

**ALLEGATO I**

**ELENCO DEI NOMI, DELLE FORME FARMACEUTICCHE, DEI DOSAGGI, DELLE VIE  
DI SOMMINISTRAZIONE, DEI TITOLARI DELL' AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

<u>Stato membro EU</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Austria	Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, A - 1211 Vienna Austria	Inhibace "Roche" 0,5 mg - Filmtabletten	0,5 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Austria	Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, A - 1211 Vienna Austria	Inhibace "Roche" 2,5 mg - Filmtabletten	2,5 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Austria	Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, A - 1211 Vienna Austria	Inhibace "Roche" 5 mg - Filmtabletten	5 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Belgio	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgio	Inhibace	0,5 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Belgio	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgio	Inhibace	5 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Bulgaria	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bulgaria	Inhibace	1 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Bulgaria	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bulgaria	Inhibace	2,5 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale

<u>Stato membro EU</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Bulgaria	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bulgaria	Inhibace	5 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Repubblica Ceca	Roche s.r.o. Dukelskych hrdinu 567/52 170 00 / Praha 7 Repubblica Ceca	Inhibace 2.5 mg	2,5 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Repubblica Ceca	Roche s.r.o. Dukelskych hrdinu 567/52 170 00 / Praha 7 Repubblica Ceca	Inhibace 5 mg	5 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Francia	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie Francia	Justor 0.5 mg	0,5 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Francia	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie Francia	Justor 1 mg	1 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale

<u>Stato membro EU</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Francia	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie Francia	Justor 2.5 mg	2,5 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Germania	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Germania	Dynorm 0,5	0.5 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Germania	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Germania	Dynorm 1,0	1 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Germania	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Germania	Dynorm 2,5	2.5 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Germania	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Germania	Dynorm 5,0	5 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Grecia	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Grecia	Vascace	0.5 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Grecia	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Grecia	Vascace	1 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale

<u>Stato membro EU</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Grecia	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Grecia	Vascace	2.5 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Grecia	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Grecia	Vascace	5 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Ungheria	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Ungheria	Inhibace	1 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Ungheria	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Ungheria	Inhibace	2.5 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Ungheria	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Ungheria	Inhibace	5 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Irlanda	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Regno Unito	Vascace	0.5 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale

<u>Stato membro EU</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Irlanda	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Regno Unito	Vascace	1 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Irlanda	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Regno Unito	Vascace	2.5 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Irlanda	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Regno Unito	Vascace	5 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Italia	Roche S.p.A Via G.B Stucchi 110 20052/Monza Italia	Inibace	1 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Italia	Roche S.p.A Via G.B Stucchi 110 20052/Monza Italia	Inibace	5 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Lussemburgo	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgio	Inhibace	0.5 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale

<u>Stato membro EU</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Lussemburgo	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgio	Inhibace	5 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Paesi Bassi	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Paesi Bassi	Vascase 0,5	0.5 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Paesi Bassi	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Paesi Bassi	Vascase 2,5	2.5 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Paesi Bassi	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Paesi Bassi	Vascase 5	5 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Polonia	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Polonia	Inhibace	0.5 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Polonia	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Polonia	Inhibace	1 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Polonia	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Polonia	Inhibace	2.5 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale

<u>Stato membro EU</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Polonia	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Polonia	Inhibace	5 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Portogallo	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Portogallo	Inibace	1 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Portogallo	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Portogallo	Inibace	2.5 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Portogallo	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Portogallo	Inibace	5 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Spagna	Roche Farma S.A. Eucalipto nº 33 28016 / Madrid Spagna	Inhibace	1 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Spagna	Roche Farma S.A. Eucalipto nº 33 28016 / Madrid Spagna	Inhibace	2.5 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale

<u>Stato membro EU</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Spagna	Roche Farma S.A. Eucalipto nº 33 28016 / Madrid Spagna	Inhibace	5 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Regno Unito	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Regno Unito	Vascace	0.5 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Regno Unito	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Regno Unito	Vascace	1 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Regno Unito	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Regno Unito	Vascace	2.5 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale
Regno Unito	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Regno Unito	Vascace	5 mg	Compresse rivestite con film	Uso orale

**ALLEGATO II**

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE  
CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIO  
ILLUSTRATIVO PRESENTATI DALL'EMA**

## CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

### RIASSUNTO GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI VASCACE E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (VEDERE ALLEGATO I)

Vascace compresse contiene il principio attivo cilazapril, una sostanza appartenente alla famiglia degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE). Gli ACE-inibitori bloccano l'azione dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Di conseguenza viene ridotta anche la produzione di angiotensina II, un potente peptide vasocostrittore.

Vascace è stato incluso nell'elenco dei prodotti per l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto (SPC), stilato dal CMD(h), ai sensi dell'articolo 30, paragrafo 2, della direttiva 2001/83/CE, e successive modifiche.

*Sono state armonizzate le sezioni seguenti:*

#### **Sezione 4.1 – Indicazioni terapeutiche**

##### **▪ Trattamento dell'ipertensione**

L'efficacia di cilazapril nel trattamento dell'ipertensione è stata documentata in svariati trial clinici sponsorizzati da Roche. I dati demografici giustificano l'efficacia in pazienti di età, sesso e peso diversi con ipertensione primaria da lieve a moderata. L'efficacia a lungo termine di cilazapril (in monoterapia o associato ad altri farmaci) è stata anche riconosciuta dalla maggior parte dei paesi UE. Il CHMP ha ritenuto opportuno omettere la specifica (essenziale oppure, secondo la forma aggiornata, primaria) e il grado (lieve o moderata) dell'ipertensione. Sebbene gli ACE-inibitori riducano la pressione arteriosa in qualsiasi forma di ipertensione, l'efficacia si differenzia, in quanto si dimostra inferiore nei pazienti con ipertensione a bassa renina.

Il CHMP ha ritenuto opportuno non includere l'indicazione separata per l'ipertensione renovascolare, dal momento che il MAH non è stato in grado di fornire dati clinici atti a dimostrarne la fondatezza. Tuttavia, questo non significa che cilazapril si debba automaticamente ritenere controindicato per l'ipertensione renovascolare in genere. I dati basati sulle prove di efficacia del trattamento dell'ipertensione renovascolare con ACE-inibitori sono relativamente scarsi (in particolare per cilazapril), ma non si può ignorare che molti esperti ritengono gli ACE-inibitori un medicinale efficace nel trattamento di questa condizione. I dosaggi specifici raccomandati per l'ipertensione renovascolare sono stati inseriti nelle istruzioni posologiche per i pazienti affetti da disturbi della funzionalità renale nella presente sezione 4.2.

Tuttavia, è noto che gli ACE-inibitori possono avere gravi effetti sulla funzionalità renale, soprattutto in caso di ridotta perfusione renale.

Tenendo conto della raccomandazione del CHMP è stato accettato l'enunciato proposto dal MAH e riportato di seguito:

*“Vascace è indicato per il trattamento dell'ipertensione”.*

##### **▪ Trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica (ICC)**

Non sono stati presentati dati relativi a sopravvivenza generale, morbilità cardiovascolare o frequenza di ospedalizzazione CV di pazienti trattati con cilazapril per la ICC.

La risposta del MAH si riferisce ai risultati ottenuti con altri ACE-inibitori, i quali attestano un effetto terapeutico positivo su pazienti con insufficienza cardiaca cronica. La maggior parte degli ACE-inibitori (ad esempio captopril, cilazapril, enalapril, ramipril, perindopril, trandolapril, benazepril) hanno mostrato di avere un'azione benefica sugli esiti gravi e intermedi in pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica. Di conseguenza, è possibile estrapolare questi risultati anche per cilazapril, in quanto gli effetti benefici degli ACE-inibitori sulla ICC possono essere considerati effetti di classe.

Considerando i dati degli studi condotti su cilazapril nel quadro del programma di sviluppo clinico di Vascace, i dati pubblicati sugli effetti terapeutici degli ACE-inibitori sulla ICC e le linee guida della Società europea di cardiologia, il CHMP ha accettato il seguente enunciato proposto dal MAH per questa indicazione:

*“Vascace è indicato per il trattamento dell’insufficienza cardiaca cronica”.*

#### **Sezione 4.2 - Posologia e metodo di somministrazione**

##### **▪ Trattamento dell’ipertensione**

Il CHMP ha ritenuto necessario menzionare che il fenomeno della fuga dell’angiotensina (attivazione del sistema renina-angiotensina e aumento dell’attività del sistema simpatico) può verificarsi (ed è stato osservato) in pazienti trattati con ACE-inibitori in monoterapia (Roig e, et al Eur. Heart J 2000: 21, 53-57). Per questi pazienti si raccomanda una dose iniziale più bassa (0,5 mg). Inoltre l’inizio della terapia deve avvenire sotto controllo medico.

