid, tritsüklilised antidepressandid, mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite renaalsed toimed, sümpatomimeetilised ravimid, diabeediravimid ja kullapreparaadid).

4.6 – Rasedus ja imetamine

Võttes aluseks ravimiohutuse järelevalve töörühma soovitusel, nõustus müügiloa hoidja järgmise sõnastusega:

„ACE-inhibiitoreid, näiteks tsilasapriili, ei soovitata kasutada raseduse esimese trimestri jooksul (vt jaotis 4.4). ACE-inhibiitorite, näiteks tsilasapriili kasutamine on vastunäidustatud raseduse teise ja kolmanda trimestri jooksul (vt jaotised 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised andmed ei näita teratogeensuse riski pärast kokkupuudet ACE-inhibiitoritega raseduse esimesel trimestril; samas ei saa välistada riski vähest suurenemist. Välja arvatud juhul, kui ravi jätkamist ACE-inhibiitoriga peetakse vältimatuks, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia muu hüpertensiooniravimi kasutamisele, millel on raseduse ajal tõestatud ohutusprofiil. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi ACE-inhibiitoritega kohe lõpetada ja vajaduse korral alustada alternatiivset ravi.

On teada, et kokkupuude ACE-inhibiitoritega raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab inimestel fetotoksilisust (neerufunktsiooni vähenemine, oligohüdramnion, kolju aeglustunud luustumine) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia). Kui kokkupuude ACE-inhibiitoritega on toimunud raseduse teisel trimestril, on soovitatav neerufunktsiooni ja kolju ultraheliuuring. Lapsi, kelle emad on võtnud ACE-inhibiitoreid, tuleb tähelepanelikult jälgida hüpotensiooni suhtes (vt jaotised 4.3 ja 4.4).

Et andmed tsilasapriili ohutuse kohta imetamise ajal puuduvad, siis ei ole tsilasapriili kasutamine soovitatav. Imetamise ajal tuleb eelistada muud ravimit, millel on raseduse ajal tõestatud ohutusprofiil, eriti juhul, kui imetatakse vastsündinut või enneaegset imikut.”

4.7 – Toime reaktsioonikiirusele

Arvestades inimravimite komitee soovitust ja ravimi omaduste kokkuvõtte suunist jaotise 4.7 osas, nõustus inimravimite komitee müügiloa hoidja välja pakutud sõnastusega.

4.8 – Kõrvaltoimed

Ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõtte selles alajaotises olid nimetatud kõik ravimifirma ohutusandmete alusdokumentatsioonis (CDS) loetletud kõrvalnähud. Kui õnnestus leida viide nende lisamise alusele, lisati ka kõrvalnähud, mida oli nimetatud liikmesriikide ravimi omaduste kokkuvõtetes, aga mitte CDS-is. Enamikul juhtudest pärinesid need viited kahest allikast:

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

Kõrvalnähtude ühtlustatud loetelu pärines tsilasapriili ja/või teiste ACE-inhibiitorite kliinilistest uuringutest ning müügiloa andmise järgse kasutamise andmetest.

Kõrvalnähtude klassifitseerimisel kasutati MedDRA organsüsteemi klasse (SOC) ja eelistatavaid termineid (PT), kus see oli asjakohane.

4.9 – Üleannustamine

„Üleannustamise kohta inimestel on vähe andmeid. ACE-inhibiitorite üleannustamise nähud võivad olla hüpotensioon, vereringesokk, elektrolüütide tasakaalu häired, neerupuudulikkus, hüperventilatsioon, tahhükardia, südamepekslemine, bradükardia, peapööritus, ärevus ja kõha.

Üleannustamise raviks soovitatakse manustada intravenoosse infusioonina 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahust. Hüpotensiooni tekkimisel tuleb patsient asetada šokiasendisse. Võimaluse korral võib kaaluda angiotensiin II ja/või katehoolamiinide intravenoosset manustamist.

Ravile allumatu bradükardia korral on näidustatud südamestimulaatori paigaldamine. Pidevalt tuleb jälgida vitaalnäitajaid, seerumi elektrolüüditasakaalu ja kreatiniinisaldust.

Vajaduse korral saab tsilasapriilaati (tsilasapriili aktiivne vorm) vereringest eemaldada hemodialüüsi abil (vt jaotis 4.4).”

5.1 – Farmakodünaamilised omadused

Inimravimite komitee arvates tuleb siin jaotises ravimit määravale arstile teatada, et tsilasapriili kasutamisel südamepuudulikkuse ravis on täheldatud üksnes sümptomite paranemist, kuid andmed haigestumuse/suremuse vähendamise kohta tsilasapriili kasutamisel puuduvad, sest selliste tulemusnäitajatega uuringuid ei ole kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel tehtud.

Võttes arvesse olemasolevat teavet ja inimravimite komitee soovitusi, nõustus müügiloa hoidja järgmise lause lisamisega alajaotisesse „Krooniline südamepuudulikkus”:

„Südamepuudulikkusega patsientidel ei ole tehtud uuringuid, mis tõestaksid tsilasapriili toimet haigestumusele ja suremusele.”

5.3 – Prekliinilised ohutusandmed

Võttes arvesse inimravimite komitee soovitusi, nõustus müügiloa hoidja järgmise sõnastusega:

„Farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Angiotensiinkonvertaasi (ACE) inhibiitorite kui ravimiklassi korral on tõestatud kahjulikud toimed loote arengu hilisperioodil, mille tagajärjeks võivad olla loote surm ja kaasasündinud arenguhäired (seotud eelkõige koljuluudega). Peale selle on kirjeldatud veel fetotoksilist toimet, intrauteriinne kasvu pidurdumist ja avatud arterioosjuha. Arvatakse, et need arenguanomaaliad on ühelt poolt seotud ACE-inhibiitorite vahetu toimega loote reniini-angiotensiini süsteemile, teiselt poolt ema hüpotensioonist tingitud isheemia ja platsenta verevoolu vähenemise ning sellest tingitud hapniku/toitainete vähenenud jõudmisega looten.”

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE, PAKENDI MÄRGISTUSE JA PAKENDI INFOLEHE MUUTMISE ALUSED

Võttes arvesse, et

- esildise eesmärk oli ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe ühtlustamine;
 - müügiloa hoidja esitatud ravimi omaduste kokkuvõtet, märgistust ja pakendi infolehte hinnati esitatud dokumentide ja inimravimite komitees toimunud teadusliku arutelu põhjal,
- soovitas inimravimite komitee muuta Vascase ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) müügilube, millele vastav ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistus ja pakendi infoleht on esitatud III lisas.

LISA III

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE, PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Märkus: käesolev ravimi omaduste kokkuvõtte, pakendi märgistuse ja infolehe versioon kehtib kuni komisjoni otsuselangetamiseni

Pärast komisjoni otsust uuendavad liikmesriikide pädevad asutused koostöös viiteliikmesriigiga tooteinfot vastavalt nõuetele. Seetõttu ei pruugi käesolev ravimi omaduste kokkuvõte, pakendi märgistus ja infoleht tingimata vastata kehtivale tekstile.

