

I. MELLÉKLET

**FELSOROLÁS: MEGNEVEZÉS, GYÓGYSZERFORMÁK, GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY-
DÓZISOK, ALKALMAZÁSI MÓDOK, FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY
JOGOSULTJAI A TAGÁLLAMOKBAN**

<u>Tagállam EU</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés Név</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Ausztria	Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, A - 1211 Vienna Ausztria	Inhibace "Roche" 0,5 mg - Filmtabletten	0.5 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Ausztria	Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, A - 1211 Vienna Ausztria	Inhibace "Roche" 2,5 mg - Filmtabletten	2.5 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Ausztria	Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, A - 1211 Vienna Ausztria	Inhibace "Roche" 5 mg - Filmtabletten	5 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Belgium	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgium	Inhibace	0.5 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Belgium	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgium	Inhibace	5 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Bulgária	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bulgária	Inhibace	1 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Bulgária	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bulgária	Inhibace	2.5 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>Tagállam EU</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés Név</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Bulgária	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bulgária	Inhibace	5 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Csehország	Roche s.r.o. Dukelských hrdinu 567/52 170 00 / Praha 7 Csehország	Inhibace 2.5 mg	2.5 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Csehország	Roche s.r.o. Dukelských hrdinu 567/52 170 00 / Praha 7 Csehország	Inhibace 5 mg	5 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Franciaország	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie Franciaország	Justor 0.5 mg	0.5 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Franciaország	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie Franciaország	Justor 1 mg	1 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>Tagállam EU</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés Név</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Franciaország	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie Franciaország	Justor 2.5 mg	2.5 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Németország	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Németország	Dynorm 0,5	0.5 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Németország	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Németország	Dynorm 1,0	1 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Németország	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Németország	Dynorm 2,5	2.5 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Németország	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Németország	Dynorm 5,0	5 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Görögország	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Görögország	Vascace	0.5 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>Tagállam EU</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés Név</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Görögország	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Görögország	Vascace	1 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Görögország	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Görögország	Vascace	2.5 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Görögország	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Görögország	Vascace	5 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Magyarország	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Magyarország	Inhibace	1 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Magyarország	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Magyarország	Inhibace	2.5 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Magyarország	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Magyarország	Inhibace	5 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>Tagállam EU</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés Név</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Írország	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Egyesült Királyság	Vascace	0.5 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Írország	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Egyesült Királyság	Vascace	1 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Írország	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Egyesült Királyság	Vascace	2.5 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Írország	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Egyesült Királyság	Vascace	5 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Olaszország	Roche S.p.A Via G.B Stucchi 110 20052/Monza Olaszország	Inibace	1 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Olaszország	Roche S.p.A Via G.B Stucchi 110 20052/Monza Olaszország	Inibace	5 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>Tagállam EU</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés Név</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Luxemburg	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgium	Inhibace	0.5 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Luxemburg	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgium	Inhibace	5 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Hollandia	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Hollandia	Vascase 0,5	0.5 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Hollandia	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Hollandia	Vascase 2,5	2.5 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Hollandia	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Hollandia	Vascase 5	5 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Lengyelország	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Lengyelország	Inhibace	0.5 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Lengyelország	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Lengyelország	Inhibace	1 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>Tagállam EU</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés Név</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Lengyelország	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Lengyelország	Inhibace	2.5 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Lengyelország	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Lengyelország	Inhibace	5 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Portugália	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Portugália	Inibace	1 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Portugália	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Portugália	Inibace	2.5 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Portugália	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Portugália	Inibace	5 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Spanyolország	Roche Farma S.A. Eucalipto nº 33 28016 / Madrid Spanyolország	Inhibace	1 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Spanyolország	Roche Farma S.A. Eucalipto nº 33 28016 / Madrid Spanyolország	Inhibace	2.5 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

<u>Tagállam EU</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés Név</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Spanyolország	Roche Farma S.A. Eucalpto n° 33 28016 / Madrid Spanyolország	Inhibace	5 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Egyesült Királyság	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Egyesült Királyság	Vascace	0.5 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Egyesült Királyság	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Egyesült Királyság	Vascace	1 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Egyesült Királyság	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Egyesült Királyság	Vascace	2.5 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra
Egyesült Királyság	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Egyesült Királyság	Vascace	5 mg	Filmtabletta	Szájon át történő alkalmazásra

II. MELLÉKLET

AZ EMEA ÁLTAL BETERJESZTETT TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS, A CÍMKESZÖVEG ÉS A BETEGTÁJÉKOZTATÓ MÓDOSÍTÁSÁNAK INDOKLÁSA

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

A VASCACE ÉS KAPCSOLÓDÓ NEVEK TUDOMÁNYOS ÉRTÉKELÉSÉNEK ÁTFOGÓ ÖSSZEGZÉSE (LD. I. MELLÉKLET)

A Vascace tabletta hatóanyaga a cilazapril. A cilazapril az angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlók csoportjába tartozik. Az ACE-gátlók blokkolják az angiotenzin konvertáló enzim hatását, ezáltal csökkentik az angiotenzin II nevű, erős vasoconstrictor hatású peptid képződését is.

A Vascace szerepelt a CMD(h) által a módosított 2001/83/EK irányelv 30. cikke (2) bekezdésének megfelelően összeállított gyógyszerjegyzékben, amelyben azok a gyógyszerek szerepelnek, amelyek esetében összehangolt alkalmazási előírást kell kidolgozni..

A következő pontokat harmonizálták:

4.1 Terápiás javallat

▪ Hipertónia kezelése

A cilazapril hatékonyságát a hipertónia kezelésében több, a Roche cég által támogatott klinikai vizsgálat dokumentálja. A demográfiai adatok alátámasztják a hatékonyságot különböző életkorú, nemű és testsúlyú, enyhe és mérsékelt hipertóniás beteg esetében. A (önmagában vagy más szerekkel kombinációban alkalmazott) cilaprazil hosszú távú hatékonysága az Európai Unió legtöbb országában elfogadott. A CHMP úgy találta, hogy a hipertónia specifikációja (esszenciális vagy az aktualizált értelmezés szerint – elsődleges) és fokozata (enyhe vagy mérsékelt) elhagyható. Noha az ACE-gátlók a hipertónia mindegyik formájának esetében csökkentik a vérnyomást, a hatékonyság eltérő, tekintettel arra, hogy ezek kevésbé hatékonyak az alacsony reninszintű hipertóniás betegek esetében.

A CHMP úgy vélte, hogy a renovasculáris hipertóniát nem kell külön javallatként feltüntetni, mivel a forgalomba hozatali engedély forgalomba hozatali engedély jogosultja nem tudta azt saját klinikai adataival alátámasztani. Ez azonban nem jelenti azt, hogy a cilazapril alkalmazását automatikusan ellen kellene javallni valamennyi típusú renovasculáris hipertónia esetében. Viszonylag korlátozott számú bizonyítékon alapuló információ áll rendelkezésre a renovasculáris hipertónia ACE-gátlókkal (főként cilazaprilal) történő kezelését illetően, azonban nem hanyagolható el az a tény, hogy sok szakember szerint ez a betegség ACE gátlókkal hatékonyan kezelhető. A renovasculáris hipertóniára vonatkozó specifikus adagolási ajánlásokat a beszűkült vesefunkciójú betegek kezelésénél alkalmazott adagolási utasítások tartalmazzák a 4.2. pontban.

Mindazonáltal az is ismert tény, hogy az ACE-gátlók alkalmazása súlyos következményekkel járhat a vesefunkcióra nézve, főként csökkent veseperfúzió esetén.

Figyelembe véve a CHMP ajánlását, a forgalomba hozatali engedély forgalomba hozatali engedély jogosultja forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt következő megfogalmazást fogadták el:

„A Vascace hipertónia kezelésére javallott.”

▪ Krónikus szívelégtelenség (CHF) kezelése

A krónikus szívelégtelenséget illetően nem mutattak be adatokat a cilaprazillal kezelt betegek általános túlélési arányára, a cardiovascularis megbetegedések arányára, illetve a cardiovascularis betegségek miatti kórházi kezelések arányára vonatkozóan.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja válaszában az egyéb ACE-gátlók alkalmazása során elért eredményekre hivatkozik, a krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében jótékony terápiás hatásokat megállapítva. A legtöbb ACE-gátló (pl. captopril, cilazapril, enalapril, ramipril, perindopril, trandolapril, benazepril) jótékony hatásának mutatkozott a krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegeknél jelentkező közepesen súlyos és súlyos kimenetelű események kezelésében. Ennek megfelelően ezeket az eredményeket a cilazaprilre is extrapolálni lehet, ahol az ACE- gátlóknak a krónikus szívelégtelenség kezelésében kifejtett jótékony hatásait csoportthatásnak lehet tekinteni.

Tekintettel a Vascace klinikai fejlesztési programjának részeként elvégzett cilazapril vizsgálatok adataira, a krónikus szívelégtelenség kezelésében alkalmazott ACE-gátlók terápiás hatásaira vonatkozó közzétett adatokra, valamint az Európai Kardiológiai Szövetség (European Society of Cardiology, ESC) iránymutatásaira, a CHMP elfogadta a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt alábbi megfogalmazást a javallatot illetően:

„A Vascace krónikus szívelégtelenség kezelésére javallott.”

4.2 – Adagolás és az alkalmazás módja

▪ Hipertónia kezelése

A CHMP úgy vélte, hogy említést kell tenni arról, hogy az ACE gátlókkal monoterápiásan kezelt betegeknél angiotenzin „escape” jelenség (a renin-angiotenzin rendszer aktiválása és a szimpatikus idegrendszer megnövekedett aktivitása) jelentkezhet (ill. ilyet figyeltek meg) (Roig e, et al Eur. Heart J 2000: 21, 53-57). E betegek esetében alacsonyabb kezdő adag (0,5 mg) ajánlott, és a kezelést orvosi felügyelet mellett kell megkezdeni.

