

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORMEN, STERKTEN VAN DE
GENEESMIDDELEN, TOEDIENINGSWEGEN, HOUDERS VAN DE VERGUNNING VOOR
HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat EU</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Oostenrijk	Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, A - 1211 Vienna Oostenrijk	Inhibace "Roche" 0,5 mg - Filmtabletten	0,5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Oostenrijk	Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, A - 1211 Vienna Oostenrijk	Inhibace "Roche" 2,5 mg - Filmtabletten	2,5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Oostenrijk	Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, A - 1211 Vienna Oostenrijk	Inhibace "Roche" 5 mg - Filmtabletten	5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
België	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles België	Inhibace	0,5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
België	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles België	Inhibace	5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Bulgarije	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bulgarije	Inhibace	1 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Bulgarije	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bulgarije	Inhibace	2,5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal

<u>Lidstaat EU</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Bulgarije	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bulgarije	Inhibace	5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Tsjechië	Roche s.r.o. Dukelskych hrdinu 567/52 170 00 / Praha 7 Tsjechië	Inhibace 2.5 mg	2,5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Tsjechië	Roche s.r.o. Dukelskych hrdinu 567/52 170 00 / Praha 7 Tsjechië	Inhibace 5 mg	5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Frankrijk	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie Frankrijk	Justor 0.5 mg	0,5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Frankrijk	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie Frankrijk	Justor 1 mg	1 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal

<u>Lidstaat EU</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Frankrijk	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie Frankrijk	Justor 2.5 mg	2,5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Duitsland	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Duitsland	Dynorm 0,5	0,5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Duitsland	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Duitsland	Dynorm 1,0	1 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Duitsland	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Duitsland	Dynorm 2,5	2,5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Duitsland	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Duitsland	Dynorm 5,0	5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Griekenland	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Griekenland	Vascace	0,5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal

<u>Lidstaat EU</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Griekenland	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Griekenland	Vascace	1 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Griekenland	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Griekenland	Vascace	2,5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Griekenland	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Griekenland	Vascace	5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Hongarije	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Hongarije	Inhibace	1 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Hongarije	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Hongarije	Inhibace	2,5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Hongarije	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Hongarije	Inhibace	5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal

<u>Lidstaat EU</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Ierland	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Verenigd Koninkrijk	Vascace	0,5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Ierland	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Verenigd Koninkrijk	Vascace	1 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Ierland	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Verenigd Koninkrijk	Vascace	2,5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Ierland	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Verenigd Koninkrijk	Vascace	5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Italië	Roche S.p.A Via G.B Stucchi 110 20052/Monza Italië	Inibace	1 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Italië	Roche S.p.A Via G.B Stucchi 110 20052/Monza Italië	Inibace	5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal

<u>Lidstaat EU</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Luxemburg	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles België	Inhibace	0,5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Luxemburg	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles België	Inhibace	5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Nederland	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Nederland	Vascase 0,5	0,5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Nederland	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Nederland	Vascase 2,5	2,5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Nederland	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Nederland	Vascase 5	5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Polen	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Polen	Inhibace	0,5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Polen	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Polen	Inhibace	1 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal

<u>Lidstaat EU</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Polen	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Polen	Inhibace	2,5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Polen	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Polen	Inhibace	5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Portugal	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Portugal	Inibace	1 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Portugal	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Portugal	Inibace	2,5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Portugal	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Portugal	Inibace	5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Spanje	Roche Farma S.A. Eucalipto n° 33 28016 / Madrid Spanje	Inhibace	1 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Spanje	Roche Farma S.A. Eucalipto n° 33 28016 / Madrid Spanje	Inhibace	2,5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal

<u>Lidstaat EU</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Spanje	Roche Farma S.A. Eucalpto n° 33 28016 / Madrid Spanje	Inhibace	5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Verenigd Koninkrijk	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Verenigd Koninkrijk	Vascace	0,5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Verenigd Koninkrijk	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Verenigd Koninkrijk	Vascace	1 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Verenigd Koninkrijk	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Verenigd Koninkrijk	Vascace	2,5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal
Verenigd Koninkrijk	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Verenigd Koninkrijk	Vascace	5 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE
BIJSLUITER, OPGESTELD DOOR HET EMEA**

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

ALGEHELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN VASCACE EN AANVERWANTE NAMEN (ZIE BIJLAGE I)

Het werkzame bestanddeel in Vascace-tabletten is cilazapril. Cilazapril behoort tot de familie van angiotensineconverterendenzymremmers (ACE-remmers). ACE-remmers blokkeren de werking van het angiotensineconverterend enzym, waardoor ook de productie afneemt van angiotensine II, een krachtige vasoconstrictieve peptide.

Vascace werd opgenomen in de lijst van geneesmiddelen voor harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken (SPC), opgesteld door de coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures – geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CMD(h)), overeenkomstig artikel 30, lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd.

De volgende rubrieken werden geharmoniseerd:

Rubriek 4.1 –Therapeutische indicaties

▪ Behandeling van hypertensie

De werkzaamheid van cilazapril bij de behandeling van hypertensie is in diverse, door Roche gesponsorde klinische onderzoeken gedocumenteerd. De demografische gegevens bevestigen de werkzaamheid bij patiënten van verschillende leeftijd, geslacht en gewicht met lichte tot matige primaire hypertensie. De langetermijnwerkzaamheid van cilazapril (alleen of in combinatie) is eveneens in de meeste EU-landen geaccepteerd. Het CHMP was van oordeel dat specificatie (essentieel of volgens bijgewerkte definitie - primair) en de graad (licht of matig) van de hypertensie achterwege moet worden gelaten. Hoewel ACE-remmers de bloeddruk bij alle vormen van hypertensie verlagen, is de werkzaamheid verschillend aangezien ze minder effectief zijn bij patiënten met hypertensie door te weinig renine.

Het CHMP was van oordeel dat renovasculaire hypertensie niet als onafhankelijke indicatie moet worden opgenomen, aangezien de vergunninghouder deze niet kon staven met de eigen klinische gegevens. Dit houdt echter niet in dat het gebruik van cilazapril dan ook automatisch bij alle vormen van renovasculaire hypertensie gecontra-indiceerd zou moeten zijn. Er is relatief beperkte 'evidence-based' informatie beschikbaar over de behandeling van renovasculaire hypertensie met ACE-remmers (met name met cilazapril), maar men kan niet aan het feit voorbij gaan dat ACE-remmers door veel deskundigen als effectieve medicatie voor de behandeling van deze aandoening wordt gezien. Specifieke doseringsaanbevelingen voor renovasculaire hypertensie worden beschreven in de doseringsinstructies voor patiënten met een nierfunctiestoornis in rubriek 4.2.