Tenendo conto della raccomandazione del CHMP è stato accettato il seguente enunciato proposto dal MAH e riportato di seguito:

*“Ipertensione: dose iniziale di 1 mg al giorno. Valutare la pressione arteriosa e aggiustare la dose caso per caso in base alla risposta della pressione sanguigna. L’intervallo posologico di Vascace è compreso tra 2,5 e 5,0 mg una volta al giorno.*

*I pazienti con sistema renina-angiotensina-aldosterone fortemente attivato (in particolare deplezione salina e/o volemica, scompenso cardiaco o ipertensione grave) possono presentare eccessivo calo della pressione arteriosa dopo avere assunto la dose iniziale. Per questi pazienti si raccomanda una dose iniziale più bassa di 0,5 mg una volta al giorno. Inoltre l’inizio della terapia deve avvenire sotto controllo medico.*

*Pazienti ipertesi che assumono diuretici: se possibile, sospendere il diuretico 2-3 giorni prima di iniziare la terapia con Vascace per ridurre l’eventualità di ipotensione sintomatica. Riprendere l’assunzione in seguito, se necessario. La dose iniziale raccomandata per questi pazienti è di 0,5 mg una volta al giorno”.*

##### **▪ Trattamento dell’insufficienza cardiaca cronica**

Le raccomandazioni posologiche seguono la regola del “dosaggio di sollievo sintomatico”, che non corrisponde alla pratica clinica attuale. Ciononostante, dal momento che non esistono studi indicanti una dose efficace definita per la maggior parte dei pazienti, e poiché il MAH non ha fornito una guida posologica migliore, ad esempio basata su dati farmacocinetici/farmacodinamici, il CHMP ha ritenuto accettabile l’enunciato proposto dal MAH ed esposto di seguito.

Le attuali evidenze sugli ACE-inibitori e le linee guida cliniche sul trattamento della ICC non sostengono la terapia aggiuntiva con digitale e diuretici. Pertanto il CHMP ha ritenuto di non dover necessariamente menzionare la digitale, in quanto oggi la terapia concomitante con digitale (come terapia di base) in genere non è raccomandata.

Il CHMP ha accettato l’enunciato proposto dal MAH ed esposto di seguito:

*“Insufficienza cardiaca cronica: iniziare la terapia con Vascace con un dosaggio di 0,5 mg una volta al giorno sotto stretto controllo medico. Mantenere questo dosaggio per circa una settimana. Se la dose è ben tollerata è possibile aumentarla con frequenza settimanale e in base alla condizione clinica del paziente fino a 1,0 mg o 2,5 mg. La dose giornaliera massima per questi pazienti è di 5,0 mg. Le raccomandazioni posologiche per cilazapril nell’insufficienza cardiaca cronica si basano sugli effetti di miglioramento sintomatico, piuttosto che su dati indicanti che cilazapril riduce la morbilità e la mortalità dei pazienti di questo gruppo (vedere sezione 5.1.)”.*

## **Ora di assunzione del farmaco e pasti**

Sebbene lo studio condotto da Carlsen *et al* (Carlsen JE, Buchmann M, Hoeglund C, Pellinen T, Honkanen T, Soerensen OH, *et al.* 24-hour antihypertensive effect of oral cilazapril? A placebo-controlled study evaluating 1, 2.5 and 5mg once daily. *Clin Drug Invest.* 1995;10 (4):221-227) abbia sollevato la questione se una somministrazione monodose giornaliera sia sufficiente per trattare l'ipertensione, il MAH non ha presentato ulteriori approfondimenti sui risultati di questo studio rapportati agli altri studi condotti su cilazapril. Dal momento che questo è l'unico studio i cui risultati divergono dagli altri, il CHMP non ha indagato ulteriormente sulla questione.

Il CHMP ha ritenuto accettabile il programma posologico proposto dal MAH, che prevede una somministrazione monodose giornaliera, prima o dopo il pasto.

## **Popolazioni speciali**

Il MAH ha discusso i risultati di uno studio in aperto non comparativo sull'aggiustamento del dosaggio condotto su pazienti anziani con ipertensione essenziale non complicata, per comprovare il regime posologico per i pazienti anziani ipertesi.

Il CHMP ha accettato l'enunciato proposto dal MAH ed esposto di seguito per la popolazione anziana e pediatrica:

*“Anziani con ipertensione: il trattamento con Vascace deve iniziare con un dosaggio compreso tra 0,5 e 1,0 mg una volta al giorno. In seguito occorre adattare la dose di mantenimento alla tolleranza, alla risposta e alla condizione clinica individuali.*

*Anziani con insufficienza cardiaca cronica: la dose iniziale raccomandata di Vascace pari a 0,5 mg deve essere rigorosamente rispettata.*

*Bambini: sicurezza ed efficacia nei bambini non sono state definite. Pertanto non esistono raccomandazioni per la somministrazione pediatrica di cilazapril”.*

Dall'epoca di presentazione della documentazione originale, Roche ha condotto altri studi su pazienti con funzionalità epatica alterata. Ad un attento esame della letteratura apparsa fino a novembre 2009, è stata individuata una sola pubblicazione che descrive il caso di un paziente affetto da nefropatia diabetica e ascite cirrotica. Data l'ampia casistica di situazioni cliniche relative ai pazienti cirrotici, esistono condizioni per le quali la somministrazione di cilazapril richiede uno stretto controllo medico. In ogni caso, cilazapril non è raccomandato ai pazienti cirrotici con ascite.

Il CHMP ha accettato l'enunciato proposto dal MAH ed esposto di seguito per i pazienti con funzionalità epatica alterata:

*“Cirrosi epatica: nei pazienti con cirrosi epatica (senza ascite) che richiedono un trattamento antipertensivo, cilazapril deve essere somministrato con estrema cautela, senza superare la dose di 0,5 mg/giorno, e sotto stretto controllo della pressione arteriosa, in quanto possono verificarsi eventi di ipotensione anche significativa.*

Per i pazienti con funzionalità renale alterata, le raccomandazioni posologiche si basano sui dati di alcuni studi condotti da Roche e su alcuni trial clinici pubblicati. Per i pazienti con insufficienza renale la riduzione della dose dipende dalla clearance della creatinina.

Il CHMP ha ritenuto accettabile il programma posologico per i pazienti con funzionalità renale alterata raccomandato dal MAH:

*“Pazienti con insufficienza renale: nei pazienti con insufficienza renale occorre ridurre la dose in funzione della clearance della creatinina (vedere sezione 4.4). Si raccomanda il seguente programma posologico:*

*Tabella 1: Programma posologico raccomandato per pazienti con insufficienza renale*

<i>Clearance della creatinina</i>	<i>Dose iniziale di Vascace</i>	<i>Dose massima di Vascace</i>
<i>&gt;40 ml/min</i>	<i>1 mg una volta al giorno</i>	<i>5 mg una volta al giorno</i>
<i>10-40 ml/min</i>	<i>0,5 mg una volta al giorno</i>	<i>2,5 mg una volta al giorno</i>
<i>&lt;10 ml/min</i>	<i>Non raccomandato</i>	

*In presenza di ipertensione renovascolare aumenta il rischio di ipotensione grave e insufficienza renale grave. In questi pazienti il trattamento deve accompagnarsi a uno stretto controllo medico, con dosaggi bassi e attenta titolazione della dose. Dal momento che i diuretici possono contribuire alla comparsa di questi eventi, durante le prime settimane di terapia a base di Vascace occorre sosponderne l'assunzione controllando la funzionalità renale.*

*I risultati degli studi clinici condotti mostrano che nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica la clearance di cilazapril è correlata alla clearance della creatinina. Pertanto, nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica e alterazione della funzionalità renale occorre seguire raccomandazioni posologiche speciali.*

#### **Sezione 4.3 – Controindicazioni**

Tenendo conto della raccomandazione del CHMP è stato accettato l'enunciato proposto dal MAH e riportato di seguito:

*“Ipersensibilità a cilazapril o a qualsiasi altro componente del prodotto, o ad altri ACE-inibitori  
Anamnesi di angioedema associato a precedente terapia con ACE-inibitori  
Angioedema ereditario o idiopatico  
Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere sezione 4.4 e 4.6)”*

#### **Sezione 4.4 - Avvertenze e precauzioni speciali per l'impiego**

Salvo rare eccezioni, la base scientifica per il testo proposto nella sezione 4.4 è stata desunta dalle analisi degli effetti avversi provocati dagli ACE-inibitori reperite nelle seguenti pubblicazioni: Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions 2006 and the Martindale: The Complete Drug Reference 36.

Secondo quanto raccomandato dal CHMP, il MAH ha aggiunto alla sottosezione intitolata "Insufficienza renale" della sezione 4.4 una ulteriore avvertenza relativa all'uso di cilazapril in pazienti con grave stenosi dell'arteria renale e insufficienza renale. L'avvertenza relativa all'anafilassi nei pazienti dializzati che assumono ACE-inibitori è discussa in un sottoparagrafo separato della sezione 4.4 intitolato "Anafilassi".