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vascace ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Vascace ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Vascace ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Vascace ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.
[Täidetakse riiklikult]

3. RAVIMVORM

[Täidetakse riiklikult]

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Vascace on näidustatud hüpertensiooni raviks.

Vascace on näidustatud kroonilise südamepuudulikkuse raviks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravimit Vascace manustatakse üks kord ööpäevas. Kuna toit ei avalda kliiniliselt olulist toimet ravimi imendumisele, võib ravimit Vascace manustada kas enne või pärast sööki. Annus tuleb alati manustada umbes samal ajal.

Hüpertensioon. Algannus on 1 mg/ööpäevas. Mõõta tuleb vererõhku ja iga patsiendi annust vastavalt vererõhu näitajatele kohandada. Ravimi Vascace tavapärane annusevahemik on 2,5 – 5,0 mg üks kord ööpäevas.

Patsientidel, kellel on reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteem tugevalt aktiveerunud (täpsemalt, esineb soolade taseme alanemine ja/või intravaskulaarse ruumala tühjenemine, südamepuudulikkus või raske hüpertensioon), võib pärast esimese annuse manustamist vererõhk liigselt langeda. Selliste patsientide korral soovitatakse kasutada madalamat algannust – 0,5 mg üks kord ööpäevas, ja ravi tuleb alustada arstliku järelvalve all.

Diureetikume manustavad hüpertensiivsed patsiendid. Võimaluse korral tuleb diureetikumide manustamine lõpetada 2 – 3 päeva enne ravi alustamist ravimiga Vascace, et vähendada sümptomaatilise hüpotensiooni tekke tõenäosust. Diureetikumide manustamist võib soovi korral hiljem jätkata. Nimetatud patsientide soovituslik algannus on 0,5 mg üks kord ööpäevas.

Krooniline südamepuudulikkus. Ravi Vascace'ga tuleb alustada soovitusliku algannusega, 0,5 mg üks kord ööpäevas, range arstliku järelvalve all. Ravi selle annusega tuleb jätkata umbes ühe nädala jooksul. Kui annust talutakse hästi, võib seda nädalaste vahedega suurendada ja sõltuvalt patsiendi kliinilisest seisundist tõsta kuni 1,0 või 2,5 milligrammini. Selliste patsientide maksimaalne ööpäevane annus on 5,0 mg. Tsilasapriili annustamissoovitused kroonilise südamepuudulikkuse korral põhinevad pigem ravimi toimel sümptomaatilisele paranemisele, mitte andmetel, mis näitavad, et tsilasapriil vähendab selles patsiendirühmas haigestumust ja suremust (vt lõik 5.1).

Neerukahjustusega patsiendid. Neerukahjustusega patsientidel tuleb kasutada väiksemaid annuseid, mille suurus sõltub patsiendi kreatiniini kliirensist (vt lõik 4.4). Soovitatav on kasutada järgmisi annustamisskeeme:

Tabel 1. Soovituslik annustamisskeem neerukahjustusega patsientidele

Kreatiniini kliirens	Vascace algannus	Vascace maksimaalne annus
>40 ml/min	1 mg üks kord ööpäevas	5 mg üks kord ööpäevas
10-40 ml/min	0,5 mg üks kord ööpäevas	2,5 mg üks kord ööpäevas
<10 ml/min	Ei ole soovitatav	

Renovaskulaarse hüpertensiooni samaaegse esinemise korral on tõsise hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse tekke oht suurem. Sellistel patsientidel tuleb ravi alustada range arstliku järelvalve all ja madalate annustega, olles annuse tiitrimisel ettevaatlik. Kuna diureetikumide kasutamine võib tüsistuste tekkeohtu suurendada, tuleb nende manustamine lõpetada ja Vascace kasutamise esimeste nädalate jooksul neerutalitlust jälgida.

Kliiniliste uuringute tulemused näitasid, et kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel korreleerus tsilasapriili kliirens kreatiniini kliirensiga. Seetõttu tuleb kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel, kellel esinevad neerutalitluse häired, järgida annustamise erisoovitusi.

Maksatsirroos. Maksatsirroosiga (kuid ilma astsiidita) patsientidel, kes vajavad hüpertensiooni ravi, tuleb tsilasapriili annuse määramisel olla väga ettevaatlik ja mitte ületada 0,5 mg ööpäevas, samal ajal tuleb hoolikalt jälgida vererõhku, kuna võib esineda olulist hüpotensiooni.

Eakad hüpertensiooniga patsiendid. Ravi Vascace'ga tuleb alustada annusega 0,5 – 1,0 mg üks kord ööpäevas. Seejärel tuleb säilitusannus kohandada vastavalt patsiendi ravimitaluvusele, ravivastusele ja kliinilisele seisundile.

Eakad kroonilise südamepuudulikkusega patsiendid. Vascace soovitusliku algannuse, mis on 0,5 mg, kasutamist tuleb rangelt järgida.

Lapsed. Lastel ei ole ravimi ohutust ja efektiivsust uuritud, mistõttu tsilasapriili ei soovitata lastele manustada.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus tsilasapriili või ravimi ükskõik millise abiaine või teiste AKE-inhibiitorite suhtes.

Angiödeemi esinemine varasema AKE-inhibiitorite kasutamise korral.

Pärilik või idiopaatiline angiödeem.

Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõik 4.4. ja 4.6).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Rasedus

Raseduse ajal ei tohi ravi AKE-inhibiitoritega alustada. Kui ravi jätkamist AKE-inhibiitoritega ei loeta hädavajalikuks, tuleb rasedust planeerivate patsientide hüpertensioonivastane ravim vahetada sellise ravimi vastu, mille ohutus raseduse ajal on tõestatud. Raseduse kindlakstegemisel tuleb ravi AKE-inhibiitoritega koheselt lõpetada ja vajadusel alustada ravi teise ravimiga (vt lõik 4.3 ja 4.6).

Hüpotensioon

AKE-inhibiitorid võivad põhjustada rasket hüpotensiooni, eriti ravi alguses. Kõige suurema tõenäosusega tekib esimese annuse manustamisega hüpotensioon patsientidel, kelle reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteem on aktiveerunud, näiteks renovaskulaarse hüpertensiooni või muude neeru hüpoperfusiooni põhjustavate tegurite tõttu, soolade taseme alanemise või intravaskulaarse ruumala tühjenemise tõttu või varasema ravi tõttu vasodilataatoritega. Nimetatud sümptomid võivad esineda koos, eriti raske südamepuudulikkuse korral.

Hüpotensiooni tekkimisel tuleb patsient panna selili lamama ja suurendada plasmamahtu. Plasmamahu stabiliseerumisel võib tsilasapriili manustamist jätkata, kuid kasutada tuleb madalat annust ja hüpotensiooni püsimisel ravi lõpetada.

