

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LES FORMES PHARMACEUTIQUES, LES DOSAGES
DES MÉDICAMENTS, LES VOIES D'ADMINISTRATION, LES TITULAIRES DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES**

<u>État membre EU</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Autriche	Roche Austria GmbH, Engelhorn gasse 3, A - 1211 Vienna Autriche	Inhibace "Roche" 0,5 mg - Filmtabletten Cilazapril	0.5 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Autriche	Roche Austria GmbH, Engelhorn gasse 3, A - 1211 Vienna Autriche	Inhibace "Roche" 2,5 mg - Filmtabletten Cilazapril	2.5 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Autriche	Roche Austria GmbH, Engelhorn gasse 3, A - 1211 Vienna Autriche	Inhibace "Roche" 5 mg - Filmtabletten Cilazapril	5 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Belgique	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgique	Inhibace Cilazapril	0.5 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Belgique	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgique	Inhibace Cilazapril	5 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Bulgarie	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bulgarie	Inhibace Cilazapril	1 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Bulgarie	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bulgarie	Inhibace Cilazapril	2.5 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale

<u>État membre EU</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Bulgarie	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bulgarie	Inhibace Cilazapril	5 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
République Tchèque	Roche s.r.o. Dukelskych hrdinu 567/52 170 00 / Praha 7 République Tchèque	Inhibace 2.5 mg Cilazapril	2.5 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
République Tchèque	Roche s.r.o. Dukelskych hrdinu 567/52 170 00 / Praha 7 République Tchèque	Inhibace 5 mg Cilazapril	5 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
France	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie France	Justor 0.5 mg Cilazapril	0.5 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
France	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie France	Justor 1 mg Cilazapril	1 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
France	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie France	Justor 2.5 mg Cilazapril	2.5 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale

<u>État membre EU</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Allemagne	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Allemagne	Dynorm 0,5 Cilazapril	0.5 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Allemagne	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Allemagne	Dynorm 1,0 Cilazapril	1 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Allemagne	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Allemagne	Dynorm 2,5 Cilazapril	2.5 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Allemagne	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Allemagne	Dynorm 5,0 Cilazapril	5 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Grèce	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Grèce	Vascace Cilazapril	0.5 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Grèce	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Grèce	Vascace Cilazapril	1 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Grèce	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Grèce	Vascace Cilazapril	2.5 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale

<u>État membre EU</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Grèce	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Grèce	Vasace Cilazapril	5 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Hongrie	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Hongrie	Inhibace Cilazapril	1 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Hongrie	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Hongrie	Inhibace Cilazapril	2.5 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Hongrie	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Hongrie	Inhibace Cilazapril	5 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Islande	F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Suisse	Inhibace Cilazapril	1 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Islande	F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Suisse	Inhibace Cilazapril	2.5 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Islande	F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Suisse	Inhibace Cilazapril	5 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Irlande	Roche Products Ltd Hexagon Place 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Royaume-Uni	Vasace 0.5 Cilazapril	0.5 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale

<u>État membre EU</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Irlande	Roche Products Ltd Hexagon Place 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Royaume-Uni	Vascace Cilazapril	1 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Irlande	Roche Products Ltd Hexagon Place 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Royaume-Uni	Vascace Cilazapril	2.5 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Irlande	Roche Products Ltd Hexagon Place 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Royaume-Uni	Vascace Cilazapril	5 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Italie	Roche S.p.A Via G.B Stucchi 110 20052/Monza Italie	Inibace Cilazapril	1 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Italie	Roche S.p.A Via G.B Stucchi 110 20052/Monza Italie	Inibace Cilazapril	5 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Luxembourg	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgique	Inhibace Cilazapril	0.5 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale

<u>État membre EU</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Luxembourg	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgique	Inhibace Cilazapril	5 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Pays-Bas	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Pays-Bas	Vascase 0,5 Cilazapril	0.5 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Pays-Bas	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Pays-Bas	Vascase 2,5 Cilazapril	2.5 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Pays-Bas	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Pays-Bas	Vascase 5 Cilazapril	5 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Pologne	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Pologne	Inhibace Cilazapril	0.5 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Pologne	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Pologne	Inhibace Cilazapril	1 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Pologne	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Pologne	Inhibace Cilazapril	2.5 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Pologne	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Pologne	Inhibace Cilazapril	5 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale

<u>État membre EU</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Portugal	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Portugal	Inibace Cilazapril	1 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Portugal	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Portugal	Inibace Cilazapril	2.5 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Portugal	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Portugal	Inibace Cilazapril	5 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Espagne	Roche Farma S.A. Eucalipto n° 33 28016 / Madrid Espagne	Inhibace Cilazapril	1 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Espagne	Roche Farma S.A. Eucalipto n° 33 28016 / Madrid Espagne	Inhibace Cilazapril	2.5 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Espagne	Roche Farma S.A. Eucalipto n° 33 28016 / Madrid Espagne	Inhibace Cilazapril	5 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale

<u>État membre EU</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Royaume-Uni	Roche Products Ltd Hexagon Place 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Royaume-Uni	Vascace Cilazapril	0.5 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Royaume-Uni	Roche Products Ltd Hexagon Place 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Royaume-Uni	Vascace Cilazapril	1 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Royaume-Uni	Roche Products Ltd Hexagon Place 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Royaume-Uni	Vascace Cilazapril	2.5 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale
Royaume-Uni	Roche Products Ltd Hexagon Place 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Royaume-Uni	Vascace Cilazapril	5 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE LA NOTICE, PRÉSENTÉS PAR L'EMA

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE VASCASE ET DÉNOMINATIONS ASSOCIÉES (voir annexe I)

Le principe actif de Vascase comprimés est le cilazapril. Le cilazapril appartient à la famille des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). Les inhibiteurs de l'ECA bloquent l'action de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, ce qui entraîne une diminution de la production d'angiotensine II, qui est un puissant peptide vasoconstricteur.

Vascase a été inscrit sur la liste des produits devant faire l'objet d'une harmonisation du résumé des caractéristiques du produit (RCP), établie par le groupe de coordination pour la reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées (humain), conformément à l'article 30, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée.

Les rubriques ci-dessous ont été harmonisées :

Rubrique 4.1 - Indications thérapeutiques

▪ Traitement de l'hypertension

L'efficacité du cilazapril dans le traitement de l'hypertension a été documentée dans plusieurs essais cliniques sponsorisés par Roche. Les données démographiques justifient l'efficacité chez des patients de différents âges, sexes et poids, présentant une hypertension primaire légère à modérée. L'efficacité à long terme du cilazapril (seul ou en association) a également été acceptée dans la majorité des pays de l'Union européenne. Le CHMP était d'avis que la spécification (essentielle ou, selon la définition actualisée, primaire) et le grade (léger à modéré) de l'hypertension doivent être omis. Bien que les inhibiteurs de l'ECA abaissent la pression sanguine dans toutes les formes d'hypertension, l'efficacité diffère, car ils sont moins efficaces chez les patients présentant une hypertension à rénine basse.

Le CHMP a considéré que l'hypertension rénovasculaire ne doit pas être incluse en tant qu'indication séparée, car le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) n'a pas été en mesure de la justifier par ses propres données cliniques. Cela ne signifie pas pour autant que l'utilisation du cilazapril devrait être automatiquement contre-indiqué dans tous les types d'hypertension rénovasculaire. Des informations relativement limitées fondées sur des preuves sont disponibles sur le traitement de l'hypertension rénovasculaire par des inhibiteurs de l'ECA (en particulier par le cilazapril), mais il ne peut être ignoré que de nombreux spécialistes considèrent les inhibiteurs de l'ECA comme représentant une médication efficace pour le traitement de cette maladie. Une recommandation de dosage spécifique pour l'hypertension rénovasculaire a été incluse dans les instructions concernant la posologie chez les patients présentant une fonction rénale réduite dans la rubrique 4.2 correspondante.

Cependant, il est aussi très bien connu que les inhibiteurs de l'ECA peuvent avoir un effet grave sur la fonction rénale, en particulier en cas de perfusion rénale réduite.

Compte tenu de la recommandation du CHMP, la formulation suivante proposée par le TAMM a été acceptée:

«Vascase est indiqué pour le traitement de l'hypertension.»

▪ Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique (ICC)

Aucune donnée n'a été présentée relative à la survie globale, la morbidité cardiovasculaire, la fréquence d'hospitalisation cardiovasculaire des patients traités par le cilazapril pour une ICC.