Het is echter ook algemeen bekend dat ACE-remmers een sterke impact op de nierfunctie kunnen hebben, met name in het geval van verminderde renale perfusie.

Rekening houdend met de aanbeveling van het CHMP is overeenstemming bereikt over de volgende, door de vergunninghouder voorgestelde formulering:

“Vascace is geïndiceerd voor de behandeling van hypertensie.”

▪ Behandeling van chronisch hartfalen (CHF)

Er zijn geen gegevens overgelegd voor de totale overleving, cardiovasculaire morbiditeit, frequentie van cardiovasculaire ziekenhuisopname van voor CHF met cilazapril behandelde patiënten.

Het antwoord van de vergunninghouder verwijst naar de resultaten bereikt met andere ACE-remmers waaruit het gunstige therapeutische effect voor patiënten met chronisch hartfalen blijkt. Voor de meeste ACE-remmers (bijv. captopril, cilazapril, enalapril, ramipril, perindopril, trandolapril, benazepril) is aangetoond dat ze een gunstig effect hebben op harde en intermediaire uitkomsten bij patiënten met chronisch hartfalen. Deze resultaten kunnen dus ook voor cilazapril worden geëxtrapoleerd, waarbij de gunstige effecten van ACE-remmers als een klasse-effect kunnen worden beschouwd.

Rekening houdend met de gegevens afkomstig van de als onderdeel van het klinische ontwikkelingsprogramma voor Vascace met cilazapril uitgevoerde onderzoeken, de gepubliceerde gegevens over het therapeutische effect van ACE-remmers op CHF en de richtlijnen van de European Society of Cardiology, stemde het CHMP in met de volgende, door de vergunninghouder voor deze indicatie voorgestelde formulering:

“Vascace is geïndiceerd voor de behandeling van chronisch hartfalen.”

Rubriek 4.2 - Dosering en wijze van toediening

▪ Behandeling van hypertensie

Het CHMP was van oordeel dat moet worden vermeld dat bij patiënten die met ACE-remmers als monotherapie worden behandeld, het 'angiotensine-escape'-fenomeen (activering van het renine-angiotensinesysteem en verhoogde activiteit van het sympathisch stelsel) kan optreden (en ook daadwerkelijk is waargenomen) (Roig E, et al Eur. Heart J 2000: blz. 21, 53-57). Bij deze patiënten wordt een lagere aanvangsdosis (0,5 mg) aanbevolen en de behandeling dient onder medisch toezicht te worden gestart.

Rekening houdend met de aanbeveling van het CHMP is overeenstemming bereikt over de volgende, door de vergunninghouder voorgestelde formulering:

“Hypertensie: de aanvangsdosis bedraagt 1 mg/dag. De bloeddruk moet worden gemeten en de dosering moet individueel worden aangepast aan de hand van de bereikte bloeddrukrespons. Het gebruikelijke dosisbereik van Vascace is 2,5 tot 5,0 mg eenmaal daags.

Patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteronsysteem (in het bijzonder zout-en/of volumedepletie, cardiale decompensatie of ernstige hypertensie) kunnen na de eerste dosis een overmatige bloeddrukdaling vertonen. Bij deze patiënten wordt een lagere aanvangsdosis van 0,5 mg eenmaal daags aanbevolen en de behandeling dient onder medisch toezicht te worden gestart.

Hypertensieve patiënten behandeld met diuretica: indien mogelijk dient het diureticum 2 tot 3 dagen voor het begin van de behandeling met Vascace te worden gestaakt om de kans op symptomatische hypotensie te verkleinen. De behandeling kan zo nodig later weer worden hervat. De aanbevolen aanvangsdosis bij deze patiënten is 0,5 mg eenmaal daags.”

▪ Behandeling van chronisch hartfalen

De doseringsaanbeveling volgt het principe 'dosering aan de hand van symptomatische verlichting', dat niet de huidige klinische praktijk is. Aangezien er geen uitkomstonderzoeken zijn die een duidelijke gunstige dosis voor de meeste patiënten aangeven én de vergunninghouder niet in staat was een betere richtlijn voor de dosering te overleggen, bijv. op basis van farmacokinetische/farmacodynamische gegevens, werd niettemin de onderstaande, door de vergunninghouder voorgestelde formulering door het CHMP als aanvaardbaar beoordeeld.

Het concept van adjuvante therapie met digitalis en diuretica wordt niet ondersteund door het huidige bewijs inzake ACE-remmers en de klinische richtsnoeren voor de behandeling van CHF. Daarom was het CHMP van oordeel dat digitalis niet noodzakelijkerwijs hoeft te worden vermeld omdat gelijktijdige behandeling met digitalis momenteel niet voor algemeen gebruik (als basistherapie) wordt aanbevolen.

Het CHMP stemde in met de volgende, door de vergunninghouder voorgestelde formulering:

“Chronisch hartfalen: de behandeling met Vascace moet onder strikt medisch toezicht met een aanbevolen aanvangsdosis van 0,5 mg eenmaal daags worden gestart. Deze dosis moet ongeveer 1 week worden gehandhaafd. Als deze dosis goed wordt verdragen, kan deze met wekelijkse intervallen en aan de hand van de klinische toestand van de patiënt tot 1,0 mg of 2,5 mg worden verhoogd. De maximale dagdosis voor deze patiënten is 5,0 mg. De doseringsaanbeveling voor cilazapril bij chronisch hartfalen is gebaseerd op effecten ter zake van symptomatische verbetering en niet op

gegevens die aantonen dat cilazapril bij deze patiëntenpopulatie de morbiditeit en mortaliteit vermindert (zie rubriek 5.1)."

Tijdstip van inname van medicatie en maaltijden

Hoewel het onderzoek van Carlsen *et al* (Carlsen JE, Buchmann M, Hoeglund C, Pellinen T, Honkanen T, Soerensen OH, *et al*. 24-hour antihypertensive effect of oral cilazapril? A placebo-controlled study evaluating 1, 2.5 and 5mg once daily. Clin Drug Invest. 1995;10 (4):pag. 221-227) de vraag opriep of het schema met eenmaaldaagse toediening bij hypertensie voldoende is, werd door de vergunninghouder geen verdere bespreking van de resultaten van dit onderzoek overgelegd in vergelijking met de andere, met cilazapril uitgevoerde onderzoeken. Aangezien dit één enkel onderzoek met afwijkende resultaten op dit punt betreft, werd deze kwestie door het CHMP niet verder ter discussie gesteld.

