

I PRIEDAS

**VAISTŲ PAVADINIMŲ, VAISTŲ FORMŲ, STIPRUMO, VARTOJIMO BŪDŲ,
REGISTRAVIMO LIUDIJIMŲ TURĖTOJŲ VALSTYBĖSE NARĖSE SĄRAŠAS**

<u>Valstybė narė</u> ES	<u>Registravimo liudijimo</u> <u>turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u> <u>Pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo</u> <u>būdas</u>
Austrija	Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, A - 1211 Vienna Austrija	Inhibace "Roche" 0,5 mg - Filmdabletten	0,5 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Austrija	Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, A - 1211 Vienna Austrija	Inhibace "Roche" 2,5 mg - Filmdabletten	2,5 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Austrija	Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, A - 1211 Vienna Austrija	Inhibace "Roche" 5 mg - Filmdabletten	5 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Belgija	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgija	Inhibace	0,5 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Belgija	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgija	Inhibace	5 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Bulgarija	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bulgarija	Inhibace	1 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Bulgarija	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bulgarija	Inhibace	2,5 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną

<u>Valstybė narė</u> ES	<u>Registravimo liudijimo</u> <u>turėtojas</u>	<u>Sugavotas pavadinimas</u> <u>Pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo</u> <u>būdas</u>
Bulgarija	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bulgarija	Inhibace	5 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Čekijos respublika	Roche s.r.o. Dukelskyh hrdinu 567/52 170 00 / Praha 7 Čekijos respublika	Inhibace 2.5 mg	2,5 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Čekijos respublika	Roche s.r.o. Dukelskyh hrdinu 567/52 170 00 / Praha 7 Čekijos respublika	Inhibace 5 mg	5 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Prancūzija	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie Prancūzija	Justor 0.5 mg	0,5 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Prancūzija	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie Prancūzija	Justor 1 mg	1 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Prancūzija	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie Prancūzija	Justor 2.5 mg	2,5 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną

<u>Valstybė narė</u> ES	<u>Registravimo liudijimo</u> <u>turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u> <u>Pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo</u> <u>būdas</u>
Vokietija	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Vokietija	Dynorm 0,5	0,5 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Vokietija	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Vokietija	Dynorm 1,0	1 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Vokietija	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Vokietija	Dynorm 2,5	2,5 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Vokietija	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Vokietija	Dynorm 5,0	5 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Graikija	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Graikija	Vascace	0,5 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Graikija	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Graikija	Vascace	1 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną

<u>Valstybė narė</u> ES	<u>Registravimo liudijimo</u> <u>turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u> <u>Pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo</u> <u>būdas</u>
Graikija	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Graikija	Vascace	2,5 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Graikija	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Graikija	Vascace	5 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Vengrija	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Vengrija	Inhibace	1 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Vengrija	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Vengrija	Inhibace	2,5 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Vengrija	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Vengrija	Inhibace	5 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną

<u>Valstybė narė</u> ES	<u>Registravimo liudijimo</u> <u>turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u> <u>Pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo</u> <u>būdas</u>
Airija	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Jungtinė Karalystė	Vascace	0,5 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Airija	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Jungtinė Karalystė	Vascace	1 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Airija	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Jungtinė Karalystė	Vascace	2,5 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Airija	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Jungtinė Karalystė	Vascace	5 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Italija	Roche S.p.A Via G.B Stucchi 110 20052/Monza Italija	Inibace	1 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Italija	Roche S.p.A Via G.B Stucchi 110 20052/Monza Italija	Inibace	5 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną

<u>Valstybė narė</u> <u>ES</u>	<u>Registravimo liudijimo</u> <u>turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u> <u>Pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo</u> <u>būdas</u>
Liuksemburgas	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgija	Inhibace	0,5 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Liuksemburgas	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgija	Inhibace	5 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Nyderlandai	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Nyderlandai	Vascase 0,5	0,5 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Nyderlandai	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Nyderlandai	Vascase 2,5	2,5 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Nyderlandai	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Nyderlandai	Vascase 5	5 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Lenkija	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Lenkija	Inhibace	0,5 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Lenkija	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Lenkija	Inhibace	1 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Lenkija	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Lenkija	Inhibace	2,5 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną

<u>Valstybė narė</u> ES	<u>Registravimo liudijimo</u> <u>turėtojas</u>	<u>Sugavotas pavadinimas</u> <u>Pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo</u> <u>būdas</u>
Lenkija	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Lenkija	Inhibace	5 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Portugalija	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Portugalija	Inibace	1 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Portugalija	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Portugalija	Inibace	2,5 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Portugalija	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Portugalija	Inibace	5 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Ispanija	Roche Farma S.A. Eucalipto n° 33 28016 / Madrid Ispanija	Inhibace	1 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Ispanija	Roche Farma S.A. Eucalipto n° 33 28016 / Madrid Ispanija	Inhibace	2,5 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Ispanija	Roche Farma S.A. Eucalipto n° 33 28016 / Madrid Ispanija	Inhibace	5 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną

<u>Valstybė narė</u> ES	<u>Registravimo liudijimo</u> <u>turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u> <u>Pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo</u> <u>būdas</u>
Jungtinė Karalystė	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Jungtinė Karalystė	Vascace	0,5 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Jungtinė Karalystė	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Jungtinė Karalystė	Vascace	1 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Jungtinė Karalystė	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Jungtinė Karalystė	Vascace	2,5 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną
Jungtinė Karalystė	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Jungtinė Karalystė	Vascace	5 mg	Plėvele dengtos tabletės	Vartoti per burną

II PRIEDAS

**EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS PATEIKTOS MOKSLINĖS IŠVADOS IR PREPARATO
CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS, ŽENKLINIMO IR PAKUOTĖS LAPELIO
PAKEITIMO PAGRINDAS**

MOKSLINĖS IŠVADOS

VASCASE IR SUSIJUSIŲ PAVADINIMŲ VAISTŲ (ŽR. I PRIEDĄ) MOKSLINIO ĮVERTINIMO BENDROJI SANTRAUKA

Veiklioji Vascace tablečių medžiaga yra cilazaprilas. Cilazaprilas priskiriamas prie angiotenziną konvertuojančių fermentų (AKF) inhibitorių. AKF inhibitoriai blokuoja angiotenziną konvertuojančio fermento veikimą, taip slopindami stipraus vazokonstriktoriaus, peptido angiotenzino II gamybą.

Vadovaujantis iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnio 2 dalimi, Vascace buvo įtrauktas į Žmonėms skirtų vaistų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupės (CMD(h)) sudarytą preparatų, kurių preparato charakteristikų santraukas reikia suderinti, sąrašą.

Suderinti šie skyriai:

4.1 skyrius. Terapinės indikacijos

▪ Hipertenzijos gydymas

Cilazaprilo veiksmingumas gydant hipertenziją buvo patvirtintas keliais bendrovės „Roche“ finansuotais klinikiniais tyrimais. Demografiniai duomenys pagrindžia cilazaprilo veiksmingumą gydant įvairaus amžiaus, lyties ir svorio pacientus, kuriems nustatyta lengva arba vidutinio sunkumo pirminė hipertenzija. Be to, ilgalaikis cilazaprilo (vartojamo vieno arba kartu su kitais preparatais) veiksmingumas pripažintas daugumoje ES šalių. Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) laikėsi nuomonės, kad nereikėtų tiksliai nurodyti hipertenzijos (esencialinė arba pagal atnaujintą apibrėžtį – pirminė hipertenzija) rūšies ar laipsnio (lengva arba vidutinio sunkumo). Nors vartojant AKF inhibitorius mažėja visų formų hipertenzija sergančiųjų kraujo spaudimas, jų veiksmingumas skiriasi, nes AKF inhibitoriai ne tokie veiksmingi gydant hipertenzija sergančius pacientus, kurių organizme sumažėjusi renino koncentracija.

CHMP laikėsi nuomonės, kad nereikėtų nurodyti atskiros renovaskulinės hipertenzijos indikacijos, nes rinkodaros teisės turėtojas negali jos pagrįsti savo klinikinių tyrimų duomenimis. Tačiau tai nereiškia, kad cilazaprilo automatiškai negalima vartoti visų rūšių renovaskuline hipertenzija sergantiems pacientams. Įrodymais pagrįstos informacijos apie renovaskulinės hipertenzijos gydymą AKF inhibitoriais (ypač cilazaprilu) yra palyginti nedaug, tačiau negalima neatsižvelgti į tai, kad, daugelio ekspertų nuomone, AKF inhibitoriai yra veiksmingas vaistas šiai ligai gydyti. Speciali rekomendacija dėl preparato dozavimo gydant renovaskulinę hipertenziją pateikiama pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, skirtinguose nurodymuose dėl preparato dozavimo 4.2 skyriuje.

Tačiau taip pat labai gerai žinoma, kad AKF inhibitoriai gali sukelti sunkų inkstų funkcijos sutrikimą, ypač kai sumažėjusi inkstų perfuzija.

Atsižvelgiant į CHMP rekomendaciją, pritarta šiai rinkodaros teisės turėtojo pasiūlytai formulavimui:

„Vascace skiriamas gydant hipertenziją.“

▪ Lėtinio širdies nepakankamumo gydymas

Duomenų apie pacientų, kurie gydyti cilazaprilu nuo lėtinio širdies nepakankamumo, bendrąjį išgyvenamumą, sergamumą širdies ir kraujagyslių ligomis ir hospitalizavimo dėl širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų dažnį nepateikta.

Rinkodaros teisės turėtojo atsakyme pateikiama informacija apie rezultatus, kurių pasiekta gydant kitais AKF inhibitoriais, iš kurių matomas naudingas gydymasis poveikis lėtiniu širdies nepakankamumu sergantiems pacientams. Nustatyta, kad dauguma AKF inhibitorių (pvz., kaptoprilas, cilazaprilas, enalaprilas, ramiprilas, perindoprilas, trandolaprilas, benazeprilas) turi teigiamos įtakos „tvirtiesiems“ (*hard*) ir „tarpiniams“ (*intermediate*) lėtiniu širdies nepakankamumu sergančių pacientų gydymo rezultatams. Taigi šiuos rezultatus galima ekstrapoliuoti ir cilazaprilui, o naudingą AKF inhibitorių poveikį gydant lėtinį širdies nepakankamumą galima laikyti šios klasės medžiagoms būdingu poveikiu.