Figyelembe véve a CHMP ajánlását, a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt következő megfogalmazás fogadták el:

„Hipertónia: A kezdő adag 1 mg/nap. A vérnyomást értékelni kell, és a vérnyomásértékek alakulásának függvényében az adagolást egyénenként i kell beállítani. A Vascace szokásos adagja napi egyszer 2,5-5,0 mg.

Az erősen aktivált renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerrel rendelkező betegeknél (főként, só és/vagy folyadékvesztés, szívdekompensáció vagy súlyos hipertónia esetén) a kezdő adag beadását követően túlzott vérnyomásesés következhet be. Ilyen betegek esetében napi 0,5 mg alacsonyabb kezdő adags ajánlott, és a kezelést orvosi felügyelet mellett kell megkezdeni.

Diuretikummal kezelt hipertóniás betegek esetében: Amennyiben lehetséges, a vizelethajtó gyógyszer szedését 2 – 3 nappal a Vascace-kezelés megkezdése előtt abba kell hagyni, a szimptomatikus hypotenzio lehetőségének csökkentése érdekében. A diuretikum szedését később újra el lehet kezdeni, ha szükséges. E betegek esetében az ajánlott kezdő adags 0,5 mg naponta egyszer.”

▪ Krónikus szívelégtelenség kezelése

Az adagolásra vonatkozó ajánlás a „tünetek enyhülése szerint történő adagolás” elvét követi, ami nem felel meg a jelenlegi klinikai gyakorlatnak. Mindazonáltal, mivel nem léteznek olyan hatástanulmányok, amelyek egy egyértelmű kedvező dózist állapítanak meg a betegek többségére nézve, és mivel a forgalomba hozatali engedély jogosultja nem tudott, pl. farmakokinetikai/farmakodinámiai adatok alapján, jobb adagolási javaslatot benyújtani, a CHMP forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt, alábbi megfogalmazás tekintette elfogadhatónak..

A digitalisokkal és diuretikumokkal végzett másodlagos terápia koncepcióját nem támasztják alá az ACE-gátlókra vonatkozó aktuális bizonyítékok, illetve a krónikus szívelégtelenség kezelésére vonatkozó klinikai útmutató dokumentumok. Ebből kifolyólag a CHMP úgy vélte, hogy a digitalisokról nem kell szükségszerűen említést tenni, mivel a digitalisokkal végzett kísérő terápia az általános alkalmazásban (alapvető kezelésként) jelenleg nem ajánlott.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt alábbi megfogalmazással értett egyet:

„Krónikus szívelégtelenség: A Vascace- terápiát napi egyszeri 0,5 mg-os javasolt kezdő adaggal, szigorú orvosi felügyelet mellett kell megkezdeni. Ezt a dózist körülbelül egy héten keresztül kell fenntartani. Ha ezt a dózist a beteg megfelelően tolerálja, az adagt heti intervallumokban és a beteg klinikai állapotának megfelelően 1,0 mg-ra vagy 2,5 mg-ra lehet emelni. Ezen betegek esetében a maximális napi dózis 5,0 mg. A cilazapril ajánlott adagolása krónikus szívelégtelenség esetén a tüneti

javulásra tett hatáson alapul, és nem a cilazapril morbiditás- vagy mortalitáscsökkentő hatását alátámasztó, e betegcsoportra vonatkozó adatokon (lásd 5.1. pont)."

A gyógyszer beszedésének ideje és az étkezések

Noha a Carlsen és társai által írt tanulmány (Carlsen JE, Buchmann M, Hoeglund C, Pellinen T, Honkanen T, Soerensen OH, és társai: *Az orálisan adagolt cilazapril 24 órás vérnyomáscsökkentő hatása? Placebó-kontrollált vizsgálat napi egy alkalommal szedett 1, 2,5 és 5mg-os dózis esetén. Clin Drug Invest. 1995;10 (4):221-227*) felvetette azt a kérdést, hogy vajon elegendő-e a napi egyszeri adagolás a hipertónia kezelésében, a forgalomba hozatali engedély jogosultja a továbbiakban nem foglalkozott e tanulmány eredményeinek megvitatásával más cilazaprilonnal végzett tanulmányok eredményeivel történő összehasonlításán keresztül. Mivel egyszeri tanulmányról van szó, amely, divergens eredményeket mutat e tekintetben, a CHMP a problémát nem vetette fel a továbbiakban..

A forgalomba hozatali engedély jogosultja javaslata szerinti napi egyszeri adagolást étkezés előtt vagy után, elfogadhatónak tekintette a CHMP.

Speciális betegcsoportok

Az idős hipertóniás betegek gyógyszeradagolásának alátámasztása céljából a forgalomba hozatali engedély jogosultja egy időskori, komplikációmentes, esszenciális hipertónia vonatkozásában végzett nyílt című, nem összehasonlító, dóziskorrektív vizsgálat eredményeit tárgyalta. .

A CHMP egyetértett a MAH által időskorú és gyermek betegek vonatkozásában javasolt, következő megfogalmazással:

„Idős, hipertóniás betegek: A Vascace-terápiát napi egyszeri 0,5 – 1,0 mg-os kezdő adaggal kell megkezdeni. Ezt követően a fenntartó kezelés dózisa egyéni tolerancia, terápiás válasz s és klinikai állapot függvénye.

Idős, krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegek: A Vascace 0,5 mg-os kezdő adagját szigorúan be kell tartani.

Gyermekek: Gyermekek esetében a biztonságosságot és hatékonyságot nem vizsgálták. Ebből kifolyólag gyermekek vonatkozásában nem létezik javallat a cilazapril adagolását illetően."

Az eredeti dokumentáció benyújtása óta a Roche nem végzett további vizsgálatokat csökkent májfunkciójú betegeknél. A 2009 novemberéig tartó időszak szakirodalmának alapos áttanulmányozása során egyetlen publikációt sikerült azonosítani, amely egy diabetikus vesebajban és cirrózisos ascitesben szenvedő beteg esettanulmányát tartalmazza. Tekintettel arra, hogy a cirrózisos betegek esetében a klinikai helyzet igen széles variációs lehetőségeket mutat, léteznek olyan állapotok, amikor a betegek szigorú felügyelet mellett cilazapril részesülhetnek. A cirrózisos ascitesben szenvedő betegek esetében azonban a cilazapril nem javallott.

Csökkent májfunkciójú betegek esetében a CHMP elfogadta a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt következő megfogalmazást:

„Májcirrózis: A hipertóniás kezelésére szoruló májcirrózisos (de ascites nélküli) betegek esetében, a cilazapril óvatosan, maximálisan 0,5 mg/napi dózisban kell adagolni vérnyomás szigorú ellenőrzése mellett, tekintettel arra, hogy jelentős hypohypotonia léphet fel."

Csökkent vesefunkciójú betegek esetében a javasolt adagolás néhány Roche vizsgálat és közzétett klinikai vizsgálat eredményein alapul. A károsodott vesefunkciójú betegeket csökkentett dózissal kell kezelni kreatinin clearance értékük függvényében.

A csökkent vesefunkciójú betegek vonatkozásában a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt adagolást a CHMP elfogadhatónak találta:

„Károsodott vesefunkciójú betegek: A károsodott vesefunkciójú betegeket csökkentett dózissal kell kezelni kreatinin clearance értékük függvényében. (lásd 4.4. pont). Az alábbi adagolási sémák ajánlottak:

1. sz. táblázat: Károsodott vesefunkciójú betegek javasolt dózisa

Kreatinin clearance	Kezdő Vascace dózis	Maximális Vascace dózis
>40 ml/min	1 mg naponta egyszer	5 mg naponta egyszer
10-40 ml/min	0,5 mg naponta egyszer	2,5 mg naponta egyszer
<10 ml/min	Nem ajánlott	

Amennyiben renovasculáris hipertónia is jelen van, fennáll a súlyos hypotonia és veseelégtelenség kialakulásának veszélye. Ezen betegek esetében a kezelést szigorú orvosi felügyelet mellett kell elkezdni, alacsony dózisokkal és alapos dózistitrálással. Tekintettel arra, hogy a diuretikumokkal történő kezelés is közreható tényező lehet, ezeket abba kell hagyni, és a Vascace-terápia első heteiben a vesefunkciót folyamatosan ellenőrizni kell.

A klinikai vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében a cilazaprilát clearance értékei korrelálnak a kreatinin clearance értékekkel. Következésképpen a csökkent vesefunkciójú, krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében a különleges adagolási ajánlást kell követni.”

4.3 – Ellenjavallatok

A CHMP javaslatait figyelembe véve, a forgalomba hozatali engedély jogosultja által ajánlott, következő megfogalmazást fogadták el:

„A cilazaprilal, a gyógyszer összetevőivel vagy más ACE-gátlókkal szembeni túlérzékenység
Korábbi ACE- gátlókkal végzett terápiához kapcsolódó angioödémás kórtörténet
Örökletes vagy ismeretlen eredetű angioödéma
Terhesség második vagy harmadik trimesztere (lásd 4.4. és 4.6.pont)”

4.4 – Különleges figyelmeztetések és óvintézkedések

A 4.4. pont javasolt szövegének tudományos megalapozottságát néhány kivétellel az ACE-gátlók nem kívánt hatásaival foglalkozó, következő szakmunkák jelentik: Meyler’s Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions 2006, valamint Martindale: The Complete Drug Reference 36.

