

I PIELIKUMS

**ZĀĻU NOSAUKUMI, ZĀĻU FORMAS, STIPRUMS(-I), LIETOŠANAS VEIDS,
REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS(-U) ĪPAŠNIEKS(-I) DALĪBVALSTĪS**

<u>ES dalībvalsts ES</u>	<u>Reģistrācijas apliecības ipašnieks</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u> <u>Nosaukums ³</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Austrija	Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, A - 1211 Vienna Austrija	Inhibace "Roche" 0,5 mg - Filmtabletten	0,5 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Austrija	Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, A - 1211 Vienna Austrija	Inhibace "Roche" 2,5 mg - Filmtabletten	2,5 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Austrija	Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, A - 1211 Vienna Austrija	Inhibace "Roche" 5 mg - Filmtabletten	5 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Beļģija	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Beļģija	Inhibace	0,5 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Beļģija	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Beļģija	Inhibace	5 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Bulgārija	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bulgārija	Inhibace	1 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Bulgārija	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bulgārija	Inhibace	2,5 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai

<u>ES dalībvalsts</u> ES	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u> Nosaukums ³	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Bulgārija	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bulgārija	Inhibace	5 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Čehija	Roche s.r.o. Dukelskyh hrdinu 567/52 170 00 / Praha 7 Čehija	Inhibace 2.5 mg	2,5 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Čehija	Roche s.r.o. Dukelskyh hrdinu 567/52 170 00 / Praha 7 Čehija	Inhibace 5 mg	5 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Francija	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie Francija	Justor 0.5 mg	0,5 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Francija	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie Francija	Justor 1 mg	1 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Francija	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie Francija	Justor 2.5 mg	2,5 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai

<u>ES dalībvalsts ES</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u> <u>Nosaukums³</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Vācija	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Vācija	Dynorm 0,5	0,5 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Vācija	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Vācija	Dynorm 1,0	1 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Vācija	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Vācija	Dynorm 2,5	2,5 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Vācija	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Vācija	Dynorm 5,0	5 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Grieķija	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Grieķija	Vascace	0,5 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Grieķija	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Grieķija	Vascace	1 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Grieķija	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Grieķija	Vascace	2,5 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai

<u>ES dalībvalsts ES</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u> <u>Nosaukums³</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Grieķija	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Grieķija	Vascace	5 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Ungārija	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Ungārija	Inhibace	1 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Ungārija	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Ungārija	Inhibace	2,5 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Ungārija	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Ungārija	Inhibace	5 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Īrija	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Lielbritānija	Vascace	0,5 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Īrija	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Lielbritānija	Vascace	1 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Īrija	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Lielbritānija	Vascace	2,5 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai

<u>ES dalībvalsts ES</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u> <u>Nosaukums³</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Īrija	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Lielbritānija	Vascace	5 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Itālija	Roche S.p.A Via G.B Stucchi 110 20052/Monza Itālija	Inibace	1 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Itālija	Roche S.p.A Via G.B Stucchi 110 20052/Monza Itālija	Inibace	5 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Luksemburga	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Beļģija	Inhibace	0,5 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Luksemburga	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Beļģija	Inhibace	5 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Nīderlande	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Nīderlande	Vascace 0,5	0,5 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Nīderlande	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Nīderlande	Vascace 2,5	2,5 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai

<u>ES dalībvalsts</u> ES	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u> Nosaukums ³	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Nīderlande	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Nīderlande	Vascase 5	5 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Polija	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Polija	Inhibace	0,5 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Polija	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Polija	Inhibace	1 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Polija	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Polija	Inhibace	2,5 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Polija	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Polija	Inhibace	5 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Portugāle	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Portugāle	Inibace	1 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Portugāle	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Portugāle	Inibace	2,5 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai

<u>ES dalībvalsts</u> ES	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u> Nosaukums ³	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Portugāle	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Portugāle	Inibace	5 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	Roche Farma S.A. Eucalipto n° 33 28016 / Madrid Spānija	Inhibace	1 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	Roche Farma S.A. Eucalipto n° 33 28016 / Madrid Spānija	Inhibace	2,5 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	Roche Farma S.A. Eucalipto n° 33 28016 / Madrid Spānija	Inhibace	5 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Lielbritānija	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Lielbritānija	Vascace	0,5 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Lielbritānija	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Lielbritānija	Vascace	1 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Lielbritānija	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Lielbritānija	Vascace	2,5 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšķīgai lietošanai

<u>ES dalībvalsts</u> ES	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u> Nosaukums ³	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Lielbritānija	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Lielbritānija	Vascace	5 mg	Apvalkotās tabletes	Iekšējīgai lietošanai

II PIELIKUMS

**ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS ZĀĻU APRAKSTA, MARKĒJUMA
TEKSTA UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJAS IZMAIŅĀM, KO IESNIEGUSI EIROPAS
ZĀĻU AĢENTŪRA (EMA)**

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

VASCASE UN RADNIECĪGO NOSAUKUMU ZĀĻU ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA VISPĀRĒJS KOPSAVILKUMS (SKATĪT I PIELIKUMU)

Vascase tablešu aktīvā viela ir cilazaprils. Cilazaprils pieder pie angiotensīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoru grupas. AKE inhibitori bloķē angiotensīnu konvertējošā enzīma darbību un līdz ar to arī angiotensīna II veidošanos. Angiotensīns II ir spēcīgas iedarbības asinsvadus sašaurinošs peptīds.

Vascase bija iekļauts *CMD(h)* saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 30. panta 2. punktu izveidotajā sarakstā, kurā iekļauti līdzekļi, kam nepieciešama zāļu aprakstu (ZA) saskaņošana.

Saskaņoja tālāk norādītos apakšpunktus.

4.1. apakšpunkts – Terapeitiskās indikācijas

▪ Hipertensijas ārstēšana

Cilazaprila efektivitāte hipertensijas ārstēšanā ir pierādīta vairākos *Roche* sponsorētos klīniskos pētījumos. Demogrāfiskie dati pamato efektivitāti dažāda vecuma, dzimuma un svara pacientiem ar vieglu līdz vidēji smagu primāru hipertensiju. Cilazaprila (lietojot monoterapijā vai kombinācijā) ilgtermiņa efektivitāte ir apstiprināta lielākajā daļā Eiropas Savienības valstu. *CHMP* uzskatīja, ka nav jānorāda hipertensijas veids (esenciāla vai saskaņā ar jaunāko definīciju – primāra) un smaguma pakāpe (viegla vai vidēji smaga). Lai gan AKE inhibitori pazemina asinsspiedienu visu veidu hipertensijas gadījumā, efektivitāte ir dažāda, jo tie ir mazāk efektīvi pacientiem ar hipertensiju un zemu renīna līmeni.

CHMP uzskatīja, ka renovaskulāru hipertensiju nevajadzētu norādīt kā atsevišķu indikāciju, jo reģistrācijas apliecības īpašnieks nespēja pamatot to ar saviem klīniskiem datiem. Tomēr tas nenozīmē, ka cilazaprila lietošana būtu automātiski kontrindicēta visu veidu renovaskulāras hipertensijas gadījumos. Pieejama salīdzinoši ierobežota, uz pierādījumiem balstīta informācija par renovaskulāras hipertensijas ārstēšanu ar AKE inhibitoriem (īpaši ar cilazaprilu), bet nevar ņemt vērā, ka daudzi speciālisti AKE inhibitorus uzskata par efektīvu līdzekli šīs slimības ārstēšanai. Specifiski ieteikumi par devu renovaskulārās hipertensijas ārstēšanai sniegti šajā 4.2. apakšpunktā pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

Tāpat ļoti labi zināms, ka AKE inhibitori var būtiski ietekmēt nieru darbību, jo īpaši samazinātas nieru apasiņošanas gadījumā.

Ņemot vērā *CHMP* ieteikumu, tika apstiprināts šāds reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosināts formulējums:

“Vascase ir indicētas hipertensijas ārstēšanai.”

▪ Hroniskas sirds mazspējas (HSM) ārstēšana

Dati par kopējo dzīvildzi, kardiovaskulāro saslimstību, KV hospitalizācijas biežumu pacientiem, kam ar cilazaprilu tiek ārstēta HSM, netika iesniegti.

Reģistrācijas apliecības īpašnieka atbilde attiecas uz rezultātiem, kas sasniegti ar citiem AKE inhibitoriem, norādot labvēlīgo terapeitisko ietekmi pacientiem ar hronisku sirds mazspēju. Pierādīts, ka lielākajai daļai AKE inhibitoru (piemēram, kaptoprilam, cilazaprilam, enalaprilam, ramiprilam, perindoprilam, trandolaprilam, benazeprilam) ir labvēlīga ietekme uz smagiem un vidēji smagiem iznākumiem pacientiem ar hronisku sirds mazspēju. Līdz ar to šos rezultātus var ekstrapolēt arī uz cilazaprilu, jo AKE inhibitoru labvēlīgo ietekmi HSM gadījumā var uzskatīt par grupai raksturīgu iedarbību.

Ņemot vērā datus, kas iegūti cilazaprila pētījumos, kas veikti *Vascase* klīniskās izstrādes programmas ietvaros, publicētos datus par AKE inhibitoru terapeitisko iedarbību HSM gadījumā un Eiropas Kardiologu biedrības vadlīnijas, *CHMP* apstiprināja šādu reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosināto formulējumu šai indikācijai:

“Vascase ir indicētas hroniskas sirds mazspējas ārstēšanai.”

4.2. apakšpunkts – Devas un lietošanas veids

▪ Hipertensijas ārstēšana

CHMP uzskatīja, ka jāmin, ka pacientiem, kas tiek ārstēti ar AKE inhibitoriem monoterapijas veidā, var rasties (un ir novērots) angiotensīna izdalīšanās fenomens (renīna-angiotensīna sistēmas aktivācija un pastiprināta simpātiskās sistēmas aktivitāte) (Roig e, et al Eur. Heart J 2000: 21, 53–57). Šādiem pacientiem ieteicams lietot mazāku sākumdevu (0,5 mg), un ārstēšana jāsāk medicīniskā uzraudzībā.