Per i pazienti affetti da cirrosi epatica (senza ascite), il CHMP ha anche raccomandato di iniziare la somministrazione di cilazapril a basso dosaggio, data l'eventualità di ipotensione anche significativa. Nei pazienti con ascite, invece, cilazapril non deve essere raccomandato.

Per quanto concerne la gravidanza, il MAH ha accettato di conformarsi all'enunciato della raccomandazione prevista dal gruppo di lavoro Farmacovigilanza (PhVWP) del CHMP per questa sezione.

#### **Sezione 4.5 - Interazione con altri farmaci e altre forme di interazione**

Le principali interazioni possibili (farmacocinetiche, farmacodinamiche o tossiche) sono state incluse nell'etichetta armonizzata, dal momento che spesso questi farmaci vengono prescritti in associazione a cilazapril o altri ACE-inibitori e sono disponibili fondamenti scientifici. Su richiesta del CHMP, e in linea con altri farmaci della stessa classe, sono state inserite nell'SPC anche le interazioni con altri medicinali (diuretici, antidepressivi triciclici, effetti renali di farmaci antinfiammatori non steroidei, simpaticomimetici, antidiabetici e oro).

#### **Sezione 4.6 - Gravidanza e allattamento**

Tenendo conto della raccomandazione del PhVWP del CHMP è stato accettato l'enunciato proposto dal MAH e riportato di seguito:

*“L'impiego di ACE-inibitori quali cilazapril non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere sezione 4.4). L'impiego di ACE-inibitori quali cilazapril è controindicato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza (vedere sezione 4.3 e 4.4).*

*Le evidenze epidemiologiche riguardanti il rischio di effetti teratogeni a seguito di esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non sono risolutive; in ogni caso non è possibile escludere un ridotto aumento del rischio. Salvo i casi in cui la terapia a base di ACE-inibitori sia considerata essenziale, prima di pianificare una gravidanza le pazienti dovrebbero passare a una terapia antiipertensiva alternativa con un profilo di sicurezza definito per quanto concerne l'impiego durante la gestazione. In caso di gravidanza in atto, l'assunzione di ACE-inibitori deve essere interrotta immediatamente e, se del caso, occorre intraprendere una terapia alternativa.*

*È noto che l'esposizione agli ACE-inibitori durante il secondo e il terzo trimestre induce fetotossicità nell'uomo (riduzione della funzionalità renale, oligoidramnio, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, ipercaliemia). In caso di esposizione ad ACE-inibitori durante il secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda di procedere a indagine ecografica della funzionalità renale e del cranio. I neonati di madri che hanno assunto ACE-inibitori devono essere attentamente monitorati per escludere eventi di ipotensione (vedere sezione 4.3 e 4.4).*

*Data la mancanza di informazioni sulla sicurezza, durante l'allattamento cilazapril non è raccomandato, ed è preferibile sostituirlo con un trattamento alternativo il cui profilo di sicurezza per l'allattamento sia meglio definito, in particolare nei primissimi mesi di vita o in caso di neonati prematuri”.*

#### **Sezione 4.7 - Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Tenendo conto della raccomandazione del CHMP e di quelle riportate nelle linee guida dell'SPC a proposito della sezione 4.7 è stato accettato l'enunciato proposto dal MAH.

#### **Sezione 4.8 - Effetti indesiderati**

Sono state incluse tutte le reazioni avverse al farmaco (ADR) elencate nel Core Data Sheet (CDS, informazioni di sicurezza della società). Ulteriori ADR elencati negli SPC locali, ma non nel CDS, sono stati inclusi quando è stato possibile individuare riferimenti appropriati. Nella maggior parte dei casi le fonti dei riferimenti sono state:

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

L'elenco armonizzato degli effetti avversi è stato desunto dagli studi clinici e dai dati di post-marketing relativi a cilazapril e/o altri ACE-inibitori.

Ove appropriato, la terminologia si attiene alle classi sistematico-organiche (SOC) MedDRA e ai termini preferenziali (“Preferred Terms”, PTs).

#### **Sezione 4.9 – Sovradosaggio**

Tenendo conto della raccomandazione del CHMP è stato accettato l'enunciato proposto e riportato di seguito:

*“I dati disponibili sul sovradosaggio nell'uomo sono limitati. I sintomi associati al sovradosaggio da ACE-inibitori possono comprendere ipotensione, shock circolatorio, disturbi elettrolitici, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpazioni, bradicardia, capogiri, ansia e tosse.*

*Il trattamento raccomandato in caso di sovradosaggio consiste nell'infusione endovenosa di cloruro di sodio in soluzione da 9 mg/ml (0,9%). In presenza di ipotensione collocare il paziente in posizione di Trendelenburg. Se disponibile, considerare eventualmente anche un trattamento a base di angiotensina II per infusione e/o catecolamine per somministrazione endovenosa.*

*Per la bradicardia farmacoresistente è consigliata l'applicazione di uno stimolatore cardiaco (pacemaker). I segni vitali come elettroliti sierici e concentrazioni di creatinina devono essere monitorati di continuo.*

*Se indicato, è possibile ricorrere all'emodialisi per eliminare dal sistema circolatorio il principio attivo di cilazapril, cilazaprilat (vedere sezione 4.4).*

### **Sezione 5.1 – Proprietà farmacodinamiche**

Il CHMP ha ritenuto necessario informare l'autore della prescrizione sul fatto che i trial clinici sull'uso di cilazapril per il trattamento dell'insufficienza cardiaca hanno dimostrato soltanto benefici a livello sintomatico, e che non sono disponibili risultati sulla morbilità/mortalità, data l'assenza di studi sui risultati di cilazapril nel trattamento dell'insufficienza cardiaca.

Sulla base delle informazioni disponibili, e tenendo conto della raccomandazione del CHMP, il MAH ha accettato l'enunciato seguente per la sezione intitolata "*Insufficienza cardiaca cronica*":

*"Non sono stati condotti trial clinici che comprovino l'effetto di cilazapril sulla morbilità e sulla mortalità dell'insufficienza cardiaca".*

### **Sezione 5.3 – Dati di sicurezza preclinici**

Tenendo conto della raccomandazione del CHMP, il MAH ha accettato l'enunciato riportato di seguito:

*"I dati preclinici non individuano rischi specifici per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia generale, tossicità a dose ripetuta, genotossicità e cancerogenicità potenziale.*

*Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina hanno mostrato di indurre effetti avversi durante le ultime fasi dello sviluppo fetale, con morte del feto ed effetti congeniti, in particolare a carico del cranio. Sono stati segnalati anche fetotossicità, ritardo nello sviluppo intrauterino, dottino arterioso persistente. Si ritiene che queste anomalie dello sviluppo siano in parte dovute all'azione diretta degli ACE-inibitori sul sistema renina-angiotensina del feto e in parte a ischemia risultante dall'ipotensione materna, oltre che alla riduzione del flusso ematico feto-placentare e dell'apporto di ossigeno/nutrienti al feto".*

**MOTIVI PER LA RICHIESTA DI MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE  
CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIO  
ILLUSTRATIVO**

Considerando quanto segue:

- Lo scopo del rapporto era l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo.
- Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo proposti dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono stati valutati sulla base della documentazione presentata e della discussione scientifica condotta in seno al comitato;

Il CHMP ha raccomandato la modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le quali il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo sono definiti nell'allegato III di "Vascace e denominazioni associate (vedere Allegato I).

### **ALLEGATO III**

#### **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

**Nota: questi Rcp, etichettatura e foglio illustrativo sono la versione valida al momento della  
Decisione della Commissione.**

**Dopo la Decisione della Commissione, le Autorità Competenti degli Stati Membri, in accordo  
con lo Stato Membro di Riferimento, aggiornerà le informazioni del prodotto come  
richiesto. Pertanto, questi Rcp, etichettatura e foglio illustrativo potrebbero non  
rappresentare necessariamente il testo in vigore**

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Vascace e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 0,5 mg compresse rivestite con film  
Vascace e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 1 mg compresse rivestite con film  
Vascace e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 2,5 mg compresse rivestite con film  
Vascace e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 5 mg compresse rivestite con film  
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.  
[Completare con i dati nazionali]

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

[Completare con i dati nazionali]

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Vascace è indicato per il trattamento dell'ipertensione.

Vascace è indicato per il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Vascace deve essere somministrato una volta al giorno. Poiché l'assunzione di alimenti non influisce significativamente sull'assorbimento, Vascace può essere somministrato prima o dopo i pasti. La dose deve essere sempre assunta approssimativamente alla stessa ora del giorno.