A CHMP javaslata alapján a forgalomba hozatali engedély jogosultja a cilazapril súlyos artériás stenosisos és vesekárosodásos betegeknél történő alkalmazását illetően a következő figyelmeztetéssel egészítette ki a 4.4. pont „Vesekárosodás” elnevezésű alpontját Az anafilaxisra vonatkozó figyelmeztetés az ACE-gátlókkal kezelt dialízises betegek esetében a 4.4. pont „Anafilaxis” című pontjában található.

A CHMP azt is javasolta, hogy (ascites nélküli) májcirrózisos betegek esetében a cilazapril adagolása történjen alacsonyabb kezdődózissal, tekintettel arra, hogy fennáll a súlyos hypotenzio kialakulásának veszélye, míg asciteses betegeknél a cilazapril alkalmazása egyáltalán nem ajánlott.

A terhesség alatti alkalmazást illetően a forgalomba hozatali engedély jogosultja beleegyezett a CHMP farmakovigilanciái munkacsoportja (PhVWP) által megfogalmazott szöveg használatába ezen pont ajánlásai tekintetében.

4.5 - Kölcsönhatás más gyógyszerekkel és a kölcsönhatás egyéb formái

A legfontosabb lehetséges (PK, PD vagy toxikus) kölcsönhatások szerepelnek a harmonizált címkeszövegben, mivel ezeket a gyógyszereket gyakran együtt írják fel a cilazapril-al vagy más ACE-gátlókkal, és ebben a tekintetben rendelkezésre áll tudományos magyarázat. A CHMP kérésére a más gyógyszerekkel (diuretikumok, triciklikus antidepresszánsok, nem-szteroid gyulladáscsökkentők renális hatásai, szimpatomimetikumok, antidiabetikumok és az arany) szintén bekerültek az

alkalmazási előírás harmonizált változatába, a gyógyszerosztály más képviselői esetén megállapítottakkal összhangban.

4.6 – Terhesség és szoptatás

Tekintettel a CHMP farmakovigilanciái munkacsoportjának ajánlására, a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt, következő megfogalmazást fogadták el:

„A cilazapril és más hasonló ACE-gátlók alkalmazása nem ajánlott a terhesség első trimeszterében (lásd 4.4 pont). A cilazapril és más hasonló ACE-gátlók alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik trimeszterében (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A teratogenitás kockázatára utaló epidemiológiai bizonyítékok a terhesség első trimeszterében létrejövő ACE-gátló expozíciókhoz viszonyítva nem voltak meggyőzőek; a kockázat ki mértékű emelkedése azonban nem zárható ki. Ha a ACE-gátló terápia folytatása nem feltétlenül szükséges, azokat a betegeket, akik terhességet terveznek, át kell állítani más olyan antihipertenzív kezelésre, amelyek terhesség alatti biztonságosságát már megállapították. A terhesség megállapításakor az ACE-gátlóval folytatott kezelést azonnal le kell állítani, és adott esetben más terápiát kell elkezdeni.

Ismeretes, hogy az ACE-gátló terápiás expozíció a terhesség második és harmadik trimeszterében humán fetotoxicitást (csökkent vesefunkció, oligohydramnios, koponya-csontosodási retardáció) és neonatális toxicitást (veseelégtelenség, hypotonia, hyperkalemia) idéz elő. Ha ACE-gátló expozíció történt a terhesség második trimeszterében vagy azt követően, a vesefunkció és a koponya ultrahangos vizsgálata ajánlott. Azokat a csecsemőket, akiknek édesanyja ACE-gátlót szedett, szigorú megfigyelés alatt kell tartani hypotonia szempontjából (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Mivel nincsenek adatok a cilazapril szoptatás ideje alatti alkalmazásának biztonságosságát illetően, a cilazapril alkalmazása nem javallott, és a szoptatás tekintetében jobb biztonságossági profillal rendelkező alternatív kezelés választása ajánlott, különösen újszülött vagy koraszülött anyatejjel történő táplálása esetén.”

4.7 – Gépjárművezetés és gépekkel való munkavégzés

Tekintettel a CHMP ajánlására és a 4.7 ponttal kapcsolatosan az alkalmazási előírásban megfogalmazottakra, a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt szöveget elfogadták.

4.8 – Nemkívánatos hatások

A gyártó biztonságossági referenciaanyagában, a Core Data Sheet (CDS) adatlapon felsorolt összes mellékhatás (ADRs) megtalálható a szövegben. További mellékhatások szerepelnek a helyi alkalmazási előírásokban, akkor is, ha azok nem szerepelnek CDS-ben, ha megfelelő hivatkozást lehetett ezekre találni. Az esetek többségében a hivatkozások az alábbi szakmunkákból származnak:

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

A cilazapril és más ACE-gátlók nemkívánatos hatásainak harmonizált listáját klinikai vizsgálatok és az engedélyezést követő vizsgálatok adatai alapján állították össze.

Adott esetben a MedDRA szervrendszer (SOC) és a Preferred Terms (PTs) ajánlott terminológiáját alkalmazták.

4.9 – Túladagolás

Tekintettel a CHMP ajánlására, a következő megfogalmazást fogadták el:

„Az embereknél történő túladagolás tekintetében kevés adat áll rendelkezésre. Az ACE-gátlók túladagolása esetén jelentkező tünetek közé tartozik hypotonia, a keringés összeomlása, az elektrolit-egyensúly zavara, veseelégtelenség, hiperventiláció, tachycardia, palpitatio, bradycardia, szédülés, szorongás és köhögés.

A túladagolás esetén ajánlott terápia 9 mg/ml (0,9%-os) sóoldat intravénás infúzióban. Hypotonia esetén a beteget sokk-pozícióba kell helyezni. Ha rendelkezésre áll, angiotenzin II infúzió és/vagy intravénás katekolamin adása is mérlegelhető.

Terápia-rezistens bradycardia esetén pacemaker terápiát kell alkalmazni. Az életjeleket, a szérum elektrolit-szintjeit és a kreatinin-koncentrációt folyamatosan figyelni kell.

Szükség esetén, a cilazaprilat, a cilazapril aktív metabolitja, hemodialízis útján távolítható el a keringésből (lásd 4.4 pont)."

5.1 – Farmakodinámiai tulajdonságok

A CHMP úgy vélte, hogy a gyógyszer felírójának tisztában kell lennie azzal, hogy a klinikai vizsgálatok csak tüneti előnyöket mutattak ki a cilazapril alkalmazása esetén szívelégtelenségben, és nem állnak rendelkezésre morbiditással/mortalitással kapcsolatos eredmények, mivel nem végeztek ilyen jellegű vizsgálatokat a cilazapril-lal krónikus szívelégtelenség vonatkozásában.

A rendelkezésre álló információ alapján és tekintettel a CHMP ajánlására, a „*Krónikus szívelégtelenség*” című alpont tartalmát illetően a forgalomba hozatali engedély jogosultja a következő megfogalmazást fogadta el:

„Nem végeztek olyan klinikai vizsgálatokat, amelyek a cilazapril morbiditásra és mortalitásra gyakorolt hatását tanulmányozták volna szívelégtelenségben.”

5.3 – Preklinikai biztonságossági adatok

Tekintettel a CHMP ajánlására, a forgalomba hozatali engedély jogosultja a következő megfogalmazást fogadta el:

„A hagyományos – általános farmakológiai, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre.

Az angiotenzin- konvertáló enzim gátlók gyógyszerosztálya igazoltan mellékhatásokat indukál a magzat késői fejlődési szakaszában, amelyek a magzat halálához és veleszületett rendellenességekhez vezetnek, és elsősorban a koponyát érintik. A vizsgálatokban beszámoltak fetotoxicitásról, méhen belüli növekedés elmaradásáról és nyitott ductus arteriosusról. A fejlődési rendellenességeket részben az ACE-gátlók magzati renin-angiotenzin rendszerre kifejtett közvetlen hatásának, részben pedig az anya hypotóniája és a magzat-méhlepény közötti véráram csökkenése miatt fellépő ischaemiának és a magzathoz jutó csökkent mértékű oxigén és tápanyag ellátásnak tulajdonítják.”

AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS, CÍMKESZÖVEG ÉS A BETEGTÁJÉKOZTATÓ MÓDOSÍTÁSÁNAK INDOKLÁSA

Mivel

- a beterjesztés tárgya az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató harmonizálása volt,
- a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt alkalmazási előírást, címkeszöveget és betegtájékoztatót a bizottság a benyújtott dokumentáció és a tudományos megbeszélés alapján értékelte,

A CHMP javasolta a forgalomba hozatali engedély módosítását, amely vonatkozásában az alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a Vascace és kapcsolódó nevekre (ld. I. melléklet) vonatkozó III. mellékletben található.

III. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS, CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Megjegyzés: Az alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató ezen verziója a Bizottság Határozatának időpontjában érvényes.

A Bizottság Határozata után a Tagállamok Hatóságai a Referencia Tagállammal együttműködve kiegészítik a kísérőiratokat amennyiben szükséges. Ezért ez az alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató nem szükségszerűen tükrözi az aktuális szöveget.

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Vascace és kapcsolódó nevek (lásd I.melléklet) 0,5 mg filmtabletta

Vascace és kapcsolódó nevek (lásd I.melléklet) 1 mg filmtabletta

Vascace és kapcsolódó nevek (lásd I.melléklet) 2,5 mg filmtabletta

Vascace és kapcsolódó nevek (lásd I.melléklet) 5 mg filmtabletta

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

[A tagállam tölti ki]

3. GYÓGYSZERFORMA

[A tagállam tölti ki]

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Vascace a hipertenzió kezelése javasolt.

A Vascace a krónikus szívelégtelenség kezelésére javasolt.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Vascace-t naponta egyszer kell adni. Mivel az étkezésnek nincs klinikailag szignifikáns hatása az abszorpcióra, a Vascace bevehető étkezés előtt vagy étkezés után is. Az adagot minden nap körülbelül azonos időben kell bevenni.