Het doseringsschema van eenmaal daags, voor of na een maaltijd toegediend zoals voorgesteld door de vergunninghouder, werd door het CHMP als aanvaardbaar beoordeeld.

Speciale populaties

De resultaten van een open-label, niet-vergelijkend onderzoek naar dosisaanpassingen bij ouderen met ongecompliceerde essentiële hypertensie werden door de vergunninghouder besproken voor onderbouwing van het doseringsschema voor oudere patiënten met hypertensie.

Het CHMP stemde in met de volgende, door de vergunninghouder voorgestelde formulering voor de oudere en pediatrie populatie:

"Ouderen met hypertensie: de behandeling met Vascace moet worden gestart met een dosis tussen 0,5 mg en 1,0 mg eenmaal daags. Daarna moet de onderhoudsdosering worden aangepast aan de hand van de individuele verdraagbaarheid, respons en klinische status.

Ouderen met chronisch hartfalen: de aanbevolen aanvangsdosis van 0,5 mg Vascace moet strikt worden aangehouden.

Kinderen: de veiligheid en werkzaamheid bij kinderen zijn niet vastgesteld. Daarom wordt het gebruik van cilazapril bij kinderen niet aanbevolen."

Sinds de indiening van de oorspronkelijke documentatie zijn er door Roche geen aanvullende onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis. In een zorgvuldig literatuuronderzoek, die de periode tot en met november 2009 omvatte, werd maar één enkel onderzoek gevonden waarin een casus werd beschreven van een patiënt met diabetische nefropathie en cirrotische ascites. Vanwege het grote aantal verschillende klinische situaties voor cirrotische patiënten, doen zich omstandigheden voor waarbij een behandeling met cilazapril onder strikt toezicht noodzakelijk is. Voor cirrotische patiënten met ascites wordt cilazapril echter niet aanbevolen.

Het CHMP stemde in met de volgende, door de vergunninghouder voorgestelde formulering voor patiënten met een leverfunctiestoornis:

"Levercirrose: bij patiënten met levercirrose (maar zonder ascites) bij wie behandeling voor hypertensie noodzakelijk is, moet cilazapril zeer voorzichtig worden toegediend waarbij de dosering niet hoger dan 0,5 mg per dag mag zijn en de bloeddruk nauwlettend moet worden gecontroleerd omdat aanzienlijke hypotensie kan optreden."

Voor patiënten met een nierfunctiestoornis werden de doseringsaanbevelingen gebaseerd op gegevens van een aantal door Roche uitgevoerde onderzoeken en gepubliceerde klinische onderzoeken. Voor patiënten met een nierfunctiestoornis is een lagere dosis noodzakelijk afhankelijk van hun creatinineklaring.

Het doseringsschema voor patiënten met een nierfunctiestoornis zoals aanbevolen door de vergunninghouder, werd door het CHMP als aanvaardbaar beoordeeld:

“Patiënten met een nierfunctiestoornis: voor patiënten met een nierfunctiestoornis is een lagere dosering noodzakelijk, afhankelijk van hun creatinineklaring (zie rubriek 4.4). De volgende doseringsschema's worden aanbevolen:

Tabel 1: Aanbevolen doseringsschema voor patiënten met een nierfunctiestoornis

<i>Creatinineklaring</i>	<i>Aanvangsdosis van Vascace</i>	<i>Maximale dosis van Vascace</i>
<i>>40 ml/min</i>	<i>1 mg eenmaal daags</i>	<i>5 mg eenmaal daags</i>
<i>10-40 ml/min</i>	<i>0,5 mg eenmaal daags</i>	<i>2,5 mg eenmaal daags</i>
<i><10 ml/min</i>	<i>Niet aanbevolen</i>	

Als er ook sprake is van renovasculaire hypertensie, bestaat er een verhoogd risico van ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie. Bij deze patiënten dient de behandeling met lage doses en zorgvuldige dosistitratie onder strikt medisch toezicht te worden gestart. Aangezien een behandeling met diuretica voor bovenvermelde risico's een bijdragende factor kan zijn, dient deze te worden stopgezet en moet de nierfunctie tijdens de eerste weken van de behandeling met Vascace worden gecontroleerd.

Uit klinische onderzoeken bleek dat de klaring van cilazapril bij patiënten met chronisch hartfalen gecorreleerd was aan de creatinineklaring. Bij patiënten met chronisch hartfalen en een verstoorde nierfunctie dienen daarom de speciale doseringsaanbevelingen te worden opgevolgd.”

Rubriek 4.3 – Contra-indicaties

Rekening houdend met de aanbeveling van het CHMP is overeenstemming bereikt over de volgende, door de vergunninghouder voorgestelde formulering:

"Overgevoeligheid voor cilazapril of voor een van de bestanddelen van het middel, of voor andere ACE-remmers

Voorgeschiedenis van angio-oedeem in samenhang met eerdere behandeling met een ACE-remmer

Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem

Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6)"

Rubriek 4.4 - Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Op enkele uitzonderingen na is de wetenschappelijke basis voor de voorgestelde tekst in rubriek 4.4 afkomstig van beoordelingen van bijwerkingen van ACE-remmers vermeld in de volgende uitgaven: Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions 2006 en Martindale: The Complete Drug Reference 36.

Zoals aanbevolen door het CHMP heeft de vergunninghouder aan de paragraaf 'Nierfunctiestoornis' in rubriek 4.4 een extra waarschuwing toegevoegd inzake het gebruik van cilazapril bij patiënten met hooggradige nierarteriële stenose met een nierfunctiestoornis. De waarschuwing met betrekking tot anafylaxie bij met ACE-remmers behandelde dialysepatiënten wordt besproken in de afzonderlijke paragraaf 'Anafylaxie' in rubriek 4.4.

Ook werd door het CHMP aanbevolen dat bij patiënten met levercirrose (maar zonder ascites) met cilazapril in een lagere dosis moet worden gestart aangezien aanzienlijke hypotensie kan optreden en bij patiënten met ascites mag cilazapril niet worden aanbevolen.

Met betrekking tot zwangerschap stemde de vergunninghouder in met het als aanbeveling opnemen in deze rubriek van de door de werkgroep Geneesmiddelenbewaking (Pharmacovigilance Working Party – PhVWP) van het CHMP overeengekomen formulering.