Atsižvelgdamas į įgyvendinant Vascace klinikinę kūrimo programą atliktų cilazaprilo tyrimų duomenis, leidiniuose skelbiamus duomenis apie AKF inhibitorių poveikį lėtiniam širdies nepakankamumui ir Europos kardiologų draugijos gaires, CHMP pritarė šiai rinkodaros teisės turėtojo pasiūlytai šios indikacijos formulavimui:

„Vascace skiriamas gydant lėtinį širdies nepakankamumą.“

4.2 skyrius. Dozavimas ir vartojimo metodas

▪ Hipertenzijos gydymas

CHMP laikėsi nuomonės, kad reikėtų paminėti, jog pacientams, kuriems taikoma AKF inhibitorių monoterapija, gali pasireikšti angiotenzino nuotėkio reiškinys (angl. angiotensin escape phenomenon – aktyvinama renino ir angiotenzino sistema ir padidėja simpatinės nervų sistemos aktyvumas) ir kad buvo nustatyta tokių atvejų (Roige et al Eur. Heart J 2000: 21, 53–57). Tokiems pacientams rekomenduojama skirti mažesnę pradinę dozę (0,5 mg), ir jų gydymą reikėtų pradėti prižiūrint gydytojams.

Atsižvelgus į CHMP rekomendaciją, pritarta šiai rinkodaros teisės turėtojo pasiūlytai formulavimui:

„Hipertenzija. Pirminė dozė yra 1 mg per parą. Reikėtų įvertinti kraujo spaudimą ir individualiai koreguoti preparato dozę, atsižvelgiant į poveikį kraujo spaudimui. Įprastinė Vascace dozė yra 2,5–5,0 mg vieną kartą per parą.“

Pacientams, kurių renino, angiotenzino ir aldosterono sistema stipriai suaktyvinta (visų pirma, nustatytas druskos koncentracijos ir (arba) kraujo kiekio sumažėjimas, širdies dekomensacija arba sunki hipertenzija), po pirminės dozės gali itin smarkiai sumažėti kraujo spaudimas. Tokiems pacientams rekomenduojama skirti mažesnę pradinę dozę – 0,5 mg vieną kartą per parą – ir gydymą reikėtų pradėti prižiūrint gydytojams.

Diuretikus vartojantys hipertenzija sergantys pacientai. Esant galimybei, gydymą diuretikais reikėtų nutraukti, likus 2–3 dienoms iki gydymo Vascace pradžios, siekiant sumažinti simptomines hipotenzijos tikimybes. Vėliau prireikus gydymą diuretikais galima atnaujinti. Šiems pacientams rekomenduojama pradinė dozė yra 0,5 mg vieną kartą per parą.“

▪ Lėtinio širdies nepakankamumo gydymas

Rekomendacija dėl preparato dozavimo pagrįsta simptomų kontrolės (angl. dosing by symptomatic relief) principu, o tai klinikinėje praktikoje šiuo metu netaikoma. Nepaisant to, kadangi nėra gydymo rezultatų tyrimų, kuriais remiantis būtų galima nustatyti tikslią, daugumai pacientų naudingą dozę, ir kadangi rinkodaros teisės turėtojas negalėjo pateikti geresnės, pvz., farmakokinetinių ir (arba) farmakodinaminių tyrimų duomenimis pagrįstos rekomendacijos dėl preparato dozavimo, CHMP nusprendė, kad toliau nurodyta rinkodaros teisės turėtojo pasiūlyta formulavė yra priimtina.

Dabartiniai duomenys apie AKF inhibitorius ir klinikinės rekomendacijos dėl lėtinio širdies nepakankamumo gydymo nepagrindžia papildomos digitalio ir diuretikų terapijos taikymo. Todėl CHMP laikėsi nuomonės, kad paminėti digitalį nebūtina, nes bendrojoje praktikoje (taikant pagrindinį gydymą) tuo pačiu metu taikyti digitalio terapiją šiuo metu nerekomenduojama.

CHMP pritarė šiai rinkodaros teisės turėtojo pasiūlytai formulavimui:

„Lėtinis širdies nepakankamumas. Gydymą Vascace reikėtų pradėti nuo rekomenduojamos pradinės dozės – 0,5 mg vieną kartą per parą, atidžiai stebint gydytojams. Šią preparato dozę reikėtų vartoti maždaug 1 savaitę. Jeigu ši dozė gerai toleruojama, atsižvelgiant į paciento klinikinę būklę, ją galima didinti kas savaitę iki 1,0 arba 2,5 mg. Šiems pacientams skiriama didžiausia paros dozė yra 5,0 mg. Rekomendacija dėl cilazaprilo dozavimo gydant lėtinį širdies nepakankamumą grindžiama preparato poveikiu mažinant ligos simptomus, o ne duomenimis, kurie rodo, kad vartojant cilazaprilą mažėja šios grupės pacientų sergamumas ir mirtingumas (žr. 5.1 skyrių).“

Vaistinių preparatų vartojimo laikas ir valgis

Nors Carlsen et al atliktame tyrime (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 5 mg once daily. Clin Drug Invest. 1995;10 (4):221-227) buvo iškeltas klausimas, ar gydant hipertenziją viena dozė per parą yra tinkamas skiriamo preparato dozavimo tvarkaraštis, rinkodaros teisės turėtojas nepateikė išsamesnio šio tyrimo rezultatų aptarimo, lyginant su kitais atliktais cilazaprilo tyrimais. Kadangi tai yra vienintelis tyrimas, kurio rezultatai šiuo atžvilgiu skiriasi, šiuo klausimu CHMP daugiau klausimų nebeuždavė.

CHMP nusprendė, kad rinkodaros teisės turėtojo pasiūlytą dozavimo tvarkaraštį – vieną kartą per parą, preparatą vartojant prieš arba po valgio – galima patvirtinti.

Specialiosios pacientų grupės

Siekdamas pagrįsti hipertenziją sergantiems senyvo amžiaus pacientams skiriamo preparato dozavimo režimą, rinkodaros teisės turėtojas aptarė vieno atviro nelyginamojo dozės koregavimo tyrimo, kuriame dalyvavo esencialine hipertenzija be komplikacijų sergantys senyvo amžiaus pacientai, rezultatus.

CHMP pritarė šiai rinkodaros teisės turėtojo pasiūlytai senyvo amžiaus pacientų ir vaikų populiacijoms skirtai formuluotei:

„Hipertenzija sergantys senyvo amžiaus pacientai. Gydymą Vascace reikėtų pradėti nuo vieną kartą per parą skiriamos 0,5–1,0 mg dozės. Vėliau skiriamą palaikomąją dozę reikia koreguoti, atsižvelgiant į tai, ar pacientas toleruoja preparatą, jo reakciją į gydymą ir klinikinę būklę.

Lėtiniu širdies nepakankamumu sergantys senyvo amžiaus pacientai. Būtina griežtai laikytis rekomenduojamos pradinės 0,5 mg Vascace dozės.

Vaikai. Preparato saugumas ir veiksmingumas vaikams nenustatytas. Todėl rekomendacijų dėl cilazaprilo skyrimo vaikams nepateikiama.“

Pateikusi pradinį dokumentus, bendrovė „Roche“ neatliko jokių papildomų kepenų funkcijos sutrikimų turinčių pacientų tyrimų. Atlikus išsamią paiešką iki 2009 m. lapkričio mėn. paskelbtuose literatūros šaltiniuose, rastas tik vienas leidinyje paskelbtas straipsnis, kuriame aprašomas paciento, sergančio diabetine nefropatija ir ciroziniu ascitu, atvejis. Kadangi ciroze sergantiems pacientams gali išsivystyti labai įvairių klinikinių būklių, yra ligų, kuriomis sergant, šiems pacientams reikia taikyti gydymą cilazaprilu ir atidžiai jį stebėti. Tačiau cilazaprilą skirti ciroziniu ascitu sergantiems pacientams nerekomenduojama.

CHMP pritarė šiai rinkodaros teisės turėtojo pasiūlytai kepenų funkcijos sutrikimų turintiems pacientams skirtai formuluotei:

„Kepenų cirozė. Dozuoti cilazaprilą kepenų ciroze (be ascito) sergantiems pacientams, kuriuos reikia gydyti nuo hipertenzijos, reikėtų labai atsargiai, neviršijant 0,5 mg per parą dozės ir atidžiai stebint kraujo spaudimą, nes gali pasireikšti ryški hipotenzija.“

Rekomendacijos dėl inkstų funkcijos sutrikimų turintiems pacientams skiriamo preparato dozavimo pagrįstos „Roche“ atliktų tyrimų ir leidiniuose skelbiamų klinikinių tyrimų duomenimis. Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia skirti mažesnes preparato dozes, atsižvelgiant į jų kreatinino klirensą.

CHMP nusprendė, kad pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, rinkodaros teisės turėtojo rekomenduojamas dozavimo tvarkaraštis yra priimtinas:

„Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi. Inkstų funkcijos sutrikimų turintiems pacientams reikia skirti mažesnes preparato dozes, atsižvelgiant į jų kreatinino klirensą (žr. 4.4 skyrių). Rekomenduojami tokie dozavimo tvarkaraščiai:

1 lentelė. Inkstų funkcijos sutrikimų turintiems pacientams rekomenduojamas preparato dozavimo tvarkaraštis.

Kreatinino klirensas	Vascace pirminė dozė	Vascace didžiausia dozė
>40 ml/min	1 mg vieną kartą per parą	5 mg vieną kartą per parą
10–40 ml/min	0,5 mg vieną kartą per parą	2,5 mg vieną kartą per parą
<10 ml/min	Nerekomenduojama	

Jeigu pacientas serga ir renovaskuline hipertenzija, kyla didesnė sunkios hipotenzijos ir inkstų nepakankamumo rizika. Šių pacientų gydymą reikėtų pradėti nuo mažų dozių, atidžiai stebint gydytojams ir atsargiai titruojant preparato dozę. Kadangi dėl gydymo diuretikais ši rizika gali dar labiau padidėti, pirmąsias gydymo Vascace savaites reikėtų nutraukti gydymą diuretikais ir stebėti inkstų funkciją.

Klinikinių tyrimų rezultatai parodė, kad lėtiniu širdies nepakankamumu sergančių pacientų cilazaprilato klirensas susijęs su kreatinino klirensu. Todėl lėtiniu širdies nepakankamumu sergantiems pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikėtų laikytis specialios rekomendacijos dėl preparato dozės.“

4.3 skyrius. Kontraindikacijos

Atsižvelgiant į CHMP rekomendaciją, pritarta šiai rinkodaros teisės turėtojo pasiūlytai formuluotei:

„Padidėjęs jautrumas cilazaprilui ar kitai sudėtinei preparato medžiagai arba kitiems AKF inhibitoriams.