Hipertenzió: A kezdő adag 1 mg naponta. A vérnyomást meg kell mérni és az adagot a vérnyomás alakulásának megfelelően, egyénileg kell meghatározni. A Vascace szokásos adagja 2,5 – 5 mg naponta egyszer.

Az első adag bevétele után túlzottan nagymértékű vérnyomáscsökkenés alakulhat ki azoknál a betegeknél, akiknél a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer erősen aktivált állapotban van (pl. só és/vagy volumenvesztés, kardiális dekompenzáció vagy súlyos hipertenzió fennállása esetén). Ezenek a betegeknél alacsonyabb kezdőadag, 0,5 mg naponta egyszer javasolt és a kezelést orvosi felügyelet mellett kell elkezdni.

Diuretikumot szedő hipertóniás betegek: Amennyiben lehetséges, a Vascace-kezelés megkezdése előtt 2-3 nappal a diuretikumok adását le kell állítani a szimptomás hipotenzió valószínűségének csökkentése érdekében. Ha szükséges, a diuretikus-kezelés később folytatható. Az ajánlott kezdő adag ezeknél a betegeknél 0,5 mg naponta egyszer.

Krónikus szívelégtelenség: A Vascace-kezelést 0,5 mg-os naponta egyszeri ajánlott kezdő dózissal szoros orvosi felügyelet mellett kell elkezdni. Ezt az adagot körülbelül egy hétig fent kell tartani. Amennyiben ezt az adagot a beteg jól tolerálta, a dózis hetente, a beteg klinikai állapotától függően 1,0 mg-ra vagy 2,5 mg-ra emelhető. A maximális napi dózis ezeknél a betegeknél 5 mg. Krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a cilazapril adagolási ajánlása inkább a tünetek javítására kifejtett hatásokon alapul, mintsem azokon az adatokon, amelyek azt mutatják, hogy a cilazapril csökkenti a morbiditást és mortalitást ennél a betegcsoportnál (lásd 5.1 pont).

Vesekárosodásban szenvedő betegek: Vesekárosodott betegeknél a kreatinin-clearance-től függően alacsonyabb adagok szükségesek (lásd 4.4 pont). A következő adagolási sémák alkalmazása javasolt:

1. táblázat: Ajánlott adagolási sémák vesekárosodásban szenvedő betegeknek

Kreatinin-clearance	A Vascace kezdő adagja	A Vascace maximális adagja
>40 ml/min	1 mg naponta egyszer	5 mg naponta egyszer
10-40 ml/min	0,5 mg naponta egyszer	2,5 mg naponta egyszer
<10 ml/min	Nem javasolt	

Amennyiben renovaszkuláris hipertenzió is fennáll, a súlyos hipotenzió és a veseelégtelenség kialakulásának kockázata fokozott. Ezeknél a betegeknél a kezelést szoros orvosi felügyelet mellett, alacsony dózissal kell elkezdni és az adagot óvatosan szabad emelni. Mivel a diuretikumok is hozzájárulhatnak a fokozott kockázathoz, a diuretikum-kezelést abba kell hagyni és a vesefunkciót ellenőrizni kell a Vascace-kezelés első heteiben.

Klinikai vizsgálatok eredményei szerint a cilazapril clearance-e összefügg a kreatinin-clearance-szel krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében. A speciális adagolási útmutatót kell követni krónikus szívelégtelenségben és vesekárosodásban szenvedő betegek esetén.

Májcirrhosis: Májcirrhosisos betegeknél (aszцитесз nélkül), akiknek hipertenzióját kezelni kell, a cilazapril nagyon óvatosan maximum napi egyszeri 0,5 mg-os dózisban kell adagolni, a vérnyomás gondos megfigyelése mellett, mert jelentős hipotenzió fordulhat elő.

Hipertenziós idős betegek: A Vascace-kezelést napi egyszeri 0,5 - 1,0 mg-mal kell kezdeni. A fenntartó adagot ezután az egyéni toleranciának, válaszreakciónak, és klinikai állapotnak megfelelően kell beállítani.

Krónikus szívelégtelenségben szenvedő idős betegek: A Vascace 0,5 mg-os ajánlott kezdő dózisa szigorúan betartandó.

Gyermekek: A cilazapril nem javasolt gyermekek számára a biztonságosságra és a hatékonyságra vonatkozó adatok elégtelensége miatt.

4.3 Ellenjavallatok

A cilazaprilal, vagy a készítmény bármely összetevőjével, vagy más ACE-gátlóval szembeni túlérzékenység.

Korábbi angioödéma kifejlődése bármely előző ACE-gátló-kezelés során

Örökletes vagy idiopátiás angioödéma

A terhesség második és harmadik trimesztere(lásd 4.4 és 4.6 pontok).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Terhesség

ACE-gátlóval történő kezelést terhesség alatt nem szabad elkezdni. Hacsak az ACE-gátlóval történő folyamatos kezelés nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan alternatív antihipertenzív-kezelésre kell átállítani, amelynek biztonságossági profilja megalapozott terhesség alatt. Az ACE-gátló-kezelést azonnal abba kell hagyni a terhesség megállapításakor és szükség esetén más alternatív kezelést kell elkezdni (lásd 4.3 és 4.6 pontok).

Hipotenzió

Az ACE-gátlók súlyos hipotenziót okozhatnak, főként a kezelés elején. Az első adag beadásakor leginkább azoknál a betegeknél alakulhat ki hipotenzió, akiknél a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivált, úgy mint renovaszkuláris hipertenzióban vagy más, renális hipoperfúziót okozó állapotokban, nátrium- vagy volumenvesztés vagy egyéb vazodilatátorokkal történő korábbi kezelés esetén. Ezek az állapotok egyszerre is fennállhatnak, különösen súlyos szívelégtelenségben.

Hipotenzió esetén a beteget hátára kell fektetni és volumennövelő kezelést kell alkalmazni. A cilazapril-kezelés folytatható a beteg volumenpótlása után, azonban kisebb adagban kell adni és tartós hipotenzió esetén abba kell hagyni.

A kockázatnak kitett betegek kezelését orvosi felügyelet mellett kell elkezdni, alacsony kezdőadaggal és az adag óvatos emelésével. A diuretikus-kezelést, ha lehetséges, átmenetileg fel kell függeszteni.

Hasonló óvatosság javasolt angina pectoris vagy cerebrovascularis betegség fennállása esetén, amely esetben a hipotenzió myocardialis vagy agyi ischaemiát okozhat.

Vesekárosodás

Vesekárosodott betegeknél a cilazapril adagját a kreatinin-clearance értékétől függően kell beállítani (lásd 4.2 pont). A kálium és a kreatinin rutinszerű ellenőrzése beletartozik ezen betegek szokásos orvosi ellátásába.

Az ACE-gátlók renoprotektív hatása ugyan ismert, de reverzibilis vesefunkció károsodást okozhatnak csökkent veseperfúzió esetén, amit okozhat kétoldali artéria renalis szűkület, súlyos pangásos szívelégtelenség, volumenvesztés, hyponatraemia vagy nagy dózisu diuretikumok, valamint NSAID-kezelés. Megelőző lépés lehet a diuretikumok elhagyása vagy átmeneti felfüggesztése, az ACE-gátlók nagyon alacsony kezdőadagja és óvatos dózistitrálása.

Artéria renalis szűkület fennállása esetén a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktiválása segít a veseperfúzió fenntartásában az efferens arteriola konstriktója által. Tehát, az angiotenzin-II keletkezésének gátlása és valószínűleg a bradikinin termelés fokozódása is az efferens arteriola vazodilatációját okozza, amely a glomeruláris filtrációs nyomás csökkenéséhez vezet. A hipotenzió tovább csökkenti a veseperfúziót (lásd 4.4 pont „Hipotenzió”). Mint más, renin-angiotenzin rendszerre ható szerekkel történő kezelésnél, úgy a cilazapril-kezelés esetében is nagyobb a veseelégtelenség kockázata, beleértve az akut veseelégtelenséget is, olyan betegeknél, akiknél artéria renalis szűkület áll fenn. Ezért ezeknél a betegeknél óvatosan kell eljárni. Veseelégtelenség kialakulása esetén a kezelést meg kell szakítani.

Túlérzékenység/angioödéma

Az angioödémát összefüggésbe hozták az ACE-gátló-kezeléssel, 0,1-0,5% közötti jelentési gyakorisággal. Az ACE-gátlók miatt kialakuló angioödéma jelentkezhet ismétlődő arcduzzanat formájában, amely a gyógyszer elhagyásakor megszűnik, vagy akut orofaringeális ödéma és légúti elzáródás formájában, amely sürgős orvosi kezelést igényel és életveszélyes lehet. Egyik variánsa a belek angioödémája, amely általában a kezelés első 24-48 órájában alakul ki. Az angioödéma kockázata úgy tűnik nagyobb fekete bőrű betegeknél, mint nem fekete bőrű betegeknél. Fokozott lehet a kockázat azoknál a betegeknél, akiknél korábban ACE-gátló-kezeléstől függetlenül előfordult angioödéma.

Anafilaxia

Hemodialízis: Anafilaxiás reakció előfordult olyan ACE-gátló-kezelésben részesülő betegeknél, akiket nagy teljesítményű (high-flux) membránnal (pl. AN 69) dializálnak. Ezen betegeknél mérlegelni kell egy más típusú dialízis membrán vagy más csoportba tartozó antihipertenzív gyógyszer alkalmazását.