Rubriek 4.5 - Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De belangrijkste mogelijke interacties (farmacokinetisch, farmacodynamisch of toxisch) zijn opgenomen in de geharmoniseerde productinformatie, aangezien deze geneesmiddelen vaak tegelijk met cilazapril of andere ACE-remmers worden voorgeschreven; hiervoor is een wetenschappelijke onderbouwing beschikbaar. Op verzoek van het CHMP werden ook interacties met andere

geneesmiddelen (diuretica, tricyclische antidepressiva, renale effecten door niet-steroïde ontstekingsremmers, sympathicomimetica, antidiabetica en goud) in de geharmoniseerde samenvatting van de productkenmerken opgenomen, in overeenstemming met de andere vertegenwoordigers van deze geneesmiddelklasse.

Rubriek 4.6 - Zwangerschap en borstvoeding

Rekening houdend met de aanbeveling van de PhVWP van het CHMP werd door de vergunninghouder ingestemd met de volgende formulering:

"Het gebruik van ACE-remmers als cilazapril wordt niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Het gebruik van ACE-remmers als cilazapril is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Epidemiologisch bewijs met betrekking tot het risico van teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap is niet overtuigend; een kleine toename van het risico kan echter niet worden uitgesloten. Tenzij voortzetting van de behandeling met een ACE-remmer als noodzakelijk wordt beschouwd, moeten patiënten die een zwangerschap plannen overschakelen op een andere antihypertensieve behandeling met een vastgesteld veiligheidsprofiel voor toepassing in de zwangerschap. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk te worden gestaakt en moet, indien aangewezen, een alternatieve behandeling worden gestart.

Bekend is dat blootstelling aan behandeling met een ACE-remmer tijdens het tweede en derde trimester bij de mens foetotoxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydramnion, vertraagde schedelossificatie) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) induceert. Indien er na het tweede trimester van de zwangerschap sprake was van blootstelling, wordt echografie van de nieren en de schedel aanbevolen. Zuigelingen van wie de moeders ACE-remmers hebben gebruikt, moeten nauwlettend op hypotensie worden gecontroleerd (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Omdat er geen informatie beschikbaar is over de veiligheid van cilazapril tijdens het geven van borstvoeding, wordt het gebruik ervan niet aanbevolen en hebben behandelingsalternatieven met een bekender veiligheidsprofiel de voorkeur voor gebruik tijdens de periode van borstvoeding, vooral aan pasgeboren of te vroeg geboren baby's."

Rubriek 4.7 - Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Rekening houdend met de aanbeveling van het CHMP en de aanbevelingen in de richtlijn van de samenvatting van de productkenmerken inzake rubriek 4.7, werd de door de vergunninghouder voorgestelde formulering goedgekeurd.

Rubriek 4.8 - Bijwerkingen

Alle bijwerkingen vermeld in de referentie-informatie van de firma inzake de veiligheid, de Core Data Sheet (CDS – het blad met kerngegevens), zijn opgenomen. Extra bijwerkingen die wel in de lokale samenvattingen van de productkenmerken maar niet in de CDS staan vermeld, werden opgenomen als de juiste referenties konden worden achterhaald. In de meeste gevallen zijn de referenties afkomstig uit:

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

De geharmoniseerde lijst met bijwerkingen was afkomstig van klinische onderzoeken en postmarketinggegevens betreffende cilazapril en/of andere ACE-remmers.

Waar van toepassing worden de MedDRA systeem/orgaanklasse (SOC) en de voorkeurstermen (Preferred Terms, PT's) gebruikt.

Rubriek 4.9 - Overdosering

Rekening houdend met de aanbeveling van het CHMP is overeenstemming bereikt over de volgende voorgestelde formulering:

"De gegevens over overdosering bij de mens zijn beperkt. Symptomen van een overdosering van ACE-remmers zijn onder meer hypotensie, circulatoire shock, elektrolytstoornissen, nierfalen, hyperventilatie, tachycardie, palpaties, bradycardie, duizeligheid, angstgevoelens en hoesten.

De bij overdosering aanbevolen behandeling is intraveneuze infusie van een natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9 %). Als hypotensie optreedt, dient de patiënt in de shockpositie te worden gelegd. Indien beschikbaar, kan ook behandeling met een angiotensine-II-infusie en/of intraveneuze catecholaminen worden overwogen.

Bij therapieresistente bradycardie is behandeling met een pacemaker aangewezen. De vitale functies, serumelektrolyten en creatininespiegels moeten continu worden gecontroleerd.

Indien nodig, kan cilazaprilaat, de werkzame vorm van cilazapril, via hemodialyse uit de bloedsomloop worden verwijderd (zie rubriek 4.4)."

Rubriek 5.1 - Farmacodynamische eigenschappen

Het CHMP was van oordeel dat de voorschrijvend arts er op moet worden gewezen dat alleen symptomatisch voordeel in klinische onderzoeken met cilazapril bij hartfalen is aangetoond en dat er geen resultaten beschikbaar zijn voor de morbiditeit/mortaliteit, aangezien er geen uitkomstonderzoeken met cilazapril bij chronisch hartfalen zijn uitgevoerd.

Op grond van de beschikbare informatie, en rekening houdend met de aanbeveling van het CHMP, stemde de vergunninghouder in met de volgende tekst voor de rubriek onder de paragraaf 'Chronisch hartfalen':

"Er zijn geen klinische onderzoeken uitgevoerd die het effect van cilazapril op de morbiditeit en mortaliteit bij hartfalen aantonen."

Rubriek 5.3 - Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Rekening houdend met de aanbeveling van het CHMP, stemde de vergunninghouder in met de volgende formulering:

"Gegevens uit preklinisch onderzoek hebben geen bijzonder gevaar voor de mens uitgewezen op basis van conventionele onderzoeken naar algemene farmacologie, toxiciteitsonderzoek met herhaalde doses, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Van angiotensineconverterendenzymremmers als klasse is aangetoond dat ze negatieve effecten in de late foetale ontwikkeling induceren die leiden tot foetale sterfte en congenitale effecten, in het bijzonder van de schedel. Foetotoxiciteit, intra-uteriene groeiachterstand en een open ductus arteriosus zijn eveneens gemeld. Deze ontwikkelingsanomalieën zouden deels worden veroorzaakt door een directe werking van ACE-remmers op het foetale renine-angiotensinesysteem en deels door ischemie als gevolg van maternale hypotensie en afname in de foetale-placentale bloedstroom en de afgifte van zuurstof/voedingsstoffen aan de foetus."

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE BIJSLUITER

Overwegende dat

- de verwijzing harmonisatie van de samenvatting van de productenkenmerken, de etikettering en de bijsluiter tot doel had;
- de door de vergunninghouders voorgestelde samenvatting van de productenkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn beoordeeld op basis van de overgelegde documentatie en de wetenschappelijke discussie binnen het Comité,

heeft het CHMP de wijziging aanbevolen van de vergunningen voor het in de handel brengen waarvoor de samenvatting van de productenkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn uiteengezet in bijlage III voor Vascace en aanverwante namen (zie bijlage I).