*Ipertensione:* la dose iniziale è 1 mg/giorno. La pressione arteriosa deve essere misurata e il dosaggio deve essere corretto caso per caso secondo il valore ottenuto. L'intervallo di dose abituale di Vascace è da 2,5 a 5,0 mg una volta al giorno.

I pazienti con sistema renina-angiotensina-aldosterone fortemente attivato (in particolare deplezione di sale e/o di volume, scompenso cardiaco o ipertensione grave) possono incorrere in un calo eccessivo di pressione arteriosa in seguito alla dose iniziale. In questi pazienti è raccomandata una dose iniziale inferiore pari a 0,5 mg una volta al giorno e l'inizio del trattamento deve avere luogo sotto sorveglianza medica.

*Pazienti ipertesi trattati con diuretici:* per ridurre la probabilità di ipotensione sintomatica, se possibile, il diuretico deve essere sospeso 2-3 giorni prima di iniziare la terapia con Vascace. Se necessario, in seguito ne può essere ripresa l'assunzione. La dose iniziale raccomandata in questi pazienti è 0,5 mg una volta al giorno.

*Insufficienza cardiaca cronica:* La terapia con Vascace deve essere iniziata alla dose iniziale raccomandata di 0,5 mg una volta al giorno sotto stretta sorveglianza medica. Questa dose deve essere mantenuta per circa una settimana. Se questa dose è stata ben tollerata, può essere aumentata a 1,0 mg o 2,5 mg, a intervalli settimanali e in funzione dello stato clinico del paziente. La dose massima giornaliera per questi pazienti è 5,0 mg. La raccomandazione posologica per il cilazapril nell'insufficienza cardiaca cronica è basata sugli effetti sul miglioramento sintomatico piuttosto che sui dati che mostrano una riduzione, con cilazapril, della morbidità e della mortalità in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafo 5.1).

*Pazienti con compromissione della funzionalità renale:* per i pazienti con compromissione della funzionalità renale sono necessari dosaggi ridotti, a seconda della clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.4). Si raccomanda di attenersi ai seguenti regimi posologici:

**Tabella 1: Regime posologico raccomandato per i pazienti con compromissione della funzionalità renale**

Clearance della creatinina	Dose iniziale di Vascace	Dose massima di Vascace
>40 ml/min	1 mg una volta al giorno	5 mg una volta al giorno
10-40 ml/min	0,5 mg una volta al giorno	2,5 mg una volta al giorno
<10 ml/min	Non raccomandato	

Se è presente anche ipertensione renovascolare, esiste un rischio maggiore di ipotensione grave e di insufficienza renale. In questi pazienti il trattamento deve essere iniziato sotto stretta sorveglianza medica, con basse dosi attentamente titolate. Poiché il trattamento con diuretici può essere un fattore contributivo, questi farmaci devono essere sospesi e la funzionalità renale deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia con Vascace.

I risultati degli studi clinici hanno mostrato che nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica la clearance del cilazaprilato era correlata alla clearance della creatinina. Nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica e compromissione della funzionalità renale deve essere pertanto seguita la raccomandazione particolare sul dosaggio.

*Cirrosi epatica:* nei pazienti affetti da cirrosi epatica (ma senza ascite), che richiedono una terapia antipertensiva, il cilazapril deve essere dosato con grande cautela, senza superare la dose di 0,5 mg/giorno; deve essere inoltre istituito un attento monitoraggio della pressione arteriosa perché potrebbe svilupparsi un'ipotensione significativa.

*Pazienti anziani ipertesi:* il trattamento con Vascace deve essere iniziato a una dose compresa tra 0,5 e 1,0 mg una volta al giorno. Successivamente, la dose di mantenimento deve essere adattata alla tollerabilità, alla risposta e allo stato clinico del singolo paziente.

*Pazienti anziani con insufficienza cardiaca cronica:* occorre rispettare scrupolosamente la dose iniziale raccomandata di 0,5 mg di Vascace.

*Bambini:* non sono state accertate la sicurezza d'impiego e l'efficacia nei bambini. Non esiste pertanto alcuna raccomandazione per la somministrazione del cilazapril ai bambini.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al cilazapril o ad uno qualsiasi degli eccipienti del prodotto, o ad altri ACE inibitori.

Anamnesi di angioedema associato a terapia precedente con ACE inibitori.

Angioedema ereditario o idiopatico.

Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

#### Gravidanza

Gli ACE inibitori non devono essere somministrati in gravidanza.

Salvo nei casi in cui la continuazione della terapia con ACE inibitori sia ritenuta essenziale, le pazienti che pianificano una gravidanza devono passare a trattamenti antipertensivi alternativi, con un profilo di sicurezza ben delineato per l'uso in gravidanza. Quando la gravidanza è accertata, il trattamento con

ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se opportuno, deve essere istituita una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

## **Ipotensione**

Gli ACE inibitori possono causare grave ipotensione, in particolare all'inizio del trattamento. La maggiore probabilità di ipotensione dopo la prima dose si ha nei pazienti in cui è attivato il sistema renina-angiotensina-aldosterone, come nel caso dell'ipertensione renovascolare, o per altre cause di ipoperfusione renale, deplezione di sodio o di volume o trattamento precedente con altri vasodilatatori. Queste condizioni possono coesistere, in particolare in presenza di insufficienza cardiaca grave.

L'ipotensione deve essere trattata ponendo il paziente in posizione supina e praticando un'espansione del volume ematico. Quando il volume ematico del paziente è ripristinato, è possibile continuare il trattamento con cilazapril, ma a dose ridotta; se l'ipertensione persiste occorre sospendere il farmaco.

I pazienti a rischio devono iniziare il trattamento con cilazapril sotto sorveglianza medica, con una dose iniziale bassa e un'attenta titolazione. Se possibile, la terapia diuretica deve essere temporaneamente sospesa.

Precauzioni simili devono essere adottate per i pazienti affetti da angina pectoris o malattia cerebrovascolare, in cui l'ipotensione può causare ischemia miocardica o cerebrale.

## **Compromissione della funzionalità renale**

Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale, il dosaggio di cilazapril deve essere corretto in funzione della clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.2). Per questi pazienti è normale prassi medica istituire un monitoraggio di routine di potassio e creatinina.

Gli ACE inibitori hanno effetti renoprotettivi noti, ma possono causare compromissione reversibile della funzionalità renale in caso di perfusione renale ridotta, sia che sia dovuta a stenosi bilaterale dell'arteria renale, grave insufficienza cardiaca congestizia, deplezione del volume, iponatriemia o dosaggi elevati di diuretici, e durante il trattamento con FANS. Le misure preventive comprendono l'interruzione o la sospensione temporanea dei diuretici, l'inizio della terapia con dosi molto basse di ACE inibitori e un'attenta titolazione della dose.

Nei pazienti con stenosi dell'arteria renale, l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone contribuisce a mantenere la perfusione renale in quanto causa la costrizione dell'arteriola eferente. Di conseguenza, il blocco della formazione di angiotensina II, e talvolta anche un aumento della formazione di bradichinina, causano una vasodilatazione dell'arteriola eferente che produce una riduzione della pressione di filtrazione glomerulare. L'ipotensione contribuisce ulteriormente alla riduzione della perfusione renale (vedere paragrafo 4.4 "Ipotensione"). Come con altri farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina, è presente un aumento del rischio di insufficienza renale, inclusa insufficienza renale acuta, quando i pazienti affetti da stenosi dell'arteria renale sono trattati con cilazapril, pertanto occorre prestare cautela in questi pazienti. Se si presenta insufficienza renale, il trattamento deve essere interrotto.

## **Ipersensibilità/angioedema**

L'angioedema è stato associato agli ACE inibitori, con un'incidenza segnalata di 0,1-0,5%. L'angioedema indotto dagli ACE inibitori può manifestarsi sotto forma di episodi ricorrenti di gonfiore del viso, che si risolvono con la sospensione del trattamento, o come edema orofaringeo acuto con occlusione delle vie respiratorie, che richiede un trattamento di emergenza e può essere potenzialmente letale. Una variante è l'angioedema dell'intestino, che tende a manifestarsi nelle prime 24-48 ore di trattamento. Il rischio di angioedema sembra essere maggiore nei pazienti di colore. I pazienti con anamnesi di angioedema non correlato agli ACE inibitori possono essere a maggior rischio.

## Anafilassi

*Emodialisi:* si sono verificati casi di anafilassi in pazienti dializzati con membrane ad alto flusso (es. AN 69) trattati con ACE inibitori. In questi pazienti occorre prendere in considerazione l'uso di un tipo diverso di membrana dialitica o di una classe diversa di antipertensivi.

*Aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL):* nei pazienti trattati con ACE inibitori durante l'aferesi delle LDL con solfato di dextrano, si sono osservati casi potenzialmente letali di anafilassi. Per evitare questo effetto indesiderato, sospendere temporaneamente la terapia con ACE inibitori prima di ogni aferesi.