Alacsony denzitású lipoprotein (LDL) aferezis: Egyes ACE-gátló-kezelésben részesülő betegeknél dextrán-szulfáttal végzett LDL aferezis alatt életveszélyes anafilaxiás reakció alakult ki. Ez megelőzhető, ha az aferezisek előtt átmenetileg felfüggesztik az ACE-gátló-kezelést.

Deszenzitizáció: ACE-gátló-kezelés alatt álló betegeknek darázs- vagy méhméreggel történő deszenzitizáció során anafilaxiás reakció alakulhat ki. A cilazapril abba kell hagyni a deszenzitizációs-kezelés elkezdése előtt és nem szabad béta-blokkolóval helyettesíteni.

Májbetegségek

Egyes esetekben jelentették májfunkciós zavarok kialakulását, úgy mint emelkedett értékeket a májfunkciós tesztekben (transzaminázok, bilirubin, alkalikus foszfatáz, gamma-GT) és cholestaticus hepatitisz, nekrozissal vagy anélkül. Ha a cilazaprillal kezelt betegnél sárgaság lép fel, vagy a májenzimek jelentősen emelkednek, a cilazapril abba kell hagyni és a beteg állapotát orvosilag megfelelően nyomon kell követni. A májcirrózisban (ami aszcitesszel nem jár) szenvedő és antihipertenzív-kezelést igénylő betegeknek a cilazapril-kezelést alacsonyabb adaggal kell elkezdni és fokozott óvatossággal, mivel jelentős hipotenzió alakulhat ki (lásd 4.2 pont). Aszcitesz fennállása esetén a cilazapril alkalmazása nem javasolt.

Neutropenia

Ritkán neutropenia és agranulocytosis kialakulását hozták összefüggésbe az ACE-gátló-kezeléssel, különösen veseelégtelenségben vagy kollagén vascularis betegségben szenvedő betegeknek, ill. azoknál, akik immunszuppresszív-kezelést kaptak. Ezeknél a betegeknek periódikusan ellenőrizni kell a fehérvérsejtszámot.

Szérum kálium

Az ACE-gátlók hyperkalemiát okozhatnak, mivel gátolják az aldoszteron felszabadulását. Ez a hatás általában nem jelentős normális vesefunkciójú betegeknek. Hyperkalemia azonban kialakulhat károsodott vesefunkció és/vagy egyidejű káliumpótló (beleértve a só-pótlókat) vagy káliummegtakarító diuretikumok, különösen aldoszteron antagonistá-kezelés esetén. ACE-gátló-kezelés során a káliummegtakarító diuretikumok fokozott óvatossággal alkalmazandók, a szérum káliumszint és a vesefunkció ellenőrzése mellett.

Diabétesz

Diabéteszes betegeknek az ACE-gátlók potenciálhatják az orális hipoglikémiás szerek vagy az inzulin vércukorszint csökkentő hatását, különösen vesekárosodott betegek esetén. Ezeknél a betegeknek szorosan ellenőrizni kell a vércukorszintet az ACE-gátló-kezelés elkezdése során.

Műtétek/anesztézia

ACE-gátló-kezelésben részesülő betegeknek a vérnyomáscsökkentő hatású anesztetikumok hipotenziót okozhatnak. Ezeknél a betegeknek esetben a hipotenziót volumennöveléssel lehet korrigálni.

Aorta stenosis/hypertrophias cardiomyopathia

Obstruktív szívbetegségben szenvedő betegeknek (pl. mitralis stenosis, aorta stenosis, hypertrophias cardiomyopathia) az ACE-gátlók óvatosan alkalmazandók, mivel a szívből történő vérkiáramlás nem tud megnövekedni olyan mértékben, hogy a szisztémás vazodilatációt kompenzálja és ez a súlyos hipotenzió kockázatához vezethet.

Laktóz intolerancia

A laktóz-monohidrát tartalma miatt, azok a betegek, akik ritka, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp-laktáz hiányban, vagy glükóz-galaktóz felszívódási zavarban szenvednek, nem szedhetik ezt a gyógyszert.

Etnikum

Az ACE-gátlók vérnyomáscsökkentő hatása fekete bőrű betegeknél kisebb mértékű. Ezeknél a betegeknél az angioödéma kockázata is nagyobb.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Lítium

A szérum lítium koncentráció és toxicitás reverzibilis növekedését jelentették a lítium ACE-gátlókkal történő együttadásakor. Tiazid diuretikumok együttadása emelheti a lítium toxicitás kockázatát és tovább növelheti az ACE-gátlók által már korábban megemelt lítium toxicitás kockázatát.

A cilazapril lítiummal való együttadása nem ajánlott, de ha a kombináció adása szükségesnek bizonyul, a szérum lítium szinteket gondosan kell monitorozni.

Egyéb vérnyomáscsökkentők

A cilazapril egyéb vérnyomáscsökkentőkkel együtt adva additív hatás figyelhető meg.

Káliummegtakarító diuretikumok, káliumpótlók vagy káliumtartalmú só-pótlók

Habár a szérum káliumszint általában a normál tartományon belül marad, néhány cilazaprillal kezelt betegnél hiperkalémia fordulhat elő. A káliummegtakarító diuretikumok (pl. spironolakton, triamteren vagy amilorid), a káliumpótlók vagy káliumtartalmú só-pótlók a szérum káliumszint jelentős növekedését válthatják ki. Ezért a cilazapril együttadása az említett szerekkel nem ajánlatos (lásd 4.4 pont). Amennyiben bizonyított hipokalémia miatt az együttadásuk javasolt, megfelelő óvatossággal és a szérum káliumszint gyakori monitorozása mellett kell ezeket alkalmazni.

Diuretikumok (tiazid vagy kacsdiuretikumok)

Korábbi, nagy dózisú diuretikus-kezelés volumenvesztéshez és a hipotenzió kialakulásának kockázatához vezethet a cilazapril-kezelés elkezdésekor (lásd 4.4 pont). A hipotenzív hatás csökkenthető a diuretikum elhagyásával, a volumen vagy sóbevitel fokozásával, vagy a cilazapril alacsony kezdődagijával.

Triciklusos antidepresszánsok / antipszichotikumok / anesztetikumok / narkotikumok

Az ACE-gátlók egyidejű alkalmazása egyes anesztetikumokkal, triciklusos antidepresszánsokkal és antipszichotikumokkal a vérnyomás további csökkenését eredményezheti (lásd 4.4 pont).

Nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID), beleértve az aszpirint napi 3 g vagy nagyobb dózisban

Az ACE-gátlók nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerekkel (azaz acetilszalicilsav gyulladáscsökkentő adagolási sémában, COX-2-gátlók, és nem-szelektív NSAID-ok) való együttadásakor előfordulhat, hogy a cilazapril vérnyomáscsökkentő hatása mérséklődik. Az NSAID szerek és az ACE-gátlók együttes alkalmazása a vesefunkció romlásának fokozott kockázatát eredményezheti, beleértve az akut veseelégtelenség lehetőségét és a szérum káliumszint növekedését, különösen azoknál a betegeknél akiknél a vesefunkció már korábban is beszűkült volt. A kombináció alkalmazását megfelelő óvatossággal kell végezni, különösen idős betegek esetében. Biztosítani kell a betegek megfelelő folyadékbevitelét, és mérlegelni kell a vesefunkció monitorozását a kombinációs terápia megkezdését követően, majd azután megfelelő időközönként.

Szimptomimetikus szerek

A szimpatomimetikus szerek csökkenthetik az ACE-gátlók antihipertenzív hatását.

Antidiabetikumok

Epidemiológiai vizsgálatok arra utalnak, hogy az ACE-gátlók és az antidiabetikumok (pl. inzulin, orális antidiabetikumok) egyidejű alkalmazása a vércukorszint-csökkentő hatás fokozódásához és a hipoglikémia kockázatához vezethet. Ez a jelenség nagyobb valószínűséggel a kombinált kezelés első heteiben és vesekárosodott betegeknél jelentkezett.

Arany

Nitritoid reakciókat (tünetei az arckipirulás, hányinger, hányás és hipotenzió) ritkán jelentettek olyan betegeknek, akik injekciós arany-kezelésben (nátrium aurothiomaleát) és egyidejű ACE-gátló kezelésben részesültek.

Egyéb

Nem figyeltek meg klinikailag fontos kölcsönhatást amikor a cilazapril digoxinnal, nitrátokkal, kumarin típusú antikoagulánsokkal és H₂ receptor blokkolókkal együtt adták.

4.6 Terhesség és szoptatás

Az ACE-gátlók, így a cilazapril alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében (lásd 4.4 pont). Az ACE-gátlók, így a cilazapril alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik trimeszterében (lásd 4.3 és 4.4 pontok).

Az ACE-gátlók terhesség első trimeszterében történő alkalmazása esetében epidemiológiai bizonyítékok a teratogenitás kockázatára vonatkozóan nem voltak meggyőzőek, azonban a kockázat kismértékű növekedését nem lehet kizárni. Hacsak az ACE-gátlóval történő folyamatos kezelés nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan alternatív antihipertenzív-kezelésre kell átállítani, amelynek biztonságossági profilja megalapozott terhesség alatt. Az ACE-gátló-kezelést azonnal abba kell hagyni a terhesség megállapításakor és szükség esetén más alternatív kezelést kell elkezdeni.

A második és a harmadik trimeszterben bekövetkező ACE-gátló expozícióról ismert, hogy humán fötotoxicitást (csökkent vesefunkció, oligohidramnion, a koponya csontosodásának visszamaradása) és újszülöttkori toxicitást (veseelégtelenség, hipotenzió, hiperkalémia) okozhat (lásd az 5.3 pont). Javasolt a vesefunkció és a koponya ultrahang vizsgálata, ha a második trimesztertől ACE-gátló expozíció állt fenn. ACE-gátlót szedő anyák csecsemőit fokozottan kell vizsgálni hipotenzió esetleges kialakulása szempontjából (lásd 4.3, 4.4 fejezeteket).