BIJLAGE III
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

N.B.: Deze samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluitertekst is de versie die geldig was ten tijde van de Commissiebeslissing.

Na de Commissiebeslissing zullen de bevoegde autoriteiten van de lidstaten, in overleg met de Reference Member State, de productinformatie aanpassen naar gelang dit vereist is. Bijgevolg komt deze samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluitertekst niet noodzakelijkerwijs overeen met de huidige tekst.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vascace en verwante namen (zie bijlage I) 0,5 mg filmomhulde tabletten
Vascace en verwante namen (zie bijlage I) 1 mg filmomhulde tabletten
Vascace en verwante namen (zie bijlage I) 2,5 mg filmomhulde tabletten
Vascace en verwante namen (zie bijlage I) 5 mg filmomhulde tabletten
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.
[nationaal te implementeren]

3. FARMACEUTISCHE VORM

[nationaal te implementeren]

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vascace is geïndiceerd voor de behandeling van hypertensie.

Vascace is geïndiceerd voor de behandeling van chronisch hartfalen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Vascace moet eenmaal per dag worden toegediend. Aangezien voedselinname geen klinisch significante invloed heeft op de absorptie, kan Vascace vóór of na de maaltijd worden gegeven. De dosis moet wel altijd op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen.

Hypertensie: De startdosis is 1 mg eenmaal daags. De bloeddruk moet worden beoordeeld, en de dosering moet individueel worden aangepast aan de hand van de bereikte bloeddrukdaling. De gebruikelijke dosering van Vascace is 2,5 tot 5 mg eenmaal daags.

Patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteronsysteem (in het bijzonder zout-en/of volumedepletie, cardiale decompensatie of ernstige hypertensie) kunnen een overmatige bloeddrukdaling vertonen na de eerste dosis. Een lagere startdosering van 0,5 mg eenmaal daags is aanbevolen bij dergelijke patiënten, en de behandeling dient opgestart te worden onder medisch toezicht.

Hypertensieve patiënten met diuretica: Indien mogelijk dient het diureticum 2 à 3 dagen voor het begin van de behandeling met Vascace te worden gestaakt, om de kans op symptomatische hypotensie te verkleinen. Zo nodig kan het later weer worden gegeven. De aanbevolen startdosering voor deze patiënten is 0,5 mg eenmaal daags.

Chronisch hartfalen: De behandeling met Vascace dient te worden gestart met een aanbevolen dosering van 0,5 mg eenmaal daags onder strikt medisch toezicht. Deze dosering dient gedurende ongeveer een week te worden gehandhaafd. Als de dosering goed verdragen wordt, kan deze worden verhoogd met wekelijkse intervallen, aan de hand van de klinische status van de patiënt, tot 1 tot 2,5 mg per dag. De maximale dagelijkse dosis bij deze patiënten bedraagt 5 mg. De doseringsaanbeveling voor cilazapril bij chronisch hartfalen is gebaseerd op effecten ten opzichte van symptoomverbetering en niet op gegevens die aantonen dat cilazapril de morbiditeit en mortaliteit vermindert bij deze patiëntenpopulatie (zie rubriek 5.1).

Patiënten met nierfunctiestoornissen: Voor patiënten met nierfunctiestoornissen is een lagere dosis noodzakelijk, afhankelijk van de creatinineklaring (zie rubriek 4.4). De volgende doseringsschema's worden aanbevolen:

Tabel 1: Aanbevolen doseringsschema voor patiënten met een nierfunctiestoornis

Creatinineklaring	Startdosis van Vascase	Maximale dosis van Vascase
>40 ml/min	1 mg eenmaal daags	5 mg eenmaal daags
10-40 ml/min	0,5 mg eenmaal daags	2,5 mg eenmaal daags
<10 ml/min	Niet aanbevolen	

Als renovasculaire hypertensie ook aanwezig is, is er een verhoogd risico op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie. Bij deze patiënten dient de behandeling gestart te worden onder strikt medisch toezicht met lage doses en een zorgvuldige dosistitratie. Aangezien een behandeling met diuretica een bevorderende factor kan zijn voor bovenvermelde risico's, dient deze stopgezet te worden en dient de nierfunctie gecontroleerd te worden tijdens de eerste weken van de behandeling met Vascase.

Uit klinische studies blijkt dat de klaring van cilazapril bij patiënten met chronisch hartfalen gecorreleerd is aan de creatinineklaring. De speciale doseringsaanbevelingen dienen daarom te worden gevolgd bij patiënten met chronisch hartfalen en een verstoorde nierfunctie.

Levercirrose: Bij patiënten met levercirrose (maar zonder ascites) die behandeling van hypertensie nodig hebben, moet zeer voorzichtig met cilazapril worden gestart, waarbij de dosering niet boven 0,5 mg per dag komt en de bloeddruk nauwlettend gevolgd wordt, omdat een ernstige hypotensie kan optreden.

Oudere patiënten met hypertensie: De behandeling met Vascase moet worden begonnen met een dosering tussen 0,5 mg en 1 mg eenmaal per dag. Daarna moet de onderhoudsdosering individueel worden bepaald aan de hand van de individuele verdraagbaarheid, respons en klinische status.

Oudere patiënten met chronisch hartfalen: De aanbevolen startdosering van Vascase 0,5 mg per dag moet strikt toegepast worden.

Kinderen: De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen zijn niet vastgesteld. Daarom wordt het gebruik van cilazapril bij kinderen niet aanbevolen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor cilazapril of voor één van de hulpstoffen in het product, of voor andere ACE-remmers.

Voorgeschiedenis van angio-oedeem geassocieerd met een eerdere behandeling met een ACE-remmer.

Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem.

Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zwangerschap

Het gebruik van ACE-remmers dient niet te worden gestart tijdens de zwangerschap. Tenzij voortzetten van de behandeling met een ACE-remmer noodzakelijk is, moeten patiënten die een zwangerschap plannen omgezet worden op een alternatieve antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap. Als zwangerschap wordt vastgesteld, dient

onmiddellijk de behandeling met ACE-remmers gestaakt te worden en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Hypotensie

ACE-remmers kunnen ernstige hypotensie veroorzaken, in het bijzonder aan het begin van de therapie. Hypotensie na de eerste dosis treedt meestal op bij patiënten met een geactiveerd renine-angiotensine-aldosteronsysteem, zoals bij renovasculaire hypertensie of andere oorzaken van renale hypoperfusie, natrium- of volumedepletie, of voorgaande behandeling met andere vasodilatoren. Deze aandoeningen kunnen tegelijk voorkomen, in het bijzonder bij ernstig hartfalen.