La réponse du TAMM renvoie aux résultats obtenus avec d'autres inhibiteurs de l'ECA, indiquant l'effet thérapeutique bénéfique chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique. Il a été montré que la plupart des inhibiteurs de l'ECA (p. ex. captopril, cilazapril, énalapril, ramipril, périndopril, trandolapril, bénazépril) ont un effet bénéfique sur les issues graves et intermédiaires chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique. Par conséquent, ces résultats peuvent être extrapolés au cilazapril, les effets bénéfiques des inhibiteurs de l'ECA observés dans l'ICC pouvant être considérés comme un effet de classe.

Au vu des résultats des essais menés sur le cilazapril dans le cadre du programme de développement clinique de Vascase, des données publiées sur l'effet thérapeutique des inhibiteurs de l'ECA sur l'ICC et des lignes directrices de la Société européenne de cardiologie, le CHMP a accepté la formulation suivante proposée par le TAMM pour cette indication:

«Vascase est indiqué pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique.»

Rubrique 4.2 - Posologie et mode d'administration

▪ Traitement de l'hypertension

Le CHMP était d'avis qu'il convient de mentionner qu'un phénomène d'échappement à l'effet thérapeutique sur l'angiotensine (activation du système rénine-angiotensine et augmentation de l'activité du système sympathique) peut se produire (et a été observé) chez des patients traités par des inhibiteurs de l'ECA en monothérapie (Roig E. et al., Eur. Heart J 2000: 21, 53-57). Chez ces patients, une dose de départ plus faible (0,5mg) est recommandée et le traitement doit être instauré sous surveillance médicale.

Compte tenu de la recommandation du CHMP, la formulation suivante proposée par le TAMM a été acceptée:

«Hypertension: La dose initiale est de 1 mg/jour. La pression sanguine doit être évaluée et la posologie ajustée individuellement en fonction de la réponse de la pression sanguine. La dose habituelle de Vascase est de 2,5 à 5,0 mg une fois par jour.»

Les patients dont le système rénine-angiotensine-aldostérone est fortement activé (présentant en particulier une forte déplétion saline et/ou volumique, une décompensation cardiaque ou une hypertension sévère) peuvent avoir une chute excessive de la pression sanguine à la suite de la dose initiale. Une dose de départ plus faible, de 0,5 mg une fois par jour, est recommandée chez ces patients et le traitement doit être instauré sous surveillance médicale.

Patients hypertendus prenant des diurétiques: si possible, le diurétique doit être arrêté 2 à 3 jours avant de commencer le traitement par Vascase, afin de réduire la probabilité d'une hypotension symptomatique. Il peut être repris plus tard, si nécessaire. La dose de départ recommandée chez ces patients est de 0,5 mg une fois par jour.»

▪ Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique

La recommandation posologique suit le principe du «dosage en fonction du soulagement des symptômes», qui ne constitue pas la pratique clinique actuelle. Cependant, comme il n'y a pas d'analyse de résultats pour déterminer une dose bénéfique certaine pour la majorité des patients et que le TAMM n'a pas été en mesure de fournir un meilleur guide de dosage, basé par exemple sur des données pharmacocinétiques/pharmacodynamiques, la formulation ci-dessous proposée par le TAMM a été considérée par le CHMP comme étant acceptable.

Le concept de traitement d'appoint par des digitaliques et des diurétiques n'est pas étayé par les preuves actuelles relatives aux inhibiteurs de l'ECA, ni par des documents d'orientation clinique pour la prise en charge de l'ICC. Le CHMP a donc estimé que les digitaliques ne doivent pas nécessairement être mentionnés, du fait que l'utilisation générale concomitante de digitaliques (en tant que traitement de base) n'est pas recommandée à ce jour.

Le CHMP a accepté la formulation suivante proposée par le TAMM:

«Insuffisance cardiaque chronique: le traitement par Vascase doit être instauré à une dose de départ recommandée de 0,5 mg une fois par jour, sous surveillance médicale étroite. Cette dose doit être maintenue pendant environ une semaine. Si cette dose est bien tolérée, elle peut être augmentée, à intervalles d'une semaine et en fonction de l'état clinique du patient, à 1,0 mg ou 2,5 mg. La dose quotidienne maximale chez ces patients est de 5,0 mg. La recommandation posologique pour le cilazapril dans l'insuffisance cardiaque chronique est fondée sur les effets d'amélioration des symptômes et non sur des données montrant que le cilazapril réduit la morbidité et la mortalité dans ce groupe de patients (voir rubrique 5.1).»

Moment de la prise des médicaments et repas

Bien que l'étude de Carlsen *et al* (Carlsen JE, Buchmann M, Hoeglund C, Pellinen T, Honkanen T, Soerensen OH, *et al*. 24-hour antihypertensive effect of oral cilazapril? A placebo-controlled study evaluating 1, 2.5 et 5mg once daily. Clin Drug Invest. 1995;10 (4):221-227) ait soulevé la question de savoir si la fréquence de prise une fois par jour est suffisante dans l'hypertension, aucune autre discussion des résultats de cette étude comparés à ceux des autres études menées avec le cilazapril n'a été présentée par le TAMM. Comme il s'agit d'une analyse unique donnant à cet égard des résultats divergents, le CHMP n'a pas approfondi la question.

La fréquence de prise une fois par jour, avant ou après un repas, comme le propose le TAMM a été considérée comme pouvant être approuvée par le CHMP.

Populations spéciales

Les résultats d'une étude en ouvert, non comparative, d'ajustement de la dose chez les personnes âgées présentant une hypertension primaire sans complications ont été discutés par le TAMM pour justifier la posologie pour les patients âgés hypertendus.

Le CHMP a accepté la formulation suivante proposée par le TAMM pour les populations pédiatriques et de personnes âgées:

«Personnes âgées hypertendues: le traitement par Vascase doit être instauré avec une dose se situant entre 0,5 et 1,0 mg une fois par jour. Par la suite, la dose de maintien doit être adaptée à la tolérabilité, à la réponse et à l'état clinique individuels.

Personnes âgées présentant une insuffisance cardiaque chronique: la dose de départ recommandée de 0,5 mg de Vascase doit être strictement respectée.

Enfants: la sécurité et l'efficacité chez les enfants n'ont pas été établies. Il n'y a donc pas de recommandation pour l'administration de cilazapril aux enfants.»

Depuis la soumission de la documentation initiale, aucune étude supplémentaire n'a été menée par Roche chez des patients présentant une insuffisance de la fonction hépatique. Lors d'une recherche minutieuse dans la littérature scientifique, couvrant une période allant jusqu'à novembre 2009, une seule publication a été identifiée, décrivant un rapport de cas d'un patient souffrant d'une néphropathie diabétique et d'ascites cirrhotiques. En raison de la grande variété de situations cliniques possibles chez les patients cirrhotiques, il existe des maladies dans lesquelles les patients nécessitent un traitement par le cilazapril soigneusement surveillé. Chez les patients cirrhotiques avec des ascites, le cilazapril n'est cependant pas recommandé.

Pour les patients présentant une insuffisance de la fonction hépatique, le CHMP a accepté la formulation suivante proposée par le TAMM:

«Cirrhose du foie: chez les patients présentant une cirrhose du foie (mais sans ascites), qui nécessitent un traitement pour l'hypertension, le cilazapril doit être très soigneusement dosé pour ne dépasser 0,5 mg/jour et s'accompagner d'une surveillance étroite de la pression sanguine, parce qu'une hypotension importante peut survenir.»

Pour les patients présentant une insuffisance de la fonction rénale, les recommandations posologiques étaient fondées sur des données issues de plusieurs études de Roche et d'essais cliniques publiés. Une réduction des doses est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux, en fonction de leur clairance de la créatinine.

La posologie pour les patients insuffisants rénaux, telle que recommandée par le TAMM, a été considérée par le CHMP comme étant acceptable:

«Patients présentant une insuffisance rénale: une réduction des dosages est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux, en fonction de leur clairance de la créatinine (voir rubrique 4.4). Les posologies suivantes sont recommandées:

Tableau 1: Posologies recommandées chez les patients présentant une insuffisance rénale

<i>Clairance de la créatinine</i>	<i>Dose initiale de Vascase</i>	<i>Dose maximale de Vascase</i>
<i>> 40 ml/min</i>	<i>1 mg une fois par jour</i>	<i>5 mg une fois par jour</i>
<i>10 à 40 ml/min</i>	<i>0,5 mg une fois par jour</i>	<i>2,5 mg une fois par jour</i>
<i>< 10 ml/min</i>	<i>non recommandé</i>	

Si les patients présentent en plus une hypertension rénovasculaire, il y a un risque accru d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale. Chez ces patients, le traitement doit être instauré sous surveillance médicale étroite, avec des doses faibles et un ajustement soigneux des doses. Un traitement par des diurétiques pouvant être un facteur contribuant au risque, il doit être interrompu et la fonction rénale doit être surveillée pendant les premières semaines de traitement par Vascase.