Ankstesnės AKF inhibitorių terapijos metu pacientui nustatyta angioedema.

Paveldėta arba idiopatinė angioedema.

Antrasis ir trečiasis nėštumo trimestrai (žr. 4.4. ir 4.6 skyrius).“

4.4 skyrius. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Išskyrus kelias išimtis, pasiūlytas 4.4 skyriaus tekstas mokslškai grindžiamas AKF inhibitorių sukkeliamu nepageidaujamo poveikio apžvalgomis, kurios pateikiamos tarptautinėje enciklopedijoje *Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions 2006* ir vaistų žinyne *The Complete Drug Reference 36* (Martindale).

Atsižvelgdamas į CHMP rekomendaciją, rinkodaros teisės turėtojas 4.4 skyriaus poskyrį „Inkstų funkcijos sutrikimas“ papildė dar vienu įspėjimu dėl cilazaprilo vartojimo pacientams, kuriems nustatyta aukšto laipsnio inkstų arterijos stenozė ir inkstų funkcijos sutrikimas. Įspėjimas dėl anafilaksijos AKF inhibitorius vartojantiems pacientams, kuriems atliekama dializė, aptariama atskiroje 4.4 skyriaus paantraštinėje dalyje „Anafilaksija“.

Taip pat CHMP rekomendavo kepenų ciroze (be ascito) sergančių pacientų gydymą cilazaprilu pradėti nuo mažesnės dozės, kadangi gali pasireikšti ryški hipotenzija, o pacientams, kuriems nustatytas ascitas, cilazaprilo nerekomenduoti.

Dėl nėštumo, rinkodaros teisės turėtojas pritarė CHMP farmakologinio budrumo darbo grupės (PhVWP) rekomendacijoje dėl šio skyriaus pateikiamai suderintai formuluotei.

4.5 skyrius. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Į suderintą etiketės tekstą įtraukta informacija apie svarbiausių rūšių galimą sąveiką (farmakokinetinę, farmakodinaminę arba toksinę), kadangi šie vaistai dažnai skiriami kartu su cilazaprilu arba kitais AKF inhibitoriais, ir ši informacija yra mokslškai pagrįsta. CHMP prašymu, atsižvelgiant į kitus šiai klasei priskiriamus vaistus, į suderintą preparato charakteristikų santrauką taip pat įtraukta informacija apie sąveiką su kitais vaistiniais preparatais (diuretikais, tricikliniais antidepresantais, poveikis inkstams, vartojant nesteroidinius vaistus nuo uždegimo, simpatomimetiniais vaistais, vaistais nuo diabeto ir aukso preparatais).

4.6 skyrius. Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Atsižvelgdamas į CHMP PhVWP rekomendaciją, rinkodaros teisės turėtojas pritarė šiai formuluotei:

„Vartoti AKF inhibitorius, kaip antai cilazaprilą, per pirmą nėštumo trimestrą nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Per antrą ir trečią nėštumo trimestrus AKF inhibitorių, kaip antai cilazaprilo, vartoti negalima (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).“

Epidemiologinių tyrimų duomenys, susiję su teratogeniškumo rizika, AKF inhibitorius vartojant per pirmą nėštumo trimestrą, nėra išsamūs; tačiau negalima atmesti galimybių, kad ši rizika gali nedaug padidėti. Jeigu manoma, kad tęstinė AKF inhibitorių terapija nebūtina, pastoti planuojančioms pacientėms reikėtų skirti gydymą kitomis priemonėmis nuo hipertenzijos, kurios laikomos saugiomis nėštumo laikotarpiu. Nustačius nėštumą, reikėtų nedelsiant nutraukti gydymą AKF inhibitoriais ir prireikus pradėti gydymą kitomis priemonėmis.

Žinoma, kad AKF inhibitorių terapija per antrą ir trečią nėštumo trimestrus lemia toksinį poveikį žmogaus vaisiui (nusilpusi inkstų funkcija, nepakankamas vaisiaus vandens susidarymas, sulėtėjusi kaukolės osifikacija) ir naujagimiui (inkstų nepakankamumas, hipotenzija, hiperkalemija). Jeigu AKF inhibitoriai buvo vartojami per antrą nėštumo trimestrą, rekomenduojama atlikti ultragarsinį inkstų funkcijos ir kaukolės tyrimą. Kūdikius, kurių motinos vartojo AKF inhibitorius, reikėtų atidžiai stebėti, kad jiems neprasidėtų hipotenzija (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Kadangi informacijos apie žindymo laikotarpiu vartojamo cilazaprilo saugumą nėra, žindymo laikotarpiu, ypač žindant naujagimį arba pirma laiko gimusį kūdikį, vartoti cilazaprilą nerekomenduojama ir reikėtų rinktis kitas gydymo priemones, kurių saugumo charakteristikos geriau žinomos.“

4.7 skyrius. Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Atsižvelgiant į CHMP rekomendaciją ir gairėse dėl preparato charakteristikų santraukos 4.7 skyriaus pateikiamas rekomendacijas, pritarta rinkodaros teisės turėtojo pasiūlytai formuluotei.

4.8 skyrius. Nepageidaujamas poveikis

Į šį skyrių įtrauktos visos bendrovės saugumo informacijos dokumente – pagrindinių duomenų lape (angl. *Core Data Sheet*, CDS) – išvardytos vaistų sukeliamos nepageidaujamos reakcijos. Papildomos, vietos lygmeniu patvirtintose preparato charakteristikų santraukose išvardytos, tačiau pagrindinių duomenų lape nenurodytos nepageidaujamos reakcijos į šį skyrių buvo įtrauktos tik, jeigu buvo nustatyti tinkami informacijos šaltiniai. Daugeliu atvejų informacija paimta iš šių šaltinių:

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

Suderintas nepageidaujamų reiškinių sąrašas sudarytas remiantis klinikiniais tyrimais ir po vaisto pateikimo rinkai surinktais duomenimis, susijusiais su cilazaprilu ir (arba) kitais AKF inhibitoriais.

Tam tikrais atvejais naudotasi MedDRA duomenų baze pagal organų sistemų klases ir nustatytais terminais (angl. *Preferred Terms*).

4.9 skyrius. Perdozavimas

Atsižvelgiant į CHMP rekomendaciją, pritarta šiai pasiūlytai formuluotei:

„Duomenų apie perdozavimo poveikį žmonėms yra nedaug. Perdozavus AKF inhibitorių, gali pasireikšti šie simptomai: hipotenzija, šokas, elektrolitų apykaitos sutrikimai, inkstų nepakankamumas, hiperventiliacija, tachikardija, palpitacijos, bradikardija, galvos svaigimas, nerimas ir kosulys.

Perdozavus preparato, rekomenduojama skirti intraveninę 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalo infuziją. Pasireiškus hipotenzijai, pacientą reikėtų paguldyti taip, kaip guldoma ištikus šokui. Esant

galimybei, taip pat galima skirti gydymą angiotenzino II infuzija ir (arba) intraveniniais katecholaminais.

Nustačius gydymui atsparią bradikardiją, skiriamas gydymas širdies stimulatoriumi. Reikėtų nuolat stebėti pagrindinius organizmo būklės rodiklius, elektrolitų ir kreatinino koncentraciją kraujo serume.

Esant indikacijoms, aktyvią cilazaprilo formą cilazaprilatą iš bendrosios apykaitos galima pašalinti taikant hemodializę (žr. 4.4 skyrių).“

5.1 skyrius. Farmakodinaminės savybės

CHMP laikėsi nuomonės, kad vaistą skiriančius gydytojus reikėtų informuoti apie tai, kad atlikus cilazaprilo poveikio širdies nepakankamumu sergantiems pacientams klinikinius tyrimus, buvo įrodyta preparato nauda tik siekiant palengvinti simptomus ir kad sergamumo ir mirtingumo duomenų nėra, kadangi lėtinio širdies nepakankamumo gydymo cilazaprilu rezultatų tyrimų nebuvo atlikta.

Atsižvelgdamas į turimą informaciją ir CHMP rekomendaciją, rinkodaros teisės turėtojas pritarė toliau nurodytam šio skyriaus paantraštinėje dalyje „Lėtinis širdies nepakankamumas“ pateikiamam teiginiui:

„Cilazaprilo poveikį sergamumui širdies nepakankamumu ir mirtingumui nuo šios ligos įrodančių klinikinių tyrimų neatlikta.“

5.3 skyrius. Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Atsižvelgdamas į CHMP rekomendaciją, rinkodaros teisės turėtojas pritarė šiai formuluotei:

„Įprastų bendrosios farmakologijos, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir galimo kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.“

Nustatyta, kad angiotenziną konvertuojančių fermentų inhibitorių klasei priskiriamos medžiagos sukelia nepageidaujamą poveikį vėlyvajai vaisiaus raidai, kuris lemia vaisiaus žūtį ir apsigimimus, visų pirmą pažeisdamas kaukolę. Taip pat gauta pranešimų apie toksinį poveikį vaisiui, sulėtėjusio augimo gimdoje ir atviro arterinio latako atvejus. Manoma, kad šių raidos anomalijų atsiranda iš dalies dėl tiesioginio AKF inhibitorių poveikio vaisiaus renino ir angiotenzino sistemai ir dėl išemijos, kurią lemia motinoms pasireiškianti hipotenzija ir sumažėjęs kraujo pratekėjimas per placentą bei vaisiaus gaunamų deguonies ir maistingųjų medžiagų kiekis.“

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS, ŽENKLINIMO IR PAKUOTĖS LAPELIO PAKĖITIMO PAGRINDAS

Kadangi

- kreipimosi procedūra buvo siekiama suderinti preparato charakteristikų santrauką, ženklinimą ir pakuotės lapelį;

- rinkodaros teisės turėtojų pasiūlyti preparato charakteristikų santrauką, ženklinimas ir pakuotės lapelis įvertinti, remiantis pateiktais dokumentais ir komitete įvykusia moksline diskusija;

CHMP rekomendavo iš dalies pakeisti Vascase ir susijusių pavadinimų vaistų (žr. I priedą), kurių preparato charakteristikų santrauką, ženklinimas ir pakuotės lapelis pateikiami III priede, rinkodaros teises.

III PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA, ŽENKLINIMAS IR INFORMACINIS LAPELIS

Pastaba. Ši PCS, ženklinimo ir pakuotės lapelio versija galioja iki Europos Komisijos Sprendimo priėmimo.