Hypotensie moet behandeld worden door de patiënt in liggende houding te laten rusten met toediening van volumevergroters. Na aanvulling van het volume kan de behandeling met cilazapril worden voortgezet, maar met een lagere dosis. Als de hypotensie aanhoudt, dient de behandeling gestaakt te worden.

Bij risicopatiënten dient de behandeling met cilazapril gestart te worden onder medisch toezicht, met een lagere startdosering en een voorzichtige dosistitratie. Indien mogelijk moet de behandeling met diuretica tijdelijk worden gestaakt.

Dezelfde voorzorgsmaatregelen moeten gehanteerd worden bij patiënten met angina pectoris of cerebrovasculaire aandoeningen, waarbij hypotensie een myocardischemie of cerebrale ischemie kan veroorzaken.

Nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis dient de dosering van cilazapril te worden aangepast aan de hand van de creatinineklaring (zie rubriek 4.2). Regelmatige controle van kalium- en creatininespiegels is gebruikelijk bij de behandeling van deze patiënten.

ACE-remmers hebben een bewezen nierbeschermende werking, maar kunnen een reversibele stoornis van de nierfunctie veroorzaken bij een verminderde nierperfusie, veroorzaakt door een bilaterale nierarteriostenose, ernstig congestief hartfalen, volumedepletie, hyponatriëmie of hoge doseringen diuretica, en bij patiënten die behandeld worden met NSAID's. Preventieve maatregelen zijn het stoppen of tijdelijk staken van de diureticabehandeling, het gebruik van zeer lage doses ACE-remmers aan het begin van de behandeling, en een voorzichtige dosistitratie.

Bij patiënten met nierarteriostenose helpt activering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem om de renale perfusie te handhaven door constrictie van de efferente arteriolen. Blokkade van angiotensine-II-formatie, en mogelijke toename van bradykinineformatie, veroorzaakt een vasodilatatie van efferente arteriolen met als gevolg een daling in de glomerulaire filtratiedruk. Hypotensie draagt verder bij aan een vermindering in de renale perfusie (zie rubriek 4.4 "Hypotensie"). Zoals bij andere middelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, is er een verhoogd risico op nierinsufficiëntie, waaronder acuut nierfalen, wanneer patiënten met nierarteriostenose met cilazapril behandeld worden. Daarom dient voorzichtigheid te worden betracht bij deze patiënten. Bij het optreden van nierfalen dient de behandeling gestaakt te worden.

Overgevoeligheid/angio-oedeem

Angio-oedeem is in verband gebracht met ACE-remmers, met een gemelde incidentie van 0,1-0,5%. Angio-oedeem veroorzaakt door ACE-remmers kan voorkomen als terugkomende episodes van zwelling van het gezicht, die verdwijnt bij het staken van de therapie, of als acuut orofaryngeaal oedeem en luchtwegobstructie, die onmiddellijk behandeld moeten worden en levensbedreigend kunnen zijn. Een andere variant is angio-oedeem van de darmen, dat meestal optreedt binnen de eerste 24-48 uur van de behandeling. Het risico op angio-oedeem lijkt hoger te zijn bij donkergekleurde patiënten dan bij patiënten met een niet-donkere huid. Patiënten met angio-oedeem in de anamnese dat niet gerelateerd is aan het gebruik van ACE-remmers lopen mogelijk een hoger risico.

Anafylaxie

Hemodialyse: Anafylaxie is voorgekomen bij patiënten die hemodialyse ondergingen met hoge-flux membranen (bijvoorbeeld AN 69) en die behandeld werden met ACE-remmers. Het wordt aanbevolen om een ander type dialysemembraan of een andere klasse bloeddrukverlager te gebruiken bij deze patiënten.

Low-densitylipoproteïne (LDL)-afereze: Levensbedreigende anafylactische reacties zijn voorgekomen bij patiënten die behandeld werden met ACE-remmers tijdens LDL-afereze met dextranulfaat. Dit kan vermeden worden door de ACE-remmertherapie tijdelijk te staken vóór elke afereze.

Desensibilisatie: Anafylactische reacties kunnen voorkomen bij patiënten die een desensibilisatiekuur ondergaan met wespen- of bijengif terwijl zij behandeld worden met ACE-remmers. De behandeling met cilazapril moet daarom onderbroken worden vóór het begin van de desensibilisatiekuur, en moet niet vervangen worden door een bètablokker.

Leverfunctiestoornissen

Enkele gevallen van leverfunctiestoornissen zijn gemeld, zoals verhoogde leverfunctiewaarden (transaminasen, bilirubine, alkalische fosfatase, gamma-GT) en cholestatische hepatitis met of zonder necrose. Patiënten die cilazapril gebruiken en die geelzucht of sterk verhoogde leverenzymwaarden ontwikkelen dienen de behandeling met cilazapril te staken en er moet een passende medische controle plaatsvinden. Bij patiënten met levercirrose (maar zonder ascites) die behandeling van hypertensie nodig hebben, moet de behandeling met cilazapril met extreme voorzichtigheid gestart worden met gebruik van een lagere dosering, omdat een ernstige hypotensie kan optreden (zie rubriek 4.2). Toediening van cilazapril is niet aanbevolen bij patiënten met ascites.

Neutropenie

Neutropenie en agranulocytose zijn zelden voorgekomen bij behandeling met ACE-remmers, vooral bij patiënten met nierfalen of bindweefselaandoeningen van de bloedvaten en bij patiënten die behandeld worden met immunosuppressiva. Een periodieke witte bloedceltelling wordt geadviseerd bij deze patiënten.

Kaliumspiegels

ACE-remmers kunnen een stijging van de serumkaliumspiegel veroorzaken door remming van de afgifte van aldosteron. Het effect is meestal niet significant bij patiënten met een normale nierfunctie. Echter, bij patiënten met een nierfunctiestoornis en/of patiënten die kaliumsupplementen innemen (inclusief zoutvervangers) of kaliumsparende diuretica gebruiken, en vooral aldosteronantagonisten, kan hyperkaliëmie optreden. Kaliumsparende diuretica dienen voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten die behandeld worden met ACE-remmers, en de kaliumspiegel en nierfunctie moeten gecontroleerd worden.