Mivel a cilazapril biztonságosságáról szoptatás alatt nem áll rendelkezésre adat, a cilazapril nem javasolt és olyan alternatív kezeléseket kell előnyben részesíteni, amelyeknek biztonságossága jobban igazolt szoptatás alatt, különösen újszülött vagy koraszülött csecsemő szoptatásakor.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Gépjárművezetésnél és gépek kezelésénél figyelembe kell venni, hogy alkalmanként szédülés és fáradtság előfordulhat, különösen a kezelés kezdetekor (lásd 4.4 és 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

(a) A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb gyógyszerrel összefüggő nemkívánatos események, amelyeket az ACE-gátlókat szedő betegeknek figyeltek meg a következők voltak: köhögés, bőrkirütés és vesefunkciós zavarok. A köhögés gyakoribb volt nőknél és nem-dohányzóknál. Ha a beteg tolerálja a köhögést, indokolt lehet a kezelés folytatása. Néhány esetben a dózis csökkentése segíthet.

Az ACE-gátló kezelésben részesülő betegek kevesebb, mint 5%-ánál fordul elő olyan, kezeléssel összefüggő nemkívánatos esemény, amely súlyossága miatt a kezelés abbahagyásához vezet.

(b) A mellékhatások táblázatos felsorolása

A következő mellékhatás-listát a cilazapril és/vagy más ACE-gátlók klinikai vizsgálataiból és a forgalomba hozatal követő adatokból állították össze. A gyakoriságot az alapján becsülték meg, hogy az összesen 7171 beteget magában foglaló cilazapril klinikai vizsgálatokban a betegek mekkora hányada jelentette az adott mellékhatást. Azokat a mellékhatásokat, amelyeket nem a cilazapril

klinikai vizsgálataiban figyeltek meg, de más ACE-gátlókkal kapcsolatban jelentettek vagy a forgalomba hozatalt követően tapasztaltak, a 'ritka' gyakorisági kategóriába soroltak.

A gyakorisági kategóriák a következők:

Nagyon gyakori	$\geq 1/10$
Gyakori	$\geq 1/100 - < 1/10$
Nem gyakori	$\geq 1/1,000 - < 1/100$
Ritka	$< 1/1,000$

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Ritka

Neutropenia, agranulocytosis, thrombocytopenia, anaemia

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Nem gyakori

Angioödéma (érintheti az arcot, ajkak, nyelvet, géget és a gyomor-bél csatornát) (lásd 4.4 pont)

Ritka

Anafilaxia (lásd a 4.4 pont)

Lupus-szerű szindróma (tünete lehet a vasculitis, myalgia, arthralgia/arthritis, pozitív antinukleáris antitestek, megnövekedett vörösvérsejt süllyedési arány, eosinophilia és leukocytosis)

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori

Fejfájás

Nem gyakori

Dysgeusia

Ritka

Agyi ischaemia, tranziens ischaemiás attack, ischaemiás stroke

Perifériás neuropátia

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Nem gyakori

Myocardialis ischaemia, angina pectoris, tachycardia, palpitatio

Ritka

Myocardialis infarctus, arrhythmia

Érbetegségek és tünetek

Gyakori

Szédülés

Nem gyakori

Hipotenzió, posturális hipotenzió (lásd 4.4 pont). A hipotenzió tünete lehet a syncope, gyengeség, szédülés és a látáskárosodás.

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Gyakori

Köhögés

Nem gyakori

Dyspnoe, bronchospasmus, rhinitis

Ritka

Interstitialis tüdőbetegség, bronchitis, sinusitis

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori

Hányinger

Nem gyakori

Szájszárazság, aftás szájnyálkahártya-gyulladás, étvágycsökkenés, hasmenés, hányás

Ritka

Glossitis, pancreatitis

Máj- és epebetegségek illetve tünetek

Ritka

Abnormális májfunkció tesztek (pl. transzaminázok, bilirubin, alkalikus foszfatáz, gamma GT)

Cholestaticus hepatitis necrosissal vagy anélkül

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Nem gyakori

Bőrkiütés, maculopapularis bőrkiütés

Ritka

Psoriasis-szerű dermatitis, psoriasis (exacerbatio), lichen planus, exfoliatív dermatitis, urticaria, erythema multiforme, Stevens-Johnson szindróma, toxikus epidermális necrolysis, bullózus pemphigoid, pemphigus, Kaposi szarkóma, vasculitis/purpura, fényérzékenységi reakciók, alopecia, onycholysis

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Nem gyakori

Izomgörcsök, myalgia, arthralgia

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Ritka

Vesekárosodás, akut veseelégtelenség (lásd 4.4 pont), emelkedett vérkreatinin-szint, emelkedett vérkarbamid-szint

Hyperkalaemia, hyponatraemia, proteinuria, nephrosis szindróma, nephritis

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

Nem gyakori

Impotencia

Ritka

Gynaecomastia

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Gyakori

Fáradtság

Nem gyakori

Túlzott izzadás, kipirulás, asthenia, alvászavar

(c) Egyes mellékhatások leírása

Hipotenzió és posturális hipotenzió alakulhat ki a kezelés elején vagy az adag emelésekor, főként fokozott kockázatú betegeknél (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás és akut veseelégtelenség nagyobb valószínűséggel alakul ki olyan betegeknél, akiknél súlyos szívelégtelenség, artéria renális szűkület, már meglévő vesebetegség vagy volumenvesztés áll fenn (lásd 4.4 pont).

Hiperkalémia leginkább azoknál a betegeknél alakul ki, akiknek vesefunkciójuk beszűkült, ill. akik káliummegtakarító diuretikumokat vagy káliumpótlókat szednek.

Az ACE-gátlókkal kapcsolatban ritkán jelentett agyi ischaemia, tranziens ischaemiás attack és ischaemiás stroke a hipotenzióval állhat összefüggésben olyan betegeknél, akik cerebrovaszkuláris alapbetegségben szenvednek. Hasonlóképpen, a myocardialis ischaemia a hipotenzióval állhat összefüggésben olyan betegeknél, akiknek alapbetegsége ischaemiás szívbetegség.

A fejfájás egy gyakran jelentett mellékhatás, bár a fejfájás incidenciája nagyobb azoknál a betegeknél akik placebót kapnak, mint azoknál akik ACE-gátlókat kapnak.

4.9 Túladagolás

Embereknél történő túladagolásról korlátozott számú adat áll rendelkezésre. Az ACE-gátlók túladagolásával összefüggő tünetek a következők lehetnek: hipotenzió, keringési sokk, elektrolitzavar, veseelégtelenség, hiperventilláció, tachycardia, palpitáció, bradycardia, szédülés, szorongás és köhögés.

Túladagolás esetén a javasolt kezelés 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldat intravénás infúzióban. Hipotenzió esetén a beteget sokk-pozícióba kell helyezni. Amennyiben elérhető, az angiotenzin II infúzió és/vagy intravénás katekolaminok adása is megfontolandó.

Pacemaker-kezelés terápia rezisztens bradycardia esetén javasolt. Folyamatosan ellenőrizni kell az életjeleket, a szérum elektrolitokat és kreatinin koncentrációt.

Szükség esetén a cilazaprilát, a cilazapril aktív formája az általános keringésből hemodialízissel eltávolítható (lásd 4.4 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: ACE-inhibítorok,
ATC kód: C09A A08

Hatásmechanizmus

A Vascace specifikus, tartós hatású angiotenzin konvertáló enzim (ACE) gátló mely gátolja a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert, így az inaktív angiotenzin I átalakulását angiotenzin II-vé, mely erős vasoconstrictor. A javasolt adagokban a Vascace hatása 24 órán át tart hipertenzióban és krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegeknél.

Klinikai/hatékonysági vizsgálatok

Hipertenzió

A Vascace mind a fekvő mind az álló helyzetben mért szisztolés és diasztolés vérnyomást csökkenti, általában ortosztatikus komponens nélkül. Minden súlyossági fokú esszenciális hipertenzióban, valamint renalis hipertenzióban is hatásos. A Vascace vérnyomáscsökkentő hatása rendszerint a bevétel utáni egy órán belül lép fel és legnagyobb mértékét az alkalmazás után 3 - 7 órával éri el. A szívfrekvencia általában nem változik. Bár a készítmény nem vált ki reflex tachycardiát, kismértékű, klinikailag jelentéktelen szívfrekvencia változások előfordulhatnak. Egyes betegeknél az adagok közti időintervallum vége felé a vérnyomáscsökkenés mérséklődhet.

A Vascace antihipertenzív hatása hosszútávú kezelés esetén is változatlan marad. A Vascace hirtelen elhagyása után gyors vérnyomásemelkedést nem figyeltek meg.

Közepesen súlyos és súlyos veseelégtelenségben szenvedő hipertenziós betegeken a glomerulus filtrációs ráta és a vese véráramlása általában nem változik a Vascace-kezelésnél a klinikailag szignifikáns vérnyomáscsökkenés ellenére sem.

Más ACE-gátlókhöz hasonlóan, a Vascace vérnyomáscsökkentő hatása fekete bőrű betegeknél kevésbé kifejezett, mint nem fekete bőrű betegeknél. Azonban az etnikai különbségek a kezelésre adott válaszban nem jelennek meg, ha a Vascace-t hidroklorotiaziddal kombinálva adják.

Krónikus szívelégtelenség

Szívelégtelenségben a morbiditásra és mortalitásra vonatkozóan nem végeztek olyan klinikai vizsgálatot, amely a cilazapril hatását bizonyítja.