*Desensibilizzazione:* nei pazienti sottoposti a terapia di desensibilizzazione con veleno di vespa o di ape durante il trattamento con ACE inibitori, si possono sviluppare reazioni anafilattiche. Il cilazapril deve essere interrotto prima dell'inizio della terapia di desensibilizzazione e non deve essere sostituito con un  $\beta$ -bloccante.

## Disturbi epatici

Sono stati segnalati casi singoli di disturbi della funzionalità epatica, quali aumento dei valori di funzionalità epatica (transaminasi, bilirubina, fosfatasi alcalina, gamma GT) ed epatite colestatica con o senza necrosi. I pazienti trattati con cilazapril, che sviluppano ittero o aumenti marcati degli enzimi epatici, devono sospendere il farmaco ed essere sottoposti ad adeguato follow-up. Nei pazienti affetti da cirrosi epatica (ma senza ascite), che richiedono una terapia antipertensiva, il cilazapril deve essere iniziato a una dose inferiore e con grande cautela perché potrebbe svilupparsi una ipotensione significativa (vedere paragrafo 4.2). Nei pazienti che presentano ascite, la somministrazione di cilazapril non è raccomandata.

## Neutropenia

Raramente, neutropenia e agranulocitosi sono state associate agli ACE inibitori, in particolare nei pazienti con insufficienza renale o malattia vascolare del collagene e in quelli sottoposti a terapia immunosoppressiva. In questi pazienti si raccomanda il monitoraggio periodico della conta leucocitaria.

## Potassio sierico

Gli ACE inibitori possono causare ipercaliemia perché inibiscono il rilascio di aldosterone. L'effetto in genere non è significativo nei pazienti con una funzionalità renale normale. Tuttavia, nei pazienti con compromissione della funzionalità renale e/o nei pazienti che assumono integratori di potassio (compresi i sostituti del sale) o diuretici risparmiatori di potassio, e in particolare antagonisti dell'aldosterone, può svilupparsi ipercaliemia. I diuretici risparmiatori di potassio devono essere somministrati con cautela ai pazienti trattati con ACE inibitori; occorre inoltre monitorare il potassio sierico e la funzionalità renale.

## Diabete

La somministrazione di ACE inibitori a pazienti diabetici può potenziare l'effetto ipoglicemizzante degli ipoglicemici orali o dell'insulina, in particolare nei pazienti con compromissione della funzionalità renale. In questi pazienti, i livelli glicemici devono essere monitorati attentamente all'inizio del trattamento con un ACE inibitore.

## Interventi chirurgici/anestesia

Gli anestetici a effetto ipotensivo possono causare ipotensione nei pazienti trattati con ACE inibitori. In questo contesto, l'ipotensione può essere trattata con l'espansione del volume ematico.

## **Stenosi aortica/cardiomiopatia ipertrofica**

Gli ACE inibitori devono essere somministrati con cautela nei pazienti affetti da disturbi cardiaci ostruttivi (ad es. stenosi mitralica, stenosi aortica, cardiomiopatia ipertrofica) poiché la gittata cardiaca non può aumentare per compensare la vasodilatazione sistemica ed esiste il rischio di ipotensione grave.

## **Intolleranza al lattosio**

In considerazione della presenza di lattosio monoidrato, i pazienti affetti da problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficienza di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

## **Etnia**

Gli ACE inibitori sono meno efficaci come antipertensivi nei pazienti di colore. Questi pazienti presentano inoltre un maggior rischio di angioedema.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

### Litio

Sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio durante la somministrazione concomitante di litio e ACE-inibitori. L'uso concomitante di diuretici tiazidici può aumentare il rischio di tossicità del litio e incrementare il rischio già maggiore di tossicità del litio presente con gli ACE inibitori. L'uso di cilazapril con il litio non è raccomandato, ma se l'associazione si conferma necessaria, deve essere effettuato un attento monitoraggio delle concentrazioni sieriche del litio.

### Altri agenti antipertensivi

Si può osservare un effetto aggiuntivo quando il cilazapril viene somministrato in associazione ad altri agenti antipertensivi.

### Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio

Sebbene il potassio sierico si mantenga normalmente entro livelli normali, in alcuni pazienti trattati con cilazapril si può presentare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori di potassio (ad es. spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono provocare aumenti significativi del potassio sierico. L'associazione di cilazapril con questi farmaci non è quindi raccomandata (vedere paragrafo 4.4). Se l'uso concomitante è indicato a causa di ipokaliemia conclamata, questi farmaci devono essere impiegati con cautela, monitorando frequentemente il potassio sierico.

### Diuretici (tiazide o diuretici dell'ansa)

Il trattamento precedente con diuretici a dose elevata può determinare deplezione di volume e rischio di ipotensione quando si inizia la terapia con cilazapril (vedere paragrafo 4.4). Gli effetti ipotensivi possono essere ridotti dalla sospensione del diuretico, dall'aumento di assunzione di liquidi o di sali o iniziando la terapia con una bassa dose di cilazapril.

### Antidepressivi triciclici/antipsicotici/anestetici/narcotici

L'impiego concomitante di alcuni farmaci anestetici, di antidepressivi triciclici e di antipsicotici con gli ACE inibitori può determinare un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa (vedere paragrafo 4.4).

### Farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) inclusa l'aspirina $\geq 3$ g/giorno

Quando si somministrano ACE inibitori contemporaneamente a farmaci antinfiammatori non steroidei (come l'acido acetilsalicilico a regime posologico antinfiammatorio, inibitori delle COX-2 e FANS non selettivi), si può verificare un'attenuazione dell'effetto antipertensivo. L'uso concomitante di ACE inibitori e FANS può determinare un aumento del rischio di peggioramento della funzione renale,

inclusa possibile insufficienza renale acuta, e un aumento del potassio sierico, specialmente nei pazienti già caratterizzati da una scarsa funzione renale. L'associazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nell'anziano. Dopo l'avvio della terapia concomitante, e successivamente a cadenza periodica, i pazienti devono essere idratati adeguatamente e occorre valutare l'opportunità di monitorare la funzione renale.

#### Simpaticomimetici

I farmaci simpaticomimetici possono ridurre l'effetto antipertensivo degli ACE inibitori.

#### Antidiabetici

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE inibitori e di farmaci antidiabetici (insulina, agenti ipoglicemizzanti orali) può causare un effetto più marcato di riduzione dello zucchero nel sangue con rischio di ipoglicemia. Questo fenomeno sembrava essere più probabile durante le prime settimane di trattamento di associazione e nei pazienti con insufficienza renale.

#### Oro

Sono state segnalate raramente reazioni nitritoidi (con sintomi quali l'arrossamento del viso, nausea, vomito e ipotensione) in pazienti in terapia con oro iniettabile (sodio aurotiomalato) e concomitante terapia con ACE inibitori.

#### Altri

Non si sono osservate interazioni clinicamente significative con la somministrazione concomitante di cilazapril e digossina, nitrati, anticoagulanti cumarinici e bloccanti dei recettori H<sub>2</sub>.

### **4.6 Gravidanza e allattamento**

L'uso di cilazapril è controindicato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di ACE inibitori quali il cilazapril è controindicato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Le evidenze epidemiologiche emerse sul rischio teratogeno conseguente a esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non sono state conclusive; non può tuttavia essere escluso un piccolo aumento del rischio. A meno che la continuazione della terapia con ACE inibitori sia considerata essenziale, le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono essere sottoposte a trattamenti antipertensivi alternativi che possiedano un profilo di sicurezza definito per l'uso in gravidanza. Quando viene accertata la gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa.

È noto che l'esposizione a una terapia con ACE inibitori durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza induce nell'uomo fetotossicità (riduzione della funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, ipercalciemia). In caso di esposizione agli ACE inibitori a partire dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un esame ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati le cui madri hanno assunto ACE inibitori devono essere sottoposti ad attenta osservazione per individuare segni di ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Poiché non sono disponibili informazioni sull'uso del cilazapril durante l'allattamento al seno, il farmaco non è raccomandato e sono preferibili trattamenti alternativi con profili di sicurezza meglio conosciuti, specialmente nel caso di neonati o bambini prematuri.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Se i pazienti si pongono alla guida di un veicolo o utilizzano un macchinario, devono tenere in considerazione che occasionalmente si può presentare affaticamento e capogiro, in particolare all'inizio della terapia (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

## 4.8 Effetti indesiderati

### (a) Riassunto del profilo di sicurezza

Gli eventi avversi più frequenti attribuibili al farmaco osservati in pazienti che prendono ACE inibitori, sono tosse, rash cutaneo e disfunzione renale. La tosse è più comune nelle donne e nei non fumatori. Se il paziente è in grado di tollerare la tosse, è ragionevole continuare il trattamento. In alcuni casi, la riduzione della dose può alleviare questo effetto.