Riskirühma kuuluvad patsiendid peavad ravi tsilasapriiliga alustama arstliku järelvalve all, kasutades madalat algannust ja ettevaatlikku tiitrimist. Võimaluse korral tuleb diureetikumide manustamine ajutiselt katkestada.

Samasuguseid ettevaatusabinõusid tuleb kasutada stenokardia või tserebrovaskulaarhaigusega patsientide korral, kellel võib hüpotensiooni tõttu tekkida müokardi või peaaajuisheemia.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel tuleb tsilasapriili annust kohandada vastavalt kreatiniini kliirensile (vt lõik 4.2). Nende patsientide korral tuleb vastavalt tavapärasele kliinilisele praktikale kaaliumi ja kreatiniini taset rutiinselt jälgida.

AKE-inhibiitorite kasutamisel on täheldatud neere kaitsvat toimet, kuid võivad põhjustada pöörduvaid neerutalitluse häireid nendel, kellel esineb vähenenud renaalne perfusioon, mis on tingitud kas bilateraalset neeruarterite stenoosist, tõsisest kongestiivsest südamepuudulikkusest, intravaskulaarse ruumala tühjenemisest, hüponatreemiast või diureetikumide suurtest annustest, ja nendel, keda ravitakse NSAIDidega. Profülaktilise meetmena võib lõpetada või ajutiselt katkestada diureetikumide manustamise, alustada ravi väga väikese AKE-inhibiitori annusega ja tiitrida ettevaatlikult.

Neeruarteri stenoosiga patsientidel aitab reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiveerumine säilitada renaalset perfusiooni, põhjustades eferentse arteriooli ahenemist. Seega, angiotensiin II sünteesi blokaad ja võimalik, et ka bradükiniini sünteesi suurenemine põhjustavad eferentse arteriooli laienemist, mis vähendab glomerulaarse filtratsiooni rõhku. Hüpotensioon süvendab renaalse perfusiooni vähenemist (vt lõik 4.4, osa „Hüpotensioon“). Nagu teiste reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemile toimivate ravimite puhul, esineb ka tsilasapriili kasutamisel neeruarteri stenoosiga patsientidel suurem risk neerupuudulikkuse, sealhulgas ägeda neerupuudulikkuse tekkeks. Seetõttu tuleb nendele patsientidele tsilasapriili manustada ettevaatlikult. Neerupuudulikkuse tekke korral tuleb ravi lõpetada.

Ülitundlikkus/angiödeem

AKE-inhibiitoritega on seostatud angiödeemi esinemist sagedusega 0,1 – 0,5 %. AKE-inhibiitorite põhjustatud angiödeem esineb näoturse korduvate episoodidena, mis taanduvad ravi lõpetamisel, või ägeda orofarüingealse turse ja hingamisteede ahenemisena, mis nõuab erakorralist ravi ja võib olla eluohtlik. Teine vorm on soole angiödeem, mis esineb suurema tõenäosusega ravi esimese 24 – 48 tunni jooksul. Angiödeemi esinemise tõenäosus tundub olevat suurem mustanahalistel patsientidel kui mittemustanahalistel. Suuremas ohus võivad olla patsiendid, kellel on esinenud AKE-inhibiitoritega mitteseotud angiödeemi.

Anafülaksia

Hemodialüüs. AKE-inhibiitoreid võtvatel patsientidel, kellele teostatakse dialüüsi kõrgefektiivsete membraanidega (nt AN 69), on esinenud anafülaksiat. Selliste patsientide korral tuleb kaaluda teist tüüpi dialüüsimeembraani kasutamist või teise klassi hüpertensiooniravimite kasutamist.

Madala tihedusega lipoproteiinide (LDL) aferees. Patsientidel, kes manustasid AKE-inhibiitoreid ajal, kui neile teostati LDL-afereesi dekstraansulfaadiga, esines eluohtlikku anafülaksiat. Selle vältimiseks tuleb enne iga afereesi AKE-inhibiitori võtmine ajutiselt katkestada.

Desensibiliseerimine. Patsientidel, kes saavad AKE-inhibiitori manustamise ajal desensibiliseerivat ravi herilase või mesilase mürgiga, võib esineda anafülaktiline reaktsioon. Enne desensibiliseeriva ravi alustamist tuleb ravi tsilasapriiliga lõpetada ja seda ei tohi asendada β -blokaatoriga.

Maksahäired

Registreeritud on maksatalitluse häirete üksikuid juhte, näiteks suurenenud väärtusi maksafunktsiooni testides (transaminaasid, bilirubiin, aluseline fosfataas, gamma-glutamüül-transpeptidaas) ja nekroosiga või ilma nekroosita esinenud kolestaatilist hepatiiti. Tsilasapriili manustavad patsiendid, kellel tekib ikterus või esineb maksaensüümide taseme märkimisväärne tõus, peavad tsilasapriili võtmise lõpetama ja neid tuleb seejärel jätta vastava arstliku järelevalve alla. Maksatsirroosiga (kuid ilma astsiidita) patsientidel, kes vajavad hüpertensiooni ravi, tuleb ravi tsilasapriiliga alustada väikese annusega ja väga ettevaatlikult, kuna võib esineda olulist hüpotensiooni (vt lõik 4.2). Astsiidiga patsientidel ei ole tsilasapriili manustamine soovitatav.

Neutropeenia

Harvadel juhtudel on AKE-inhibiitoritega seostatud neutropeenia ja agranulotsütoosi teket, eriti neerupuudulikkuse või kollageen-vaskulaarse haigusega patsientidel ja nendel, kes saavad immunosupressiivset ravi. Sellistel patsientidel on soovitatav regulaarselt leukotsüütide taset mõõta.

Seerumi kaaliumisisaldus

AKE-inhibiitorid võivad põhjustada hüperkaleemiat, kuna pärsivad aldosterooni vabanemist. Normaalse neerutalitlusega patsientidel ei ole see toime tavaliselt märkimisväärne. Kuid neerutalitluse häiretega ja/või kaaliumilisandeid (sealhulgas soolaasendajaid) või kaaliumi säästvaid diureetikume, eriti aldosterooni antagonistide võtvatel patsientidel võib tekkida hüperkaleemia. AKE-inhibiitoreid manustavatel patsientidel tuleb kaaliumi säästvaid diureetikume kasutada ettevaatlikult ning mõõta seerumi kaaliumisisaldust ja neerutalitluse taset.

Diabeet

AKE-inhibiitorite manustamine diabeedipatsientidele võib võimendada suukaudsete hüpoglükeemiliste ravimite või insuliini vere glükoositaset alandavat toimet, eriti neerukahjustusega patsientidel. Sellistel patsientidel tuleb ravi alustamisel AKE-inhibiitoriga hoolikalt glükoosi taset jälgida.