Des résultats d'essais cliniques ont montré que la clairance du cilazaprilat était corrélée à celle de la créatinine chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique. La recommandation posologique spéciale doit donc être suivie chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique associée avec une insuffisance de la fonction rénale.»

Rubrique 4.3 - Contre-indications

Compte tenu de la recommandation du CHMP, la formulation suivante proposée par le TAMM a été acceptée:

«Hypersensibilité au cilazapril, à l'un des autres composants du produit ou à d'autres inhibiteurs de l'ECA. Antécédents d'angioedème associé à un traitement antérieur par des inhibiteurs de l'ECA. Angioedème héréditaire ou idiopathique. Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4. et 4.6).»

Rubrique 4.4 - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

À quelques exceptions près, la base scientifique du texte proposé dans la rubrique 4.4 résulte de revues des effets indésirables des inhibiteurs de l'ECA trouvés dans la classification des effets indésirables des médicaments de Meyler, *The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions*, 2006 et dans le manuel de Martindale, *The Complete Drug Reference* 36.

Comme recommandé par le CHMP, le TAMM a ajouté une mise en garde supplémentaire concernant l'utilisation du cilazapril chez les patients présentant une sténose de l'artère rénale de degré élevé avec insuffisance rénale, au paragraphe intitulé «Insuffisance rénale» dans la rubrique 4.4. La mise en garde concernant l'anaphylaxie chez les patients dialysés recevant des inhibiteurs de l'ECA est discutée dans un paragraphe distinct de la rubrique 4.4, intitulé «Anaphylaxie».

Le CHMP a également recommandé que chez les patients présentant une cirrhose du foie (mais sans ascites) le traitement par le cilazapril doit être instauré à une dose plus faible, car une hypotension importante peut survenir, et chez les patients avec des ascites, le cilazapril ne doit pas être recommandé.

En ce qui concerne la grossesse, le TAMM a accepté de se conformer à la formulation approuvée figurant dans la recommandation du groupe de travail Pharmacovigilance (PhVWP) du CHMP pour cette rubrique.

Rubrique 4.5 - Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les interactions possibles les plus importantes (pharmacocinétiques, pharmacodynamiques ou toxiques) ont été incluses dans l'étiquetage harmonisé, parce que ces médicaments sont souvent co-prescrits avec le cilazapril ou d'autres inhibiteurs de l'ECA et que des justifications scientifiques sont disponibles. À la demande du CHMP, des interactions avec d'autres médicaments (diurétiques, antidépresseurs tricycliques, effets rénaux des anti-inflammatoires non stéroïdiens, sympathomimétiques, anti-diabétiques et l'or) ont aussi été incluses dans le RCP harmonisé, en concordance avec celles des autres représentants de cette classe de médicaments.

Rubrique 4.6 - Grossesse et allaitement

Compte tenu de la recommandation du groupe de travail PhVWP du CHMP, la formulation suivante proposée par le TAMM a été acceptée:

«L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA tels que le cilazapril n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA tels que le cilazapril est contre-indiquée pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Des preuves épidémiologiques concernant le risque de tératogénicité à la suite d'une exposition à des inhibiteurs de l'ECA pendant le premier trimestre de la grossesse n'ont pas été concluantes; cependant, une légère augmentation du risque ne peut être exclue. À moins que la poursuite du traitement par des inhibiteurs de l'ECA ne soit considérée comme indispensable, les patientes prévoyant une grossesse doivent passer à d'autres traitements antihypertenseurs, qui présentent un profil de sécurité établi pour une utilisation pendant la grossesse. Lorsque la grossesse est diagnostiquée, le traitement par des inhibiteurs de l'ECA doit être interrompu immédiatement, et, le cas échéant, un traitement alternatif doit être mis en place.

L'exposition à un traitement par des inhibiteurs de l'ECA pendant les deuxième et troisième trimestres est connu pour induire une fœtotoxicité humaine (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard de l'ossification du crâne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie). Au cas où une exposition à des inhibiteurs de l'ECA a eu lieu à partir du deuxième trimestre de la grossesse, un examen échographique de la fonction rénale et du crâne est recommandé. Les nourrissons dont les mères ont pris des inhibiteurs de l'ECA doivent faire l'objet d'une observation étroite pour une éventuelle hypotension (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Aucune information n'étant disponible concernant la sécurité du cilazapril pendant l'allaitement, le cilazapril n'est pas recommandé et des traitements alternatifs avec des profils de sécurité pendant l'allaitement mieux établis sont préférables, en particulier lors de l'allaitement d'un nouveau-né ou d'un prématuré.»

Rubrique 4.7 - Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Compte tenu de la recommandation du CHMP et de celles formulées dans les lignes directrices relatives au RCP concernant la rubrique 4.7, la formulation proposée par le TAMM a été acceptée.

Rubrique 4.8 - Effets indésirables

Toutes les réactions indésirables au médicament (ADR) énumérées dans les informations de sécurité de référence de la société, la fiche technique CDS (*Core Data Sheet*), ont été incluses. Des ADR supplémentaires répertoriées dans des RCP locaux, mais pas dans la CDS, ont été incluses lorsque des références appropriées ont pu être identifiées. Dans la plupart des cas, les références provenaient:

- de la classification des effets indésirables des médicaments de Meyler, *The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions*, 2006;
- du manuel de Martindale, *The Complete Drug Reference* 36.

La liste harmonisée des effets indésirables a été établie à partir d'essais cliniques et de données post-commercialisation relatives au cilazapril et/ou à d'autres inhibiteurs de l'ECA.

La classe de systèmes d'organes (CSO) de la base de données MedDRA et les termes préférés (PT) sont utilisés, le cas échéant.

Rubrique 4.9 – Surdosage

Compte tenu de la recommandation du CHMP, la formulation proposée ci-dessous a été acceptée:

«Des données limitées sont disponibles concernant le surdosage chez l'homme. Les symptômes associés au surdosage des inhibiteurs de l'ECA peuvent comprendre de l'hypotension, un choc circulatoire, des troubles électrolytiques, une insuffisance rénale, de l'hyperventilation, de la tachycardie, des palpitations, de la bradycardie, des vertiges, de l'anxiété et de la toux.

Le traitement recommandé en cas de surdosage est une perfusion intraveineuse d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). Si une hypotension survient, le patient sera placé en position de choc. Un

traitement par perfusion d'angiotensine II et/ou des catécholamines par voie intraveineuse, si elles sont disponibles, peut également être envisagé.

Un traitement par pacemaker est indiqué pour une bradycardie réfractaire au traitement. Les signes vitaux, les électrolytes sériques et les concentrations de créatinine doivent être surveillés en continu.

Si indiqué, le cilazaprilat, la forme active du cilazapril, peut être éliminé de la circulation générale par hémodialyse (voir section 4.4).»

Rubrique 5.1 - Propriétés pharmacodynamiques

Le CHMP était d'avis que le prescripteur doit être sensibilisé au fait que seul un bénéfice symptomatique a été démontré dans les essais cliniques menés avec le cilazapril dans l'insuffisance cardiaque et qu'aucun résultat de morbidité/mortalité n'est disponible, dans la mesure où il n'a pas été réalisé d'analyses des résultats obtenus avec le cilazapril dans l'insuffisance cardiaque chronique.

Sur la base des informations disponibles et compte tenu de la recommandation du CHMP, la déclaration suivante a été acceptée par le TAMM pour le paragraphe intitulé «*Insuffisance cardiaque chronique*»:

«Aucun essai clinique n'a été réalisé prouvant l'effet du cilazapril sur la morbidité et la mortalité dans l'insuffisance cardiaque.»

Rubrique 5.3 - Données de sécurité préclinique

Compte tenu de la recommandation du CHMP, la formulation suivante a été acceptée par le TAMM:

«Les données précliniques ne révèlent pas de danger particulier pour l'homme, sur la base des études conventionnelles de pharmacologie générale, de toxicité de doses répétées, de génotoxicité et de potentiel cancérigène.

Il a été montré que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, en tant que classe, induisent des effets indésirables sur le développement fœtal tardif, entraînant la mort du fœtus et des effets congénitaux, touchant en particulier le crâne. Une fœtotoxicité, un retard de croissance intra-utérine et une persistance du canal artériel ont également été rapportés. Ces anomalies de développement sont supposées être dues en partie à une action directe des inhibiteurs de l'ECA sur le système rénine-angiotensine fœtal et en partie à une ischémie résultant d'une hypotension maternelle, ainsi que de diminutions du flux sanguin fœto-placentaire et de l'alimentation du fœtus en oxygène et/ou en nutriments.»

MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE LA NOTICE

Considérant que

- l'objet de la saisine était l'harmonisation du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice;

- le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice proposés par les titulaires des autorisations de mise sur le marché ont été évalués sur la base de la documentation présentée et de la discussion scientifique menée en son sein,

le CHMP a recommandé la modification des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice figurent à l'annexe III pour Vascase et dénominations associées (voir annexe I).

ANNEXE III

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT, ETIQUETAGE ET NOTICE

Les RCP, étiquetages et notice ci-après sont les versions valides au moment de la Décision de la Commission

Après la Décision de la Commission, les autorités compétentes des Etats Membres, en liaison avec l'Etat Membre de référence, mettront à jour l'information du produit comme requis. Par conséquent, les RCP, étiquetages et notice peuvent ne pas nécessairement représenter le texte actuel

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Vascace et noms associés (voir Annexe 1) 0,5 mg comprimés pelliculés

Vascace et noms associés (voir Annexe 1) 1 mg comprimés pelliculés

Vascace et noms associés (voir Annexe 1) 2,5 mg comprimés pelliculés

Vascace et noms associés (voir Annexe 1) 5 mg comprimés pelliculés

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

[A compléter au niveau national]

3. FORME PHARMACEUTIQUE

[A compléter au niveau national]

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Vascace est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Vascace est indiqué dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Vascace doit être administré une fois par jour. Etant donné que la prise de nourriture n'a pas d'effet cliniquement significatif sur son absorption, Vascace peut être administré avant ou après un repas. La dose doit toujours être prise à peu près au même moment de la journée.

Hypertension: La dose initiale est de 1 mg/jour. La pression artérielle sera évaluée, et la dose ajustée individuellement selon la réponse tensionnelle. La posologie habituelle de Vascace est de 2,5 à 5 mg une fois par jour.

Les patients dont le système rénine-angiotensine-aldostérone est fortement activé (particulièrement, en cas d'hyponatrémie, d'hypovolémie, de décompensation cardiaque ou d'hypertension sévère) peuvent subir une chute excessive de la pression artérielle suite à la prise initiale. Une dose de départ plus faible de 0,5 mg une fois par jour est recommandée chez de tels patients et l'initiation du traitement se fera sous surveillance médicale.

Patients hypertendus traités par diurétiques: Si possible, le diurétique sera arrêté 2 – 3 jours avant de débiter le traitement par Vascace afin de réduire le risque d'hypotension symptomatique. Il peut être repris plus tard si nécessaire. La dose de départ recommandée chez ces patients est de 0,5 mg une fois par jour.

Insuffisance cardiaque chronique: Le traitement par Vascace sera débuté à une dose initiale recommandée de 0,5 mg une fois par jour sous surveillance médicale étroite. Cette dose sera maintenue pendant à peu près 1 semaine. Si la dose a été bien tolérée, elle peut être augmentée à intervalles hebdomadaires de 1 ou 2,5 mg, selon l'état clinique du patient. La dose journalière maximale pour ces patients est de 5 mg. La recommandation posologique du cilazapril dans l'insuffisance cardiaque chronique est basée sur les effets sur l'amélioration des symptômes, et non sur des données montrant que le cilazapril réduit la morbidité et la mortalité chez ce groupe de patients (voir rubrique 5.1).

Patients présentant une insuffisance rénale: Une réduction des doses est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance rénale, en fonction de leur clairance de la créatinine (voir rubrique 4.4). Les posologies suivantes sont recommandées:

Tableau 1: Posologie recommandée pour les patients présentant une insuffisance rénale

Clairance de la créatinine	Dose initiale de Vascace	Dose maximale de Vascace
>40 ml/min	1 mg une fois par jour	5 mg une fois par jour
10-40 ml/min	0,5 mg une fois par jour	2,5 mg une fois par jour
<10 ml/min	Non recommandé	

Si une hypertension rénale est aussi présente, le risque d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale est augmenté. Chez ces patients, le traitement sera démarré sous surveillance médicale étroite avec de faibles doses et un titrage prudent. Le traitement par diurétiques pouvant être un facteur contribuant à ce risque, l'administration de ces derniers sera arrêtée et la fonction rénale sera surveillée pendant les premières semaines du traitement par Vascace.

Les résultats des essais cliniques ont montré que la clairance du cilazapril était corrélée à la clairance de la créatinine chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique. La recommandation posologique particulière sera donc suivie chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique avec une fonction rénale altérée.

Cirrhose hépatique: Chez les patients présentant une cirrhose hépatique (mais sans ascite) qui nécessitent un traitement contre l'hypertension artérielle, le cilazapril doit être administré avec beaucoup de prudence et sans dépasser 0,5 mg/jour et la pression artérielle sera étroitement surveillée, car une hypotension significative peut se produire.

Personnes âgées présentant une hypertension: Le traitement par Vascace doit être initié à une dose comprise entre 0,5 et 1 mg une fois par jour. Par la suite, la dose d'entretien doit être adaptée à la tolérance individuelle, la réponse tensionnelle et l'état clinique.

Personnes âgées présentant une insuffisance cardiaque chronique: La dose de départ recommandée de 0,5 mg de Vascace doit être strictement suivie.

Enfants: L'innocuité et l'efficacité chez les enfants n'ont pas été établies. Par conséquent, il n'y a pas de recommandation pour l'administration du cilazapril chez les enfants.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au cilazapril ou à l'un des excipients du produit, ou à d'autres inhibiteurs de l'ECA
- Antécédent d'œdème de Quincke associé à un traitement antérieur par inhibiteurs de l'ECA
- Œdème de Quincke héréditaire ou idiopathique
- 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Grossesse

Grossesse: Les IEC ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté. (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Hypotension

Les IEC peuvent provoquer une hypotension sévère, surtout en début de traitement. Cette hypotension est plus susceptible de se produire chez les patients dont le système rénine-angiotensine-aldostérone est activé, comme dans l'hypertension rénale ou d'autres causes d'hypoperfusion rénale, une hyponatrémie ou une hypovolémie, ou un traitement antérieur par d'autres vasodilatateurs. Ces conditions peuvent coexister, particulièrement dans l'insuffisance cardiaque sévère.

L'hypotension sera traitée en plaçant le patient en décubitus dorsal et en le perfusant pour augmenter la volémie. Le traitement par le cilazapril peut être continué une fois que la volémie du patient est rétablie, mais sera donné à une plus faible dose ou arrêté si l'hypotension persiste.

Les patients à risque doivent démarrer le traitement par le cilazapril sous surveillance médicale, avec une faible dose initiale et une augmentation posologique prudente. Si possible, le traitement diurétique sera stoppé temporairement.

La même prudence est nécessaire pour les patients souffrant d'angine de poitrine ou de maladie cérébrovasculaire, chez lesquels l'hypotension peut provoquer une ischémie myocardique ou cérébrale.

Insuffisance rénale

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, la dose de cilazapril sera ajustée selon la clairance de la créatinine (voir rubrique 4.2). Un contrôle systématique du potassium et de la créatinine fait partie de la pratique médicale normale pour ces patients.

Les IEC ont des effets rénoprotecteurs établis, mais peuvent provoquer une altération réversible de la fonction rénale dans le cadre d'une perfusion rénale réduite, qu'elle soit due à une sténose bilatérale de l'artère rénale, une insuffisance cardiaque sévère, une hypovolémie, une hyponatrémie ou des diurétiques à fortes doses, et chez les patients recevant un traitement par AINS. Les mesures préventives incluent l'arrêt définitif ou temporaire des diurétiques, le démarrage du traitement par de très faibles doses d'IEC, et une augmentation prudente de la dose.

Chez les patients présentant une sténose de l'artère rénale, l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone aide à maintenir la perfusion rénale en provoquant une constriction de l'artériole efférente. Par conséquent, le blocage de la formation d'angiotensine II, et peut-être également une augmentation de la formation de bradykinine, provoque une vasodilatation artériolaire efférente ayant pour résultat une réduction de la pression de filtration glomérulaire. L'hypotension contribue en outre à une réduction de la perfusion rénale (voir rubrique 4.4 "Hypotension"). Comme avec d'autres agents agissant sur le système rénine-angiotensine, le risque d'insuffisance rénale, y compris l'insuffisance rénale aiguë, est augmenté chez les patients présentant une sténose de l'artère rénale traités par le cilazapril. Par conséquent, une prudence particulière est nécessaire chez ces patients. Si une insuffisance rénale se produit, le traitement doit être arrêté.