Nemot vērā CHMP ieteikumu, tika apstiprināts šāds reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosināts formulējums:

“Hipertensija: sākumdeva ir 1 mg dienā. Jānovērtē asinsspiediens un deva jāpielāgo individuāli, atbilstoši asinsspiediena atbildes reakcijai. Parasti Vascase deva ir robežās no 2,5 līdz 5,0 mg vienreiz dienā.

Pacientiem ar izteikti aktivētu renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu (īpaši sāls un/vai šķidruma deficīts, sirds dekompensācijas vai smagas hipertensijas gadījumā) pēc sākotnējās devas lietošanas var pārmērīgi pazemināties asinsspiediens. Šādiem pacientiem ieteicams lietot mazāku sākumdevu pa 0,5 mg vienreiz dienā, un ārstēšana jāsāk medicīniskā uzraudzībā.

Pacienti ar hipertensiju, kas saņem diurētiskus līdzekļus: ja iespējams, diurētiskā līdzekļa lietošana jāpārtrauc 2–3 dienas pirms ārstēšanas sākšanas ar Vascase, lai mazinātu simptomātiskas hipotensijas iespējamību. Ja nepieciešams, to vēlāk var atsākt. Ieteicamā sākumdeva šiem pacientiem ir 0,5 mg vienreiz dienā.”

▪ Hroniskas sirds mazspējas ārstēšana

Ieteikumi par devām ir sniegti pēc principa “deva simptomu mazināšanai”, kas neatbilst mūsdienu klīniskai praksei. Tā kā nav iznākumu pētījumu, lai varētu noteikt konkrētu labvēlīgu devu lielākajai daļai pacientu, un tā kā reģistrācijas apliecības īpašnieks nevarēja iesniegt labākus norādījumus par dozēšanu, pamatojoties, piemēram, uz farmakokinētikas/farmakodinamikas datiem, CHMP uzskatīja par pieņemamu tālāk norādīto reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosināto formulējumu.

Koncepciju par papildterapiju ar sirds glikozīdiem un diurētiskiem līdzekļiem neatbalsta pašlaik iegūtie pierādījumi par AKE inhibitoriem un klīniskās vadlīnijas par HSM ārstēšanu. Tādēļ CHMP uzskatīja, ka sirds glikozīdi nav obligāti jāpiemin, jo mūsdienās vienlaikus terapija ar sirds glikozīdiem kopumā (kā pamatterapija) netiek ieteikta.

CHMP piekrita šādam reģistrācijas apliecības īpašnieka piedāvātajam formulējumam:

“Hroniska sirds mazspēja: ārstēšana ar Vascase jāsāk ar ieteicamo sākumdevu pa 0,5 mg vienreiz dienā stingrā medicīniskā uzraudzībā. Šāda deva jālieto aptuveni vienu nedēļu. Ja šīs devas panesamība ir laba, to ik pēc nedēļas un atbilstoši pacienta klīniskam stāvoklim var palielināt līdz 1,0 mg vai 2,5 mg. Maksimālā dienas deva šiem pacientiem ir 5,0 mg. Ieteikumi par cilazaprila devām hroniskas sirds mazspējas gadījumā ir balstīti uz simptomātisku uzlabošanos, nevis uz datiem, kas pierāda, ka cilazaprils mazina saslimstību un mirstību šai pacientu grupai (5.1. skatīt apakšpunktu).

Zāļu ieņemšanas laiks un ēdienreizes

Lai gan Carlsen et al pētījums (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) izvirzīja jautājumu par to, vai zāļu lietošana vienreiz dienā hipertensijas gadījumā ir pietiekama, reģistrācijas apliecības īpašnieks neiesniedza turpmāku diskusiju par šā pētījuma rezultātiem salīdzinājumā ar citiem ar cilazaprilu veiktiem pētījumiem. Tā kā šis ir vienīgais pētījums, kurā iegūti atšķirīgi rezultāti šajā jautājumā, CHMP neuzdeva turpmākus jautājumus par šo tēmu.

CHMP uzskatīja par apstiprināmu reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosināto lietošanu vienreiz dienā pirms vai pēc ēdienreizes.

Īpašas pacientu grupas

Reģistrācijas apliecības īpašnieks iztīrāja atklāta, nesalīdzinoša devas pielāgošanas pētījuma rezultātus gados vecākiem cilvēkiem ar nekomplicētu esenciālu hipertensiju, lai pamatotu dozēšanas shēmu gados vecākiem pacientiem ar hipertensiju.

CHMP piekrita šādam reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātam formulējumam gados vecākiem cilvēkiem un bērniem:

“Gados vecāki cilvēki ar hipertensiju: ārstēšana ar Vascase jāsāk ar 0,5–1,0 mg devu vienreiz dienā. Pēc tam balstdeva jāpielāgo, ņemot vērā konkrētā pacienta atbildes reakciju, klīnisko stāvokli un panesamību.

Gados vecāki cilvēki ar sirds mazspēju: stingri jāievēro Vascase ieteicamā sākumdeva 0,5 mg.

Bērni: drošība un efektivitāte bērniem nav pierādīta. Tādēļ nav sniegti ieteikumi par cilazaprila lietošanu bērniem.

Kopš oriģināldokumentu iesniegšanas papildu pētījumus pacientiem ar aknu darbības traucējumiem Roche nav veicis. Rūpīgi meklējot literatūrā par laika posmu līdz 2009. gada novembrim, atrasta tikai viena publikācija, kurā aprakstīts lietošanas gadījums pacientam ar diabētisku nefropātiju un cirotisku ascītu. Tā kā cirozes slimniekiem var būt daudz dažādu klīnisko situāciju, ir gadījumi, kad ārstēšana ar cilazaprilu ir rūpīgi jāuzrauga. Tomēr cirozes slimniekiem ar ascītu cilazaprilu lietot nav ieteicams.

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem CHMP apstiprināja šādu reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātu formulējumu:

“Aknu ciroze: pacientiem ar aknu cirozi (bet bez ascīta), kam nepieciešama hipertensijas ārstēšana, cilazaprils jālieto ļoti piesardzīgi, nepārsniedzot 0,5 mg dienas devu, vienlaikus rūpīgi kontrolējot asinsspiedienu, jo var rasties nozīmīga hipotensija.”

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ieteikumi par devām balstīti uz vairākiem Roche veiktiem un publicētiem klīniskiem pētījumiem. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem atkarībā no kreatinīna klīrensa jālieto mazākas devas.

CHMP uzskatīja par pieņemamu reģistrācijas apliecības īpašnieka ieteikto dozēšanas shēmu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem:

“Pacienti ar nieru darbības traucējumiem: pacientiem ar nieru darbības traucējumiem atkarībā no kreatinīna klīrensa jālieto mazākas devas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ieteicamas šādas dozēšanas shēmas:

1. tabula. Ieteicamā dozēšanas shēma pacientiem ar nieru darbības traucējumiem

Kreatinīna	Vascase	Vascase
------------	---------	---------

<i>klīrenss</i>	<i>sācumdeva</i>	<i>maksimālā deva</i>
<i>>40 ml/min</i>	<i>1 mg vienreiz dienā</i>	<i>5 mg vienreiz dienā</i>
<i>10–40 ml/min</i>	<i>0,5 mg vienreiz dienā</i>	<i>2,5 mg vienreiz dienā</i>
<i><10 ml/min</i>	<i>Nav ieteicams</i>	

Ja pacientam ir arī renovaskulāra hipertensija, ir palielināts smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks. Šiem pacientiem ārstēšana jāsāk stingrā medicīniskā uzraudzībā, lietojot mazas devas un rūpīgi titrējot devu. Tā kā ārstēšana ar diurētiskiem līdzekļiem var būt veicinošs faktors, to lietošana jāpārtrauc un Vascase terapijas pirmo nedēļu laikā jākontrolē nieru darbība.

Klīnisko pētījumu rezultāti liecina, ka pacientiem ar hronisku sirds mazspēju cilazaprila klīrenss korelē ar kreatinīna klīrensu. Tādēļ pacientiem ar hronisku sirds mazspēju un nieru darbības traucējumiem jāievēro īpaši ieteikumi par devu.”

4.3. apakšpunkts – Kontrindikācijas

Ņemot vērā CHMP ieteikumu, tika apstiprināts šāds reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosināts formulējums:

“Paaugstināta jutība pret cilazaprilu vai kādu preparāta sastāvdaļu vai kādu citu AKE inhibitoru. Anamnēzē angioneirotiska tūska, kas saistīta ar iepriekšēju AKE inhibitoru terapiju.

Iedzimta vai idiopātiska angioneirotiska tūska.

Otrais un trešais grūtniecības trimestris (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).”

4.4. apakšpunkts – Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ar dažiem izņēmumiem zinātniskais pamatojums ierosinātajam 4.4. apakšpunktā iekļautajam tekstam ir iegūts, pārskatot AKE inhibitoru blakusparādības, kas atrastas šādos tekstos: *Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions 2006* un *Martindale: The Complete Drug Reference 36*.

Pēc CHMP ieteikuma reģistrācijas apliecības īpašnieks 4.4. apakšpunkta sadaļā “Nieru darbības traucējumi” pievienoja papildu brīdinājumu par cilazaprila lietošanu pacientiem ar smagas pakāpes nieru artēriju stenozi un nieru darbības traucējumiem. Brīdinājums par anafilaksi pacientiem, kam veic dialīzi un kas saņem AKE inhibitorus, ir sniegts 4.4. apakšpunktā atsevišķā sadaļā “Anafilakse”.

CHMP arī ieteica pacientiem ar aknu cirozi (bet bez ascīta) cilazaprila lietošanu sākt ar mazāku devu, jo var rasties nozīmīga hipotensija, un pacientiem ar ascītu cilazaprila lietošana nav ieteicama.

Attiecībā uz grūtniecību reģistrācijas apliecības īpašnieks piekrita ievērot CHMP farmakovigilances darba grupas (PhVWP) ieteikto formulējumu šim apakšpunktam.