Kirurgia/anesteesia

Vererõhku alandava toimega anesteetikumid võivad AKE-inhibiitoreid võtvatel patsientidel hüpotensiooni põhjustada. Hüpotensiooni raviks võib antud juhul kasutada plasmamahu suurendamist.

Aordi stenoos/hüpertroofiline kardiomiopaatia

Obstruktiivsete südamehäiretega (nt mitraalstenoosi, aordi stenoosi, hüpertroofilise kardiomiopaatia) patsientidel tuleb AKE-inhibiitoreid kasutada ettevaatlikult, kuna südame

minutimaht ei saa süsteemse vasodilatsiooni kompenseerimiseks suurened, mistõttu esineb tõsise hüpotensiooni risk.

Laktoositalumatus

Laktoosmonohüdraadi sisalduse tõttu ei tohi päriliku galaktoositalumatuse, laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi imendumishäiretega patsiendid seda ravimit võtta.

Rahvuskuuluvus

AKE-inhibiitorid avaldavad nõrgemat hüpertensioonivastast toimet mustanahalistele patsientidele. Nendel patsientidel on ka suurem angiödeemi tekkerisk.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Liitium

Liitiumi samaaegsel manustamisel AKE-inhibiitoritega on registreeritud seerumi liitiumikontsentratsiooni pöörduvat suurenemist ja toksilisust. Diasiiddiureetikumide samaaegne manustamine võib suurendada liitiumi toksilisuse riski ja võimendada AKE-inhibiitorite manustamise tõttu juba suurenenud liitiumi toksilisuse riski. Tsilasapriili ei soovitata koos liitiumiga manustada, kuid kombinatsioonravi vajalikkuse korral tuleb tähelepanelikult jälgida seerumi liitiumitaset.

Teised hüpertensioonivastased ravimid

Kui tsilasapriili manustada koos teiste hüpertensioonivastaste ravimitega, võib esineda aditiivne toime.

Kaaliumi säästvad diureetikumid, kaaliumilisandid või kaaliumi sisaldavad soolalisandid

Seerumi kaaliumitase jääb küll tavaliselt normi piiresse, kuid osadel tsilasapriiliga ravitavatel patsientidel võib esineda hüperkaleemiat. Kaaliumi säästvad diureetikumid (nt spironolaktoon, triamtereen ja amiloriid), kaaliumilisandid või kaaliumi sisaldavad soolalisandid võivad seerumi kaaliumitaset märkimisväärselt suurendada. Seetõttu ei soovitata tsilasapriili koos eelnimetatud ravimitega kasutada (vt lõik 4.4). Kui samaaegne kasutamine on diagnoositud hüpokaleemia tõttu näidustatud, tuleb kasutamisel olla ettevaatlik ja sageli seerumi kaaliumitaset mõõta.

Diureetikumid (tiasiid- või lingudiureetikumid)

Eelnev ravi diureetikumide suurte annustega võib ravi alustamisel tsilasapriiliga põhjustada plasmamahu vähenemist ja hüpotensiooni ohtu (vt lõik 4.4). Hüpotensiivset toimet saab vähendada diureetikumiravi lõpetamise, soolatarbimise suurendamise või tsilasapriili väikese annuse kasutamisega ravi alustamisel.

Tritsüklilised antidepressandid/antipsühhootikumid/anesteetikumid/narkootikumid

Teatud anesteetiliste ravimite, tritsükliliste antidepressantide ja antipsühhootikumide samaaegne kasutamine koos AKE-inhibiitoritega võib põhjustada vererõhu tugevat alanemist (vt lõik 4.4).

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (NSAIDid), sealhulgas vähemalt 3 g aspiriini ööpäevas

Kui AKE-inhibiitoreid manustatakse samaaegselt mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega (nt atsetüülsalitsüülhappe põletikuvastased annused, COX-2 inhibiitorid ja mitteselektiivsed NSAIDid), võib hüpertensioonivastane toime nõrgeneda. AKE-inhibiitorite ja NSAIDide samaaegne manustamine võib suurendada neerufunktsiooni nõrgenemise riski, sealhulgas võib tekkida äge neerupuudulikkus ja tõusta seerumi kaaliumitase, eriti nendel patsientidel, kellel enne ravi alustamist esinesid neerufunktsiooni häired. Ravimite samaaegsel manustamisel tuleb, eriti eakate patsientide puhul, olla ettevaatlik. Tuleb tagada patsientide piisav hüdratsioon ning pärast samaaegse ravi alustamist kaaluda neerufunktsiooni jälgimist ja seda hiljem regulaarselt jätkata.

Sümpatomimeetikumid

Sümpatomimeetikumid võivad vähendada AKE-inhibiitorite hüpertensioonivastast toimet.

Antidiabeetikumid

Epidemioloogilised uuringud näitavad, et AKE-inhibiitorite ja antidiabeetikumide (insuliinide, suukaudsete hüpopglükeemiliste ravimite) samaaegne manustamine võib põhjustada vere glükoositaset alandava toime tugevnemist, millega kaasneb hüpopglükeemia risk. See nähtus esines suurema tõenäosusega kombineeritud ravi esimestel nädalatel ja neerukahjustusega patsientidel.

Kuld

Süstitava kulla (naatriumaurotiomalaat) ja AKE inhibiitori koosmanustamisel on patsientidel harva registreeritud nitritoidseid reaktsioone (sümptomid on näo punetus, iiveldus, oksendamine ja hüpotensioon).

Teised ravimid

Tsilasapriili samaaegsel manustamisel digoksiini, nitraatide, kumariinitüüpi antikoagulantide ja H₂-retseptori blokaatoritega olulisi koostoimeid ei täheldatud.

4.6 Rasedus ja imetamine

AKE-inhibiitoreid, sealhulgas tsilasapriili ei soovitata raseduse esimesel trimestril kasutada (vt lõik 4.4). AKE-inhibiitorite, sealhulgas tsilasapriili kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril on vastunäidustatud (vt lõik 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised tõendusmaterjalid teratogeensuse riski kohta AKE-inhibiitorite kasutamisel raseduse esimesel trimestril ei ole olnud lõplikud; siiski ei saa välistada väikest riski suurenemist. Kui ravi jätkamist AKE-inhibiitoritega ei loeta hädavajalikuks, tuleb rasedust planeerivate patsientide hüpertensioonivastane ravim vahetada sellise ravimi vastu, mille ohutus raseduse ajal on tõestatud. Raseduse kindlakstegemisel tuleb ravi AKE-inhibiitoritega koheselt lõpetada ja vajadusel alustada ravi teise ravimiga.