Diabetes

Toediening van ACE-remmers aan patiënten met diabetes kan het bloedsuikerverlagend effect van orale antidiabetica of insuline versterken, vooral bij patiënten met nierfunctiestoornissen. Bij deze patiënten moeten de glucosespiegels nauwlettend gevolgd worden tijdens het begin van de behandeling met een ACE-remmer.

Operatie/narcose

Narcosemiddelen met een bloeddrukverlagend effect kunnen hypotensie veroorzaken bij patiënten die met ACE-remmers behandeld worden. Hypotensie kan in dit geval gecorrigeerd worden met volumevergroting.

Aortastenose/hypertrofische cardiomyopathie

ACE-remmers dienen met voorzichtigheid te worden gegeven aan patiënten met obstructieve hartstoornissen (zoals mitralisstenose, aortastenose, hypertrofische cardiomyopathie), omdat het hartminuutvolume niet kan toenemen om de systemische vasodilatatie te compenseren, en het risico bestaat op ernstige hypotensie.

Lactose-intolerantie

Vascease bevat lactose monohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Ras

ACE-remmers zijn minder effectief als bloeddrukverlagers bij negroïde patiënten. Deze patiënten lopen een hoger risico op angio-oedeem.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Lithium

Reversibele verhogingen van de serumlithiumspiegels en toxiciteit zijn gerapporteerd bij gelijktijdige toediening van lithium en ACE-remmers. Gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica kan een verhoogd risico geven op lithiumtoxiciteit en kan het bestaande risico op lithiumtoxiciteit met ACE-remmers verder verhogen.

Het gebruik van cilazapril met lithium wordt niet aanbevolen, maar als de combinatie nodig blijkt te zijn, dienen de serumlithiumspiegels nauwlettend gecontroleerd te worden.

Andere antihypertensiva

Een additief effect kan voorkomen bij toediening van cilazapril in combinatie met andere bloeddrukverlagers.

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen en kaliumbevattende zoutvervangers

Hoewel de serumkaliumspiegel doorgaans binnen de normale grenzen blijft, kan hyperkaliëmie voorkomen bij sommige patiënten die met cilazapril behandeld worden. Kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen, of kaliumbevattende zoutvervangers kunnen significante verhogingen van de serumkalium veroorzaken. De combinatie van cilazapril en bovengenoemde geneesmiddelen wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is vanwege aangetoonde hypokaliëmie, dienen ze met voorzichtigheid gebruikt te worden, met regelmatige meting van het serumkalium.

Diuretica (thiazide- of loop-diuretica)

Een voorgaande behandeling met hoge doses diuretica kan leiden tot volumedepletie en een risico op hypotensie bij het starten van de behandeling met cilazapril (zie rubriek 4.4). De hypotensieve effecten kunnen verminderd worden door de behandeling met het diureticum te staken, door het volume of de zoutinname te verhogen of door een lage startdosis cilazapril te gebruiken.

Tricyclische antidepressiva/antipsychotica/anesthetica/narcotica

Gelijktijdig gebruik van bepaalde anesthetica, tricyclische antidepressiva en antipsychotica met ACE-remmers kan leiden tot een verdere verlaging van de bloeddruk (zie rubriek 4.4).

Niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's), inclusief aspirine ≥ 3 g/dag

Bij gelijktijdige toediening van ACE-remmers en niet-steroïdale ontstekingsremmers (d.w.z. acetylsalicylzuur bij anti-inflammatoire doseringen, COX-2-remmers en niet-selectieve NSAID's) kan het antihypertensieve effect van cilazapril afzwakken. Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en NSAID's kan leiden tot een verhoogd risico op verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk

nierfalen, en verhoging van het serumkalium, vooral bij patiënten met een pre-existerende slechte nierfunctie. De combinatie dient met voorzichtigheid toegediend te worden, vooral bij ouderen. Patiënten dienen voldoende gehydrateerd te zijn en controle van de nierfunctie dient overwogen te worden na het starten van het gelijktijdige gebruik en regelmatig daarna.

Sympathomimetica

Sympathomimetica kunnen het antihypertensieve effect van ACE-remmers verlagen.

Antidiabetica

Resultaten van epidemiologisch onderzoek suggereren dat gelijktijdige toediening van ACE-remmers en antidiabetica (insulines, orale hypoglykemische middelen) kan leiden tot een versterkt bloedsuikerverlagend effect met risico op hypoglykemie. Dit verschijnsel lijkt waarschijnlijker in de eerste weken van gecombineerde behandeling en bij patiënten met een verslechterde nierfunctie.

Goud

Nitritoïde reacties (symptomen zijn onder meer flushing in het gezicht, misselijkheid, braken en hypotensie) zijn zelden gemeld bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met injecteerbare goudverbindingen (natrium aurothiomalaat) en ACE-remmers.

Overig

Er zijn geen klinisch significante interacties bekend bij gelijktijdige toediening van cilazapril met digoxine, nitraten, coumarine-anticoagulantia, en H₂-receptorblokkers.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Het gebruik van ACE-remmers zoals cilazapril wordt niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Het gebruik van ACE-remmers zoals cilazapril is gecontra-indiceerd gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Er is geen duidelijk epidemiologisch bewijs met betrekking tot het risico van teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers gedurende het eerste trimester van de zwangerschap. Een klein verhoogd risico kan echter niet uitgesloten worden. Tenzij voortzetten van de behandeling met een ACE-remmer noodzakelijk is, moeten patiënten die een zwangerschap plannen omgezet worden op een andere antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap. Als zwangerschap wordt vastgesteld, dient onmiddellijk de behandeling met ACE-remmers gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie.

Het is bekend dat blootstelling aan ACE-remmers gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydramniet, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren. Als blootstelling vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Pasgeborenen van wie de moeder een ACE-remmer heeft gebruikt dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Omdat er geen informatie beschikbaar is over de veiligheid van cilazapril tijdens het geven van borstvoeding, wordt het gebruik van cilazapril niet aanbevolen en hebben alternatieve behandelingen met een bekender veiligheidsprofiel de voorkeur voor gebruik tijdens borstvoeding, vooral bij pasgeboren of te vroeg geboren baby's.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bij het autorijden en het gebruik van machines moet er rekening mee worden gehouden dat duizeligheid of vermoeidheid soms kan optreden, vooral bij het starten met de therapie (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

4.8 Bijwerkingen

(a) Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen bij patiënten die ACE-remmers gebruiken zijn hoesten, huiduitslag en nierfunctiestoornissen. Hoesten komt vaker voor bij vrouwen en niet-rokers. Indien de patiënt de hoest kan verdragen, kan het redelijk zijn om de behandeling voort te zetten. In sommige gevallen kan het helpen als de dosis verlaagd wordt.