4.5. apakšpunkts – Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nozīmīgākā iespējamā mijiedarbība (FK, FD vai toksiska) iekļauta saskaņotajā marķējuma tekstā, jo šīs zāles nereti tiek parakstītas vienlaikus ar cilazaprilu vai citiem AKE inhibitoriem un ir pieejams zinātnisks pamatojums. Pēc CHMP lūguma saskaņotajā zāļu aprakstā iekļāva arī informāciju par mijiedarbību ar citām zālēm (diurētiskiem līdzekļiem, tricikliskiem antidepresantiem, nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu ietekmi uz nierēm, simpatomimētiskiem līdzekļiem, pretdiabēta līdzekļiem un zelta preparātiem), tāpat kā citiem šīs zāļu grupas pārstāvjiem.

4.6. apakšpunkts – Grūtniecība un zīdīšana

Ņemot vērā CHMP PhVWP ieteikumu, tika apstiprināts šāds reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosināts formulējums:

“AKE inhibitoru, piemēram, cilazaprila, lietošana nav ieteicama grūtniecības pirmajā trimestrī (skatīt 4.4. apakšpunktu). AKE inhibitoru, piemēram, cilazaprila, lietošana otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī ir kontrindicēta (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Epidemioloģiskie pierādījumi par teratogenitātes risku pēc AKE

inhibitoru lietošanas pirmajā grūtniecības trimestrī nav viennozīmīgi, tomēr nelielu riska palielināšanos nevar izslēgt. Izņemot gadījumus, kad AKE inhibitoru terapijas turpināšana tiek uzskatīta par būtisku, pacientēm, kuras plāno grūtniecību, terapija jānomaina uz citu antihipertensīvu līdzekli, kam ir pierādītas drošības īpašības lietošanai grūtniecības laikā. Kad tiek diagnosticēta grūtniecība, ārstēšana ar AKE inhibitoriem nekavējoties jāpārtrauc, un, ja nepieciešams, jāskatās alternatīva ārstēšana.

Zināms, ka AKE inhibitoru iedarbība otrajā un trešajā trimestrī toksiski ietekmē cilvēka augli (pavājināta nieru darbība, oligohidramnijs, aizkavēta galvaskausa pārkaulošanās) un jaundzimušo (nieru mazspēja, hipotensija, hiperkaliēmija). Ja AKE inhibitori lietoti pēc otrā grūtniecības trimestra, ieteicams ar ultraskaņu izmeklēt nieru darbību un galvaskausu. Rūpīgi jānovēro, vai zīdaiņiem, kuru mātes lietojušas AKE inhibitorus, nerodas hipotensija (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Tā kā nav pieejama informācija par cilazaprila drošību zīdīšanas laikā, tā lietošana nav ieteicama un zīdīšanas laikā vēlams lietot alternatīvus līdzekļus ar labāk pierādītām drošības īpašībām, jo īpaši barojot ar krūti jaundzimušo vai priekšlaikus dzimušu zīdaiņi.”

4.7. apakšpunkts – Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus

Ņemot vērā CHMP ieteikumu un informāciju zāļu aprakstu veidošanas vadlīnijās par 4.7. apakšpunktu, apstiprināts reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātais formulējums.

4.8. apakšpunkts – Nevēlamās blakusparādības

Visas nevēlamās blakusparādības, kas minētas uzņēmuma atsaucēs drošības informācijā, pamatdatu lapā (CDS) nav iekļautas. Papildu nevēlamās blakusparādības, kas minētas vietējos zāļu aprakstos, bet nav iekļautas CDS, iekļāva zāļu aprakstā, ja bija iespējams noteikt atbilstošās atsaucēs. Lielākajā daļā gadījumu atsaucēs materiāli ir:

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

Saskaņoto nevēlamo blakusparādību sarakstu izveidoja, apkopojot klīniskos pētījumus un pēcreģistrācijas laikā iegūtos datus saistībā ar cilazaprilu un/vai citiem AKE inhibitoriem.

Ja piemērojams, izmantota MedDRA orgānu sistēmu (SOC) klasifikācija un ieteicamie termini (PT).

4.9. apakšpunkts – Pārdozēšana

Ņemot vērā CHMP ieteikumu, tika apstiprināts šāds ierosinātais formulējums:

“Informācija par pārdozēšanu cilvēkam nav pietiekama. Ar AKE inhibitoru pārdozēšanu saistītie simptomi var būt hipotensija, cirkulators šoks, elektrolītu līdzsvara traucējumi, nieru mazspēja, hiperventilācija, tahikardija, sirdsklauves, bradikardija, reibonis, trauksme un klepus.

Ieteicamā pārdozēšanas ārstēšana ir intravenoza 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma infūzija. Ja rodas hipotensija, pacients jānovieto šoka pozā. Ja iespējams, var apsvērt arī ārstēšanu ar angiotensīna II infūziju un/vai intravenozu kateholamīnu ievadi.

Rezistentas bradikardijas gadījumā jāizmanto elektrokardiostimulators. Nepārtraukti jākontrolē dzīvībai svarīgās pazīmes, elektrolītu līmenis serumā un kreatinīna koncentrācija.

Ja nepieciešams, cilazaprilatū, cilazaprila aktīvo formu, var izvadīt no vispārējās asinsrites ar hemodialīzes palīdzību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

5.1. apakšpunkts – Farmakodinamiskās īpašības

CHMP uzskatīja, ka zāļu parakstītājam jāzina, ka klīniskos pētījumos, lietojot cilazaprilu sirds mazspējas gadījumā, ir pierādīts tikai simptomātisks ieguvums un ka informācija par saslimstību/mirstību nav pieejama, jo iznākumu pētījumi ar cilazaprilu hroniskas sirds mazspējas gadījumā nav veikti.

Pamatojoties uz pieejamo informāciju un ņemot vērā CHMP ieteikumu, reģistrācijas apliecības īpašnieks piekrita sadaļā “Hroniska sirds mazspēja” norādīt šādu informāciju:

“Nav veikti klīniskie pētījumi, kas pierādītu cilazaprila ietekmi uz saslimstību un mirstību sirds mazspējas gadījumā.”

5.3. apakšpunkts – Preklīniskie dati par drošību

Ņemot vērā CHMP ieteikumu, reģistrācijas apliecības īpašnieks piekrita šādam formulējumam:

“Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Pierādīts, ka angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitori kā zāļu grupa izraisa nelabvēlīgu ietekmi uz vēlīno augļa attīstības fāzi, kas izraisa augļa bojāeju un iedzimtus defektus, kas īpaši skar galvaskausu. Ziņots arī par toksisku ietekmi uz augli, intrauterīnās augšanas aizturi un atvērtu arteriālo vadu. Uzskata, ka šīs attīstības anomālijas daļēji nosaka tiešā AKE inhibitoru ietekme uz augļa renīna-angiotensīna sistēmu un daļēji išēmija, ko izraisa mātes hipotensija un augļa-placentas asins plūsmas un skābekļa/barības vielu piegādes samazināšanās auglim.”

PAMATOJUMS ZĀĻU APRAKSTA, MARKĒJUMA TEKSTA UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJAS IZMAIŅĀM

Tā kā

- pārskatīšanas procedūras mērķis bija zāļu aprakstu, marķējuma teksta un lietošanas instrukciju saskaņošana;

- reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegtos zāļu aprakstus, marķējuma tekstus un lietošanas instrukcijas vērtēja, ņemot vērā iesniegto dokumentāciju un zinātniskās diskusijas komitejā,

CHMP ieteica grozīt reģistrācijas apliecības, un šim nolūkam *Vascase* un radniecīgu nosaukumu zāļu (skat. I pielikumu) apraksts, marķējuma un lietošanas instrukcijas teksts ir iekļauts III pielikumā.

PIELIKUMS III

ZĀĻU APRAKSTS, MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Piezīme. Šis zāļu apraksts, markējuma teksts un lietošanas instrukcija ir Komisijas lēmuma laikā spēkā esošā versija.

Pēc Komisijas lēmuma pieņemšanas dalībvalsts kompetentā iestāde sadarbībā ar atsauces dalībvalsti pēc vajadzības aktualizēs informāciju par preparātu. Tādēļ šis zāļu apraksts, markējuma teksts un lietošanas instrukcija var arī neatbilst aktuālajam tekstam.

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vascace un radniecīgo zāļu nosaukumi (skatīt pielikumu I) 0,5 mg apvalkotās tabletes
Vascace un radniecīgo zāļu nosaukumi (skatīt pielikumu I) 1 mg apvalkotās tabletes
Vascace un radniecīgo zāļu nosaukumi (skatīt pielikumu I) 2,5 mg apvalkotās tabletes
Vascace un radniecīgo zāļu nosaukumi (skatīt pielikumu I) 5 mg apvalkotās tabletes
[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.
[Aizpilda nacionāli]

3. ZĀĻU FORMA

[Aizpilda nacionāli]

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Vascace lietošana indicēta hipertensijas ārstēšanai.

Vascace lietošana indicēta hroniskas sirds mazspējas ārstēšanai.

4.2 Devas un lietošanas veids

Vascace jālieto vienu reizi dienā. Tā kā lietošanai kopā ar pārtiku nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz absorbciju, Vascace var lietot pirms maltītes vai pēc tās. Deva vienmēr jālieto aptuveni vienā noteiktā dienas laikā.

Hipertensija: sākumdeva ir 1 mg dienā. Jānosaka asinsspiediens, un deva jāpielāgo atkarībā no asinsspiediena atbildreakcijas. Vascace parastais devu diapazons ir 2,5 līdz 5,0 mg vienu reizi dienā.

Pacientiem, kuriem ir spēcīgi aktivizēta renīna-angiotensīna-aldosterona sistēma (īpaši pacientiem ar hiponatrēmiju un hipovolēmiju, sirds mazspējas dekompensāciju vai smagu hipertensiju), pēc sākumdevas asinsspiediens var pazemināties pārmērīgi. Šādiem pacientiem ieteicama mazāka sākumdeva 0,5 mg vienu reizi dienā, un terapija jāsāk medicīniskā uzraudzībā.