Po Europos Komisijos sprendimo šalies narės kompetentinga institucija, kartu su referencine šalimi, atnaujins informaciją apie vaistinį preparatą, kaip bus reikalaujama. Dėl to šis PCS, ženklinimas ir pakuotės lapelis nebūtinai atitinka galiojančius šiuo metu.

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vascace pavadinimas ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 0,5 mg plėvele dengtos tabletės
Vascace pavadinimas ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 1 mg plėvele dengtos tabletės
Vascace pavadinimas ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 2,5 mg plėvele dengtos tabletės
Vascace pavadinimas ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 5 mg plėvele dengtos tabletės
[Žr. I priedą (užpildoma savo šalyje)]

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.
[Užpildoma savo šalyje]

3. FARMACINĖ FORMA

[Užpildoma savo šalyje]

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Arterinės hipertenzijos gydymas.

Lėtinio širdies nepakankamumo gydymas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Vascace reikia vartoti vieną kartą per parą. Kadangi maistas reikšmingos įtakos vaistinio preparato absorbcijai neturi, Vascace gali būti vartojamas prieš arba po valgio. Visada reikia dozę suvartoti tuo pačiu paros metu.

Arterinė hipertenzija. Pradinė dozė yra 1 mg per parą. Reikia pastoviai vertinti kraujospūdį ir atsižvelgiant į jo pokytį individualiai koreguoti dozavimą. Įprastos Vascace dozės yra nuo 2,5 mg iki 5,0 mg vieną kartą per parą.

Pacientams, kurių renino, angiotenzino ir aldosterono sistema yra labai suaktyvėjusi (ypač esant druskos ir (arba) kraujo tūrio stokai, širdies nepakankamumui arba sunkiai hipertenzijai), po pradinės dozės kraujospūdis gali sumažėti per daug. Tokiems pacientams rekomenduojama mažesnė 0,5 mg pradinė paros dozė, o gydymas turi būti pradedamas gydytojui prižiūrint.

Arterinė hipertenzija sergantys ir diuretikus vartojantys pacientai. Norint sumažinti simptomines hipotenzijos tikimybes, jeigu įmanoma, diuretikų vartojimą reikia nutraukti likus 2-3 dienoms iki gydymo Vascace pradžios. Jei būtina, jų vartojimą vėliau galima atnaujinti. Tokiems pacientams rekomenduojama pradinė dozė yra 0,5 mg vieną kartą per parą.

Lėtinis širdies nepakankamumas. Gydymą Vascace reikia pradėti atidžiai prižiūrint gydytojui, rekomenduojama pradinė dozė yra 0,5 mg vieną kartą per parą. Tokią dozę reikia palaikyti maždaug 1 savaitę. Jeigu pacientas tokią dozę gerai toleruoja, tai atsižvelgiant į klinikinę būklę ją galima didinti kas savaitę iki 1,0 mg ar 2,5 mg. Tokiems pacientams didžiausia dozė gali būti 5,0 mg per parą. Cilazaprilio dozavimo rekomendacijos lėtiniu širdies nepakankamumu sergantiems pacientams yra paremtos jo poveikiais lengvinant simptomus, o ne duomenimis, kad cilazaprilis šioje pacientų grupėje mažintų sergamumą ar mirtingumą (žr. 5.1 skyrių).

Pacientai, kurių inkstų veikla sutrikusi. Pacientus, kurių inkstų veikla sutrikusi, priklausomai nuo jų kreatinino klirensa (žr. 4.4 skyrių), reikia gydyti mažesnėmis dozėmis. Rekomenduojamas dozavimas pateiktas lentelėje žemiau.

1 lentelė. Rekomenduojamas dozavimas pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi

Keatinino klirensas	Pradinė Vascace dozė	Didžiausia Vascace dozė
> 40 ml/min	1 mg vieną kartą per parą	5 mg vieną kartą per parą
10 - 40 ml/min	0,5 mg vieną kartą per parą	2,5 mg vieną kartą per parą
< 10 ml/min	Nerekomenduojama	

Jeigu kartu yra ir renovaskulinė hipertenzija, tuomet sunkios hipotenzijos ir inkstų nepakankamumo pavojus yra padidėjęs. Tokius pacientus pradėti gydyti mažomis dozėmis galima tik gydytojui atidžiai prižiūrint, o dozę kruopščiai priderinant. Kadangi gydymas diuretikais gali būti papildomas rizikos veiksnys, juos reikia nutraukti, o pirmosiomis gydymo Vascace savaitėmis stebėti inkstų veiklą.

Klinikinių tyrimų rezultatai parodė, kad lėtiniu širdies nepakankamumu sergančių pacientų organizme cilazaprilio klirensas buvo tarpusavyje susietas su kreatinino klirensu. Dėl to vaistą skiriant lėtiniu širdies nepakankamumu sergantiems pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, reikia laikytis specialių dozavimo rekomendacijų.

Kepenų cirozė. Kepenų ciroze (be ascito) sergantiems pacientams, kuriems reikia gydyti arterinę hipertenziją, cilazapriliį reikia skirti labai atsargiai, neviršijant 0,5 mg per parą dozės, ir nuolat matuoti kraujospūdį, nes gali pasireikšti žymi hipotenzija.

Arterinė hipertenzija sergantys senyvi pacientai. Gydymą Vascace reikia pradėti doze nuo 0,5 mg iki 1,0 mg vieną kartą per parą. Vėliau palaikomąją dozę reikia pritaikyti atsižvelgiant į individualų toleravimą, atsaką ir klinikinę būklę.

Lėtiniu širdies nepakankamumu sergantys senyvi pacientai. Būtina skirti tik rekomenduojamą pradinę 0,5 mg Vascace dozę.

Vaikai. Cilazaprilio nerekomenduojama vartoti vaikams, nes duomenų apie saugumą ir veiksmingumą nėra.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas cilazapriliui, bet kuriai pagalbinei vaisto medžiagai arba bet kuriam kitam AKF inhibitoriui.

Buvusi angioneurozinė edema, susijusi su ankstesniu AKF inhibitorių vartojimu.

Paveldima ar idiopatinė angioneurozinė edema.

Antrasis ir trečiasis nėštumo trimestrai (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Nėštumas

Pradėti gydyti AKF inhibitoriais nėštumo metu negalima. Tais atvejais, kai reikia tęsti gydymą AKF inhibitoriais, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistinėmis preparatais, kurių vartojimo saugumas nėštumo metu ištirtas. Nustačius nėštumą, AKF inhibitorių vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokią tinkamą gydymą (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

Hipotenzija

AKF inhibitoriai gali sukelti sunkią hipotenziją, ypač gydymo pradžioje. Pirmosios dozės sukelta hipotenzija yra labiausiai tikėtina pacientams, kurių renino, angiotenzino ir aldosterono sistema yra aktyvuota, pavyzdžiui, esant renovaskulinei hipertenzijai ar dėl kitų priežasčių sumažėjus inkstų perfuzijai, natrio ar skysčių netekusiems pacientams, anksčiau kraujagysles plečiančiais vaistais gydytiems pacientams. Šios būklės gali būti sergantiems širdies nepakankamumu, ypač sunkiu.

Hipotenziją reikia gydyti paguldant pacientą ir didinant kraujo tūrį. Gydymą cilazaprilium galima pratęsti tik padidinus skysčių tūrį, tačiau mažesnėmis dozėmis, o jei hipotenzija išlieka, gydymą reikia nutraukti.

Rizikos veiksnių turinčius pacientus pradėti gydyti cilazaprilium galima tik gydytojui atidžiai prižiūrint, o dozę kruopščiai priderinant. Jei galima, diuretikų vartojimą reikia laikinai nutraukti.

Panašių atsargumo priemonių reikia gydant krūtinės angina ar smegenų kraujagyslių liga sergančius pacientus, kuriems hipotenzija gali sąlygoti miokardo ar smegenų ischemiją.

Inkstų veiklos sutrikimas

Pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, cilazaprilio dozavimą reikia koreguoti pagal kreatinino klirensą (žr. 4.2 skyrių). Kalio ir kreatinino kiekio įprasta stebėseną yra tokių pacientų dalis medicininės priežiūros.

Nustatyta, kad AKF inhibitoriai pasižymi inkstus apsaugančiais poveikiais, bet gali sąlygoti grįžtamąjį inkstų veiklos pablogėjimą dėl sumažėjusios inkstų perfuzijos ar dėl bilateralinės inkstų arterijų stenozės, sunkaus stazinio širdies nepakankamumo, kraujo tūrio sumažėjimo, hiponatremijos, didelių diuretikų dozių ir NVNU vartojimo. Profilaktikos priemonės yra visiškas ar laikinas diuretikų vartojimo nutraukimas, gydymo pradėjimas labai mažomis AKF inhibitorių dozėmis ir kruopštus dozės parinkimas.

Pacientams, kuriems yra inkstų arterijos stenozė, renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos aktyvavimas padeda palaikyti inkstų perfuziją, nes sukelia eferentinės arteriolės susitraukimą. Taigi, užkertant kelią angiotenzino II susidarymui ir galimai taip pat padidinant bradikinino susidarymą, išsiplečia eferentinės arteriolės, ir dėl to glomerulose sumažėja filtracijos slėgis. Hipotenzija prisideda prie tolimesnio inkstų perfuzijos sumažėjimo (žr. 4.4 skyriuje „Hipotenzija“). Kaip ir vartojant kitus renino ir angiotenzino sistemą veikiančius vaistus, inkstų arterijų stenoze sergantiems pacientams gydantis cilazaprilium padidėja inkstų veiklos nepakankamumo pavojus, įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą. Dėl to šiems pacientams vaistą skirti reikia atsargiai. Jei pasireiškia inkstų nepakankamumas, gydymą reikia nutraukti.

Padidėjęs jautrumas/angioedema

Su AKF inhibitorių vartojimu susijusi angioedema pastebėta 0,1 – 0,5 % pacientų. Angioedema dėl AKF inhibitorių gali pasireikšti grįžtamais veido patinimo epizodais, kurie praeina nutraukus vaisto vartojimą, arba ūmine gerklės ir ryklės edema ir kvėpavimo takų obstrukcija, kuriuos reikia skubiai gydyti ir kurie gali būti pavojingi gyvybei. Kita angioedemos forma yra žarnų angioedema, kuri linkusi pasireikšti per pirmąsias 24 - 48 gydymo valandas. Atrodo, kad angioedemos pavojus yra didesnis juodaodžiams pacientams, lyginant su baltaodžiais. Pacientams, kuriems jau yra buvusi su AKF inhibitoriais nesusijusi angioedema, taip pat gali būti didesnis pavojus.