AKE-inhibiitorite manustamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril on põhjustanud embrüotoksilisust (neerutalitluse häireid, oligohüdrarnioosi, kolju luustumise pidurdumist) ja vastsündinu toksilisust (neerupuudulikkust, hüpotensiooni, hüperkaleemiat). Kui AKE-inhibiitoreid on võetud raseduse teise trimestri ajal, on soovitatav teha ultraheliuuring neerufunktsiooni ja kolju kontrollimiseks. AKE-inhibiitoreid kasutanud emade vastsündinuid tuleb hoolikalt kontrollida hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Kuna tsilasapriili ohutuse kohta imetamise ajal andmed puuduvad, ei soovitata tsilasapriili rinnaga toitmise ajal, eriti vastsündinute ja enneaegsete laste imetamisel, kasutada, ja tuleb eelistada selliseid ravimeid, mille ohutus imetamise ajal on paremini tõestatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Auto juhtimisel ja masinate käsitsemisel tuleb arvestada, et aeg-ajalt võib esineda pearinglust ja väsimust, eriti ravi alguses (vt lõike 4.4 ja 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

(a) Ohutusomaduste kokkuvõte

Kõige sagedasemad ravimist põhjustatud kõrvaltoimed, mida AKE-inhibiitoreid võtvatel patsientidel täheldati, on köha, nahalööve ja neerupuudulikkus. Köha esines sagedamini naistel ja mitesuitsetajatel. Kui patsiendi köha on talutav, võib ravi jätkamine olla põhjendatud. Osadel juhtudel võib abi olla annuse vähendamisest.

Ravist põhjustatud kõrvaltoimeid, mis on piisavalt tõsised, et ravi lõpetada, esineb vähem kui 5 % AKE-inhibiitoreid manustavatest patsientidest.

(b) Kõrvaltoimete tabuleeritud nimekiri

Järgmine kõrvaltoimete nimekiri on koostatud tsilasapriili ja/või teiste AKE-inhibiitorite kliiniliste uuringute ja turustamisjärgsete andmete põhjal. Esinemissageduste hinnangud põhinevad patsientide osakaalul, kes tsilasapriili kliiniliste uuringute ajal, mis hõlmas kokku 7171 patsiendist koosnevat kombineeritud populatsiooni, teatasid igast kõrvaltoimest. Kõrvaltoimed, mida tsilasapriili kliiniliste uuringute ajal ei täheldatud, kuid millest on teatatud teiste AKE-inhibiitorite puhul või registreeritud turustamisjärgsetes haiguslugudes, on klassifitseeritud harvaesinevatena.

Esinemissageduste kategooriad on järgmised:

Väga sage	$\geq 1/10$
Sage	$\geq 1/100$ kuni $< 1/10$
Aeg-ajalt	$\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$
Harv	$\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$

Vere ja lümfisüsteemi häired

Harv

Neutropeenias, agranulotsütoos, trombotsütopeenia, aneemia

Immuunsüsteemi häired

Aeg-ajalt

Angiödeem (võib haarata nägu, huuli, keelt, kõri või seedetrakti, vt lõik 4.4)

Harv

Anafülaksia (vt lõik 4.4).

Luupusesarnane sündroom (sümptomid on vaskuliit, müalgia, aralgia/artriit, tuumavastaste antikehade positiivne test, erütrotsüütide settimise suurenemine, eosinofiilia ja leukotsütoos)

Närvisüsteemi häired

Sage

Peavalu

Aeg-ajalt

Düsgeusia

Harv

Peaaju isheemia, transitoorne isheemiline atakk, isheemiline insult

Perifeerne neuropaatia

Südame häired

Aeg-ajalt

Müokardi isheemia, stenokardia, tahhükardia, palpitatsioonid

Harv

Müokardi infarkt, arütmia

Vaskulaarsed häired

Sage

Pearinglus

Aeg-ajalt

Hüpotensioon, posturaalne hüpotensioon (vt lõik 4.4). Hüpotensiooni sümptomid võivad olla süngoop, nõrkus, pearinglus ja nägemishäired.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage

Köha

Aeg-ajalt

Düspnoe, bronhospasm, riniit

Harv

Interstitsiaalne kopsuhaigus, bronhiit, sinusiit.

Seedetrakti häired

Sage

Iiveldus

Aeg-ajalt

Suukuivus, aftoosne stomatiit, isu vähenemine, diarröa, oksendamine

Harv

Glossiit, pankreatiit

Maksa ja sapiteede häired

Harv

Kõrvalekalded maksatalitluse testi tulemustes (sh transaminaasid, bilirubiin, aluseline fosfataas, gamma-glutamüül-transpeptidaas)

Nekroosiga või ilma nekroosita esinev kolestaatiline hepatiit.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt

Lööve, makulopapulaarne lööve

Harv

Psoriaformne dermatiit, psoriaas (ägenemine), *lichen planus*, eksfoliatiivdermatiit, urtikaaria, multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, põiendpemfigoid, pemfigus, Kaposi sarkoom, vaskuliit/purpura, valgustundlikkusreaktsioonid, alopeetsia, onühholüüs

Lihaskoelet ja sidekoe kahjustused

Aeg-ajalt

Lihaskrambid, müalgia, artralgia.

Neerude ja kuseteede häired

Harv

Neerukahjustus, äge neerupuudulikkus (vt lõik 4.4), vere kreatiniinitaseme suurenemine, vere ureataseme suurenemine.

Hüperkaleemia, hüponatreemia, proteinuuria, nefrootiline sündroom, nefriit.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Aeg-ajalt

Impotentsus

Harv

Günekomastia

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage

Väsimus

Aeg-ajalt

Ülemäärane higistamine, kuumahood, astenia, unehäired.

(c) Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ravi alustamisel või annuse suurendamisel võib eriti riskirühma patsientidel esineda hüpotensiooni ja posturaalset hüpotensiooni (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus ja äge neerupuudulikkus esinevad suurema tõenäosusega raske südamepuudulikkuse, neeruarteri stenoosi, olemasolevate neeruhäirete või plasmamahu vähenemisega patsientidel (vt lõik 4.4).

Hüperkaleemia esineb kõige suurema tõenäosusega neerukahjustusega patsientidel ja nendel, kes võtavad kaaliumi säästvaid diureetikume või kaaliumilisandeid.

AKE-inhibiitorite korral harva registreeritud peaaigusheemia, transitoorne isheemiline atakk, isheemiline insult võivad esineda tserebrovaskulaarhaigusega patsientidel hüpotensiooni tõttu. Samamoodi võib müokardi isheemia hüpotensiooni tõttu esineda isheemilise südamehaigusega patsientidel.

Peavalu on sageli registreeritud kõrvaltoime, kuid peavalu esinemissagedus on suurem platseebot võtvatel patsientidel kui AKE-inhibiitoreid saavatel patsientidel.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise kohta inimestel on vähe andmeid. AKE-inhibiitorite üleannustamine võib põhjustada järgmisi sümptomeid: hüpotensioon, tsirkulatoorne šokk, elektrolüütide häired, neerupuudulikkus, hüperventilatsioon, tahhükardia, palpitatsioonid, bradükardia, pearinglus, ärevus ja kõha.