Hypersensibilité/ Angio-oedème

Des angio-œdèmes ont été associés aux IEC, avec une incidence rapportée de 0,1-0,5%. L'angio-œdème du aux IEC peut se présenter sous forme d'épisodes récurrents de gonflement du visage, qui se résolvent à l'arrêt du traitement, ou sous forme d'œdème bucco-pharyngé aigu et d'obstruction des voies aériennes, qui nécessitent un traitement d'urgence, et peut être à risque vital. Une variante est l'angio-œdème intestinal, qui tend à se produire dans les premières 24–48 heures du traitement. Le risque d'œdème de Quincke semble être plus élevé chez les patients de race noire que chez les autres patients. Les patients présentant un antécédent d'angio-œdème non lié à la prise d'IEC peuvent être à risque plus élevé.

Anaphylaxie

Hémodialyse: Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez les patients dialysés avec des membranes de haute perméabilité, (par ex. AN 69) recevant des IEC. Il conviendra d'utiliser un autre type de membrane de dialyse ou un agent antihypertenseur de classe différente chez ces patients.

Aphérèse des lipoprotéines de faible densité (LDL): Des réactions anaphylactoïdes menaçant la vie du patient ont été observées chez des patients traités par IEC pendant une aphérèse des lipoprotéines de basse densité avec adsorption sur du sulfate de dextran. Ces réactions peuvent être évitées en interrompant transitoirement le traitement par l'IEC avant chaque aphérèse.

Désensibilisation: Des réactions anaphylactiques peuvent se produire chez les patients suivant un traitement de désensibilisation avec du venin d'abeille ou de guêpe et traités par un IEC. Le cilazapril doit être arrêté avant de commencer la désensibilisation, et ne doit pas être remplacé par un β -bloquant.

Troubles hépatiques

Des cas isolés de troubles de la fonction hépatiques, tels qu'une augmentation des valeurs des tests de la fonction hépatique (transaminases, bilirubine, phosphatase alcaline, gamma GT) et une hépatite cholestatique avec ou sans nécrose, ont été rapportés. Les patients recevant du cilazapril qui développent une jaunisse ou des élévations marquées des enzymes hépatiques doivent arrêter le traitement par le cilazapril et recevoir un suivi médical approprié. Chez les patients présentant une cirrhose hépatique (mais sans ascite) qui nécessitent un traitement contre l'hypertension, le cilazapril sera initié à une plus faible dose et avec grande prudence, en raison du risque de survenue d'une hypotension significative (voir rubrique 4.2). Chez les patients ayant ascite, l'administration du cilazapril est déconseillée.

Neutropénie

Rarement, une neutropénie et une agranulocytose ont été associées aux IEC, surtout chez les patients présentant une insuffisance rénale ou une maladie du collagène vasculaire, et ceux recevant un traitement immunosuppresseur. Une surveillance régulière de la numération leucocytaire est recommandée chez de tels patients.

Potassium sérique

Les IEC peuvent provoquer une hyperkaliémie parce qu'ils inhibent la libération d'aldostérone. L'effet est habituellement non significatif chez les patients présentant une fonction rénale normale. Cependant, chez les patients atteints d'insuffisance rénale et/ou chez les patients prenant des suppléments de potassium (y compris des sels de substitution) ou des diurétiques d'épargne potassique, et particulièrement des antagonistes de l'aldostérone, une hyperkaliémie peut se produire. Les diurétiques d'épargne potassique doivent être utilisés avec prudence chez les patients recevant des IEC et du potassium sérique, et une surveillance de la fonction rénale est nécessaire.

Diabète

L'administration d'IEC aux patients souffrant de diabète peut potentialiser l'effet hypoglycémiant des hypoglycémiants oraux ou de l'insuline, surtout chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Chez de tels patients, la glycémie doit être étroitement surveillée pendant l'initiation du traitement par IEC.

Intervention chirurgicale/Anesthésie

Les agents anesthésiques avec des effets hypotenseurs peuvent provoquer une hypotension chez les patients recevant des IEC. Dans ce cadre, l'hypotension peut être corrigée par une augmentation de la volémie.

Sténose aortique/cardiomyopathie hypertrophique

Les IEC doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints de troubles cardiaques obstructifs (par ex. sténose mitrale, sténose aortique, cardiomyopathie hypertrophique), car le débit cardiaque ne peut pas augmenter pour compenser la vasodilatation systémique, et il y a un risque d'hypotension sévère.

Intolérance au lactose

En raison de la présence de lactose monohydraté, les patients présentant une galactosémie congénitale, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Ethnicité

Les IEC sont moins efficaces en temps qu'antihypertenseurs chez les patients de race noire. Ces patients présentent également un risque plus élevé d'angio-oedème.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Lithium

Des augmentations réversibles des concentrations sériques de lithium et de sa toxicité ont été rapportées pendant l'administration concomitante de lithium avec des IEC. L'utilisation concomitante de diurétiques thiazidiques peut augmenter le risque de toxicité du lithium et augmenter le risque déjà accru de toxicité du lithium avec les IEC.

L'utilisation de cilazapril avec du lithium est déconseillée, mais si cette association s'avère nécessaire, une surveillance étroite de la lithémie doit être effectuée.

Autres agents antihypertenseurs

Un effet additif peut être observé lorsque le cilazapril est administré en association avec d'autres agents antihypertenseurs.

Diurétiques d'épargne potassique, suppléments de potassium ou substituts de sels contenant du potassium

Bien que la kaliémie reste habituellement dans les limites de la normale, une hyperkaliémie peut survenir chez certains patients traités par cilazapril. Les diurétiques d'épargne potassique (par ex., spironolactone, triamterène ou amiloride), les suppléments de potassium ou les substituts de sels contenant du potassium peuvent entraîner une augmentation significative de la kaliémie. Par conséquent, l'association du cilazapril avec les médicaments mentionnés ci-dessus est déconseillée (voir rubrique 4.4). Si l'utilisation concomitante est indiquée en raison d'une hypokaliémie, ils devront être utilisés avec prudence et avec un contrôle fréquent de la kaliémie.

Diurétiques (thiazides ou diurétiques de l'anse)

Un traitement préalable par des doses élevées de diurétiques peut résulter en une hypovolémie et un risque d'hypotension lors de l'initiation du traitement par le cilazapril (voir rubrique 4.4). L'effet hypotenseur peut être réduit en interrompant le traitement diurétique, en augmentant la volémie ou par une prise de sel, ou en initiant le traitement avec une faible dose de cilazapril.

Antidépresseurs tricycliques/antipsychotiques/anesthésiques/narcotiques

L'usage concomitant de certains médicaments anesthésiques, d'antidépresseurs tricycliques et d'antipsychotiques avec les IEC peut résulter en une réduction additionnelle de la pression artérielle (voir rubrique 4.4).

Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) y compris aspirine ≥ 3 g/jour

Lorsque les IEC sont administrés simultanément avec des médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens (i.e. acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires, inhibiteurs COX-2 et AINS non sélectifs), une atténuation de l'effet antihypertenseur peut se produire. L'utilisation concomitante d'IEC et d'AINS peut entraîner un risque accru d'altération de la fonction rénale, y compris une éventuelle insuffisance rénale aiguë, et une augmentation de la kaliémie, surtout chez les patients présentant une altération de la fonction

rénale préexistante. L'association sera administrée avec prudence, surtout chez les personnes âgées. Les patients doivent être correctement hydratés et la fonction rénale doit être surveillée lors de l'initiation du traitement concomitant, et périodiquement ensuite.

Sympathomimétiques

Les sympathomimétiques peuvent réduire l'effet antihypertenseur des IEC.

Antidiabétiques

Des études épidémiologiques ont suggéré que l'administration concomitante d'IEC et d'antidiabétiques (insuline, hypoglycémiant oraux) peut provoquer une augmentation de l'effet hypoglycémiant avec un risque d'hypoglycémie. Ce phénomène est plus susceptible d'apparaître pendant les premières semaines de traitement concomitant et chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Or

Des réactions nitritoïdes (symptômes comprenant bouffées vasomotrices du visage, nausées, vomissements et hypotension) ont été rarement rapportées chez les patients traités de façon concomitante par des injections d'or (aurothiomalate de sodium) et des IEC.

Autres

Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée lorsque le cilazapril a été administré de façon concomitante avec la digoxine, des dérivés nitrés, des anticoagulants coumariniques et des antagonistes des récepteurs H₂.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation des IEC est déconseillée pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4).
L'utilisation des IEC est contre-indiquée aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4)

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1^{er} trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux IEC au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie). (voir rubrique 5.3). En cas d'exposition à IEC à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par IEC doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation du cilazapril au cours de l'allaitement, le cilazapril est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Lors de la conduite et de l'utilisation de machines, il sera noté qu'occasionnellement, des vertiges et une fatigue peuvent se produire, surtout en début de traitement (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.8 Effets indésirables

(a) Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents attribuables au médicament, observés chez les patients prenant des IEC, sont la toux, l'éruption cutanée et le dysfonctionnement rénal. La toux est plus fréquente chez les femmes et les non-fumeurs. Lorsque le patient peut tolérer la toux, le traitement peut être raisonnablement continué. Dans certains cas, réduire la dose peut aider.