Hipertensijas slimnieki, kas lieto diurētiskus līdzekļus: lai mazinātu simptomātiskas hipotensijas rašanās iespēju, diurētiskā līdzekļa lietošana jāpārtrauc 2 - 3 dienas pirms Vascace lietošanas sākšanas, ja tas ir iespējams. Ja nepieciešams, tā lietošanu vēlāk var atsākt. Ieteicamā sākumdeva šādiem pacientiem ir 0,5 mg vienu reizi dienā.

Hroniska sirds mazspēja: Vascace lietošana jāsāk stingrā medicīniskā uzraudzībā ar ieteicamo sākumdevu 0,5 mg vienu reizi dienā. Šāda deva jālieto aptuveni 1 nedēļu. Ja pacients devu panesis labi, ar nedēļas starplaiku un atkarībā no pacienta klīniskā stāvokļa to var palielināt līdz 1,0 mg vai 2,5 mg. Maksimālā dienas deva šādiem pacientiem ir 5,0 mg. Cilazaprila ieteiktā deva pacientiem ar hronisku sirds mazspēju ir pamatota ar tā darbību, panākot simptomātisku uzlabošanos, nevis datiem, ka cilazaprils šīs grupas pacientiem mazina saslimstību un mirstību (skatīt apakšpunktu 5.1).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem: pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nepieciešama mazāka deva atkarībā no kreatinīna klīrensa (skatīt apakšpunktu 4.4). Ieteicamas šādas dozēšanas shēmas:

1. tabula: ieteicamā dozēšanas shēma pacientiem ar nieru darbības traucējumiem

Kreatinīna klīrenss	Vascace sākumdeva	Vascace maksimālā deva
>40 ml/min	1 mg vienu reizi dienā	5 mg vienu reizi dienā
10 – 40 ml/min	0,5 mg vienu reizi dienā	2,5 mg vienu reizi dienā
<10 ml/min	Lietošana nav ieteicama	

Ja pacientam ir renovaskulāra hipertensija, palielinās smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks. Šādiem pacientiem terapiju drīkst sākt tikai stingrā medicīniskā uzraudzībā ar mazu devu un piesardzīgu devas titrēšanu. Tā kā terapija ar diurētiskiem līdzekļiem var veicināt komplikāciju rašanos, to lietošana jāpārtrauc un Vascace terapijas pirmo nedēļu laikā jākontrolē nieru darbība.

Klīnisko pētījumu rezultāti liecina, ka pacientiem ar hronisku sirds mazspēju cilazaprila klīrenss korelē ar kreatinīna klīrensu. Tādēļ pacientiem ar hronisku sirds mazspēju un nieru darbības traucējumiem jāievēro īpašas ieteiktās devas.

Aknu ciroze: pacientiem ar aknu cirozi (bet bez ascīta), kuriem nepieciešama antihipertensīva terapija, cilazaprila deva jānosaka ļoti piesardzīgi un tā nedrīkst pārsniegt 0,5 mg dienā, turklāt rūpīgi jākontrolē asinsspiediens, jo var rasties nozīmīga hipotensija.

Gados vecāki pacienti ar hipertensiju: terapija ar Vascace jāsāk ar devu no 0,5 līdz 1,0 mg dienā. Turpmāk balstdeva jāpielāgo atkarībā no individuālās panesamības reakcijas un klīniskā stāvokļa.

Gados vecāki pacienti ar hronisku sirds mazspēju: stingri jāievēro ieteicamā Vascace sākumdeva 0,5 mg.

Bērni: drošība un efektivitāte bērniem nav noskaidrota. Tādēļ lietošana bērniem nav ieteicama..

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret cilazaprilu vai jebkuru no zāļu sastāvdaļām, vai citiem AKE inhibitoriem.

Ar iepriekšēju AKE inhibitoru terapiju saistīta angioneirotiska tūska anamnēzē.

Pārmantota vai idiopātiska angioneirotiskā tūska.

Otrais un trešais grūtniecības trimestris (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.6).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Grūtniecība

Grūtniecība: grūtniecības laikā nav ieteicams sākt AKE inhibitoru lietošanu. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AKE inhibitoru terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispāratzītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AKE inhibitoru lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AKE inhibitoru lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija (sk. 4.3. un 4.6. apakšpunktus). 6).

Hipotensija

AKE inhibitori var izraisīt smagu hipotensiju, īpaši terapijas sākumā. Lielāka pirmās devas hipotensijas iespēja ir pacientiem ar aktivizētu renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu, piemēram, renovaskulāras hipertensijas vai citu mazinātas nieru apasiņošanas cēloņu, hiponatrēmijas vai hipovolēmijas gadījumā, kā arī tad, ja iepriekš veikta terapija ar citiem vazodilatatoriem. Šie traucējumi pacientiem var būt vienlaikus, īpaši sirds mazspējas gadījumā.

Hipotensijas gadījumā pacients jānovieto guļus uz muguras un jāveic terapija asinsvadu tilpuma palielināšanai. Tiklīdz hipovolēmija ir koriģēta, cilazaprila lietošanu var turpināt, taču mazākā devā, bet tā lietošana jāpārtrauc, ja hipotensija turpinās.

Pacientiem ar palielinātu risku terapija ar cilazaprilu jāsāk medicīniskā uzraudzībā, lietojot mazu sākumdevu un devu titrējot piesardzīgi. Ja iespējams, uz laiku jāpārtrauc terapija ar diurētiskiem līdzekļiem.

Līdzīga piesardzība jāievēro pacientiem ar stenokardiju vai cerebrovaskulāriem traucējumiem, ja hipotensija var izraisīt miokarda vai galvas smadzeņu išēmiju.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem cilazaprila deva jāpielāgo atkarībā no kreatinīna klīrensa (skatīt apakšpunktu 4.2). Šiem pacientiem rutīnas (kārtējas) veida kālija un kreatinīna kontrole ir parastās medicīniskās prakses sastāvdaļa.

Ir pierādīts, ka AKE inhibitoriem piemīt nieru aizsargājošā funkcija, taču tie var izraisīt atgriezeniskus nieru darbības traucējumus mazinātas nieru apasiņošanas gadījumā, ja ir abpusēja nieru artērijas stenoze, smaga sastrēguma sirds mazspēja, hipovolēmija, hiponatrēmija vai lietoti diurētiskie līdzekļi lielā devā, kā arī pacientiem, kas lieto NPL. Profilaktiski pasākumi ir pilnīga diurētisko līdzekļu lietošanas pārtraukšana vai to lietošanas pārtraukšana uz laiku, terapijas sākšana ar ļoti mazu AKE inhibitora devu un piesardzīga devas titrēšana.

Pacientiem ar nieru artērijas stenozi renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas aktivizācija palīdz saglabāt nieru apasiņošanu, izraisot eferentu arteriolu sašaurināšanos. Tādēļ bloķēta angiotensīna II veidošanās un, iespējams, arī pastiprināta bradikinīna veidošanās izraisa eferento arteriolu vazodilatāciju, pazeminot filtrācijas spiedienu nefrona kamoliņā. Hipotensija vēl vairāk samazina nieru apasiņošanu (skatīt apakšpunktu 4.4 „Hipotensija”). Tāpat kā citu renīna-angiotensīna sistēmu ietekmējošu līdzekļu gadījumā, pacientus ar nieru artērijas stenozi ārstējot ar cilazaprilu, ir paaugstināts nieru mazspējas, tai skaitā akūtas nieru mazspējas, risks. Tādēļ, ārstējot šādus pacientus, jāievēro piesardzība. Ja rodas nieru mazspēja, terapija ir jāpārtrauc.

Paaugstinātas jutības reakcijas/angioneirotiskā tūska

Ar AKE inhibitoriem tikusi saistīta angioneirotiskā tūska, un ziņotais tās biežums ir 0,1 - 0,5%. AKE inhibitoru izraisīta angioneirotiskā tūska var izpausties ar atkārtotu sejas pietūkšanu, kas izžūd pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas, vai akūtu orofaringeālu tūsku un elpceļu obstrukciju, kuras gadījumā nepieciešama neatliekamā palīdzība un kas var būt bīstama dzīvībai. Iespējama forma ir arī zarnu angioneirotiskā tūska, kas biežāk rodas terapijas pirmo 24 - 48 stundu laikā. Melnādainiem pacientiem angioneirotiskās tūskas risks ir lielāks nekā pacientiem ar citu ādas krāsu. Pacientiem, kuriem anamnēzē ir ar AKE inhibitoriem nesaistīta angioneirotiskā tūska, var būt lielāks šīs komplikācijas risks.

Anafilakse

Hemodialīze: anafilakse radusies pacientiem, kuriem veikta dialīze ar augstas caurlaidības membrānām (piemēram, AN 69) un kuri lieto AKE inhibitorus. Šādiem pacientiem jāapsver cita veida dialīzes membrānu vai citas grupas antihipertensīvo līdzekļu lietošana.

Zema blīvuma lipoproteīnu (ZBLP) aferēze: pacientiem, kas lietojuši AKE inhibitorus un kuriem vienlaikus veikta ZBLP aferēze ar dekstrāna sulfātu, radusies dzīvībai bīstama anafilakse. To var novērst, pirms katras aferēzes veikšanas reizes uz laiku pārtraucot terapiju ar AKE inhibitoru.

Desensibilizācija: anafilaktiskās reakcijas var rasties pacientiem, kuriem AKE inhibitoru lietošanas laikā tiek veikta desensibilizācija ar lapseņu vai bišu indi. Pirms desensibilizācijas terapijas sākšanas cilazaprila lietošana jāpārtrauc, un to nedrīkst aizstāt ar β-blokatoru.