Eventi avversi correlati al trattamento, sufficientemente gravi da richiedere la sospensione del trattamento, si verificano in meno del 5% dei pazienti trattati con ACE inibitori.

### (b) Tabella delle reazioni avverse

Il seguente elenco di reazioni avverse è derivato dagli studi clinici e dai dati di farmacovigilanza associati al cilazapril e/o ad altri ACE inibitori. Le stime delle frequenze sono basate sulla percentuale di pazienti che hanno segnalato ogni reazione avversa durante gli studi clinici su cilazapril che sono stati condotti su una popolazione totale combinata di 7171 pazienti. Reazioni avverse che non sono state segnalate durante gli studi clinici su cilazapril, ma che sono state segnalate in relazione all'impiego di altri ACE inibitori o segnalate in dati di farmacovigilanza, sono classificate come "rare".

Le categorie della frequenza sono:

Molto comune	$\geq 1/10$
Comune	$\geq 1/100$ e $< 1/10$
Non comune	$\geq 1/1.000$ e $< 1/100$
Rara	$< 1/1.000$

### Patologie del sistema emolinfopoietico

#### *Rara*

Neutropenia, agranulocitosi, trombocitopenia, anemia

### Disturbi del sistema immunitario

#### *Non comune*

Angioedema (può colpire il viso, le labbra, la lingua, la laringe o il tratto gastrointestinale) (vedere paragrafo 4.4)

#### *Rara*

Anafilassi (vedere paragrafo 4.4)

Sindrome lupus simile (i sintomi possono comprendere vasculite, mialgia, artralgia/artrite, anticorpi antinucleo positivi, aumento della velocità di eritrosedimentazione, eosinofilia e leucocitosi)

### Patologie del sistema nervoso

#### *Comune*

Cefalea

#### *Non comune*

Disgeusia

*Rara*

Ischemia cerebrale, attacco ischemico transitorio e ictus ischemico

Neuropatia periferica

### **Patologie cardiache**

*Non comune*

Ischemia miocardica, angina pectoris, tachicardia, palpitazioni

*Rara*

Infarto del miocardio, aritmia

### **Patologie vascolari**

*Comune*

Capogiri

*Non comune*

Ipotensione, ipotensione posturale (vedere paragrafo 4.4). I sintomi di ipotensione possono comprendere sincope, debolezza, vertigini e disturbi della vista.

### **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche**

*Comune*

Tosse

*Non comune*

Dispnea, broncospasmo, rinite

*Rara*

Pneumopatia interstiziale, bronchite, sinusite

### **Patologie gastrointestinali**

*Comune*

Nausea

*Non comune*

Secchezza delle fauci, stomatite aftosa, diminuzione dell'appetito, diarrea, vomito, pancreatite

*Rara*

Glossite, pancreatite

### **Patologie epatobiliari**

*Rara*

Alterazione dei valori di funzionalità epatica (compresi transaminasi, bilirubina, fosfatasi alcalina, gamma GT)

Epatite colestatica con o senza necrosi

## **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**

*Non comune*

Rash, rash maculopapulare,

*Rara*

Dermatite psoriasiforme, psoriasi (esacerbazione), lichen planus, dermatite esfoliativa, orticaria, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, pemfigoide bolloso, pemfigo, sarcoma di Karposi, vasculite/porpora, reazioni di fotosensibilità, alopecia, onicolisi

## **Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo**

*Non comune*

Crampi muscolari, mialgia, artralgia

## **Patologie renali e urinarie**

*Rara*

Compromissione della funzionalità renale, insufficienza renale acuta, (vedere paragrafo 4.4), aumento della creatininemia, aumento dell'urea ematica

Iperkaliemia, iponatremia, proteinuria, sindrome nefrotica, nefrite

## **Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella**

*Non comune*

Impotenza

*Rara*

Ginecomastia

## **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione**

*Comune*

Affaticamento

*Non comune*

Sudorazione eccessiva, rossore, astenia, disturbi del sonno

### **(c) Descrizione di alcuni eventi avversi**

L'ipotensione e l'ipotensione posturale si possono presentare all'inizio del trattamento o all'aumento della dose, in particolare nei pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4).

La compromissione della funzionalità renale e l'insufficienza renale acuta sono più probabili in pazienti affetti da grave insufficienza cardiaca, stenosi arteriosa renale, disturbi renali preesistenti o deplezione di volume (vedere paragrafo 4.4).

L'iperkaliemia si può presentare con maggiore probabilità in pazienti con funzionalità renale compromessa e in quelli che assumono diuretici risparmiatori di potassio o integratori di potassio.

Gli eventi di ischemia cerebrale, attacco ischemico transitorio e ictus ischemico segnalati raramente in associazione agli ACE inibitori possono essere correlati a ipotensione in pazienti con malattia cerebrovascolare sottostante. Analogamente, l'ischemia miocardica può essere correlata a ipotensione in pazienti con cardiopatia ischemica sottostante.

La cefalea è un evento avverso riferito comunemente, sebbene l'incidenza della cefalea sia maggiore in pazienti trattati con placebo rispetto a quelli trattati con ACE inibitori.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Sono disponibili dati limitati sul sovradosaggio nell'uomo. I sintomi associati al sovradosaggio di ACE inibitori possono comprendere ipotensione, shock circolatorio, disturbi elettrolitici, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, capogiro, ansia e tosse.

Il trattamento raccomandato per il sovradosaggio è l'infusione endovenosa di sodio cloruro in soluzione a 9 mg/ml (0,9%). Se si presenta ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione anti-shock. Se disponibile, si può valutare anche il trattamento con angiotensina II per infusione e/o con catecolamine per via endovenosa.

La terapia con pacemaker è indicata in caso di bradicardia resistente al trattamento. Segni vitali, elettroliti sierici e concentrazioni di creatinina devono essere monitorati con continuità.

Se indicato, il cilazaprilato, la forma attiva di cilazapril, può essere rimosso dalla circolazione generale per emodialisi (vedere paragrafo 4.4).

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: ACE inibitore, codice ATC: C09AA08

##### **Meccanismo di azione**

Vascace è un inibitore specifico a rilascio prolungato dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), che sopprime il sistema renina-angiotensina-aldosterone e quindi la conversione dell'angiotensina I inattiva in angiotensina II, che è un potente vasocostrittore. Alle dosi raccomandate, l'effetto di Vascace sui pazienti ipertesi e in quelli affetti da insufficienza cardiaca cronica si mantiene fino a 24 ore.

##### **Studi clinici/di efficacia**

###### *Ipertensione*

Vascace induce una riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica sia in posizione supina che eretta, in genere senza componente ortostatica. È efficace in tutti i gradi di ipertensione essenziale, nonché nell'ipertensione renale. L'effetto antipertensivo di Vascace si manifesta in genere entro la prima ora dalla somministrazione orale e l'effetto massimo si osserva dopo 3-7 ore dall'assunzione. In generale, la frequenza cardiaca rimane inalterata. Non viene indotta tachicardia riflessa, sebbene possano svilupparsi lievi alterazioni, clinicamente non significative, della frequenza cardiaca. In alcuni pazienti, la riduzione della pressione arteriosa può diminuire verso la fine dell'intervallo di somministrazione.

L'effetto antipertensivo di Vascace si mantiene durante la terapia a lungo termine. Dopo la sospensione improvvisa di Vascace non si è osservato un rapido aumento della pressione arteriosa.

Nei pazienti ipertesi con compromissione da moderata a grave della funzionalità renale, la velocità di filtrazione glomerulare e il flusso ematico renale rimangono in genere inalterati con Vascace, nonostante una riduzione clinicamente significativa della pressione arteriosa.

Come con altri ACE inibitori, l'effetto ipotensivo di Vascace può essere meno pronunciato nei pazienti di colore. Tuttavia, le differenze etniche della risposta non si osservano più quando Vascace viene somministrato in associazione a idroclorotiazide.

#### *Insufficienza cardiaca cronica*

Non sono stati effettuati studi clinici che dimostrino l'effetto del cilazapril sulla morbidità e sulla mortalità nell'insufficienza cardiaca.

Nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica, il sistema renina-angiotensina-aldosterone e il sistema nervoso centrale sono in genere attivati, causando una maggiore vasocostrizione sistemica e promuovendo la ritenzione idrica e di sodio. Sopprimendo il sistema renina-angiotensina-aldosterone, Vascace migliora le condizioni di carico nel cuore insufficiente riducendo la resistenza vascolare sistemica (postcarico) e la pressione di cuneo capillare polmonare (precarico) nei pazienti trattati con diuretici e/o digitale. Inoltre, la tolleranza allo sforzo di questi pazienti aumenta significativamente. Gli effetti emodinamici e clinici si manifestano precocemente e sono duraturi.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### **Assorbimento**

Il cilazapril viene assorbito efficacemente e convertito rapidamente nella forma attiva, cilazaprilato. L'ingestione di alimenti immediatamente prima della somministrazione di Vascace ritarda e riduce l'assorbimento in misura minima, che, tuttavia, è irrilevante dal punto di vista terapeutico. La biodisponibilità del cilazaprilato dal cilazapril orale è di circa il 60% in base ai dati di recupero urinario. Le concentrazioni plasmatiche massime vengono raggiunte entro 2 ore dalla somministrazione e sono direttamente correlate al dosaggio.