Anafilaksija

Hemodializė. AKF inhibitorius vartojantiems ir didelio srauto membranomis (pvz., AN 69) dializuojamiems pacientams gali pasireikšti anafilaksija. Reikia apsvarstyti, ar nevertėtų šiems pacientams naudoti kito tipo dializės membraną, arba paskirti kitos grupės antihipertenzinį vaistinį preparatą.

Mažo tankio lipoproteinų (MTL) aferezė. AKF inhibitorius vartojantiems pacientams atliekant MTL aferezę su absorbcija dekstrano sulfatu pasireiškė gyvybei pavojinga anafilaksija. To galima išvengti laikinai prieš kiekvieną aferezės procedūrą nutraukiant gydymą AKF inhibitoriais.

Desensibilizacija. AKF inhibitorius vartojantiems pacientams atliekant desensibilizaciją vapsvų arba bičių nuodais gali pasireikšti anafilaksinės reakcijos. Prieš pradedant desensibilizaciją gydymą cilazaprilium reikia nutraukti ir gydymu beta blokatoriais nepakeisti.

Kepenų veiklos sutrikimai

Buvo pastebėti pavieniai kepenų veiklos sutrikimų, tokių kaip padidėję kepenų veiklos tyrimų rodmenys (transaminazių, bilirubino, šarminės fosfatazės, gama GT) ir cholestazinio hepatito su arba be nekrozės atvejai. Cilazaprilį vartoję pacientai, kuriems pasireiškė gelta ar žymus kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas, turi liautis vartoję cilazaprilį ir gauti tinkamą medicinos pagalbą. Kepenų ciroze (be ascito) sergančius pacientus, kuriems reikia gydyti arterinę hipertenziją, pradėti gydyti reikia mažesnėmis cilazaprilio dozėmis bei labai atsargiai, nes gali pasireikšti žymi hipotenzija (žr. 4.2 skyrių). Pacientams, kuriems yra ascitas, cilazaprilio skirti nerekomenduojama.

Neutropenija

Pastebėti reti atvejai, kai AKF inhibitoriai sukėlė neutropeniją ir agranulocitozę, ypač pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, sergantiems kraujagyslių kolagenoze, dėl kurios jiems taikytas imunosupresinis gydymas. Šiems pacientams rekomenduojama periodiškai stebėti leukocitų skaičių.

Kalio kiekis serume

AKF inhibitorių vartojimas gali sukelti hiperkalemiją, nes slopina aldosterono išsiskyrimą. Pacientams, kurių inkstų veikla yra normali, šis poveikis paprastai nėra reikšmingas. Vis dėlto pacientams, kurių inkstų veikla yra pablogėjusi, ir (arba) pacientams, kurie vartoja kalio turinčius maisto papildus (tarp jų ir druskos pakaitalus) ar kalį tausojančius diuretikus, ypač aldosterono antagonistus, gali pasireikšti hiperkalemija. AKF inhibitorius vartojantiems pacientams kalį tausojančius diuretikus reikia skirti atsargiai ir būtinai stebėti kalio kiekį serume ir inkstų veiklą.

Diabetas

AKF inhibitorių vartojimas diabetu sergantiems pacientams gali sustiprinti gliukozės kiekį kraujyje mažinantį geriamųjų hipoglikeminių vaistinių preparatų arba insulino poveikį, ypač pacientams, kurių inkstų veikla yra sutrikusi. Tokiems pacientams pradedant gydymą AKF inhibitoriais reikia atidžiai stebėti gliukozės kiekį kraujyje.

Chirurgija/anestezija

Kraujospūdį mažinančiu poveikiu pasižymintys anestetikai AKF inhibitorius vartojantiems pacientams gali sukelti hipotenziją. Šiuo atveju hipotenziją galima koreguoti didinant skysčių tūrį.

Aortos stenoze/hipertrofinė kardiomiopatija

Pacientams, kuriems yra obstrukciniai širdies sutrikimai (pvz., mitralinė stenoze, aortos stenoze, hipertrofinė kardiomiopatija), AKF inhibitorius reikia skirti atsargiai, nes širdies susitraukimo jėga negali tiek padidėti, kad kompensuotų sisteminę vazodilataciją, ir todėl kyla sunkios hipotenzijos pavojus.

Laktozės netoleravimas

Kadangi šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės monohidrato, jo negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, *Lapp* laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Rasė

AKF inhibitoriai mažiau veiksmingai mažina kraujospūdį juodaodžiams pacientams. Be to, jiems yra didesnis angioedemos pavojus.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Ličio preparatai

Vartojant ličio preparatus kartu su AKF inhibitoriais buvo pastebėtas grįžtamasis ličio koncentracijos serume padidėjimas ir toksinis poveikis. Kartu vartojami tiazidiniai diuretikai gali padidinti ličio toksinio poveikio pavojų bei sustiprinti kartu vartojamų AKF inhibitorių padidintą ličio toksinio poveikio pavojų.

Cilazaprilį skirti kartu su ličio preparatais nerekomenduojama, bet jei manoma, kad šiuo deriniu gydyti yra būtina, reikia atidžiai stebėti ličio koncentraciją serume.

Kiti vaistiniai preparatai nuo hipertenzijos

Cilazaprilį skiriant kartu su kitais vaistiniais preparatais nuo hipertenzijos galimas papildomas poveikis.

Kalį tausojantys diuretikai, kalio turintys maisto papildai ar kalio turintys druskos pakaitalai

Nors kalio kiekis serume paprastai išlieka normalus, tačiau kai kuriems cilazaprilio gydomiems pacientams gali pasireikšti hiperkalemija. Kalį tausojantys diuretikai (pvz., spironolaktonas, triamterenas ar amiloridas), kalio turintys maisto papildai ar kalio turintys valgomosios druskos pakaitalai gali sudaryti sąlygas reikšmingam kalio koncentracijos serume padidėjimui. Dėl to kartu su šiais preparatais skirti cilazaprilį nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Jei dėl nustatytos hipokalemijos toks derinys yra reikalingas, jį skirti reikia atsargiai bei dažnai stebėti kalio koncentraciją serume.

Diuretikai (tiazidiniai ar kilpiniai diuretikai)

Gydymo cilazaprilio pradžioje didelių diuretikų dozių vartojimas gali sąlygoti skysčių tūrio sumažėjimą ir hipotenzijos pavojų (žr. 4.4 skyrių). Hipotenzinis poveikis gali būti sumažintas nutraukus gydymą diuretikais, padidinus kraujo tūrį, padidinus druskos suvartojimą arba gydymą pradedant maža cilazaprilio doze.

Tricikliai antidepresantai/antipsichotikai/anestetikai/narkotikai

Kartu su AKF inhibitoriais vartojant kai kuriuos anestetikus, triciklius antidepresantus ar antipsichotikus kraujospūdis gali labiau sumažėti (žr. 4.4 skyrių).

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), įskaitant aspirino ≥ 3 g per parą doze

AKF inhibitorius vartojant kartu su nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (pvz., priešūždegiminėmis acetilsalicilo rūgšties dozėmis, COX-2 inhibitoriais ar neselektyviais NVNU), gali susilpnėti kraujospūdį mažinantis poveikis. AKF inhibitorių ir NVNU vartojimas kartu gali padidinti inkstų veiklos pablogėjimo pavojų, įskaitant galimą ūminį inkstų veiklos nepakankamumą, bei gali padidinti kalio koncentraciją serume, ypač pacientams, kurių inkstų veikla jau yra bloga. Šį derinį reikia skirti atsargiai, ypač senyviems pacientams. Pacientas turi gauti pakankamai skysčių, o taip pat reikia apsvarstyti, ar sudėtinio gydymo pradžioje ir periodiškai po to nevertėtų stebėti inkstų veiklos.

Simpatomimetikai

Simpatomimetikai gali sumažinti AKF inhibitorių antihipertenzinį poveikį.

Vaistai nuo diabeto

Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad kartu vartojant AKF inhibitorius ir vaistus nuo diabeto (insulinus, geriamuosius hipoglikeminius vaistus) gali padidėti gliukozės kiekį kraujyje mažinantis poveikis ir atsirasti hipoglikemijos pavojus. Atrodo, kad šio reiškinio tikimybė didesnė pirmosiomis sudėtinio gydymo savaitėmis ir pacientams, kurių inkstų veikla pablogėjusi.

Aukso preparatai

Pacientams, gydytiems švirkščiamaisiais aukso preparatais (natrio aurotiomalatu) kartu su AKF inhibitoriais, retai buvo pastebėta nitritoidinė reakcija (jos simptomai buvo karščio pylimas veide, pykinimas, vėmimas ir hipotenzija).

Kiti vaistai

Kartu su cilazaprilium vartojus digoksino, nitratų, kumarino grupės antikoagulantų ir H₂ receptorių blokatorių kliniškai reikšmingos sąveikos nepastebėta.

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Pirmojo nėštumo trimestro metu AKF inhibitorių, tokių kaip cilazaprilis, vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Antrojo ir trečiojo nėštumo trimestrų metu AKF inhibitorių, tokių kaip cilazaprilis, vartoti negalima (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Epidemiologinių tyrimų duomenys apie tai, ar AKF inhibitorių vartojimas pirmojo nėštumo trimestro metu sukelia teratogeninį poveikį, yra dar negalutiniai, tačiau nežymaus rizikos padidėjimo atmesti negalima. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AKF inhibitoriais yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistinėmis preparatais, kurių vartojimo nėštumo metu saugumas yra ištirtas. Nustačius nėštumą, AKF inhibitorių vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, pradėti kitokį tinkamą gydymą.

Žinoma, kad antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestrais vartojami AKF inhibitoriai sukelia toksinį poveikį žmogaus vaisiui (inkstų funkcijos susilpnėjimą, oligohidramnioną, kaukolės kaulėjimo sulėtėjimą) ir naujagimiui (inkstų veiklos nepakankamumą, hipotenziją, hiperkaliemiją). Jeigu moteris nuo antro nėštumo trimestro vartojo AKF inhibitorių, rekomenduojama ultragarsu stebėti vaisiaus inkstų veiklą ir kaukolę. Reikia atidžiai stebėti, ar naujagimiams, kurių motinos vartojo AKF inhibitorių, nepasireiškia hipotenzija (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Kadangi informacijos apie cilazaprilio saugumą žindymo metu nėra ir todėl jo vartoti nerekomenduojama, reikia pasirinkti alternatyvų gydymą kitu vaistu, kurio vartojimo saugumas žindymo metu yra geriau ištirtas, ypač žindant naujagimį ar prieš laiką gimusį kūdikį.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Vairuojant ar valdant mechanizmus reikia atsiminti, kad netikėtai gali pasireikšti svaigulys ar nuovargis, ypač gydymo pradžioje (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

(a) Saugumo pobūdžio santrauka

Dažniausi su vaisto vartojimu susiję nepageidaujami reiškiniai, pastebėti AKF inhibitorių vartojusiems pacientams, yra kosulys, odos išbėrimas ir inkstų veiklos sutrikimas. Kosulys dažniau pasireiškia moterims ir nerūkantiems pacientams. Jei pacientas gali pakęsti kosulį, tai gydymą tikslinga tęsti. Kai kada padeda dozės sumažinimas.