Aknu darbības traucējumi

Ziņots par atsevišķiem gadījumiem, kad radušies aknu darbības traucējumi, piemēram, palielināts aknu funkciju izmeklējumu rezultāts (transamināžu, bilirubīna, sārmainās fosfatāzes, gamma GT līmenis) un holestatisks hepatīts ar nekrozi vai bez tās. Pacientiem, kuriem cilazaprila lietošanas laikā rodas dzelte vai izteikti paaugstināts aknu enzīmu līmenis, cilazaprila lietošana jāpārtrauc un jānodrošina atbilstoša medicīniskā uzraudzība. Pacientiem ar aknu cirozi (bet bez ascīta), kuriem nepieciešama antihipertensīva terapija, cilazaprila lietošana jāsamazina un ar lielu piesardzību, jo var rasties nozīmīga hipotensija (skatīt apakšpunktu 4.2). Pacientiem ar ascītu cilazaprila lietošana nav ieteicama.

Neitropēnija

Retos gadījumos ar AKE inhibitoriem tikusi saistīta neitropēnija un agranulocitoze, īpaši pacientiem, kuriem ir nieru mazspēja, kolagēna asinsvadu slimība vai kuriem tiek veikta imūnsupresīva terapija. Šādiem pacientiem ieteicams periodiski kontrolēt leukocītu skaitu.

Kālija līmenis serumā

AKE inhibitori var izraisīt hiperkaliēmiju, jo nomāc aldosterona izdalīšanos. Pacientiem ar normālu nieru darbību šī ietekme parasti nav nozīmīga. Taču pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un/vai pacientiem, kas lieto kālija preparātus (tai skaitā sāls aizstājējus) vai kāliju aizturošus diurētiskos līdzekļus un īpaši aldosterona antagonistus, var rasties hiperkaliēmija. Pacientiem, kas lieto AKE inhibitorus, kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi jālieto piesardzīgi un jākontrolē kālija līmenis serumā, kā arī nieru darbība.

Cukura diabēts

AKE inhibitoru lietošana pacientiem ar cukura diabētu, īpaši nieru darbības traucējumu gadījumā, var pastiprināt perorālo hipoglikemizējošo līdzekļu vai insulīna izraisīto glikozes līmeņa pazemināšanos. Sākot terapiju ar AKE inhibitoriem, šādiem pacientiem glikozes līmenis ir rūpīgi jākontrolē.

Ķirurģiskas procedūras/anestēzija

Pacientiem, kas lieto AKE inhibitorus, anestēzijas līdzekļi ar asinsspiedienu pazeminošu iedarbību var izraisīt hipotensiju. Šādos apstākļos hipotensiju var koriģēt ar tilpuma palielināšanu.

Aortas stenoze/hipertrofiska kardiomiopātija

AKE inhibitori piesardzīgi jālieto pacientiem ar obstruktīvām sirds slimībām (piemēram, mitrālā vārstuļa stenozi, aortālā vārstuļa stenozi, hipertrofisko kardiomiopātiju), jo sistēmiskās vazodilatācijas kompensēšanai sirds minūtes tilpums vairs palielināties nespēj, tādēļ pastāv smagas hipotensijas risks.

Laktozes nepanesība

Tā kā preparātā ir laktozes monohidrāts, pacienti ar iedzimtu galaktozes nepanesību, Lapp laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju nedrīkst lietot šīs zāles.

Etniskā piederība

Melnādainiem pacientiem AKE inhibitori kā antihipertensīvie līdzekļi ir mazāk efektīvi. Šādiem pacientiem ir arī lielāks angioneirotiskās tūskas risks.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Litija preparāti

Litija preparātu un AKE inhibitoru vienlaicīgas lietošanas laikā ziņots par atgriezenisku litija koncentrācijas palielināšanos serumā un tā toksicitāti. Lietošana vienlaikus ar tiazīda grupas diurētiskiem līdzekļiem var veicināt litija toksicitāti un palielināt jau AKE inhibitoru radīto litija toksicitātes risku.

Cilazaprila lietošana kopā ar litija preparātiem nav ieteicama, taču tad, ja šāda kombinācija ir nepieciešama, rūpīgi jākontrolē litija līmenis serumā.

Citi antihipertensīvie līdzekļi

Cilazaprilu lietojot kombinācijā ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem, var novērot aditīvu iedarbību.

Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi, kālija preparāti un kāliju saturoši sāls aizstājējzāles

Lai gan kālija koncentrācija serumā parasti ir normas robežās, dažiem pacientiem, kas ārstēti ar cilazaprilu, var rasties hiperkaliēmija. Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi (piemēram, spironolaktons, triamterēns un amilorīds), kālija preparāti un kāliju saturoši sāls aizstājējzāles var nozīmīgi paaugstināt kālija līmeni serumā. Tādēļ cilazaprila lietošana kombinācijā ar iepriekš minētajiem līdzekļiem nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.4). Ja indicēta šādu līdzekļu lietošana vienlaikus, pierādītās hipokaliēmijas dēļ tie jālieto piesardzīgi un bieži kontrolējot kālija līmeni serumā.

Diurētiskie līdzekļi (tiazīdu grupas vai "cilpas" diurētiskie līdzekļi)

Iepriekšēja terapija ar diurētiskiem līdzekļiem lielā devā var izraisīt hipovolēmiju un rada hipotensijas risku, sākot terapiju ar cilazaprilu (skatīt apakšpunktu 4.4). Hipotensīvo iedarbību var mazināt, pārtraucot diurētiskā līdzekļa lietošanu, palielinot asins tilpumu vai pastiprinot sāls patēriņu, kā arī sākot terapiju ar cilazaprilu mazā devā.

Tricikliskie antidepresanti/antipsihotiskie līdzekļi/anestēzijas līdzekļi/narkotiskie līdzekļi

Dažu anestēzijas līdzekļu, triciklisko antidepresantu un antipsihotisko līdzekļu lietošana vienlaikus ar AKE inhibitoriem var pastiprināt asinsspiediena pazemināšanos (skatīt apakšpunktu 4.4).

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL), tai skaitā aspirīns ≥ 3 g/dienā

AKE inhibitorus lietojot vienlaikus ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (t.i., acetilsalicilskābi pretiekaisuma darbības panākšanai nepieciešamā devā, COX-2 inhibitoriem un neselektīvajiem NPL), var mazināties antihipertensīvā iedarbība. AKE inhibitorus un NPL lietojot vienlaikus, var palielināties nieru darbības pasliktināšanās, tai skaitā akūtas nieru mazspējas, risks un paaugstināties kālija līmenis serumā, īpaši pacientiem, kuriem jau pirms terapijas ir vāja nieru darbība. Kombinētas terapijas laikā jāievēro piesardzība, īpaši gados vecākiem cilvēkiem. Pacientiem jānodrošina adekvāta hidratācija un pēc vienlaikus terapijas sākšanas, kā arī turpmāk periodiski jāapsver nieru darbības kontrole.

Simpatomimētiskie līdzekļi

Simpatomimētiskie līdzekļi var mazināt AKE inhibitoru antihipertensīvo iedarbību.

Pretdiabēta līdzekļi

Epidemioloģiskie pētījumi liecina, ka AKE inhibitoru lietošana vienlaikus ar pretdiabēta līdzekļiem (insulīnu, perorāliem hipoglikemizējošiem līdzekļiem) var pastiprināt glikozes līmeņa pazemināšanos asinīs, palielinot hipoglikēmijas risku. Lielāka šīs parādības rašanās iespēja ir kombinētās terapijas pirmajās nedēļās, kā arī pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

Zelta preparāti

Pacientiem, kuru terapijā injicējami zelta preparāti (nātrijs aurotiomalāts) tiek lietoti vienlaikus ar AKE inhibitoru, retos gadījumos ziņots par reakciju, kas līdzinās nitrātu grupas līdzekļu ietekmei (simptomi ir sejas pietūkums, slikta dūša, vemšana un hipotensija).

Citi līdzekļi

Cilazaprilu lietojot vienlaikus ar digoksīnu, nitrātiem, kumarīna grupas antikoagulantiem, kā arī H₂ receptora blokatoriem, klīniski nozīmīgu mijiedarbību nenovēroja.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

AKE inhibitoru, piemēram, cilazaprila, lietošana nav ieteicama grūtniecības pirmā trimestra laikā (skatīt apakšpunktu 4.4). AKE inhibitoru, piemēram, cilazaprila, lietošana grūtniecības otrā un trešā trimestra laikā ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).

Epidemioloģiskie pierādījumi par teratogenitātes risku pēc AKE inhibitoru iedarbības grūtniecības pirmā trimestra laikā nav bijuši pārliecinoši; taču nevar izslēgt nelielu riska palielināšanos. Ja vien AKE inhibitoru terapijas turpināšana netiek uzskatīta par neaizstājamu, grūtniecību plānojošām pacientēm jāizvēlas alternatīva antihipertensīvā terapija ar zināmām drošuma īpašībām grūtniecības laikā. Ja tiek noteikta grūtniecības iestāšanās, terapija ar AKE inhibitoriem nekavējoties jāpārtrauc un, ja tas ir piemēroti, jāsāk alternatīva terapija.

Zināms, ka terapija ar AKE inhibitoriem otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī cilvēkam ierosina fetotoksicitāti (mazinātas nieru funkcijas, oligohidramniju, galvaskausa pārkaulošanās aizkavēšanos) un toksicitāti jaundzimušajam (nieru mazspēju, hipotensiju, hiperkaliēmiju). Ja AKE inhibitoru iedarbība bijusi no grūtniecības otrā trimestra, ieteicama ultrasonogrāfiska nieru un galvaskausa izmeklēšana. Uzmanīgi jānovēro, vai zīdaiņiem, kuru mātes lietojušas AKE inhibitorus, nerodas hipotensija (skatīt apakšpunktu 4.3 un 4.4).

Tā kā nav pieejama informācija par cilazaprila drošumu zīdīšanas laikā, tā lietošana nav ieteicama un vēlams izmantot alternatīvas terapijas metodes ar labāk zināmām drošuma īpašībām zīdīšanas periodā, īpaši tad, ja ar krūti tiek barots jaundzimušais vai priekšlaicīgi dzimis zīdains.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Vadot transportlīdzekli un apkalpojot mehānismus, jāievēro, ka dažkārt var rasties reibonis un nespēks, īpaši terapijas sākumperiodā (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.8).