### **Eliminazione**

Il cilazaprilato viene eliminato immodificato per via renale e possiede un'emivita efficace di 9 ore dopo una monosomministrazione giornaliera di Vascace.

### **Farmacocinetica nelle popolazioni speciali**

*Compromissione della funzionalità renale:* nei pazienti con compromissione della funzionalità renale, si osservano concentrazioni plasmatiche più elevate di cilazaprilato rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale, poiché la clearance del farmaco si riduce quando la clearance della creatinina è inferiore. Nei pazienti con insufficienza renale completa non vi è eliminazione, tuttavia l'emodialisi riduce in una certa misura le concentrazioni sia di cilazapril che di cilazaprilato.

*Pazienti anziani:* nei pazienti anziani la cui funzionalità renale è normale per l'età, le concentrazioni plasmatiche di cilazaprilato potrebbero essere maggiori anche del 40% e la clearance inferiore del 20% rispetto a pazienti più giovani.

*Compromissione della funzionalità epatica:* nei pazienti con cirrosi epatica si sono osservati un aumento delle concentrazioni plasmatiche e una riduzione della clearance plasmatica e renale, con un effetto maggiore sul cilazapril che sul metabolita attivo cilazaprilato.

*Insufficienza cardiaca cronica:* nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica, la clearance del cilazaprilato è correlata alla clearance della creatinina. Quindi, non dovrebbero essere necessarie correzioni del dosaggio oltre a quelle raccomandate per i pazienti con compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia generale, tossicità da dose ripetuta, genotossicità e potenziale cancerogeno. Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina sono una classe di farmaci che ha dimostrato di indurre effetti avversi sulle fasi avanzate dello sviluppo del feto, determinando morte del feto e malformazioni congenite, in particolare a carico del cranio. Sono stati segnalati inoltre fetotossicità, ritardo della crescita intrauterina e dotto arterioso pervio. Si ritiene che queste anomalie dello sviluppo siano dovute in parte all'azione diretta degli ACE inibitori sul sistema renina-angiotensina fetale e in parte all'ischemia dovuta all'ipotensione materna, alla diminuzione del flusso sanguigno fetoplacentare e al ridotto apporto di ossigeno e nutrienti al feto.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

[Completare con i dati nazionali]

### **6.2 Incompatibilità**

[Completare con i dati nazionali]

### **6.3 Periodo di validità**

[Completare con i dati nazionali]

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

[Completare con i dati nazionali]

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

[Completare con i dati nazionali]

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Completare con i dati nazionali]

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}  
{tel}  
{fax}  
{e-mail}

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Completare con i dati nazionali]

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**

[Completare con i dati nazionali]

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

[Completare con i dati nazionali]

## **ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**  
**IMBALLAGGIO ESTERNO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Vascace e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 0,5 mg compresse rivestite con film  
Vascace e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 1 mg compresse rivestite con film  
Vascace e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 2,5 mg compresse rivestite con film  
Vascace e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 5 mg compresse rivestite con film  
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

cilazapril

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

[Completare con i dati nazionali]

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

[Completare con i dati nazionali]

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

[Completare con i dati nazionali]

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

[Completare con i dati nazionali]

EXP {MM YYYY}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

[Completare con i dati nazionali]

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}  
{tel}  
{fax}  
{e-mail}

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Completare con i dati nazionali]

**13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

[Completare con i dati nazionali]

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

[Completare con i dati nazionali]

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

[Completare con i dati nazionali]

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

{NATURA/TIPO}

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Vascace e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 0,5 mg compresse rivestite con film  
Vascace e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 1 mg compresse rivestite con film  
Vascace e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 2,5 mg compresse rivestite con film  
Vascace e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 5 mg compresse rivestite con film  
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

cilazapril

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Vedere Allegato I - Completare con i dati nazionali]

{Nome}

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>**

Lot

**5. ALTRO**

## **FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Vascace e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 0,5 mg compresse rivestite con film  
Vascace e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 0,5 mg compresse rivestite con film  
Vascace e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 1 mg compresse rivestite con film  
Vascace e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 2,5 mg compresse rivestite con film  
Vascace e denominazioni associate (Vedere Allegato I) 5 mg compresse rivestite con film  
[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Cilazapril

### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Vascace e a cosa serve
2. Prima di prendere Vascace
3. Come prendere Vascace
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Vascace
6. Altre informazioni

## **1. CHE COS'È VASCACE E A CHE COSA SERVE**

Vascace contiene un medicinale chiamato cilazapril, che appartiene a un gruppo di farmaci chiamati "ACE inibitori" (ACE = Angiotensin Converting Enzyme, enzima di conversione dell'angiotensina).

Vascace si usa per trattare:

- Aumento della pressione sanguigna (ipertensione)
- Insufficienza cardiaca cronica (a lungo termine).

Funziona inducendo un rilassamento e un allargamento dei vasi sanguigni. Questo contribuisce a ridurre la pressione sanguigna e rende inoltre più facile per il cuore pompare il sangue a tutto il corpo in caso di insufficienza cardiaca cronica.

Il medico potrà prescriverle altri farmaci insieme a Vascace per trattare la sua malattia.

## **2. PRIMA DI PRENDERE VASCACE**

### **Non prenda Vascace**

- Se è allergico (ipersensibile) al cilazapril o a uno qualsiasi degli altri ingredienti di Vascace (elencati nel paragrafo 6 Altre informazioni).
- se è allergico (ipersensibile) ad altri farmaci contenenti ACE inibitori, compresi captoril, enalapril, lisinopril e ramipril.

- se ha sofferto di un effetto indesiderato grave, detto angioedema, dopo aver assunto altri farmaci contenenti ACE inibitori, di angioedema ereditario o di angioedema dovuto a cause sconosciute. I segni di questo effetto comprendono gonfiore del viso, delle labbra, della bocca o della lingua.
- se è in stato di gravidanza da più di tre mesi. (è preferibile evitare l'impiego di Vascace anche all'inizio della gravidanza) - vedere i paragrafi "Gravidanza" e "Allattamento").

Non prenda Vascace se rientra in uno dei casi elencati sopra. Se ha dubbi, consulti il medico o il farmacista.

### **Faccia particolare attenzione con Vascace**

Consulti il medico o il farmacista prima di prendere Vascace

- se soffre di problemi cardiaci. Vascace non è adatto a persone con determinati tipi di problemi cardiaci.
- se ha avuto un ictus o soffre di problemi di arrivo di sangue al cervello.
- se soffre di gravi problemi al fegato o se sviluppa ittero.
- se ha problemi ai reni o problemi di arrivo di sangue ai reni, una condizione detta stenosi dell'arteria renale.
- se è in dialisi.
- se ha vomitato o sofferto di diarrea di recente.
- se segue una dieta per controllare l'assunzione di sale (sodio).
- se ha intenzione di sottoporsi a un trattamento per ridurre la sua allergia alle punture di ape o di vespa (desensibilizzazione).
- se ha intenzione di sottoporsi a un intervento chirurgico (compresa la chirurgia dentale). Alcuni anestetici possono abbassare la pressione sanguigna, che potrebbe scendere eccessivamente.
- se presenta un accumulo di liquido nell'addome (ascite).
- se soffre di diabete.
- se è affetto da malattia vascolare del collagene.
- se si sottopone ad aferesi delle LDL con destrano solfato.

Se una di queste condizioni la riguarda, o se non ne è sicuro, ne parli con il medico o con il farmacista prima di prendere Vascace.

Deve comunicare al medico se ritiene di essere incinta (o di poter rimanere incinta) o se pianifica una gravidanza. Vascace non è raccomandato nelle prime fasi della gravidanza e non deve essere assunto quando la gravidanza ha superato i primi 3 mesi perché in questo stadio potrebbe causare gravi danni al feto (vedere i paragrafi su "Gravidanza" e "Allattamento").

Vascace non è raccomandato nei bambini.

### **Assunzione con altri medicinali**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, inclusi i farmaci da banco e le preparazioni a base di piante medicinali, perché Vascace può avere effetti sul funzionamento di alcuni farmaci. Inoltre alcuni farmaci possono influire sul funzionamento di Vascace.