Su gydymu susiję nepageidaujami reiškiniai, dėl kurių reikėjo gydymą nutraukti, pasireiškė mažiau kaip 5 % AKF inhibitorius vartojusių pacientų.

(b) Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Žemiau pateiktas nepageidaujamų reakcijų sąrašas yra sudarytas remiantis cilazaprilio ir (arba) kitų AKF inhibitorių klinikinių tyrimų ir vaistų stebėsenos jiems esant rinkoje duomenimis. Apskaičiuotas dažnis yra pacientų, kuriems cilazaprilio klinikinių tyrimų metu buvo pastebėta tam tikra nepageidaujama reakcija, dalis bendrojoje sudėtinėje populiacijoje, kurioje buvo iš viso 7171 pacientas. Nepageidaujamos reakcijos, kurios nebuvo pastebėtos cilazaprilio klinikiniuose tyrimuose,

tačiau pastebėtos vartojusiems kitus AKF inhibitorius ar gautos kaip spontaniniai pranešimai, yra priskirtos dažnio grupei „retos“.

Dažnio grupės:

Labai dažnos	$\geq 1/10$
Dažnos	$\geq 1/100$ and $< 1/10$
Nedažnos	$\geq 1/1000$ and $< 1/100$
Retos	$< 1/1000$

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Reti

Neutropenija, agranulocitozė, trombocitopenija, anemija.

Imuninės sistemos sutrikimai

Nedažni

Angioedema, galinti apimti veidą, lūpas, liežuvį, gerklas ar virškinimo traktą (žr. 4.4 skyrių).

Reti

Anafilaksija (žr. 4.4 skyrių).

Į vilkligę panašus sindromas (simptomai gali būti vaskulitas, raumenų skausmas, artralgija/artritas, teigiamas antinuklearinių antikūnų tyrimas, padidėjęs eritrocitų nusėdimo greitis, eozinofilija ir leukocitozė).

Nervų sistemos sutrikimai

Dažni

Galvos skausmas.

Nedažni

Disgeuzija.

Reti

Smegenų ischemija, praeinanti ischeminė ataka, ischeminis insultas. Periferinė neuropatija.

Širdies sutrikimai

Nedažni

Miokardo ischemija, krūtinės angina, tachikardija, palpitacijos.

Reti

Miokardo infarktas, aritmijos.

Kraujagyslių sutrikimai

Dažni

Svaigulys.

Nedažni

Hipotenzija, priklausanti nuo kūno padėties hipotenzija (žr. 4.4 skyrių). Hipotenzijos simptomai gali būti alpimas, silpnumas, svaigulys ir matymo sutrikimai.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Dažni

Kosulys.

Nedažni

Dusulys, bronchospazmas, rinitas.

Reti

Intersticinė plaučių liga, bronchitas, sinusitas.

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni

Pykinimas

Nedažni

Sausumas burnoje, aftinis stomatitas, sumažėjęs apetitas, viduriavimas, vėmimas.

Reti

Liežuvio uždegimas, pankreatitas.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Reti

Nenormalūs kepenų veiklos tyrimų rezultatai (tarp jų transaminazės, bilirubinas, šarminė fosfatazė, gama GT). Cholestazinis hepatitas su arba be nekrozės.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Nedažni

Išbėrimas, makulopapulinis išbėrimas.

Reti

Į žvynelinę panašus dermatitas, žvynelinė (paūmėjimas), plokščioji kerpligė, eksfoliacinis dermatitas, dilgėlinė, daugiaformė eritema, *Stevens-Johnson* sindromas, toksinė epidermio nekrolizė, pūslinis pemfigoidas, pūslinė, *Karposi* sarkoma, vaskulitas/purpura, jautrumo šviesai reakcijos, nuplikimas, onicholizė.

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Nedažni

Mėšlungis, raumenų skausmas, sąnarių skausmas.

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Reti

Inkstų veiklos sutrikimas, ūminis inkstų nepakankamumas (žr. 4.4 skyrių), padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje, padidėjęs šlapalo kiekis kraujyje.

Hiperkalemija, hiponatremija, proteinurija, nefrozinis sindromas, nefritas.

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai

Nedažni

Impotencija.

Reti

Ginekomastija.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažni

Nuovargis

Nedažni

Padidėjęs prakaitavimas, kraujo priplūdymas į kaklą ir veidą, bendras silpnumas, miego sutrikimas.

(c) Kai kurių nepageidaujamų reiškinių aprašymas

Hipotenzija ir priklausanti nuo kūno padėties hipotenzija gali pasireikšti pradedant gydymą ar didinant dozę, ypač rizikos faktorių turintiems pacientams (žr. 4.4 skyrių).

Inkstų veiklos pablogėjimas ar ūminis inkstų nepakankamumas labiau tikėtinas pacientams, kuriems yra sunkus širdies nepakankamumas, inkstų arterijų stenozę, jau esantys inkstų sutrikimai arba skysčių trūkumas (žr. 4.4 skyrių).

Hiperkalemija labiausiai tikėtina pacientams su pablogėjusia inkstų veikla, kurie dėl to vartoja kalį tausančius diuretikus ar kalio turinčius maisto papildus.

Smegenų ischemijos reiškiniai, praeinanti ischemijos ataka ar ischeminis insultas, susijęs su AKF inhibitorių vartojimu, buvo pastebėtas retai ir yra sietinas su hipotenzija, pasireiškusia smegenų kraujagyslių liga sergantiems pacientams. Panašiai ir miokardo ischemija gali būti susijusi su hipotenzija, pasireiškusia koronarine širdies liga sergantiems pacientams.

Dažniausiai pastebėtas nepageidaujamas reiškinys buvo galvos skausmas, nors jis buvo dažnesnis placebo gavusiųjų grupėje, nei AKF inhibitoriais gydytų pacientų grupėje.

4.9 Perdozavimas

Duomenų apie perdozavimą žmonėms yra nedaug. AKF inhibitorių perdozavimo simptomai yra hipotenzija, kraujotakos šokas, elektrolitų balanso sutrikimai, inkstų nepakankamumas, hiperventiliacija, tachikardija, palpitacijos, bradikardija, svaigulys, nerimas ir kosulys.

Rekomenduojamas perdozavimo gydymas yra intraveninė natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalo infuzija. Jei pasireiškia hipotenzija, pacientą reikia paguldyti aukštiesninką su šiek tiek pakeltomis kojomis. Jeigu įmanoma, reikia taip pat apsvastyti gydymo angiotenzino II infuzija ir (arba) intraveniniais katecholaminais galimybes.

Vaistams atsparios bradikardijos gydymui taikytinas širdies stimulatorius. Reikia nuolat stebėti pagrindinius gyvybinius organizmo rodiklius, elektrolitų kiekį serume ir kreatinino koncentraciją.

Jei reikia, cilazaprilatą, veikliąją cilazaprilio formą, iš kraujotakos galima pašalinti taikant hemodializę (žr. 4.4 skyrių).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – AKF inhibitorius, ATC kodas – C09AA08

Veikimo mechanizmas

Vascace yra specifinis, ilgai veikiantis angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitorius, kuris slopina renino, angiotenzino, aldosterono sistemą užkirsdamas kelią neveikliam angiotenzinui I virsti angiotenzinu II, kuris yra stiprus vazokonstriktorius. Vartojant rekomenduojamomis dozėmis, Vascace poveikis arterine hipertenzija ar lėtiniu širdies nepakankamumu sergantiems pacientams išlieka iki 24 valandų.

Klinikiniai veiksmingumo tyrimai

Arterinė hipertenzija

Vascace sumažina sistolinį ir diastolinį kraujospūdį ir pacientui gulint, ir stovint, dažniausiai be ortostatinio komponento. Jis yra veiksmingas bet kurio laipsnio pirminės arterinės hipertenzijos bei inkstų kilmės hipertenzijos gydymui. Antihipertenzinis Vascace poveikis paprastai pasireiškia pirmosiomis valandomis po vaisto pavartojimo, o didžiausias poveikis stebimas tarp 3 ir 7 valandos po dozės. Dažniausiai širdies susitraukimų dažnis išlieka nepakitęs. Refleksinė tachikardija nesužadinama, tačiau gali pasireikšti maži, kliniškai nereikšmingi širdies susitraukimų dažnio pakitimai. Kai kuriems pacientams kraujospūdžio sumažėjimas dozavimo intervalo pabaigoje gali susilpnėti.

Antihipertenzinis Vascace poveikis ilgalaikio gydymo metu išlieka. Greito kraujospūdžio padidėjimo nutraukus gydymą Vascace nepastebėta.

Arterine hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų veiklos sutrikimas, glomerulų filtracijos greitis ir inkstų kraujotaka vartojant Vascace dažniausiai išlieka nepakitusi, nepaisant kliniškai reikšmingo kraujospūdžio sumažėjimo.

Kaip ir vartojant kitus AKF inhibitorius, kraujospūdį mažinantis Vascace poveikis juodosios rasės pacientams gali būti mažesnis, lyginant su ne juodosios rasės pacientais. Vis dėlto rasiniai skirtumai nėra akivaizdūs, jeigu Vascace vartojamas kartu su hidrochlorotiazidu.

Lėtinis širdies nepakankamumas

Klinikinių tyrimų, kurie įrodytų cilazaprilio poveikį širdies nepakankamumu sergančių pacientų sergamumui ar mirtingumui, nėra atlikta.