4.8 Nevēlamās blakusparādības

(a) Pārskats par drošuma īpašībām

Biežākās ar AKE inhibitoru lietošanu saistītās blakusparādības ir klepus, izsitumi uz ādas un nieru darbības traucējumi. Klepus biežāk radies sievietēm un nesmēķētājiem. Ja pacients klepus panes labi, racionāla var būt terapijas turpināšana. Dažos gadījumos blakusparādības var ierobežot, mazinot devu.

Ar terapiju saistītās blakusparādības, kas bijušas pietiekami smagas, lai tiktu pārtraukta terapija, radās mazāk nekā 5% AKE inhibitorus lietojušo pacientu.

(b) Tabulā apkopots blakusparādību saraksts

Sekojošais blakusparādību saraksts izveidots, pamatojoties uz klīnisko pētījumu rezultātiem un pēcreģistrācijas uzraudzības datiem, kas saistīti ar cilazaprilu un/vai citiem AKE inhibitoriem. Biežuma aplēses ir pamatotas ar to pacientu procentuālo daudzumu, kas par katra veida blakusparādību ziņojuši klīniskajos pētījumos, kuros kopējais apvienotais dalībnieku skaits bija 7171 pacients. Pieņemts, ka blakusparādības, kas netika novērotas cilazaprila klīniskajos pētījumos, bet par kurām ziņots saistībā ar citiem AKE inhibitoriem vai pēcreģistrācijas uzraudzības gadījumu ziņojumos, ir sastopamas 'reti'.

Biežuma grupas ir šādas:

Ļoti bieži $\geq 1/10$

Bieži	$\geq 1/100$ un $< 1/10$
Retāk	$\geq 1/1\ 000$ un $< 1/100$
Reti	$< 1/1\ 000$

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Reti

Neitropēnija, agranulocitoze, trombocitopēnija, anēmija

Imūnās sistēmas traucējumi

Retāk

Angioneirotiskā tūska (var izpausties sejā, lūpās, mēlē, balsenē vai kuņģa-zarnu traktā) (skatīt apakšpunktu 4.4)

Reti

Anafilakse (skatīt apakšpunktu 4.4)

Vilkēdei līdzīgs sindroms (simptomi var būt vaskulīts, mialģija, artralģija/artrīts, pozitīvs rezultāts antinukleāro antivielu testā, palielināts eritrocītu grimšanas ātrums, eozinofilija un leukocitoze)

Nervu sistēmas traucējumi

Reti

Galvassāpes

Retāk

Garšas sajūtas traucējumi

Reti

Cerebrāla išēmija, tranzitora išēmijas lēkme, išēmisks insults

Perifēra neiropātija

Sirds funkcijas traucējumi

Retāk

Miokarda išēmija, stenokardija, tahikardija, sirdsklauves

Reti

Miokarda infarkts, aritmija

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Bieži

Reibonis

Retāk

Hipotensija, ortostatiska hipotensija (skatīt apakšpunktu 4.4). Hipotensijas simptomi var būt ģībonis, vājums, reibonis un redzes traucējumi.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Bieži

Klepus

Retāk

Elpas trūkums, bronhu spazmas, rinīts

Reti

Intersticiāla plaušu slimība, bronhīts, sinusīts

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži

Slikta dūša

Retāk

Sausums mutē, aftozs stomatīts, samazināta ēstgriba, caureja, vemšana

Reti

Glosīts, pankreatīts

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Reti

Izmainīti aknu funkciju testu rezultāti (tai skaitā transamināžu, bilirubīna, sārmainās fosfatāzes, gamma GT līmenis)

Holestātisks hepatīts ar nekrozi vai bez tās

Ādas un zemādas audu bojājumi

Retāk

Izsitumi, makulopapulāri izsitumi

Reti

Zvīņēdei līdzīgs dermatīts, psoriāze (paasinājums), plakanā ēde, eksfoliatīvais dermatīts, nātrene, *erythema multiforme*, Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiskā epiderimālā nekrolīze, bulozs pemfigoīds, pūšļēde, Kapoši sarkoma, vaskulīts/purpura, fotosensitivitātes reakcijas, alopēcija, oniholīze

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Retāk

Muskuļa krampji, mialģija, artralģija

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Reti

Nieru darbības traucējumi, akūta nieru mazspēja (skatīt apakšpunktu 4.4), paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs

Hiperkaliēmija, hiponatrēmija, proteinūrija, nefrotiskais sindroms, nefrīts

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Retāk

Impotence

Reti

Ginekomastija

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Bieži

Nespēks

Retāk

Pārmērīga svīšana, pietvīkums, astēnija, miega traucējumi

(c) Atsevišķu blakusparādību raksturojums

Sākot terapiju vai palielinot zāļu devu, var rasties hipotensija un ortostatiska hipotensija, īpaši pacientiem ar palielinātu risku (skatīt apakšpunktu 4.4).

Nieru darbības traucējumu un akūtas nieru mazspējas rašanās iespēja ir lielāka pacientiem ar smagu sirds mazspēju, nieru artērijas stenozi, nieru darbības traucējumiem jau pirms terapijas, kā arī hipovolēmiju (skatīt apakšpunktu 4.4).

Hiperkaliēmijas rašanās iespēja ir lielāka pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kā arī pacientiem, kas lieto kāliju aizturošus diurētiskos līdzekļus vai kālija preparātus.

Cerebrālās išēmijas, tranzitoras išēmijas lēkmes un išēmiska insulta gadījumi, par kuriem reti ziņots saistībā ar AKE inhibitoriem, var būt saistīti ar hipotensiju pacientiem, kuriem jau pirms terapijas ir cerebrovaskulāra slimība. Arī miokarda išēmija var būt saistīta ar hipotensiju pacientiem, kuriem jau pirms terapijas ir išēmiskā sirds slimība.

Bieži ziņota blakusparādība ir galvassāpes, lai arī pacientiem placebo grupā tās rodas biežāk nekā AKE inhibitoru lietotājiem.

4.9 Pārdozēšana

Pieejami ierobežoti dati par pārdozēšanu cilvēkiem. Ar AKE inhibitoru pārdozēšanu saistītie simptomi var būt hipotensija, cirkulators šoks, elektrolītu līdzsvara traucējumi, nieru mazspēja, hiperventilācija, tahikardija, sirdsklauves, bradikardija, reibonis, trauksme un klepus.

Ieteicamā terapija pārdozēšanas gadījumā ir 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma intravenoza infūzija. Ja rodas hipotensija, pacients jānovieto šoka pozīcijā. Ja iespējams, var apsvērt arī terapiju ar angiotensīna II infūziju un/vai intravenozu kateholamīnu ievadīšanu.

Pret terapiju rezistentas bradikardijas gadījumā indicēta kardiostimulatora izmantošana. Nepārtraukti jākontrolē dzīvībai svarīgās pazīmes, elektrolītu līmenis serumā un kreatinīna koncentrācija.

Ja indicēts, cilazaprila aktīvo formu cilazaprilātu var izvadīt no vispārējās asinsrites ar hemodialīzes palīdzību (skatīt apakšpunktu 4.4).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: AKE inhibitori, ATĶ kods: C09AA08

Darbības mehānisms

Vascace ir specifisks, ilgstošas darbības angiotensīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitors, kas nomāc renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu un arī neaktīvā angiotensīna I pārveidošanos par angiotensīnu II, kas ir spēcīgs vazokonstriktors. Vascace ieteicamās devas iedarbība pacientiem ar hipertensiju un pacientiem ar hronisku sirds mazspēju ilgst pat 24 stundas.

Klīniskie / efektivitātes pētījumi

Hipertensija

Vascace ierosina sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos gan guļus uz muguras, gan stāvus, turklāt parasti bez ortostatiskā komponenta. Tas ir efektīvs visu pakāpju esenciālās hipertensijas, kā arī renālās hipertensijas gadījumā. Vascace antihipertensīvā iedarbība parasti izpaužas pirmās stundas laikā pēc lietošanas, bet maksimālā iedarbība rodas laikā no 3 līdz 7 stundām pēc zāļu lietošanas. Kopumā sirds darbības ātrums nemainās. Nerodas reflektora tahikardija, lai arī var būt nelielas, klīniski nenozīmīgas sirds darbības ātruma pārmaiņas. Dažiem pacientiem zāļu lietošanas starplaika beigās var mazināties asinsspiediena pazeminājums.

Vascace antihipertensīvā ietekme saglabājas arī ilgstošas terapijas gadījumā. Pēc pēkšņas Vascace lietošanas pārtraukšanas nav novērota strauja asinsspiediena paaugstināšanās.

Pacientiem ar hipertensiju un mēreniem vai smagiem nieru darbības traucējumiem Vascace lietošanas laikā glomerulārās filtrācijas ātrums un nieru asinsrite nemainījās, neraugoties uz klīniski nozīmīgu asinsspiediena pazemināšanos.

Tāpat kā citu AKE inhibitoru gadījumā, Vascace asinsspiedienu pazeminošā iedarbība melnādainiem pacientiem var būt mazāk izteikta nekā pacientiem ar citādu ādas krāsu. Taču reakcijas atšķirība atkarībā no rases neizpaužas, ja Vascace tiek lietots kombinācijā ar hidrohlortiazīdu.

Hroniska sirds mazspēja

Nav veikti klīniskie pētījumi, kuros tiktu pierādīta cilazaprila ietekme uz saslimstību un mirstību no sirds mazspējas.