Üleannustamise korral on soovitatav intravenoosselt infundeerida 9 mg/ml (0,9 %) naatriumkloriidi lahust. Kui esineb hüpotensioon, tuleb patsient asetada šokiasendisse. Võimalusel võib kaaluda ka ravi angiotensiin II infusiooni ja/või intravenoossete katehoolamiinidega.

Ravile mittealluva bradükardia korral on näidustatud südamestimulaatori kasutamine. Pidevalt tuleb jälgida elulisi näitajaid, seerumi elektrolüütide taset ja kreatiniini kontsentratsiooni.

Näidustuse olemasolul võib tsilasapriili aktiivse vormi tsilasapriilaadi üldisest vereringest hemodialüüsi teel kõrvaldada (vt lõik 4.4).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: AKE-inhibiitorid, ATC-kood: C09AA08

Toimemehhanism

Vascace on spetsiifiline pikatoimeline angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitor, mis pärsib reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi ja sellest tulenevalt ka mitteaktiivse angiotensiin I muundamist angiotensiin II, mis on tugev vasokonstriktor. Soovituslike annuste kasutamisel kestab Vascace toime hüpertensiivsetel patsientidel ja kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel kuni 24 tundi.

Kliinilised uuringud / tõhususuuringud

Hüpertensioon

Vascace alandab nii pikali- kui ka püstiasendi süstoolset ja diastoolset vererõhku, kusjuures tavaliselt ortostaatilist hüpotensiooni ei esine. Ravim toimib hüpertensiooni kõikide astmete ja ka renaalse hüpertensiooni korral. Vascace hüpertensioonivastane toime ilmneb tavaliselt ühe tunni jooksul pärast manustamist ja on tugevaim 3 – 7 tundi pärast manustamist. Üldjuhul südame löögisagedus ei muutu. Reflektoorset tahhükardiat ei esine, kuid võib ette tulla väikseid, kliiniliselt mitteolulisi muutusi südame löögisageduses. Osadel patsientidel võib vererõhu alanemine annustamisvahemiku lõpuosas aeglustuda.

Vascace hüpertensioonivastane toime säilib pikaajalise ravi kestel. Vascace järsul katkestamisel ei ole täheldatud kiiret vererõhu tõusu.

Mõõduka kuni raske neerukahjustusega hüpertensiivsetel patsientidel glomerulaarse filtratsiooni ja renaalse verevoolu tase, hoolimata kliiniliselt olulisest vererõhu alanemisest, Vascace manustamisel üldjuhul ei muutunud.

Nagu kõigi AKE-inhibiitorite korral võib Vascace vererõhku alandav toime olla mustanahalistel patsientidel nõrgem kui mittemustanahalistel patsientidel. Rassilisi erinevusi ravimi toimes aga ei esine, kui Vascace't manustatakse koos hüdroklorotiasiidiga.

Krooniline südamepuudulikkus

Tsilasapriili toimet kroonilise südamepuudulikkusega patsientide suremusele ja haigestumusele ei ole tõestatud üheski kliinilises uuringus. Kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel on reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteem ja sümpaatiline närvisüsteem üldjuhul aktiveeritud, põhjustades suuremat süsteemset vasokonstriksiooni ning naatriumi- ja veepeetust. Tänu reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi pärssimisele vähendab Vascace alanenud koormusega südames energiatarbimist, vähendades diureetikume ja/või digitaalset võtvate patsientide süsteemset vaskulaarset resistentsust (järelkoormus) ja kopsukapillaaride kiirõhku (eelkoormus). Lisaks suureneb oluliselt nende patsientide koormustaluvus. Hemodünaamiline ja kliiniline toime tekib kohe ja on püsiv.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Tsilasapriil imendub hästi ja muundatakse organismis kiiresti aktiivseks ühendiks tsilasapriilaadiks. Söömine vahetult enne Vascace manustamist aeglustab ja vähendab ravimi imendumist vähesel määral, mis ei ole siiski terapeutiliselt oluline. Tsilasapriilaadi biosaadavus suukaudsest tsilasapriilist on uriinis sisalduva koguse järgi umbes 60 %. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 2 tundi pärast manustamist ja sõltub otseselt annuse suurusest.

Eliminatsioon

Tsilasapriilaat elimineeritakse muutumatul kujul neerude kaudu ja üks kord ööpäevas manustatuna on Vascace poolväärtusaeg 9 tundi.

Farmakokineetika eripopulatsioonides

Neerukahjustus. Neerukahjustusega patsientidel täheldatakse tsilasapriilaadi kõrgemaid plasmakontsentratsioone kui normaalse neerutalitlusega patsientidel, kuna kreatiniini kliirensi madalama taseme korral on ravimi kliirens väiksem. Täieliku neerupuudulikkusega patsientidel eliminatsiooni ei toimu, kuid piiratud ulatuses on võimalik nii tsilasapriili kui ka tsilasapriilaadi kontsentratsiooni vähendada hemodialüüsi abil.

Eakad patsiendid. Eakatel patsientidel, kelle neerutalitlus on vanuse kohta normaalne, võib tsilasapriilaadi plasmakontsentratsioon olla kuni 40 % kõrgem ja kliirens 20 % väiksem kui noorematel patsientidel.

Maksakahjustus. Maksatsirroosiga patsientidel täheldati suuremat plasmakontsentratsiooni ning väiksemat plasma ja renaalset kliirensit, kusjuures tsilasapriili sisaldus oli suurem kui selle aktiivse metaboliidi tsilasapriilaadi oma.

Krooniline südamepuudulikkus. Kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel korreleerub tsilasapriilaadi kliirens kreatiniini kliirensiga. Seega ei ole annuse kohandamine lisaks neerukahjustusega patsientide kohta antud soovitustele (vt lõik 4.2) vajalik.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite klassi kuuluvad ühendid põhjustavad kõrvaltoimeid loote hilises arengus, kutsudes esile loote surma või põhjustades kaasasündinud väärarendeid, peamiselt koljupiirkonnas. Registreeritud on ka embrüotoksilisust, emakasisese kasvu pidurdumist ja avatud arterioosjuha. Need arenguanomaaliad on eeldatavalt osaliselt põhjustatud AKE-inhibiitorite otsesest toimest loote reniin-angiotensiini süsteemile ja osaliselt ema hüpotensioonist tingitud isheemiast ning loote-platsenta verevoolu ja hapniku/toitainete lootesse liikumise vähenemisest.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

[Täidetakse riiklikult]

6.2 Sobimatus

[Täidetakse riiklikult]

6.3 Kõlblikkusaeg

[Täidetakse riiklikult]

6.4 Säilitamise eritingimused

[Täidetakse riiklikult]

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

[Täidetakse riiklikult]

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

[Täidetakse riiklikult]

[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}

{tel}

{faks}

{e-mail}

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[Täidetakse riiklikult]

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

[Täidetakse riiklikult]

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

[Täidetakse liikmesriigis]

PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Vascace ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Vascace ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Vascace ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Vascace ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

tsilasapriil

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

[Täidetakse riiklikult]

3. ABIAINED

[Täidetakse riiklikult]

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

[Täidetakse riiklikult]

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

[Täidetakse riiklikult]

EXP (MM YYYY)

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

[Täidetakse riiklikult]

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

{Nimi and aadress}

{tel}

{faks}

{e-mail}

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[Täidetakse riiklikult]

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

[Täidetakse riiklikult]

15. KASUTUSJUHEND

[Täidetakse riiklikult]

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

[Täidetakse riiklikult]

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

{OLEMUS/TÜÜP}

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vascace ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Vascace ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Vascace ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Vascace ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

tsilasapriil

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]
{Nimi}

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Vascace ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Vascace ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Vascace ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Vascace ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

Tsilasapriil

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Vascace ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Vascace võtmist
3. Kuidas ravimit Vascace võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ravimit Vascace säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON VASCACE JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Vascace sisaldab ravimit, mida nimetatakse tsilasapriiliks. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse AKE-inhibiitoriteks (angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid).

Ravimit Vascace kasutatakse järgmiste haiguste raviks:

- kõrge vererõhk (hüpertensioon),
- krooniline (pikaajaline) südamepuudulikkus.

Ravim lõdvestab ja laiendab teie veresooni. See aitab vererõhku langetada. Kui teil on krooniline südamepuudulikkus, aitab ravim südamel teie kehasse verd laiali pumbata.

Arst võib teie haiguse raviks kirjutada teile ka teisi ravimied peale ravimi Vascace.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE VASCACE VÕTMIST

Ärge võtke ravimit Vascace

- kui te olete allergiline (ülitundlik) tsilasapriili või Vascace mõne koostisosa (vt loetelu lõigus 6: LISAINFO) suhtes.
- kui te olete allergiline (ülitundlik) teiste AKE-inhibiitorite, nagu kaptopriil, enalapriil, lisinopriil ja ramipriil, suhtes.
- kui teil on pärast teiste AKE-inhibiitorite võtmist esinenud tõsine kõrvaltoime angiödeem või teil esineb pärilik angiödeem või teadmata põhjusega angiödeem. Sümptomid on näo, huulte, suu ja keele paistetused.
- kui te olete üle 3 kuu rase. (Vascace võtmist on parem vältida ka raseduse varases staadiumis – vt lõiku „Rasedus ja imetamine“.)

Kui eelnev käib teie kohta, ärge ravimit Vascace võtke. Kui te ei ole kindel, pidage enne ravimi Vascace võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Vascace

- kui teil on südamehäired. Vascace ei sobi teatud südamehäiretega inimestele.
- kui teil on olnud insult või teil on probleeme ajuvereverustusega.
- kui teil on tõsised maksahäired või teil tekib ikterus.
- kui teil on neeruhäired või teil on neerude verevarustuse häire, mida nimetatakse neeruarteri stenoosiks.
- kui teile tehakse neerudialüüsi.
- kui te hiljuti oksendasite või teil oli kõhulahtisus.
- kui te järgite dieeti, milles soola (naatriumi) kogus on piiratud.
- kui plaanite saada ravi, mis vähendab allergiat mesilase ja herilase nõelamise suhtes (desensibiliseerimine).
- kui teil on plaanis minna operatsioonile (sealhulgas hambaoperatsioonile). Osad narkootikumid võivad vererõhku alandada ja see võib langeda liiga madalale.
- kui teie kõhuõõnde on kogunenud vedelik (astsüüt).
- kui teil on diabeet.
- kui teil on kollageen-vaskulaarne haigus.
- kui teile teostatakse LDL-afereesi dekstraansulfaadiga.

Enne ravi Vascace'ga rääkige oma arsti või apteekriga.

Kui eelnev käib teie kohta või kui te ei ole milleski kindel, pidage enne ravimi Vascace võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Te peate arstile ütlema, kui te arvate, et olete rase (või planeerite rasedust). Ravimit Vascace ei soovitata võtta raseduse varases staadiumis ja seda ei tohi võtta, kui te olete üle 3 kuu rase, kuna see võib selles raseduse staadiumis teie last tõsiselt kahjustada (vt lõik „Rasedus ja imetamine“).

Lastel ei soovitata ravimit Vascace kasutada.

Võtmine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ja taimseid ravimeid. Vascace võib muuta osade ravimite toimet ja osad ravimid võivad mõjutada Vascace toimet.

Eriti oluline on öelda oma arstile või apteekrile, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- diureetikumid („veetabletid“), vt lõiku 3 „Kuidas ravimit Vascace võtta“ – „Kõrge vererõhk (hüpertensioon)“;
- kõik vererõhku alandavad ravimid;
- ravimid, mida nimetatakse mittesteroidseteks põletikuvastasteks ravimiteks (NSAIDid), nagu aspiriin, indometatsiin ja ibuprofeen;
- insuliin ja teised diabeediravimid;
- liitium (kasutatakse depressiooni raviks);
- steroidid (hüdrokortisoon, prednisoloon ja deksametasoon) või teised immuunsüsteemi pärssivad ravimid;
- kaaliumilisandid (sealhulgas soolalisandid) või kaaliumi säästvad diureetikumid;
- aldosterooni antagonistid;
- sümpatomimeetikumid;
- anesteetikumid, narkootikumid;
- tritsüklilised antidepressandid, antipsühhootikumid;
- kullaühendid (kasutatakse reumatoidartriidi raviks).

Vascace võtmine koos toidu ja joogiga

Kui te võtate kaaliumi sisaldavaid toidulisandeid, rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Rasedus

Te peate arstile ütlema, kui te arvate, et olete rase (või planeerite rasedust). Enne rasestumist või niipea kui oma rasedusest teada saate, soovib arst teil üldjuhul Vascace võtmise lõpetada ja manustada Vascace asemel teist ravimit. Ravimit Vascace ei soovitata võtta raseduse varases staadiumis ja seda ei tohi võtta, kui te olete üle 3 kuu rase, kuna see võib teie last tõsiselt kahjustada, kui ravimit pärast kolmandat raseduskuud kasutada.

Imetamine

Kui te toidate last rinnaga või plaanite seda teha, rääkige sellest oma arstile. Imetamise ajal, eriti vastsündinu või enneaegse lapse imetamisel, ei soovitata ravimit Vascace võtta, mistõttu võib arst teile teise ravimi määrata, kui te soovite last rinnaga toita,

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Vascace võtmise ajal võib esineda pearinglust. Suurema tõenäosusega esineb seda ravi alguses. Kui teil esineb pearinglust, ärge juhtige autot ega töötage masinatega.

Oluline teave mõningate Vascace koostisainete suhtes

Vascace sisaldab laktoosi, mis on teatud tüüpi suhkur. Kui teil esineb laktoositalumatus, pidage enne ravimi võtmist arstiga nõu.