A krónikus szívelégtelenségben a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer és a szimpatikus idegrendszer általában aktivált állapotban van, ami fokozza a szisztémás vasoconstrictiót és a só- és víz visszatartást. A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlásával a Vascace javítja a gyengült szív terhelését azáltal, hogy csökkenti a szisztémás érellenállást (afterload) és a pulmonalis capilláris éknyomást (preload) a diuretikummal és/vagy a digitálisszal kezelt betegeken. Továbbá, ezen betegek terhelési toleranciája szignifikánsan nő. A hemodinamikai és klinikai hatások gyorsan kialakulnak és tartósan fennállnak.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Abszorpció

A cilazapril jól szívódik fel és gyorsan alakul át aktív formájává, cilazapriláttá. A Vascace bevétele előtti közvetlen étkezés kismértékben késlelteti és csökkenti a felszívódást, ennek azonban nincs terápiás jelentősége. A cilazaprilát biohasznosulása orális cilazaprilból kb 60%-os a vizeletből történő visszanyerési adatok alapján. Plazma csúcs-koncentrációja beadás után két órán belül alakul ki és szintje közvetlenül arányos a dózissal.

Elimináció

A cilazaprilát változatlan formában ürül a vesék által, az effektív felezési idő 9 óra a Vascace napi egyszeri adagolása esetén.

Farmakokinetika különleges populációkban

Vesekárosodás: Veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a cilazaprilát magasabb plazmakoncentrációt ér el, mint normál vesefunkció mellett, mivel eliminációja csökken alacsonyabb kreatinin-clearance esetén. Teljes veseelégtelenségben már nem választódik ki, de a hemodialízis mind a cilazapril, mind a cilazaprilát koncentrációját korlátozott mértékben csökkenti.

Idős betegek: Idős betegek esetében, akiknek vesefunkciója a kornak megfelelően normális, a cilazaprilát plazmakoncentrációja akár 40%-kal is magasabb, a clearance pedig 20%-kal alacsonyabb lehet, mint a fiatalabb betegeknél.

Májkárosodás: Májcirrhotikus betegeknél emelkedett plazma koncentrációt és csökkent plazma és renális clearance-t figyeltek meg, a hatás kifejezettebb a cilazaprilra, mint az aktív metabolitjára a cilazaprilátra.

Krónikus szívelégtelenség: Krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a cilazaprilát clearance-e arányos a kreatinin clearance-el. Nem szükséges a vesekárosodásra vonatkozó dózismódosításon túli adagolás módosítás (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos farmakológiai, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási potenciál vizsgálatokból származó preklinikai adatok szerint a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre.

Az angiotenzin konvertáló enzim gátlók osztályáról kimutatták, hogy károsan befolyásolják a késő magzati fejlődést, ami magzati halálhoz vagy kongenitális hatásokhoz, elsősorban a koponyát érintő rendellenességekhez vezethet. Jelentettek továbbá magzati toxicitást, intrauterin növekedési retardációt és nyitott ductus arteriosust. Ezek a fejlődési rendellenességek feltehetően részben az ACE-gátlók magzati renin-angiotenzin rendszerre kifejtett közvetlen hatásának a következményei, részben pedig az anyai hipotenzió, valamint a csökkent magzati-placentáris keringés és magzati oxigén/tápanyag ellátás okozta ischaemiával magyarázhatók.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

[A tagállam tölti ki]

6.2 Inkompatibilitások

[A tagállam tölti ki]

6.3 Felhasználhatósági időtartam

[A tagállam tölti ki]

6.4 Különleges tárolási előírások

[A tagállam tölti ki]

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

[A tagállam tölti ki]

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

[A tagállam tölti ki]

[Lásd I. Melléklet –A tagállam tölti ki]

{Név és cím}

{tel}

{fax}

{e-mail}

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

[A tagállam tölti ki]

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

[A tagállam tölti ki]

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

<[A tagállam tölti ki]>

CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Vascace és kapcsolódó nevek (lásd I.melléklet) 0,5 mg filmtabletta
Vascace és kapcsolódó nevek (lásd I.melléklet) 1 mg filmtabletta
Vascace és kapcsolódó nevek (lásd I.melléklet) 2,5 mg filmtabletta
Vascace és kapcsolódó nevek (lásd I.melléklet) 5 mg filmtabletta
[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

cilazapril

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

[A tagállam tölti ki]

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

[A tagállam tölti ki]

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

[A tagállam tölti ki]

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

[A tagállam tölti ki]

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

[A tagállam tölti ki]

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN
--

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME
--

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

{Név és cím}
{tel}
{fax}
{e-mail}

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

[A tagállam tölti ki]

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

[A tagállam tölti ki]

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

[A tagállam tölti ki]

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

[A tagállam tölti ki]

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

{A CSOMAGOLÁS TÍPUSA}

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Vascace és kapcsolódó nevek (lásd I.melléklet) 0,5 mg filmtabletta

Vascace és kapcsolódó nevek (lásd I.melléklet) 1 mg filmtabletta

Vascace és kapcsolódó nevek (lásd I.melléklet) 2,5 mg filmtabletta

Vascace és kapcsolódó nevek (lásd I.melléklet) 5 mg filmtabletta

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

cilazapril

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

{Név}

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Vascace és kapcsolódó nevek (lásd I.melléklet) 0,5 mg filmtabletta

Vascace és kapcsolódó nevek (lásd I.melléklet) 1 mg filmtabletta

Vascace és kapcsolódó nevek (lásd I.melléklet) 2,5 mg filmtabletta

Vascace és kapcsolódó nevek (lásd I.melléklet) 5 mg filmtabletta

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

Cilazapril

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Vascace és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Vascace szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Vascace-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Vascace-t tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A VASCACE ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A Vascace egy cilazapril nevű gyógyszert tartalmaz. Ez az ún. ‘ACE-gátlók’ (angiotenzin konvertáló enzim gátló) gyógyszerek csoportjába tartozik.

A Vascace-t az alábbiak kezelésére alkalmazzák:

- Magasvérnyomás (hipertenzió)
- Krónikus (idült) szívelégtelenség.

A gyógyszer úgy hat, hogy ellazítja és kitágítja az érereket. Ez segít abban, hogy vérnyomása csökkenjen. Amennyiben Ön krónikus szívelégtelenségben szenved, a Vascace segít a szívének, hogy könnyebben tudja pumpálni a vért a szervezetében.

Orvosa a Vascace mellett más gyógyszereket is felírhat a betegsége kezelésére.

2. TUDNIVALÓK A VASCACE SZEDÉSE ELŐTT

Ne szedje a Vascace -t

- ha allergiás (túlérzékeny) a cilazaprilra vagy a Vascace egyéb összetevőjére (felsorolást lásd a 6. További információk pontban).
- ha allergiás (túlérzékeny) más ACE-gátló gyógyszerekre. Ezek közé tartozik a captopril, az enalapril, a lizinopril és a ramipril.
- ha Önnél előfordult egy súlyos mellékhatás, az ún. angioödéma más ACE-gátló gyógyszerek bevétele után, örökletes angioödéma vagy ismeretlen eredetű angioödéma. Ennek tünete az arc, az ajkak, a száj és a nyelv duzzanata.

- ha Ön több, mint 3 hónapos terhes. (Korai terhesség esetében szintén jobb elkerülni a Vascace szedését - lásd a 'Terhesség' és 'Szoptatás' részt.)

Ne szedje a Vascace -t, ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre. Ha bizonytalan, beszéljen orvosával vagy gyógyszerészával a Vascace szedése előtt.

A Vascace fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

Beszéljen orvosával vagy gyógyszerészával a Vascace szedése előtt,

- ha Önnek szívbetege van. Bizonyos szívbetegekben szenvedő betegek számára a Vascace nem megfelelő.
- ha Önnek volt már sztrókja vagy nem megfelelő az agyának vérellátása.
- ha Önnek súlyos májbetege van vagy sárgaság alakul ki Önnél.
- ha Önnek vesebetege van vagy probléma van veséjének vérellátásával, ún. veseartéria szűkülete van.
- ha Ön vese-dialízis kezelésben részesül.
- ha mostanában hányt vagy hasmenése volt.
- ha diétázik a só- (nátrium) bevitel ellenőrzése céljából.
- ha Önnél a méh- vagy darázscsípés okozta allergia csökkenését szolgáló, ún. 'deszenzitizáló' kezelést terveznek.
- ha Önnél műtetet terveznek (beleértve a fogászati műtéteket is). Ez azért fontos, mert egyes érzéstelenítők csökkenthetik a vérnyomást, így vérnyomása túl alacsony szintre leeshet.
- ha Önnél hasi folyadék szaporodott fel (ascitesz).
- ha diabéteszben szenved.
- ha kollagén érbetegségben szenved.
- ha Ön dextrán-szulfáttal végzett koleszterin eltávolító-kezelés alatt áll (LDL aferezis).

Ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre, vagy ha bizonytalan, beszéljen orvosával vagy gyógyszerészával a Vascace bevétele előtt.

El kell mondania orvosának, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy terhes lehet). A Vascace szedése nem javasolt korai terhességben és nem szabad szedni ha több, mint 3 hónapos terhes, mivel súlyosan károsíthatja gyermekét, ha ebben a szakaszban alkalmazza a gyógyszert (lásd a 'Terhesség' és 'Szoptatás' pontokat).

A Vascace alkalmazása gyermekeknél nem javasolt.

A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható és gyógynövény készítményeket is. Ez azért fontos, mert a Vascace befolyásolhatja más gyógyszerek hatását, ill. más gyógyszerek is befolyásolhatják a Vascace hatását.

Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az alábbi gyógyszerek közül bármelyiket szedi:

- Diuretikumok ('vízhajtók') – lásd a 'Magasvérnyomás (hipertenzió)' részt a 3. Hogyan kell szedni a Vascace-t pontban.
- Bármilyen magasvérnyomás kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- Ún. 'nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (NSAID)'. Ezek közé tartozik az aszpirin, az indometacin és az ibuprofen.
- Inszulin vagy más, a cukorbetegség kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- Litium (depresszió kezelésére alkalmazott gyógyszer).
- Szteroid gyógyszerek (pl. hidrokortizon, prednizolon és dexametazon) vagy egyéb gyógyszerek, amelyek az immunrendszer működését gátolják.
- Káliumpótló (beleértve a só-pótlókat) vagy káliummegtakarító diuretikumok.
- Aldoszteon antagonisták.
- Szimpatomimetikus szerek.
- Anesztetikumok, narkotikumok.

- Triciklusos antidepresszánsok, antipszichotikumok.
- Arany tartalmú összetevők (reumatoid artritisz kezelésére alkalmazzák).

A Vascace egyidejű bevétele bizonyos ételekkel vagy italokkal

Mondja el orvosának vagy gyógyszerészének, ha káliumtartalmú étrendkiegészítőket szed.

Terhesség

Feltétlenül tájékoztassa orvosát, ha úgy gondolja, hogy terhes (vagy terhes lehet). Orvosa valószínűleg azt fogja tanácsolni Önnek, hogy hagyja abba a Vascace szedését a terhessége előtt vagy amint megtudja, hogy terhes, és a Vascace helyett más gyógyszert fog felírni Önnek. A Vascace szedése nem javasolt korai terhességben és nem szabad szedni ha több, mint 3 hónapos terhes, mivel súlyosan károsíthatja gyermekét ha a terhességének 3. hónapja után szedi.

Szoptatás

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha szoptat vagy szoptatni készül. A Vascace szedése nem javasolt olyan anyáknak akik szoptatnak és orvosa valószínűleg más gyógyszert fog választani, ha szoptatni szeretne, különösen akkor ha gyermeke újszülött vagy koraszülött.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Vascace szedése során szédülést érezhet. Ez leginkább a kezelés elején jelentkezik. Ha szédül, ne vezessen, illetve ne használjon szerszámokat vagy gépeket.

Fontos információk a Vascace egyes összetevőiről

A Vascace laktózt tartalmaz, ami egy cukorfajta. Ha Önnek laktóz-intoleranciája van, mondja el orvosának, mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert.

[A tagállam tölti ki]

3. HOGYAN KELL SZEDNI A VASCACE-T?

A Vascace-t mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

A gyógyszer szedése

- Naponta egy tablettát Vascace-t vegyen be.
- A tablettát vízzel nyelje le.
- Nem számít, hogy a Vascace-t a nap melyik szakában veszi be. Azonban körülbelül mindig azonos időpontban vegye be.
- A Vascace-t étkezés előtt és után is beveheti.

Magasvérnyomás (hipertenzió)

- A szokásos kezdőadag felnőtteknél 1 mg naponta.
- Orvosa később addig emeli az adagot, amíg vérnyomása nem rendeződik – a szokásos fenntartó adag 2,5 mg és 5 mg között van naponta.
- Ha Önnek vesebetegsége van, vagy ha Ön idős, akkor orvosa kisebb adagot írhat elő.
- Ha Ön már diuretikumot ('vízhajtót') szed, orvosa azt mondhatja Önnek, hogy hagyja abba kb. 3 nappal a Vascace elkezdése előtt. Ebben az esetben a Vascace szokásos kezdőadagja 0,5 mg naponta. Ezt követően orvosa addig emeli az adagot, amíg vérnyomása nem rendeződik.

Krónikus szívelégtelenség

- A szokásos kezdőadag 0,5 mg naponta.
- Orvosa később emeli az adagot - a szokásos fenntartó adag 1 mg és 2,5 mg között van naponta.
- Ha veseproblémái vannak, vagy ha Ön idős, orvosa egy kisebb adagot adhat Önnek.
- Ha hasvízkór nélküli májzsugorodásban szenved, orvosa nem fog napi 0,5 mg-nál nagyobb adagot adni Önnek és a vérnyomását rendszeresen ellenőrzi majd.

Ha az előírtnál több Vascace-t vett be

Ha az előírtnál több Vascace-t vett be, vagy valaki más vett be az Ön Vascace tablettáiból, azonnal forduljon orvosához vagy keressen fel egy kórházat. Vigye magával a gyógyszer dobozát. A következő hatásokat észlelheti: szédülés vagy kótyagosság-érzés, gyenge légzés, hideg, nyirkos bőr, mozgás vagy beszédképtelenség és lassú szívverés.

Ha elfelejtette bevenni a Vascace-t

- Ha elfelejtett bevenni egy adagot, hagyja ki az elfelejtett adagot. Vegye be a következő adagot amikor esedékes.
- Ne vegyen be kétszeres adagot (két adagot egyszerre) a kihagyott adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Vascace is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos reakciók:

Ha Önnél egy súlyos reakció, ún. angioödéma alakul ki, hagyja abba a Vascace szedését és azonnal forduljon orvosához. Ennek jele lehet:

- az arc, a torok, az ajkak vagy a száj hirtelen duzzanata. Ez légzési vagy nyelési nehézséget okozhat.

ACE-gátlókkal kapcsolatban közölt vérképtelérések az alábbiak lehetnek:

- Alacsony vörösvérsejtszám (vérszegénység). Ennek jele lehet a fáradtságérzet, a sápadt bőr, a gyors vagy szabálytalan szívverés (palpitációk) és a légszomj.
- Alacsony fehérvérsejtszám (mindegyik típus). Ennek jele lehet fertőzés, pl. a szájban, a fogínyben, a torokban és a tüdőben.
- Alacsony vérlemezkeszám. Ennek jele lehet, hogy könnyen alakulnak ki véraláfutások és az orrvérzés.

Egyéb lehetséges mellékhatások:

Gyakori (10 betegből kevesebb, mint 1 betegnél fordul elő)

- Szédülésérzet
- Köhögés
- Hányinger
- Fáradtságérzet
- Fejfájás

Nem gyakori (100 betegből kevesebb, mint 1 betegnél fordul elő)

- Alacsony vérnyomás. Ettől gyengének érezheti magát, szédülhet vagy kótyagosnak érezheti magát, homályos lehet a látása, ill. elájulhat. Egyes betegeknél a vérnyomás túlzott csökkenése fokozhatja a szívroham vagy a sztrók kialakulásának kockázatát.
- Fokozott szívritmus
- Gyengeség érzés
- Mellkasi fájdalom
- Légzési problémák, beleértve a légszomjat és a mellkasi szorítóérzést
- Orrfolyás vagy orrdugulás és tüszentés (orrgyulladás)
- Száraz vagy duzzadt száj
- Étvágytalanság

- Az ízlelés megváltozása
- Hasmenés és hányás
- Bőrkiütés (amely súlyos is lehet)
- Izomgörcs, vagy izom illetve ízületi fájdalom
- Impotencia
- A szokásosnál erősebb izzadás
- Kipirulás
- Alvászavarok

Ritka (1000 betegből kevesebb, mint 1 betegnél fordul elő)

- A vérvizsgálat eredményében csökkent vörösvérsejtszám, fehérvérsejtszám vagy vérlemezkeszám (anémia, neutropénia, agranulocitózis és trombocitopénia)
- Egy bizonyos típusú súlyos allergiás reakció (anafilaxia)
- Agyi iszkémia, átmeneti iszkémiás roham, iszkémiás sztrók (akkor következhet be amikor a vérnyomása túlzottan lecsökken)
- Szívinfarktus (akkor következhet be amikor a vérnyomása túlzottan lecsökken)
- Szabálytalan szívverés
- A tüdő kötőszövetét érintő (intersticiális) tüdőbetegség
- Szisztémás lupusz eritematózus nevű betegségre emlékeztető rendellenesség
- Szúrásszerű, égő, vagy csípő érzés vagy zsibbadás a kezekben és a lábakban
- Zihálás
- Teltségérzet vagy lüktető fájdalom az orr, az arc és a szemek mögött (arcüreggyulladás)
- Nyelv fájdalom
- Hasnyálmirigygyulladás (pancreatitis). Ennek jele lehet az erős gyomorfájdalom, amely a hátba átsugárzik.
- A máj- vagy veseműködés megváltozása (a vér- és vizeletvizsgálatok eredménye mutatja)
- Májbetegség, mint májgyulladás (hepatitisz) vagy májkárosodás
- Súlyos bőrreakciók, beleértve a bőr felhólyagosodását vagy hámlását
- Fokozott fényérzékenység
- Hajhullás (amely átmeneti lehet)
- A köröm meglazulása vagy elválása a körömágytól
- Férfiaknál a mellék megnagyobbodása

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A VASCACE-T TÁROLNI?

[A tagállam tölti ki]

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő után ne szedje a Vascace-t.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy sürgősséggé vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Vascace

- A készítmény hatóanyaga a cilazapril.
- Egyéb összetevő(k)...

[A tagállam tölti ki]

Milyen a Vascace készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

[A tagállam tölti ki]

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

[Lásd I. Melléklet – A tagállam tölti ki]

{Név és cím}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Ezt a gyógyszert az Európai Gazdasági Térség tagállamaiban az alábbi neven engedélyezték:

Ausztria: Inhibace „Roche”

Belgium, Bulgária, Csehország, Magyarország, Luxemburg, Lengyelország, Spanyolország: Inhibace

Franciaország: Justor

Németország: Dynorm

Görögország, Írország, Egyesült Királyság: Vascace

Olaszország, Portugália: Inibace

Hollandia: Vascase

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma {ÉÉÉÉ/HH}

[A tagállam tölti ki]