Pacientiem ar hronisku sirds mazspēju parasti ir aktivizēta renīna-angiotensīna-aldosterīna un simpātiskā nervu sistēma, un tas pastiprina sistēmisko vazokonstrikciju, kā arī veicina nātrija un ūdens aizturi organismā. Nomācot renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu pacientiem, kas lieto diurētiskos līdzekļus un/vai uzpirkstītes preparātus, Vascace mazina novājinātās sirds slodzi, samazinot sistēmisko asinsvadu pretestību (pēcslodzi) un spiedienu plaušu kapilāru tīklā (priekšslodzi). Bez tam nozīmīgi palielinās šādu pacientu spēja izturēt fizisko slodzi. Hemodinamiskā un klīniskā iedarbība rodas ātri un turpina izpausties.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Absorbcija

Cilazaprils efektīvi uzsūcas un strauji pārveidojas par aktīvo formu cilazaprilātu. Pārtikas patēriņš tieši pirms Vascace lietošanas aizkavē un mazina uzsūkšanos nelielā pakāpē, tādēļ šī ietekme nav terapeitiski nozīmīga. Pamatojoties uz urīnā noteikto daudzumu, cilazaprilāta biopieejamība no perorālā cilazaprila ir aptuveni 60%. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 2 stundu laikā pēc zāļu lietošanas un ir tieši proporcionāla devai.

Eliminācija

Cilazaprilāts tiek izvadīts nemainītā formā caur nierēm, un pēc Vascace lietošanas vienu reizi dienā efektīvais izvadīšanas pusperiods ir 9 stundas.

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Nieru darbības traucējumi: pacientiem ar nieru darbības traucējumiem novērota lielāka cilazaprilāta koncentrācija plazmā nekā pacientiem ar normālu nieru darbību, jo samazināta kreatinīna klīrensa gadījumā samazinās arī zāļu klīrenss. Pacientiem ar pilnīgu nieru mazspēju zāles netiek izvadītas, taču hemodialīze ierobežotā pakāpē mazina gan cilazaprila, gan cilazaprilāta koncentrāciju.

Gados vecāki pacienti: gados vecākiem pacientiem, kuru nieru darbība atbilst šīs vecuma grupas normai, cilazaprilāta koncentrācija plazmā var būt par 40% lielāka, bet klīrenss – par 20% mazāks nekā jaunākiem pacientiem.

Aknu darbības traucējumi: pacientiem ar aknu cirozi novērota palielināta koncentrācija plazmā un mazināts plazmas un renālais klīrenss, un slimība spēcīgāk ietekmēja cilazaprila nekā tā aktīvo metabolītu cilazaprilātu.

Hroniska sirds mazspēja: pacientiem ar hronisku sirds mazspēju cilazaprilāta klīrenss korelē ar kreatinīna klīrensu. Tādēļ nav nepieciešama pielāgošana līdz devai, kas ir mazāka par ieteicamo devu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (skatīt apakšpunktu 4.2).

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par vispārējo farmakoloģiju, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Pierādīts, ka angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitori kā savienojumu klase ierosina nevēlamu ietekmi uz vēlīno augļa attīstību, izraisot augļa bojāeju un iedzimtus defektus, un sevišķi ietekmē galvaskausu. Ziņots arī par fetotoksicitāti, intrauterīnās augšanas aizkavēšanos un atvērtu arteriālo vadu. Uzskata, ka šīs attīstības anomālijas daļēji ir saistītas ar tiešu AKE inhibitoru iedarbību uz augļa renīna-angiotensīna sistēmu, bet daļēji – ar išēmiju, ko izraisa mātes hipotensija un augļa-placentas asinsrites mazināšanās, samazinot skābekļa/uzturvielu piegādi auglim.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

[Aizpilda nacionāli]

6.2 Nesaderība

[Aizpilda nacionāli]

6.3 Uzglabāšanas laiks

[Aizpilda nacionāli]

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

[Aizpilda nacionāli]

6.5 Iepakojuma veids un saturs

[Aizpilda nacionāli]

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai citus izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

[Aizpilda nacionāli]

[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]

{Nosaukums un adrese}

{tel.}

{fakss}

{e-pasts}

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

[Aizpilda nacionāli]

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

[Aizpilda nacionāli]

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

[Aizpilda nacionāli]

MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Vascace un radniecīgo zāļu nosaukumi (skatīt pielikumu I) 0,5 mg apvalkotās tabletes
Vascace un radniecīgo zāļu nosaukumi (skatīt pielikumu I) 1 mg apvalkotās tabletes
Vascace un radniecīgo zāļu nosaukumi (skatīt pielikumu I) 2,5 mg apvalkotās tabletes
Vascace un radniecīgo zāļu nosaukumi (skatīt pielikumu I) 5 mg apvalkotās tabletes
[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]

cilazapril

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

[Aizpilda nacionāli]

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

[Aizpilda nacionāli]

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

[Aizpilda nacionāli]

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADIŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

[Aizpilda nacionāli]

Derīgs līdz {MM GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

[Aizpilda nacionāli]

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]

{Nosaukums un adrese}

{tel.}

{fakss}

{e-pasts}

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

[Aizpilda nacionāli]

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

[Aizpilda nacionāli]

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

[Aizpilda nacionāli]

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

[Aizpilda nacionāli]

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

{VEIDS/TIPS}

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vascace un radniecīgo zāļu nosaukumi (skatīt pielikumu I) 0,5 mg apvalkotās tabletes
Vascace un radniecīgo zāļu nosaukumi (skatīt pielikumu I) 1 mg apvalkotās tabletes
Vascace un radniecīgo zāļu nosaukumi (skatīt pielikumu I) 2,5 mg apvalkotās tabletes
Vascace un radniecīgo zāļu nosaukumi (skatīt pielikumu I) 5 mg apvalkotās tabletes
[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]

cilazapril

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]
{Nosaukums}

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Vascace un radniecīgo zāļu nosaukumi (skatīt pielikumu I) 0,5 mg apvalkotās tabletes
Vascace un radniecīgo zāļu nosaukumi (skatīt pielikumu I) 1 mg apvalkotās tabletes
Vascace un radniecīgo zāļu nosaukumi (skatīt pielikumu I) 2,5 mg apvalkotās tabletes
Vascace un radniecīgo zāļu nosaukumi (skatīt pielikumu I) 5 mg apvalkotās tabletes
[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]

Cilazapril

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Vascace un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Vascace lietošanas
3. Kā lietot Vascace
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Vascace
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR VASCACE UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Vascace satur aktīvo vielu cilazaprilu. Tas pieder pie zāļu grupas, ko sauc par „AKE inhibitoriem” (angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem).

Vascace lieto, lai ārstētu:

- paaugstinātu asinsspiedienu (hipertensiju),
- hronisku (ilgstošu) sirds mazspēju.

Šīs zāles darbojas, atslābinot asinsvadus un izraisot to paplašināšanos. Tas palīdz pazemināt asinsspiedienu. Hroniskas sirds mazspējas gadījumā tas sirdij arī ļauj vieglāk pārsūknēt asinis organismā.

Lai ārstētu Jūsu slimību, ārsts kopā ar Vascace var nozīmēt arī citas zāles.

2. PIRMS VASCACE LIETOŠANAS

Nelietojiet Vascace šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret cilazaprilu vai kādu citu Vascace sastāvdaļu (norādītas apakšpunktā 6. Sīkāka informācija);
- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret citiem AKE inhibitoriem. Pie tiem pieder kaptoprils, enalaprils, lizinoprils un ramiprils;
- ja Jums pēc citu AKE inhibitoru lietošanas radusies nopietna blakusparādība, ko sauc par angioneirotisko tūsku, iedzimta angioneirotiskā tūska vai nezināma cēloņa izraisīta angioneirotiskā tūska. Tās pazīmes ir sejas, lūpu, mutes vai mēles pietūkšana;
- ja Jūsu grūtniecības laiks pārsniedz 3 mēnešus. (No Vascace lietošanas ieteicams izvairīties arī grūtniecības sākumposmā – skatīt apakšpunktus „Grūtniecība” un „Zīdīšanas periods”).

Nelietojiet Vascace, ja kāda no augstāk minētajām parādībām attiecas uz Jums. Ja neesat pārliecināts, pirms Vascace lietošanas pārrunājiet to ar ārstu vai farmaceitu.

Īpaša piesardzība, lietojot Vascace, nepieciešama šādos gadījumos

Pirms Vascace lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu šādos gadījumos:

- ja Jums ir sirds slimība. Vascace lietošana nav piemērota cilvēkiem ar noteikta veida sirds slimībām;
- ja Jums ir bijis insults vai citi smadzeņu asinsrites traucējumi;
- ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi vai rodas dzelte;
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi ar nieru apasiņošanas traucējumiem, ko sauc par nieru artērijas stenozi;
- ja Jums tiek veikta hemodialīze;
- ja Jums nesen ir bijusi vemšana vai caureja;
- ja ievērojat diētu, kontrolējot sāls (nātrija) patēriņu;
- ja Jums ielānāta terapija, lai mazinātu alerģiju pret bišu vai lapseņu dzēlieniem (desensibilizācija);
- ja Jums ielānāta ķirurģiska operācija (tai skaitā stomatoloģiskas procedūras). Tas nepieciešams, jo daži anestēzijas līdzekļi var pazemināt asinsspiedienu un tas var kļūt pārāk zems;
- ja vēdera dobumā notiek šķidruma uzkrāšanās (ascīts);
- ja Jums ir cukura diabēts;
- ja Jums ir kolagēna asinsvadu slimība;
- ja Jums tiek veikta ZBLP aferēze ar dekstrāna sulfātu.

Ja kāda no augstāk minētajām parādībām attiecas uz Jums vai neesat pārliecināts, pirms Vascace lietošanas pārrunājiet to ar ārstu vai farmaceitu.

Jums jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums ir (vai varētu būt) iestājusies grūtniecība. Vascace lietošana nav ieteicama grūtniecības sākumposmā, un to nedrīkst lietot, ja grūtniecības laiks pārsniedz 3 mēnešus, jo, lietojot šajā laikā, tas var nopietni kaitēt Jūsu bērnam (skatīt apakšpunktus „Grūtniecība” un „Zīdīšanas periods”).

Vascace lietošana bērniem nav ieteicama.

Citu zāļu lietošana

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes, un augu valsts līdzekļus. Tas nepieciešams, jo Vascace var ietekmēt dažu zāļu iedarbību. Arī citas zāles var ietekmēt Vascace iedarbību.