In particolare, informi il medico o il farmacista se sta prendendo uno dei seguenti medicinali:

- Diuretici - vedere "Aumento della pressione sanguigna (ipertensione)" nel paragrafo 3 "Come prendere Vascace".
- Qualunque medicinale impiegato per trattare la pressione sanguigna elevata.
- Medicinali detti farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), che comprendono aspirina, indometacina e ibuprofene.
- Insulina o altri medicinali per trattare il diabete.
- Litio (usato per trattare la depressione).
- Medicinali steroidei (quali idrocortisone, prednisolone e dexametasone) o altri medicinali che riducono l'attività del sistema immunitario.
- Integratori di potassio (compresi i sostituti del sale) o diuretici risparmiatori di potassio.
- Antagonisti dell'aldosterone.

- Simpaticomimetici.
- Anestetici, narcotici.
- Antidepressivi triciclici, antipsicotici.
- Composti dell'oro (impiegati nel trattamento dell'artrite reumatoide).

### **Uso di Vascace con cibi e bevande**

Informi il medico o il farmacista se assume integratori alimentari che contengono potassio.

### **Gravidanza**

Deve comunicare al medico se ritiene di essere in stato di gravidanza (o ritiene possa esserlo). Il medico generalmente le consiglierebbe di smettere di prendere Vascace prima di iniziare una gravidanza o non appena si rende conto di averla iniziata e le consiglierebbe di prendere un altro medicinale invece di Vascace. Vascace non è raccomandato nelle prime fasi della gravidanza e non deve essere assunto quando la gravidanza ha superato i primi 3 mesi perché dopo il terzo mese di gravidanza potrebbe causare seri danni al feto.

### **Allattamento**

Informi il medico se sta allattando al seno o se sta per iniziare a farlo. Vascace non è raccomandato se allatta al seno; il medico può scegliere un altro trattamento se lei desidera allattare al seno, specialmente se il suo bambino è appena nato o è nato prematuro.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Può avvertire dei capogiri quando prende Vascace. È più probabile che questo avvenga all'inizio del trattamento. Se avverte capogiri, non guida e non utilizzi utensili o macchinari.

### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Vascace**

Vascace contiene lattosio che è un tipo di zucchero. Se ha un'intolleranza al lattosio, si consulti con il medico prima di prendere questo farmaco.

[Completare con i dati nazionali]

## **3. COME PRENDERE VASCACE**

Prenda sempre Vascace esattamente come le è stato prescritto. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

### **Come prendere questo farmaco**

- Prenda una compressa di Vascace al giorno.
- Deglutisca la compressa con un sorso d'acqua.
- Non è importante l'ora del giorno a cui prende Vascace. Tuttavia, lo prenda sempre approssimativamente alla stessa ora.
- Vascace può essere preso prima o dopo i pasti.

### **Aumento della pressione sanguigna (ipertensione)**

- La dose iniziale abituale per adulti è 1 mg una volta al giorno.
- Il medico aumenterà la dose fino a quando la sua pressione sarà sotto controllo; la dose di mantenimento è compresa in genere tra 2,5 mg e 5 mg al giorno.
- Se soffre di problemi ai reni o è anziano, il medico potrebbe prescriverle una dose inferiore.
- Se sta già prendendo un diuretico, il medico potrà dirle di sosporarlo circa 3 giorni prima dell'inizio della terapia con Vascace. La dose iniziale abituale di Vascace è di 0,5 mg una volta al giorno. Il medico aumenterà quindi la dose fino a quando la pressione sanguigna sarà sotto controllo.

### **Insufficienza cardiaca cronica**

- La dose iniziale abituale è 0,5 mg una volta al giorno.
- Il medico aumenterà quindi la dose; la dose di mantenimento è compresa in genere tra 1 mg e 2,5 mg al giorno.
- Se soffre di problemi ai reni o è anziano, il medico potrebbe prescriverle una dose inferiore.
- Se è affetto da cirrosi epatica senza ascite, il medico non le prescriverà una dose superiore a 0,5 mg al giorno e le controllerà con attenzione la pressione.

### **Se prende più Vascace di quanto deve**

Se prende più Vascace di quanto deve o qualcun altro prende le sue compresse di Vascace, si consulta con un medico o si rechi immediatamente all'ospedale. Porti con sé la confezione del medicinale. Si possono presentare i seguenti effetti: capogiro o sensazione di stordimento mentale, respirazione superficiale, pelle fredda e umida, incapacità di muoversi o parlare e battito cardiaco rallentato.

### **Se dimentica di prendere Vascace**

- Se dimentica di prendere una dose, salti la dose dimenticata e prenda quella successiva quando è il momento.
- Non prenda una dose doppia (due dosi nello stesso momento) per compensare una dose dimenticata.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, Vascace può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

### **Reazioni gravi:**

Se ha una reazione grave, detta angioedema, interrompa l'assunzione di Vascace e si rechi immediatamente dal medico. I segni comprendono:

- Improvviso gonfiore del viso, della gola, delle labbra o della bocca, che può rendere difficile la respirazione o la deglutizione.

I problemi del sangue segnalati con gli ACE inibitori comprendono:

- Basso numero di globuli rossi (anemia). I segni comprendono stanchezza, pallore, battito cardiaco veloce o irregolare (palpitazioni) e affanno.
- Basso numero di tutti i tipi di globuli bianchi. I segni comprendono un aumento del numero delle infezioni, ad esempio alla bocca, alle gengive, alla gola e ai polmoni.
- Basso numero di piastrine nel sangue. I segni comprendono facile formazione di lividi e sangue dal naso.

### **Altri possibili effetti indesiderati:**

**Comuni** (si manifestano in meno di 1 persona su 10)

- Capogiro
- Tosse
- Nausea
- Sensazione di stanchezza
- Mal di testa

**Non comuni** (si manifestano in meno di 1 persona su 100)

- Pressione del sangue bassa. Può causare sensazione di debolezza, capogiro o sensazione di stordimento mentale e determinare visione sfuocata e svenimento. Un abbassamento eccessivo della pressione sanguigna può aumentare la probabilità di attacco cardiaco o ictus in determinati pazienti
- Battito cardiaco accelerato
- Sensazione di debolezza
- Dolori al torace
- Problemi respiratori, compreso affanno e tensione al torace
- Naso che cola o tappato e starnuti (rinite)
- Bocca secca o gonfia
- Perdita di appetito
- Alterazione del gusto degli alimenti
- Diarrea e vomito
- Eruzione cutanea (che può essere grave)
- Crampi muscolari o dolore ai muscoli o alle articolazioni
- Impotenza
- Aumento della sudorazione
- Vampate
- Problemi di sonno

**Rari** (si manifestano in meno di 1 persona su 1000)

- Diminuzione del numero dei globuli rossi, bianchi o delle piastrine negli esami del sangue (anemia, neutropenia, agranulocitosi e trombocitopenia)
- Un tipo di grave reazione allergica (anafilassi)
- Ischemia cerebrale, attacco ischemico transitorio, ictus ischemico (si può verificare se la pressione diventa troppo bassa)
- Infarto del miocardio (si può verificare se la pressione diventa troppo bassa)
- Battito cardiaco irregolare
- Malattia polmonare interstiziale
- Una patologia simile al lupus eritematoso sistemico
- Formicolio o intorpidimento delle mani o dei piedi
- Respirazione asmatica
- Sensazione di ostruzione o dolore pulsante dietro al naso, alle guance e agli occhi (sinusite)
- Irritazione alla lingua
- Pancreatite (infiammazione del pancreas). I segni comprendono dolore grave allo stomaco, che si estende alla schiena
- Alterazioni della funzionalità del fegato o dei reni (visibili nelle analisi del sangue e delle urine)
- Problemi al fegato come l'epatite (infiammazione del fegato) o altri danni epatici
- Gravi reazioni cutanee compresa la formazione di vesciche o la desquamazione della pelle
- Aumento della sensibilità alla luce
- Perdita di capelli (che può essere temporanea)
- Distacco o separazione di un'unghia dal suo letto
- Ingrossamento del seno negli uomini

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

## 5. COME CONSERVARE VASCACE

[Completare con i dati nazionali]

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Vascace dopo la data di scadenza che è riportata sull'astuccio.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. ALTRE INFORMAZIONI

### Cosa contiene Vascace

- Il principio attivo è cilazapril.
- L'(Gli) eccipiente(i) è(sono) ...

[Completare con i dati nazionali]

### Descrizione dell'aspetto di Vascace e contenuto della confezione

[Completare con i dati nazionali]

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}  
{tel}  
{fax}  
{e-mail}

### Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:

Austria: Inhibace "Roche"

Belgio, Bulgaria, Repubblica Ceca, Ungheria, Lussemburgo, Polonia, Spagna: Inhibace

Francia: Justor

Germania: Dynorm

Grecia, Irlanda, Regno Unito: Vascace

Italia, Portogallo: Inibace

Paesi Bassi: Vascase

### Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}

[Completare con i dati nazionali]