Les effets indésirables liés au traitement, suffisamment graves pour stopper ce dernier, se produisent chez moins de 5% des patients recevant des inhibiteurs de l'ECA.

(b) Liste classifiée des effets indésirables

La liste suivante d'effets indésirables provient des essais cliniques et des données post-marketing concernant le cilazapril et/ou à d'autres IEC. Les estimations de fréquence sont basées sur le pourcentage de patients signalant des effets indésirables pendant les essais cliniques portant sur le cilazapril, essais cliniques qui ont inclus une population totale de 7171 patients. Les effets indésirables qui n'ont pas été observés pendant les essais cliniques mais ont été rapportés avec d'autres IEC ou provenant des données post-marketing sont classifiés comme rares.

Les catégories de fréquence sont comme suit:

Très fréquent	$\geq 1/10$
Fréquent	$\geq 1/100$ et $< 1/10$
Peu fréquent	$\geq 1/1000$ et $< 1/100$
Rare	$\leq 1/1000$

Affections hématologiques et du système lymphatique

Rare

Neutropénie, agranulocytose, thrombopénie, anémie

Affections du système immunitaire

Angio-œdème (pouvant toucher le visage, les lèvres, la langue, le larynx ou le tractus gastro-intestinal) (voir rubrique 4.4)

Rare

Anaphylaxie (voir rubrique 4.4)

Syndrome de type lupique (les symptômes peuvent inclure vascularite, myalgie, arthralgie/arthrite, anticorps antinucléaires positifs, augmentation de la vitesse de sédimentation, éosinophilie, leucocytose)

Affections du système nerveux

Fréquent

Céphalée

Peu fréquent

Dysgueusie

Rare

Ischémie cérébrale, accident vasculaire cérébral ischémique transitoire ou constitué

Neuropathie périphérique

Affections cardiaques

Peu fréquent

Ischémie du myocarde, angine de poitrine, tachycardie, palpitations

Rare

Infarctus du myocarde, arythmies

Affections vasculaires

Fréquent

Vertiges

Peu fréquent

Hypotension, hypotension orthostatique (voir rubrique 4.4). Les symptômes de l'hypotension peuvent inclure syncope, faiblesse, étourdissements et troubles visuels.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent

Toux

Peu fréquent

Dyspnée, bronchospasme, rhinite

Rare

Maladie pulmonaire interstitielle, bronchite, sinusite

Affections gastro-intestinales

Fréquent

Nausées

Peu fréquent

Sécheresse de la bouche, stomatite aphteuse, diminution de l'appétit, diarrhée, vomissements

Rare

Glossite, pancréatite

Affections hépatobiliaires

Rare

Test anormal de la fonction hépatique (y compris transaminases, bilirubine, phosphatase alcaline, gamma GT)

Hépatite cholestatique avec ou sans nécrose

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent

Rash, rash maculopapulaire

Rare

Dermatite psoriasiforme, psoriasis (exacerbation), lichen plan, dermatite exfoliative, urticaire, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, pemphigoïde bulleuse, pemphigus, sarcome de Kaposi, vascularite/purpura, réactions de photosensibilité, alopecie, onycholyse

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent

Crampes musculaires, myalgie, arthralgie

Affections du rein et des voies urinaires

Rare

Insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë (voir rubrique 4.4), augmentation de la créatininémie, augmentation de l'urémie

Hyperkaliémie, hyponatrémie, protéinurie, syndrome néphrotique, néphrite

Affections des organes de reproduction et du sein

Peu fréquent

Impuissance

Rare

Gynécomastie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent

Fatigue

Peu fréquent

Excès de sueurs, bouffée de chaleur, asthénie, troubles du sommeil

(c) Description d'effets indésirables choisis

Une hypotension et une hypotension orthostatique peuvent se produire au début du traitement ou lors de l'augmentation de la posologie, surtout chez les patients à risque (voir rubrique 4.4).

Altération de la fonction rénale et insuffisance rénale aiguë sont plus probables chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère, de sténose de l'artère rénale, de troubles rénaux préexistants ou d'hypovolémie (voir rubrique 4.4).

Une hyperkaliémie est plus susceptible de se produire chez les patients présentant une insuffisance rénale et chez ceux prenant des diurétiques d'épargne potassique, des suppléments de potassium.

Les événements d'ischémie cérébrale, d'accident ischémique cérébral transitoire ou constitué rapportés rarement avec des IEC peuvent être liés à la survenue d'une hypotension chez les patients atteints d'une

maladie vasculaire cérébrale sous-jacente. De même, une ischémie du myocarde peut être liée à la survenue d'une hypotension chez les patients atteints d'une maladie ischémique cardiaque sous-jacente.

La céphalée est un effet indésirable fréquemment rapporté, bien que l'incidence des céphalées soit plus grande chez les patients recevant le placebo que chez ceux recevant des IEC.

4.9 Surdosage

Peu de données sont disponibles en cas de surdosage chez l'homme.. Les symptômes associés à un surdosage par IEC peuvent inclure hypotension, choc circulatoire, troubles électrolytiques, insuffisance rénale, hyperventilation, tachycardie, palpitations, bradycardie, vertiges, anxiété et toux.

Le traitement recommandé d'un surdosage est la perfusion intraveineuse d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%). Si une hypotension se produit, le patient sera placé en position de choc. Si disponible, un traitement par perfusion d'angiotensine II et/ou catécholamines intraveineuses peut aussi être envisagé.

Un traitement par stimulateur cardiaque est indiqué en cas de bradycardie résistant au traitement. Les signes vitaux, les électrolytes sériques et la créatininémie doivent être surveillés en continu.

Si indiqué, le cilazaprilate, forme active du cilazapril peut être éliminé de la circulation générale par hémodialyse (voir rubrique 4.4).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique: inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, code ATC: C09AA08

Mécanisme d'action

Vascace, inhibiteur spécifique, à longue durée d'action, de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), entraîne une inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone et de ce fait, la suppression de la conversion d'angiotensine I inactive en angiotensine II, puissant vasoconstricteur. Chez les hypertendus et chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique, aux doses recommandées, l'effet antihypertenseur du cilazapril se maintient pendant une période allant jusqu'à 24 heures.

Etudes clinique / efficacité

Hypertension

Vascace induit une réduction de la pression systolique et diastolique tant en position couchée que debout, généralement sans hypotension orthostatique. Il est efficace pour tous les stades d'hypertension artérielle essentielle ainsi qu'en cas d'hypertension rénale. L'effet antihypertenseur de Vascace se manifeste généralement dès la première heure suivant l'administration; l'effet maximal est obtenu 3 à 7 heures après l'administration. En général, le rythme cardiaque n'est pas modifié. Le produit n'entraîne pas de tachycardie compensatoire, bien que de petites altérations du rythme cardiaque, sans importance sur le plan clinique, puissent survenir. Chez certains patients, la réduction de la pression artérielle peut être moindre juste avant la prise suivante.

L'effet antihypertenseur de Vascace se maintient lors de traitements à long terme. Après arrêt brutal de Vascace, il n'a pas été observé d'augmentation rapide de la pression artérielle.

Chez les patients hypertendus présentant une insuffisance rénale modérée à sévère, le taux de filtration glomérulaire et le flux sanguin rénal demeurent en général inchangés sous Vascace, en dépit de la diminution cliniquement significative de la tension artérielle.

Comme avec d'autres IEC, l'effet antihypertenseur de Vascace peut être moins marqué chez les patients de race noire que chez les autres patients. Toutefois, ces différences de réponse en fonction de la race n'apparaissent plus lorsque Vascace est administré en association à l'hydrochlorothiazide.

Insuffisance cardiaque chronique

Aucun des essais cliniques qui ont été menés n'a démontré un effet du cilazapril sur la morbidité et la mortalité dans l'insuffisance cardiaque.

Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique, les systèmes rénine-angiotensine-aldostérone et nerveux sympathique sont généralement activés, ce qui conduit à une vasoconstriction systémique accrue et favorise la rétention de sodium et d'eau. En inhibant le système rénine-angiotensine-aldostérone, Vascace améliore les conditions de charge du cœur défaillant en réduisant la résistance vasculaire systémique (post-charge) et la pression capillaire pulmonaire (précharge) chez les patients sous diurétiques et/ou digitaliques. De plus, la tolérance à l'exercice de ces patients augmente significativement. Les effets hémodynamiques et cliniques surviennent rapidement et persistent.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le cilazapril est efficacement absorbé et rapidement transformé en sa forme active, le cilazaprilate. L'ingestion d'aliments immédiatement avant l'administration de Vascace retarde et réduit légèrement l'absorption, sans que cela soit toutefois cliniquement relevant. Après administration orale du cilazapril, la biodisponibilité du cilazaprilate est estimée à 60 % sur base des quantités retrouvées dans les urines. Les concentrations plasmatiques maximales du cilazaprilate sont atteintes dans les 2 heures suivant l'administration et sont directement liées à la dose.

Elimination

Le cilazaprilate est éliminé sous forme inchangée par voie rénale. Sa demi-vie effective est de 9 heures après administration de Vascace une fois par jour.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Insuffisance rénale: Chez les patients présentant une insuffisance rénale, les concentrations plasmatiques de cilazaprilate sont plus élevées que chez les patients ayant une fonction rénale normale, car la clairance du produit est réduite lorsque la clairance de la créatinine est diminuée. Il n'y a pas d'élimination chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal, mais l'hémodialyse réduit la concentration tant du cilazapril que du cilazaprilate dans une proportion limitée.

Patients âgés: Chez les patients âgés, présentant une fonction rénale normale pour leur âge, les concentrations plasmatiques de cilazaprilate peuvent être jusqu'à 40 % supérieures et la clairance de 20 % inférieure à celles constatées chez les patients plus jeunes.

Insuffisance hépatique: Chez les patients souffrant d'une cirrhose du foie, une augmentation des concentrations plasmatiques et une diminution de la clairance plasmatique et rénale ont été observées, avec un effet plus important sur le cilazapril que sur son métabolite actif, le cilazaprilate.

Insuffisance cardiaque chronique: Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique, la clairance du cilazaprilate est corrélée à celle de la créatinine. Des ajustements de la dose au-delà de ceux recommandés pour les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2) ne devraient donc pas être nécessaires.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques ne révèlent aucun danger spécial pour l'homme sur base des études conventionnelles de pharmacologie générale, de toxicité à des doses répétées, de génotoxicité et de potentiel carcinogène.

On a montré que les IEC, en tant que classe médicamenteuse, induisaient des effets indésirables sur la fin du développement fœtal, avec pour résultat la mort du fœtus et des effets congénitaux, affectant particulièrement le crâne. Une fœtotoxicité, un retard de croissance intra-utérine et une persistance du canal artériel ont été aussi rapportés. On pense que ces anomalies du développement sont dues partiellement à une action directe des IEC sur le système rénine-angiotensine-aldostérone fœtal et partiellement à l'ischémie résultant de l'hypotension maternelle et à la diminution du flux sanguin fœtus-placenta et de la délivrance d'oxygène et de nutriments au fœtus.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

[A compléter au niveau national]

6.2 Incompatibilités

[A compléter au niveau national]

6.3 Durée de conservation

[A compléter au niveau national]

6.4 Précautions particulières de conservation

[A compléter au niveau national]

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

[A compléter au niveau national]

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter au niveau national]

<[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter au niveau national]

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[A compléter au niveau national]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[A compléter au niveau national]

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**EMBALLAGE EXTERIEUR EN CARTON****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Vascace et noms associés (voir Annexe 1) 0,5 mg comprimés pelliculés
Vascace et noms associés (voir Annexe 1) 1 mg comprimés pelliculés
Vascace et noms associés (voir Annexe 1) 2,5 mg comprimés pelliculés
Vascace et noms associés (voir Annexe 1) 5 mg comprimés pelliculés
[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

cilazapril

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

[A compléter au niveau national]

3. LISTE DES EXCIPIENTS

[A compléter au niveau national]

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

[A compléter au niveau national]

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Comprimés pelliculés

Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

[A compléter au niveau national]

EXP (MM YYYY)

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

[A compléter au niveau national]

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
--

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

{tel}

{fax}

{e-mail}

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
--

[A compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

[A compléter au niveau national]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[A compléter au niveau national]

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

{NATURE/TYPE}

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Vascace et noms associés (voir Annexe 1) 0,5 mg comprimés pelliculés

Vascace et noms associés (voir Annexe 1) 1 mg comprimés pelliculés

Vascace et noms associés (voir Annexe 1) 2,5 mg comprimés pelliculés

Vascace et noms associés (voir Annexe 1) 5 mg comprimés pelliculés

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

cilazapril

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

[Nom]

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Vascace et noms associés (voir Annexe 1) 0,5 mg comprimés pelliculés
Vascace et noms associés (voir Annexe 1) 1 mg comprimés pelliculés
Vascace et noms associés (voir Annexe 1) 2,5 mg comprimés pelliculés
Vascace et noms associés (voir Annexe 1) 5 mg comprimés pelliculés

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

Cilazapril

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que Vascace et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Vascace
3. Comment prendre Vascace
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Vascace
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST -CE QUE VASCACE ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

Vascace contient un médicament appelé cilazapril. Celui-ci appartient au groupe de médicaments appelés IEC (Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine).

Vascace est utilisé pour traiter les problèmes suivants:

- Tension artérielle élevée (hypertension).
- Insuffisance cardiaque chronique (à long terme).

Il fonctionne en relaxant et élargissant vos vaisseaux sanguins. Ceci aide à abaisser votre tension artérielle. Si vous avez une insuffisance cardiaque chronique, il permet également à votre cœur de pomper plus facilement le sang dans votre corps.

Votre médecin peut vous donner d'autres médicaments en association à Vascace pour traiter votre état.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE VASCACE

Ne prenez jamais Vascace

- si vous êtes allergique (hypersensible) au cilazapril ou à l'un des autres composants contenus dans Vascace (listés dans la rubrique 6: Informations supplémentaires).
- si vous êtes allergique (hypersensible) à d'autres inhibiteurs de l'ECA (dont le captopril, l'enalapril, le lisinopril et le ramipril).
- si vous avez eu un effet indésirable grave appelé œdème de Quincke après avoir pris d'autres inhibiteurs de l'ECA, œdème de Quincke héréditaire ou œdème de Quincke de cause inconnue. Les signes incluent gonflement du visage, des lèvres, de la bouche ou de la langue.

- si vous êtes enceinte depuis plus de 3 mois (Il est aussi préférable d'éviter de prendre Vascace en début de grossesse - voir la rubrique "Grossesse et allaitement").

Ne prenez pas Vascace si un des cas ci-dessus s'applique à vous. En cas de doute, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Vascace.

Faites attention avec Vascace

Avant de prendre Vascace, vérifiez avec votre médecin ou votre pharmacien:

- si vous avez un problème au cœur. Vascace ne convient pas aux personnes avec certains types de problème au cœur.
- si vous avez eu un accident vasculaire cérébral ou avez des problèmes d'approvisionnement en sang de votre cerveau
- si vous avez des problèmes graves au foie ou si vous développez une jaunisse.
- si vous avez des problèmes aux reins ou avez un problème d'approvisionnement en sang de vos reins appelé sténose de l'artère rénale.
- si vous êtes sous dialyse rénale.
- si vous avez récemment vomi ou avez eu une diarrhée.
- si vous suivez un régime pour contrôler la quantité de sel (sodium) que vous prenez.
- si vous planifiez un traitement pour réduire votre allergie aux piqûres d'abeilles et de guêpes (désensibilisation).
- si vous planifiez une opération (y compris une chirurgie dentaire). Ceci, parce que certains anesthésiques peuvent abaisser votre tension artérielle, qui pourrait devenir trop basse.
- si vous avez une accumulation de liquide dans votre abdomen (ascite).
- si vous avez un diabète.
- si vous présentez une maladie du collagène.
- si vous subissez une aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL) avec du sulfate de dextran.

Si un des cas ci-dessus s'applique à vous, si vous avez un doute, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Vascace.

Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte.

- Vascace est déconseillé en début de grossesse, et ne doit pas être pris si vous êtes enceinte de plus de 3 mois, car cela pourrait nuire gravement à votre enfant en cas d'utilisation à partir de ce stade de la grossesse (voir rubrique « Grossesse et allaitement »).

Vascace est déconseillé chez l'enfant.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci, parce que Vascace peut affecter la façon dont certains médicaments agissent, et certains autres médicaments peuvent affecter la façon dont Vascace agit.