Lėtiniu širdies nepakankamumu sergantiems pacientams renino, angiotenzino ir aldosterono sistema ir simpatinė nervų sistema dažniausiai yra aktyvuotos, dėl ko padidėja sisteminė vazokonstrikcija bei prasideda natrio ir vandens susilaikymas. Slopindamas renino, angiotenzino, aldosterono sistemą, Vascace pagerina silpstančios širdies būklę krūvio metu, nes diuretikus ir (arba) rusmenės preparatus vartojantiems pacientams sumažina sisteminį kraujagyslių pasipriešinimą (pokrūvį) ir plaučių kapiliarų pleištinį spaudimą (prieškrūvį). Dar daugiau, tokių pacientų fizinio krūvio toleravimas reikšmingai padidėja. Hemodinaminiai ir klinikiniai poveikiai pasireiškia greitai ir išlieka.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Cilazaprilis gerai absorbuojamas ir greitai paverčiamas aktyvia forma - cilazaprilatu. Pavalgymas prieš pat Vascace vartojimą pavėlina ir šiek tiek sumažina absorbciją, tačiau tai gydymui nėra svarbu. Remiantis išskyrimo su šlapimu duomenimis, cilazaprilato biologinis prieinamumas nuo išgerto cilazaprilio sudaro maždaug 60 %. Didžiausia koncentracija plazmoje pasiekama per 2 valandas po pavartojimo ir tiesiogiai priklauso nuo dozės.

Eliminacija

Vascace vartojant vieną kartą per parą, cilazaprilatas pašalinamas per inkstus nepakitęs, jo veiksmingas pusinės eliminacijos periodas yra 9 valandos.

Ypatingų pacientų grupių farmakokinetika

Inkstų veiklos sutrikimas. Pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, buvo stebėtos didesnės cilazaprilato koncentracijos plazmoje, lyginant su pacientais, kurių inkstų veikla nesutrikusi, nes vaisto klirensas sumažėja, kai kreatinino klirensas yra mažesnis. Pacientams, kuriems yra terminalinis inkstų nepakankamumas, eliminacija nevyksta, bet hemodializė tam tikru laipsniu sumažina tiek cilazaprilio, tiek cilazaprilato koncentracijas.

Senyvi pacientai. Senyvų pacientų, kurių inkstų veikla pagal jų amžių yra normali, kraujo plazmoje cilazaprilato koncentracija gali būti iki 40 % didesnė, o klirensas 20 % mažesnis, lyginant su jaunesniais pacientais.

Kepenų veiklos sutrikimas. Pastebėta, kad kepenų ciroze sergantiems pacientams padidėja koncentracija plazmoje bei sumažėja plazmos ir inkstų klirensas, ir tai didesnę poveikį turi cilazaprilui, lyginant su jo veikliu metabolitu cilazaprilatu.

Lėtinis širdies nepakankamumas. Lėtiniu širdies nepakankamumu sergančių pacientų organizme cilazaprilato klirensas koreliuoja su kreatinino klirensu. Taigi, dozės koreguoti nereikia, išskyrus atvejus, kai taikytinos dozavimo rekomendacijos pacientams, kurių inkstų veikla yra pablogėjusi (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Įrodyta, kad angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai, kaip vaistų klasė, daro nepageidaujamą poveikį vėlyvajam vaisiaus vystymuisi, kuris nulemia vaisiaus žūtį ar apsigimimus, ypač kaukolės. Taip pat buvo pastebėtas toksinis poveikis vaisiui, vaisiaus augimo gimdoje sulėtėjimas ir atviras arterinis latakas. Manoma, kad šios vystymosi anomalijos iš dalies gali atsirasti dėl tiesioginio AKF inhibitorių poveikio vaisiaus renino, angiotenzino sistemai ir iš dalies dėl ischemijos, atsirandančios dėl nėsčiosios hipotenzijos, dėl to sumažėjusios vaisiaus-placentos kraujotakos ir sumažėjusio vaisiaus aprūpinimo deguonimi bei maisto medžiagomis.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

[Užpildoma savo šalyje]

6.2 Nesuderinamumas

[Užpildoma savo šalyje]

6.3 Tinkamumo laikas

[Užpildoma savo šalyje]

6.4 Specialios laikymo sąlygos

[Užpildoma savo šalyje]

6.5 Pakuotė ir jos turinys

[Užpildoma savo šalyje]

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

[Užpildoma savo šalyje]

[Žr. I priedą (užpildoma savo šalyje)]

{Pavadinimas ir adresas}

{Tel.:}

{Faksas:}

{el. paštas}

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

[Užpildoma savo šalyje]

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

[Užpildoma savo šalyje]

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

[Užpildoma savo šalyje]

ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Vascace pavadinimas ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 0,5 mg plėvele dengtos tabletės
Vascace pavadinimas ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 1 mg plėvele dengtos tabletės
Vascace pavadinimas ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 2,5 mg plėvele dengtos tabletės
Vascace pavadinimas ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 5 mg plėvele dengtos tabletės
[Žr. I priedą (užpildoma savo šalyje)]

cilazaprilis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

[Užpildoma savo šalyje]

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

[Užpildoma savo šalyje]

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

[Užpildoma savo šalyje]

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

[Užpildoma savo šalyje]

Tinka iki {MMMM/mm}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

[Užpildoma savo šalyje]

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKU TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

[Žr. I priedą (užpildoma savo šalyje)]

{Pavadinimas ir adresas}

{Tel.:}

{Faksas:}

{el. paštas}

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

[Užpildoma savo šalyje]

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

[Užpildoma savo šalyje]

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

[Užpildoma savo šalyje]

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

[Užpildoma savo šalyje]

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

{POBŪDIS/TIPAS}

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vascace pavadinimas ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 0,5 mg plėvele dengtos tabletės
Vascace pavadinimas ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 1 mg plėvele dengtos tabletės
Vascace pavadinimas ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 2,5 mg plėvele dengtos tabletės
Vascace pavadinimas ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 5 mg plėvele dengtos tabletės
[Žr. I priedą (užpildoma savo šalyje)]

Cilazaprilis

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

[Žr. I priedą (užpildoma savo šalyje)]
{Pavadinimas}

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

PAKUOTĖS LAPELIS

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Vascace pavadinimas ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 0,5 mg plėvele dengtos tabletės
Vascace pavadinimas ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 1 mg plėvele dengtos tabletės
Vascace pavadinimas ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 2,5 mg plėvele dengtos tabletės
Vascace pavadinimas ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 5 mg plėvele dengtos tabletės
[Žr. I priedą (užpildoma savo šalyje)]

Cilazaprilis

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys

1. Kas yra Vascace ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Vascace
3. Kaip vartoti Vascace
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Vascace
6. Kita informacija

1. KAS YRA VASCACE IR KAM JIS VARTOJAMAS

Vascace sudėtyje yra vaistinės medžiagos, vadinamos cilazaprilium. Jis priklauso vaistų grupei, kuri vadinama „AKF inhibitoriai“ (angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai).

Vascace skirtas gydyti:

- Dideliu kraujospūdžiui (arterinei hipertenzijai);
- Lėtiniam (ilgai trunkančiam) širdies nepakankamumui.

Jis veikia taip, kad atpalaiduoja ir išplečia kraujagysles. Tai padeda sumažinti Jūsų kraujospūdį. Be to, jeigu Jūs sergate lėtiniu širdies nepakankamumu, širdžiai pasidaro lengviau varinėti kraują po Jūsų kūną.

Norėdamas pagydyti Jūsų ligas, gydytojas gali Jums kartu su Vascace paskirti ir kitų vaistų.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT VASCACE

Vascace vartoti negalima

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) cilazapriliumi arba bet kuriai pagalbinei Vascace medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje „Kita informacija“);
- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) kitam AKF inhibitorių grupės vaistui. Tokie vaistai yra kaptoprilis, enalaprilis, lizinoprilis ir ramiprilis;
- jeigu Jums po kitų AKF inhibitorių pavartojimo ar dėl nežinomos priežasties yra anksčiau buvęs sunkus nepageidaujamas poveikis, vadinamas angioedema, ar Jums yra įgimta angioedema. Jos požymis yra veido, lūpų, burnos arba liežuvio patinimas;
- jeigu Jūs esate ilgiau kaip 3 mėnesius nėščia (nėštumo pradžioje geriau venkite Vascace - žiūrėkite poskyrius „Nėštumas“ ir „Žindymas“).

Jei bent viena aukščiau paminėta sąlyga Jums tinka, nevartokite Vascace. Jei kuo nors abejojate, prieš pradėdami vartoti Vascace pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Specialių atsargumo priemonių reikia

Prieš pradėdami vartoti Vascace, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku:

- jeigu Jūsų širdies veikla sutrikusi. Vascace negalima vartoti kai kuriomis širdies ligomis sergantiems žmonėms;
- jeigu Jūs esate sirgęs insultu arba jeigu Jūsų smegenų kraujotaka yra sutrikusi;
- jeigu sergate sunkia kepenų liga arba gelta;
- jeigu Jūsų inkstų veikla sutrikusi arba jeigu dėl ligos, vadinamos inkstų arterijų stenozė, inkstuose sumažėja kraujo apytaka;
- jeigu Jums atliekama dializė;
- jeigu neseniai vėmėte arba viduriavote;
- jeigu Jūs ribojate druskos (natrio) kiekį maiste;
- jeigu ketinate gauti gydymą, kuris sumažins Jums alergiją bičių ar vapsvų įgėlimams (desensibilizaciją);
- jeigu ketinate operuotis (įskaitant ir dantų chirurgiją). Tai svarbu, nes kai kurie anestetikai gali Jums sumažinti kraujospūdį, ir jis taps pernelyg žemas;
- jeigu Jums pilve kaupiasi skystis (ascitas);
- jeigu sergate cukriniu diabetu;
- jeigu sergate kraujagyslių kolagenine liga;
- jeigu Jums MTL aferezės yra atliekamos dekstrano sulfatu.

Jei bent viena aukščiau paminėta sąlyga Jums tinka arba jei kuo nors abejojate, prieš pradėdami vartoti Vascace pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jūs privalote pasakyti savo gydytojui, jeigu manote, kad esate (ar galbūt esate) nėščia. Nėštumo pradžioje vartoti Vascace nerekomenduojama, o nuo trečiojo nėštumo mėnesio jį vartoti draudžiama, nes jis gali rimtai pakenkti Jūsų kūdikiui, jei bus vartojamas tuo nėštumo metu (žiūrėkite skyriuose „Nėštumas“ ir „Žindymas“).

Vascace vartoti vaikams nerekomenduojama.

Kitų vaistų vartojimas

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto arba augalinius vaistus, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai svarbu, nes Vascace gali pakeisti kitų vaistų veikimą. Be to, kiti vartojami vaistai gali pakeisti Vascace veikimą.