Noteikti pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no šādām zālēm:

- diurētiskos līdzekļus (urīndzenošos līdzekļus) – skatīt „Paaugstināts asinsspiediens (hipertensija)” apakšpunktā 3. „Kā lietot Vascace”;
- jebkāda veida zāles paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai;
- zāles, ko sauc par nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL). Pie tām pieder aspirīns, indometacīns un ibuprofēns;
- insulīnu vai citas zāles cukura diabēta ārstēšanai;
- litija preparātus (lieto depresijas ārstēšanai);
- steroīdos līdzekļus (piemēram, hidrokortizonu, prednizolonu un deksametazonu) vai citas zāles, kas nomāc imūnsistēmu;
- kālija preparātus (tai skaitā kāliju saturošus sāls aizstājējliedzēkļus) vai kāliju aizturošus diurētiskos līdzekļus;
- aldosterona antagonistus;
- simpatomimētiskos līdzekļus;
- anestēzijas un narkotiskos līdzekļus;
- tricikliskos antidepresantus, antipsihotiskos līdzekļus,
- zelta preparātus (izmanto reimatoīdā artrīta ārstēšanai).

Vascace lietošana kopā ar uzturu

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat uztura bagātinātājus, kas satur kāliju.

Grūtniecība

Jums jāpastāsta ārstam, ja domājat, ka Jums ir (vai varētu būt) iestājusies grūtniecība. Pirms grūtniecības iestāšanās, kā arī uzreiz pēc grūtniecības noteikšanas ārsts parasti ieteiks pārtraukt Vascace lietošanu un ieteiks, kādas zāles lietot Vascace vietā. Vascace lietošana nav ieteicama grūtniecības sākumposmā, un to nedrīkst lietot tad, ja grūtniecības laiks pārsniedz 3 mēnešus, jo, lietojot šajā laikā, tas var nopietni kaitēt Jūsu bērnam.

Zīdīšanas periods

Pastāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai gatavojaties sākt zīdīšanu. Vascace lietošana nav ieteicama zīdīšanas periodā, un tad, ja vēlaties bērnu barot ar krūti, ārsts var izvēlēties Jums citu ārstēšanas metodi, īpaši tad, ja Jūsu mazulis ir tikko piedzimis vai ir piedzimis priekšlaicīgi.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Vascace lietošanas laikā Jums var rasties reibonis. Lielāka tā rašanās iespēja ir zāļu lietošanas sākumposmā. Ja rodas reibonis, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus vai instrumentus.

Svarīga informācija par kādu no Vascace sastāvdaļām

Vascace satur cukuru laktozi, Kas ir cukura paveids. Ja Jums ir laktozes nepanesība, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

[Aizpilda nacionāli]

3. KĀ LIETOT VASCACE

Vienmēr lietojiet Vascace tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Šo zāļu lietošana

- Lietojiet vienu Vascace tableti katru dienu.
- Norijiet katru tableti, uzdzerot ūdeni.
- Nav svarīgi, kādā dienas laikā Jūs lietojat Vascace. Taču vienmēr lietojiet to aptuveni vienā noteiktā laikā.
- Vascace var lietot pirms vai pēc maltītes.

Paaugstināts asinsspiediens (hipertensija)

- Parastā sākumdeva pieaugušajiem ir 1 mg dienā.
- Vēlāk ārsts palielinās Jūsu devu, līdz tiks panākta asinsspiediena kontrole – parastā balstdeva ir 2,5 mg līdz 5 mg dienā.
- Ja Jums ir nieru darbības traucējumi vai esat gados vecāks pacients, ārsts var Jums parakstīt mazāku devu.
- Ja jau lietojat diurētisku (urīndzenošu) līdzekli, ārsts var ieteikt pārtraukt tā lietošanu aptuveni 3 dienas pirms Vascace lietošanas sākšanas. Šādā gadījumā parastā Vascace sākumdeva ir 0,5 mg dienā. Tad ārsts palielinās Jūsu devu, līdz tiks panākta asinsspiediena kontrole.

Hroniska sirds mazspēja

- Parastā sākumdeva ir 0,5 mg dienā.
- Ārsts pakāpeniski palielinās devu – parastā balstdeva ir 1 - 2,5 mg dienā.
- Ja Jums ir nieru darbības traucējumi vai esat gados vecāks cilvēks, ārsts var noteikt mazāku devu.
- Ja Jums ir aknu ciroze bez ascīta, ārsts noteiks devu, kas nepārsniedz 0,5 mg dienā, un rūpīgi kontrolēs Jūsu asinsspiedienu.

Ja esat lietojis Vascace vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Vascace vairāk nekā noteikts, vai kāds cits ir lietojis Jūsu Vascace tabletes, sazinieties ar ārstu vai nekavējoties dodieties uz slimnīcu. Paņemiet sev līdzī zāļu iepakojumu. Iespējamās šādas izpausmes: reibonis vai neskaidra sajūta galvā, sekla elpošana, auksta un mitra āda, nespēja pakustēties vai runāt un lēna sirdsdarbība.

Ja esat aizmirsis lietot Vascace

- Ja esat aizmirsis lietot devu, izlaidiet aizmirsto devu. Tad nākamo devu lietojiet parastajā laikā.
- Nelietojiet dubultu devu (divas devas vienlaikus), lai aizstātu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šī produkta lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Vascace var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Smagas reakcijas

Ja Jums radusies smaga reakcija, ko sauc par angioneirotisko tūsku, pārtrauciet Vascace lietošanu un nekavējoties dodieties pie ārsta. Tās pazīmes var būt:

- pēkšņa sejas, rīkles, lūpu vai mutes pietūkšana. Tas var izraisīt apgrūtinātu elpošanu vai rīšanas traucējumus.

Asins sistēmas traucējumi, par kuriem ziņots AKE inhibitoru lietošanas laikā, ir bijuši šādi:

- samazināts eritrocītu skaits (anēmija). Tās pazīmes ir nogurums, bāla āda, paātrināta un nevienmērīga sirdsdarbība (sirdsklauves) un aizdusa;
- samazināts visu veidu leukocītu skaits. Tas var izpausties ar pastiprinātu infekcijas rašanos, piemēram, mutes dobumā, uz smaganām, rīklē un plaušās;
- samazināts trombocītu skaits asinīs. Tas var izpausties ar vieglāku zilumu rašanos un deguna asiņošanu.

Citas iespējamās blakusparādības

Bieži (rodas mazāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Reibonis
- Klepus
- Slikta dūša
- Noguruma sajūta
- Galvassāpes

Retāk (rodas mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem)

- Pazemināts asinsspiediens. Tas var radīt vājumu, reiboni vai neskaidru sajūtu galvā, kā arī izraisīt redzes miglošanos un ģīboni. Pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās dažiem pacientiem var palielināt miokarda infarkta vai insulta rašanās iespēju
- Paātrināta sirdsdarbība
- Vājuma sajūta
- Sāpes krūšu kurvī
- Elpošanas traucējumi, piemēram, aizdusa vai spiediena sajūta krūtīs
- Iesnas, deguna aizlikums un šķaudīšana (rinīts)
- Sausa vai pietūkusi mute
- Ēstgribas trūkums
- Garšas sajūtas pārmaiņas
- Caureja un vemšana
- Izsitumi uz ādas (kas var būt smagi)

- Muskuļa krampji vai sāpes muskuļos vai locītavās
- Impotence
- Pastiprināta svīšana
- Pietvīkums
- Miega traucējumi

Reti (rodas mazāk nekā 1 no 1 000 cilvēkiem)

- Asins analīzē konstatē eritrocītu, leikocītu vai trombocītu skaita samazināšanos (anēmiju, neitropēniju, agranulocitozi vai trombocitopēniju)
- Noteikta veida smaga alerģiska reakcija (anafilakse)
- Smadzeņu išēmija, īslaicīga išēmijas lēkme, išēmisks insults (var rasties tad, ja asinsspiediens pazeminās pārmērīgi)
- Miokarda infarkts (var rasties tad, ja asinsspiediens pazeminās pārmērīgi)
- Neregulāra sirdsdarbība
- Intersticiāla plaušu slimība
- Slimība, kas līdzinās sistēmiskai sarkanajai vilkēdei
- Plaukstu vai pēdu tirpšana vai nejutība
- Sēkšana
- Pilnuma sajūta vai pulsējošas sāpes aizdegunē, vaigos un acīs (sinusīts)
- Mēles iekaisums
- Pankreatīts (aizkuņģa dziedzera iekaisums). Tā pazīmes ir stipras sāpes vēderā, kas izstaro uz muguru
- Aknu vai nieru darbības pārmaiņas (tās atklāj ar asins un urīna analīzēm)
- Aknu slimības, piemēram, hepatīts (aknu iekaisums), vai aknu bojājums
- Smagas ādas reakcijas, kas var izpausties ar pūšļu veidošanos uz ādas vai ādas lobīšanos
- Paaugstināta jutība pret gaismu
- Matu izkrišana (kas var būt īslaicīga)
- Vaļīgi nagi vai naga atdalīšanās no tā gultnes
- Krūšu palielināšanās vīriešiem

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT VASCACE

[Aizpilda nacionāli]

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot Vascace pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiert farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Vascace satur

- Vascace aktīvā viela ir cilazaprils.
 - Citas sastāvdaļas ir...
- [Aizpilda nacionāli]

Vascace ārējais izskats un iepakojums

[Aizpilda nacionāli]

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

[Skatīt Pielikumu I- Aizpilda nacionāli]

{Nosaukums un adrese}

{tel}

{fakss}

{e-pasts}

Šis medicīniskais produkts Eiropas ekonomiskās zonas (EEA) dalībvalstīs ir reģistrēts ar šādiem nosaukumiem:

Austrija: Inhibace „Roche“

Beļģija, Bulgārija, Čehija, Ungārija, Luksemburga, Polija, Spānija: Inhibace

Francija: Justor

Vācija: Dynorm

Grieķija, Īrija, Lielbritānija: Vascace

Itālija, Portugāle: Inibace

Nīderlande: Vascase

Šī lietošanas instrukcija akceptēta {MM/GGGG}

[Aizpilda nacionāli]