En particulier, prévenez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez les médicaments suivants:

- Diurétiques (médicaments qui favorisent la production d'urine) – voir "Tension artérielle élevée (hypertension)" dans la rubrique 3 "Comment prendre Vascace".
- Tout médicament utilisé pour traiter une tension artérielle élevée.
- Médicaments appelés "anti-inflammatoires non stéroïdiens" (AINS). Ceci inclut l'aspirine, l'indométacine et l'ibuprofène.
- Insuline ou autres médicaments utilisés pour traiter le diabète.
- Lithium (utilisé pour traiter la dépression).
- Stéroïdes (tels que hydrocortisone, prednisolone et dexaméthasone) ou d'autres médicaments qui suppriment le système immunitaire.
- Suppléments de potassium (y compris les substituts de sels) ou diurétiques d'épargne potassique.
- Antagonistes de l'aldostérone.
- Sympathicomimétiques.
- Anesthésiques, narcotiques.

- Antidépresseurs tricycliques, antipsychotiques.
- Sels d'or (utilisés pour traiter la polyarthrite rhumatoïde).

Aliments et boissons

Si vous prenez des suppléments alimentaires qui contiennent du potassium, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Grossesse

- Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte. Votre médecin vous recommandera normalement d'arrêter de Vascace avant d'être enceinte ou dès que vous apprenez que vous êtes enceinte. Il vous recommandera de prendre un autre médicament à la place de Vascace. Vascace est déconseillé en début de grossesse et ne doit pas être pris si vous êtes enceinte de plus de 3 mois, car cela pourrait nuire gravement à votre enfant.

Allaitement

- **Informez votre médecin si vous allaitez ou êtes sur le point de commencer à allaiter.** Vascace est déconseillé aux femmes qui allaitent et votre médecin pourrait choisir un autre traitement si vous souhaitez allaiter, surtout si votre enfant est un nouveau-né ou un prématuré.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous pouvez ressentir des vertiges lorsque vous prenez Vascace. Ceci est plus susceptible de se produire lorsque vous démarrez votre traitement en premier. Si vous ressentez des vertiges, ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ou de machines.

Informations importantes concernant certains composants de Vascace

Vascace contient du lactose, qui est un type de sucre. Si vous avez une intolérance à certains sucres, parlez-en à votre médecin avant de prendre ce médicament.

[A compléter au niveau national]

3. COMMENT PRENDRE VASCACE

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Prendre ce médicament

- Prenez Vascace chaque jour.
- Avalez les comprimés avec un verre d'eau.
- L'heure à laquelle vous prenez Vascace n'a pas d'importance. Cependant, prenez-le toujours à peu près à la même heure.
- Vascace peut être pris avant ou après un repas.

Tension artérielle élevée (hypertension)

- La dose de départ habituelle chez l'adulte est de 1 mg par jour.
- Votre médecin augmentera ensuite votre dose jusqu'à ce que votre tension artérielle soit sous contrôle - la dose d'entretien usuelle est comprise entre 2,5 et 5 mg par jour
- Si vous avez des problèmes avec vos reins, ou si vous êtes âgés, votre médecin peut vous donner une dose plus faible.
- Si vous prenez toujours un diurétique (médicaments qui favorisent la production d'urine), votre médecin peut vous dire d'arrêter de le prendre à peu près 3 jours avant de commencer à prendre Vascace. La dose usuelle initiale de Vascace est alors de 0,5 mg par jour. Votre médecin augmentera ensuite votre dose jusqu'à ce que votre tension artérielle soit sous contrôle.

Insuffisance cardiaque chronique

- La dose de départ habituelle est de 0,5 mg par jour.

- Votre médecin augmentera alors la dose – la dose de d’entretien usuelle est comprise entre 1 et 2,5 mg par jour.
- Si vous avez un problème aux reins, ou si vous êtes âgé, votre médecin peut vous donner une dose plus faible.
- Si vous souffrez d'une cirrhose du foie sans ascites, votre médecin vous donnera une dose de plus de 0,5 mg par jour et surveillera étroitement votre tension artérielle.

Si vous avez pris plus de Vascace que vous n’auriez dû

Si vous avez pris plus de Vascace que vous n’auriez dû, ou si quelqu'un d'autre a pris des comprimés de Vascace, contactez votre médecin immédiatement ou allez à l'hôpital. Prenez la boîte du médicament avec vous. Les effets suivants peuvent se produire: vertiges ou étourdissements, respiration superficielle, peau froide et moite, incapacité à bouger ou à parler et ralentissement du rythme des battements du cœur.

Si vous oubliez de prendre Vascace

- Si vous oubliez de prendre une dose, sautez la dose oubliée. Ensuite, prenez la dose suivante au moment prévu.
- Ne prenez pas de dose double (2 doses en même temps) pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d’autres questions sur l’utilisation de ce médicament, demandez plus d’informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Vascace peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Réactions graves:

Si vous avez une réaction grave appelée angio-œdème (ou œdème de Quincke), arrêtez de prendre Vascace et consultez un médecin immédiatement. Les signes peuvent inclure:

- Gonflement subit du visage, de la gorge, des lèvres ou de la bouche. Ceci peut entraîner des difficultés à respirer ou à avaler.

Les problèmes sanguins rapportés avec les IEC incluent:

- Diminution du nombre de globules rouges (anémie). Les signes comprennent: fatigue, peau pâle, battements du cœur rapides ou irréguliers (palpitations) et essoufflement.
- Diminution du nombre de tous les types de globules blancs. Les signes comprennent: augmentation du nombre d'infections, par exemple au niveau de la bouche, des gencives, de la gorge et des poumons.
- Diminution du nombre de plaquettes sanguines. Les signes comprennent: ecchymoses (bleus) se produisant facilement et saignements de nez.

Autres effets indésirables:

Fréquents (qui affectent moins de 1 patient sur 10)

- Sensation de vertiges
- Toux
- Nausées
- Sensation de fatigue
- Maux de tête

Peu fréquents (qui affectent moins de 1 patient sur 100)

- Tension artérielle faible. Ceci peut entraîner chez vous une sensation de fatigue, des vertiges ou des étourdissements, une vision floue et des évanouissements. Une diminution excessive de la tension

artérielle peut augmenter le risque d'attaque cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral chez certains patients

- Augmentation du rythme cardiaque
- Sensation de faiblesse
- Douleurs dans la poitrine
- Problèmes respiratoires, y compris essoufflement et sensation d'oppression dans la poitrine
- Nez qui coule ou nez bouché et éternuements (rhinite)
- Bouche sèche ou gonflée
- Manque d'appétit
- Changement de la façon dont vous goûtez les choses (altération du goût)
- Diarrhée et vomissements
- Eruption cutanée (qui peut être sévère)
- Crampes musculaires ou douleurs musculaires ou articulaires
- Impuissance
- Transpiration plus importante que d'habitude
- Bouffées de chaleur
- Troubles du sommeil

Rares (qui affectent moins de 1 patient sur 1000)

- Analyses de sang montrant une diminution du nombre de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes (anémie, neutropénie, agranulocytose et thrombopénie)
- Un type de réaction allergique grave (anaphylaxie)
- Ischémie cérébrale, accident ischémique transitoire, accident vasculaire cérébral ischémique (peut se produire si la tension artérielle est trop faible)
- Infarctus du myocarde (peut se produire si la tension artérielle est trop faible)
- Rythme cardiaque irrégulier
- Maladie pulmonaire interstitielle
- Trouble ressemblant à un lupus érythémateux disséminé
- Picotements et engourdissements des mains ou des pieds
- Respiration sifflante
- Sensation de ballonnement et douleur lancinante derrière le nez, les joues et les yeux (sinusite)
- Langue douloureuse
- Pancréatite (inflammation du pancréas). Les signes comprennent: douleur sévère au niveau de l'estomac qui se propage au dos
- Changement de la façon dont votre foie ou vos reins travaillent (montré dans les analyses sanguines)
- Problèmes au niveau du foie tels qu'une hépatite (inflammation du foie) ou des dommages au foie
- Réactions graves au niveau de la peau, y compris des cloques et une desquamation de la peau
- Augmentation de la sensibilité à la lumière
- Perte de cheveux (qui peut être temporaire)
- Relâchement ou séparation d'un ongle de son emplacement
- Elargissement de la poitrine chez l'homme

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER VASCACE

[A compléter au niveau national]

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Vascace après la date de péremption mentionnée sur la boîte après EXP.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Vascace

- La substance active est le cilazapril
 - L(es) autre(s) composant(s) est (sont)...
- [A compléter au niveau national]

Qu'est ce que Vascace et contenu de l'emballage extérieur

[A compléter au niveau national]

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

Autriche: Inhibace „Roche“

Belgique, Bulgarie, République Tchèque, Hongrie, Luxembourg, Pologne, Espagne: Inhibace

France: Justor

Allemagne: Dynorm

Grèce, Irlande, Royaume-Uni: Vascace

Italie, Portugal: Inibace

Pays-Bas: Vascase

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.

[A compléter au niveau national]