Būtinai pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų:

- diuretikus („šlapimą varančias tabletes“) – žiūrėkite poskyrį „Aukštas kraujospūdis (hipertenzija)“ 3 skyriuje „Kaip vartoti Vascace“;
- bet kokią vaistą, mažinantį padidėjusį kraujospūdį;
- vaistą, vadinamą „nesteroidiniu vaistu nuo uždegimo“ (NVNU). Tai gali būti aspirinas, indometacinas ar ibuprofenas;
- insuliną ar kitus vaistus diabetui gydyti;
- ličio preparatus (vartojami depresijai gydyti);
- steroidus (tokius kaip hidrokortizonas, prednizolonas ar deksametazonas) ar kitus vaistus, slopinančius imuninę sistemą;
- kalio turinčius maisto papildus (tarp jų ir valgomosios druskos pakaitalus) ar kalį tausojančius diuretikus;
- aldosterono antagonistus;
- simpatomimetikus;
- anestetikus, narkotikus;
- triciklius antidepresantus, antipsichotikus;
- aukso preparatus (jie vartojami reumatoidiniam artritui gydyti).

Vascace vartojimas su maistu ir gėrimais

Jei vartojate kalio turinčius maisto papildus, pasakykite gydytojui ar vaistininkui.

Nėštumas

Jei esate nėščia arba galite būti nėščia, pasakykite savo gydytojui. Jis greičiausiai patars Jums liautis vartojus Vascace prieš pastojant ar iš karto sužinojus, kad esate nėščia, bei vietoje Vascace paskirs kitą vaistą. Nėštumo pradžioje Vascace vartoti nerekomenduojama, o nuo trečiojo nėštumo mėnesio jį vartoti draudžiama, nes jis gali rimtai pakenkti Jūsų kūdikiui, jei vartosite po trečiojo nėštumo mėnesio.

Žindymo laikotarpis

Jei ketinate žindyti ar jau maitinate krūtimi, pasakykite savo gydytojui. Vascace žindymams vartoti nerekomenduojama, todėl, jei norėsite ir toliau žindyti, gydytojas paskirs Jums kitoki gydymą, ypač jei žindysite naujagimį ar prieš laiką gimusį kūdikį.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vartojant Vascace Jums gali svaigti galva. Tai labiau tikėtina pirmą kartą pradėjus gydymą. Jei jaučiate galvos svaigimą, nevairuokite ir nevaldykite jokių mechanizmų.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Vascace medžiagas

Vascace sudėtyje yra tam tikro cukraus - laktozės. Jeigu Jūs netoleruojate laktozės, prieš pradėdami vartoti šį vaistą pasakykite savo gydytojui.

[Užpildoma savo šalyje]

3. KAIP VARTOTI VASCACE

Vascace visada vartokite tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Šio vaisto vartojimas

- kiekvieną dieną išgerkite po vieną Vascace tabletę;
- kiekvieną tabletę nurykite užgerdami koku nors gėrimu ar tyru vandeniu;
- Vascace galite vartoti bet kuriuo paros metu, tačiau kasdien tabletę gerkite maždaug tuo pačiu metu;
- Vascace galima vartoti prieš valgį arba pavalgį.

Aukštas kraujospūdis (hipertenzija)

- įprasta pradinė dozė suaugusiems yra 1 mg per parą;
- gydytojas didins dozę tol, kol Jūsų kraujospūdis bus tinkamai kontroliuojamas – įprasta palaikomoji dozė yra tarp 2,5 mg ir 5 mg per parą;
- jeigu Jūsų inkstų veikla yra sutrikusi arba jeigu esate senyvo amžiaus, gydytojas gali Jums paskirti mažesnę dozę;
- jeigu jau vartojate diuretikus („šlapimą varančias tabletes“), Jūsų gydytojas gali pareikalauti liautis juos vartojus likus maždaug 3 dienoms iki gydymo Vascace pradžios. Tokiu atveju įprasta pradinė Vascace dozė yra 0,5 mg per parą. Po to gydytojas didins dozę tol, kol Jūsų kraujospūdis bus tinkamai kontroliuojamas.

Lėtinis širdies nepakankamumas

- įprasta pradinė dozė yra 0,5 mg per parą.
- po to Jūsų gydytojas didins dozę – įprasta palaikomoji dozė yra tarp 1 mg ir 2,5 mg per parą.
- jeigu Jūsų inkstų veikla yra sutrikusi ar esate senyvo amžiaus, gydytojas gali Jums paskirti mažesnę dozę.
- jeigu sergate kepenų ciroze be ascito, gydytojas neskirs Jums didesnės nei 0,5 mg per parą dozės bei atidžiai stebės Jūsų kraujospūdį.

Pavartojus per didelę Vascace dozę

Jeigu Jūs išgerėte daugiau Vascace, negu paskirta, arba kitas žmogus išgėrė Jums paskirtas Vascace tabletes, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vykite į ligoninę. Pasiimkite kartu vaisto pakuotę. Gali pasireikšti tokie poveikiai: svaigimo ar lengvabūdiškumo jausmas, paviršutiniškas kvėpavimas, šalta ir drėgna oda, negalėjimas judėti ar kalbėti bei retas širdies plakimas.

Pamiršus pavartoti Vascace

- Jeigu pamiršote leiku išgerti vaisto dozę, praleiskite ją. Kitą dozę gerkite įprastu metu.
- Negalima vartoti dvigubos dozės (dviejų dozių vienu kartu) norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu turite daugiau klausimų apie šio vaisto vartojimą, klauskite savo gydytojo arba vaistininko.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Vascace, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkios reakcijos

Jaigu Jums pasireiškia sunki reakcija, vadinama angioedema, Vascace nebevartokite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

- Šios reakcijos požymiai gali būti netikėtas veido, gerklės, lūpų ar burnos patinimas. Tai gali pasunkinti kvėpavimą ar rijimą.

Kraujo sutrikimai, pastebėti vartojant AKF inhibitorius:

- mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius (anemija). Jos požymiai gali būti nuovargis, pablyškusi oda, dažnas ar netolygus širdies plakimas (palpitacijos), dusulys;
- mažas visų rūšių baltųjų kraujo kūnelių skaičius. Jo požymiai gali būti padidėjęs infekcijų skaičius, pavyzdžiui, Jūsų burnoje, dantenose, gerklėje ar plaučiuose;
- mažas trombocitų skaičius kraujyje. Jo požymiai gali būti lengvai atsirandančios kraujosruvos ar kraujavimas iš nosies.

Kiti galimi šalutiniai poveikiai

Dažni (pasireiškia mažiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- galvos svaigimo pojūtis;
- kosėjimas;
- pykinimas;
- nuovargis;
- galvos skausmas.

Nedažni (pasireiškia mažiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- mažas kraujospūdis. Dėl šios priežasties galite jausti nuovargį, svaigimo ar lengvabūdiškumo jausmą, gali sutrikti matymas arba galite nualpti. Perdaug sumažinus kraujospūdį kai kuriems pacientams gali padidėti širdies priepuolio ar insulto pavojus;
- pagreitinėjęs širdies plakimas;
- silpnumo jausmas;
- skausmai krūtinėje;
- kvėpavimo sutrikimai, tarp jų dusulys ir veržimo jausmas krūtinėje;
- nosies varvėjimas ar užgulimas, čiaudulys (rinitas);
- burnos sausumas ar patinimas;
- apetito sumažėjimas;
- skonio jutimo pakitimas;
- viduriavimas ar vėmimas;
- odos išbėrimas (kuris gali būti sunkus);
- raumenų spazmai arba raumenų ar sąnarių skausmas;

- impotencija;
- padidėjęs prakaitavimas;
- karščio pylimas;
- miego sutrikimai.

Reti (pasireiškia mažiau kaip 1 iš 1 000 žmonių)

- kraujo tyrimas, rodantis sumažėjusį raudonųjų kraujo kūnelių, baltųjų kraujo kūnelių ar trombocitų skaičių (anemija, neutropenija, agranulocitozė ar trombocitopenija);
- tam tikra sunki alerginė reakcija (anafilaksija);
- smegenų ischemija, praeinanti ischeminė ataka, ischeminis insultas (tai gali pasireikšti per daug sumažėjus kraujospūdžiui);
- miokardo infarktas (gali pasireikšti per daug sumažėjus kraujospūdžiui);
- nereguliarus širdies plakimas;
- intersticinė plaučių liga;
- į sisteminę raudonąją vilkligę panašus sutrikimas;
- dilgčiojimo, badymo adatėlėmis ar tirpimo jautumas rankose ar kojose;
- švokštimas;
- pilnumo jausmas ar pulsuojančias skausmas už nosies, skruostų ir akių (sinusitas);
- liežuvio skausmas;
- pankreatitas (kasos uždegimas). Jo požymiai gali būti stiprus, į nugarą plintantis pilvo skausmas;
- kepenų ar inkstų veiklos pakitimai, kuriuos parodo kraujo ar šlapimo tyrimai;
- kepenų veiklos sutrikimai, tokie kaip hepatitas (kepenų uždegimas) ar kepenų pažeidimas;
- sunkios odos reakcijos, tarp pūslių odoje ar odos lupimasis;
- padidėjęs jautrumas šviesai;
- plaukų slinkimas, kuris gali būti laikinas;
- nagų praradimas ar atsilupimas nuo nago guolio;
- krūtų padidėjimas vyrams.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI VASCACE

[Užpildoma savo šalyje]

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant dėžutės po Tinka iki nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Vascace vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. KITA INFORMACIJA

Vascace sudėtis yra

- Veiklioji Vascace medžiaga yra cilazaprilis.
 - Pagalbinė (-ės) medžiaga (-os) yra...
- [Užpildoma savo šalyje]

Vascace išvaizda ir kiekis pakuotėje

[Užpildoma savo šalyje]

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

[Žr. I priedą (užpildoma savo šalyje)]

{Pavadinimas ir adresas}

{Tel.:}

{Faksas:}

{el. paštas}

Šis vaistinis preparatas yra registruotas šalyse narėse Europos ekonominėje zonoje sekančiais pavadinimais

Austrija: Inhibace „Roche“

Belgija, Bulgarija, Čekijos respublika, Vengrija, Liuksemburgas, Lenkija, Ispanija: Inhibace

Prancūzija: Justor

Vokietija: Dynorm

Graikija, Airija, Jungtinė Karalystė: Vascace

Italija, Portugalija: Inibace

Nyderlandai: Vascase

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas {MMMM-mm}.

[Užpildoma savo šalyje]