[Täidetakse riiklikult]

3. KUIDAS VASCACE VÕTTA

Võtke ravimit Vascace alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ravimi võtmine

- Võtke iga päev üks Vascace tablett.
- Neelake tablett veega alla.
- Ravimit Vascace võib võtta ükskõik mis ajal, kuid võtke seda alati umbes samal ajal.
- Ravimit Vascace võib võtta enne või pärast sööki.

Kõrge vererõhk (hüpertensioon)

- Tavaline algannus täiskasvanutel on 1 mg ööpäevas.
- Seejärel suurendab arst teie annust kuni vererõhu kontrolli alla saamiseni – tavaline säilitusannus on 2,5 – 5 mg ööpäevas.
- Kui teil on neeruhaired või kui te olete eakas, võib arst teile madalama annuse määrata.
- Kui te juba võtate diureetikume („veetablette“), võib arst paluda teil nende võtmise lõpetada umbes 3 päeva enne ravi alustamist Vascace'iga. Sellisel juhul on tavaline Vascace algannus 0,5 mg ööpäevas. Seejärel suurendab arst teie annust kuni vererõhu kontrolli alla saamiseni.

Krooniline südamepuudulikkus

- Tavaline algannus on 0,5 mg ööpäevas.
- Seejärel suurendab arst teie annust – tavaline säilitusannus on 1 – 2,5 mg ööpäevas.
- Kui teil esinevad neeruhaired või te olete eakas, võib arst teile madalama annuse määrata.
- Kui teil esineb maksatsirroos ilma astsiidita, ei anna arst teile suuremat annust kui 0,5 mg ööpäevas ja mõõdab sageli teie vererõhku.

Kui te võtate ravimit Vascace rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate ravimit Vascace rohkem kui ette nähtud või kui keegi teine võtab teie Vascace tablette, rääkige kohe arstiga või minge haiglasse ja võtke ravimipakk kaasa. Esineda võivad järgmised nähud: pearinglus või uimasus, pindmine hingamine, külm niiske nahk, võimetus liikuda või rääkida ja südame löögisageduse aeglustumine.

Kui te unustate ravimit Vascace võtta

- Kui te unustate tableti võtmata, jätke see vahele. Võtke järgmine annus tavapärasel ajal.
- Ärge võtke kahekordset annust (kahte tabletti korraga), kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Vascace põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised reaktsioonid:

Kui teil tekib tõsine reaktsioon angiödeem, lõpetage Vascace võtmine ja pöörduge kohe arsti poole.

Esineda võivad järgmised sümptomid:

- näo, kõri, huulte või suu järsk paistetust, mis võib hingamise või neelamise raskeks muuta.

AKE-inhibiitorite võtmisel on esinenud järgmised verehäired:

- punaste vereliblede arvu langus (aneemia). Esineda võivad järgmised sümptomid: väsimustunne, kahvatu nahk, kiired või korrapäratud südamelöögid (palpitatsioonid) ja hingeldus.
- kõikide valgete vereliblede arvu langus. Esineda võivad järgmised sümptomid: infektsioonide sagenemine näiteks suus, igemetes, kõris ja kopsudes.
- vereliistakute arvu langus veres. Esineda võivad järgmised sümptomid: verevalumite sage teke ja ninaverejooksud.

Teised võimalikud kõrvaltoimed:

Sagedased (tekivad vähem kui ühel inimesel kümnest)

- Pearinglus
- Köha
- Iiveldus
- Väsimustunne
- Peavalu

Aeg-ajalt esinevad (tekivad vähem kui ühel inimesel sajast)

- Madal vererõhk. See võib põhjustada nõrkust, pearinglust või uimasust, ning tingida nägemise hägustumist ja minestamist. Vererõhu liigne alanemine võib osadel patsientidel suurendada südameinfarkti või insuldi tekkeriski
- Südame löögisageduse suurenemine
- Nõrkustunne
- Valud rinnus
- Hingamisraskused, sealhulgas hingeldus ja pitsitustunne rinnus
- Nohu või kinnine nina ja aevastamine (riniit)
- Suukuivus või –turse
- Isutus
- Maitsemeele muutused
- Kõhulahtisus ja oksendamine
- Nahalööve (mis võib olla raskekujuline)
- Lihasekrampid või lihase- ja liigesevalu
- Impotentsus
- Tavapärasest tugevam higistamine
- Kuumahood
- Unehäired

Harvaesinevad (tekivad vähem kui ühel inimesel tuhandest)

- Vereanalüüsid näitavad punaste või valgete vereliblede või vereliistakute arvu vähenemist (aneemia, neutropeenia, agranulotsütoos ja trombotsütopeenia)
- Tõsine allergiline reaktsioon (anafülaksia)
- Peaajuisheemia, transitoorne isheemiline atakk, isheemiline insult (võivad esineda, kui vererõhk langeb liiga madalale)
- Müokardi infarkt (võib esineda, kui vererõhk langeb liiga madalale)
- Südame löögisageduse häired
- Interstitsiaalne kopsuhaigus
- Süsteemse erütematoosse luupuse sarnane häire
- Torkiv tunne või tuimus kätes ja jalgades
- Vilistav hingamine
- Täistunne või tuikav valu nina, põskede ja silmade taga (sinusiit)
- Keele kipitus
- Pankreatiit (pankrease põletik). Sümptomiks on tõsine kõhuvalu, mis levib selga
- Muutused maksa ja neerude töös (näha vere- ja uriinianalüüsides tulemustest)
- Maksahäired, näiteks hepatiit (maksapõletik) või maksakahjustus
- Tõsised nahareaktsioonid, sealhulgas villide teke või naha koorumine
- Valgustundlikkuse suurenemine
- Juuste väljalangemine (võib olla ajutine)
- Küünte lahtitulek või eraldumine küüneloožist
- Rindade suurenemine meestel

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS X SÄILITADA

[Täidetakse riiklikult]

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage ravimit Vascace pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Vascace sisaldab

- Toimeaine on tsilasapriil.
- Abiaine(d) on...

[Täidetakse riiklikult]

Kuidas Vascace välja näeb ja pakendi sisu

[Täidetakse riiklikult]

Müügiloa hoidja ja tootja

[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

{Nimi and aadress}

{tel}

{faks}

{e-mail}

See ravimpreparaat on saanud müügiloa Euroopa Majanduspiirkonna liikmesriikides järgmiste nimetustega:

Austria: Inhibace „Roche“

Belgia, Bulgaaria, Tšehhi, Ungari, Luksemburg, Poola, Hispaania: Inhibace

Prantsusmaa: Justor

Saksamaa: Dynorm

Kreeka, Iirimaa, Ühendkuningriik: Vascace

Itaalia, Portugal: Inibace

Madalmaad: Vascace

Infoleht on viimati koostõlastatud {KK/AAAA}.

[Täidetakse riiklikult]