Bij minder dan 5% van de patiënten die ACE-remmers gebruiken moet de behandeling gestaakt worden door het optreden van ernstige bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling.

(b) Lijst van bijwerkingen

De volgende lijst met bijwerkingen is gebaseerd op meldingen in klinische studies en op spontane meldingen na de marktintroductie van cilazapril en/of andere ACE-remmers. Schattingen van de frequentie van voorkomen zijn gebaseerd op het aantal patiënten dat een bijwerking meldde tijdens klinische onderzoeken met cilazapril, met een totale onderzoekspopulatie van 7171 patiënten. Bijwerkingen die niet voorkwamen tijdens klinische onderzoeken met cilazapril maar die gemeld zijn bij het gebruik van andere ACE-remmers of na op het de markt komen van cilazapril zijn geclassificeerd als 'zelden' voorkomend.

De frequentie-indeling is als volgt:

Zeer vaak	$\geq 1/10$
Vaak	$\geq 1/100$ en $< 1/10$
Soms	$\geq 1/1.000$ en $< 1/100$
Zelden	$< 1/1.000$

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden

Neutropenie, agranulocytose, trombocytopenie, anemie

Immuunsysteemaandoeningen

Soms

Angio-oedeem (waarbij gezicht, lippen, tong, larynx of maagdarmkanaal betrokken kunnen zijn) (zie rubriek 4.4)

Zelden

Anafylaxie (zie rubriek 4.4)

Lupus-achtig syndroom (symptomen zoals vasculitis, myalgie, artralgie/artritis, positieve antinucleaire antilichamen, verhoogde sedimentatiesnelheid van erythrocyten, eosinofilie en leukocytose)

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak

Hoofdpijn

Soms

Dysgeusie

Zelden

Cerebrale ischemie, TIA en ischemische beroerte

Perifere neuropathie

Hartaandoeningen

Soms

Myocardischemie, angina pectoris, tachycardie, palpaties

Zelden

Myocardinfarct, aritmie

Bloedvataandoeningen

Vaak

Duizeligheid

Soms

Hypotensie, orthostatische hypotensie (zie rubriek 4.4). Mogelijke symptomen bij hypotensie zijn syncope, zwakte, duizeligheid en visuele stoornissen.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak

Hoest

Soms

Dyspneu, bronchospasmen, rhinitis

Zelden

Interstitiële longziekte, bronchitis, sinusitis

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak

Misselijkheid

Soms

Droge mond, afteuze stomatitis, verminderde eetlust, diarree, braken

Zelden

Glossitis, pancreatitis

Lever- en galaandoeningen

Zelden

Afwijkende leverfunctiewaarden (zoals transaminasen, bilirubine, alkalische fosfatase en gamma-GT)

Cholestatische hepatitis met of zonder necrose

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms

Huiduitslag, maculopapulaire rash

Zelden

Psoriasiforme dermatitis, psoriasis (exacerbatie), lichen planus, exfoliatieve dermatitis, urticaria, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse, bulleus pemfigoïd, pemfigus, Kaposi-saroom, vasculitis/purpura, fotosensibiliteitsreacties, alopecia, onycholyse

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms

Spierkrampen, myalgie, artralgie

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden

Nierfunctiestoornissen, acuut nierfalen (zie rubriek 4.4), bloedcreatinine verhoogd, bloedureum verhoogd

Hyperkaliëmie, hyponatriëmie, proteïnurie, nefrotisch syndroom, nefritis

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms

Impotentie

Zelden

Gynaecomastie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak

Vermoeidheid

Soms

Overmatig zweten, blozen, asthenie, slaapstoornis

(c) Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hypotensie en orthostatische hypotensie kunnen voorkomen bij het begin van de behandeling of bij verhoging van de dosering, vooral bij risicopatiënten (zie rubriek 4.4).

De kans op nierfunctiestoornissen en acuut nierfalen is groter bij patiënten met ernstig hartfalen, nierarteriële stenose, bestaande nieraandoeningen of volumedepletie (zie rubriek 4.4).

De kans op hyperkaliëmie is het grootst bij patiënten met nierfunctiestoornissen en patiënten die kaliumsparende diuretica of kaliumsupplementen gebruiken.

De bijwerkingen cerebrale ischemie, TIA en ischemische beroerte, die zelden gemeld zijn in verband met het gebruik van ACE-remmers, zijn mogelijk gerelateerd aan hypotensie bij patiënten met

onderliggende cerebrovasculaire aandoeningen. Evenzo is myocardischemie mogelijk gerelateerd aan hypotensie bij patiënten met onderliggende ischemische hartaandoeningen.

Hoofdpijn is een vaak gemelde bijwerking, hoewel het vaker voorkomt bij patiënten die placebo ontvangen dan bij patiënten die ACE-remmers ontvangen.

4.9 Overdosering

De gegevens over overdosering bij de mens zijn beperkt. Symptomen van een overdosering van ACE-remmers zijn onder meer hypotensie, circulatoire shock, elektrolytstoornissen, nierfalen, hyperventilatie, tachycardie, palpitaties, bradycardie, duizeligheid, angst en hoest.

De voor overdosering aanbevolen behandeling is intraveneuze infusie van een natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing. Als hypotensie optreedt, dient de patiënt in de shock-positie te worden gelegd. Indien beschikbaar, kan behandeling met een angiotensine-II-infusie en/of intraveneuze catecholamines worden overwogen.

Bij therapieresistente bradycardie is behandeling met een pacemaker aangewezen. De vitale functies, serumelektrolyten en creatininespiegels moeten continu worden gecontroleerd.

Indien nodig, kan cilazaprilaat, de werkzame vorm van cilazapril, verwijderd worden uit de bloedsomloop via hemodialyse (zie rubriek 4.4).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: ACE-remmers, ATC-code: C09AA08

Werkingsmechanisme

Vascase is een specifieke, langwerkende angiotensin-converting enzyme (ACE) remmer, die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem onderdrukt en daarbij de conversie remt van het inactieve angiotensine I naar angiotensine II, dat een sterke vasoconstrictor is. In de aanbevolen doseringen houdt het effect van Vascase bij patiënten met hypertensie en bij patiënten met chronisch hartfalen ten minste 24 uur aan.

Klinische studies / effectiviteitsstudies

Hypertensie

Vascase veroorzaakt een verlaging van de systolische en de diastolische bloeddruk in zowel liggende als staande houding, gewoonlijk zonder orthostatische component. Het is werkzaam bij alle graderingen van essentiële hypertensie alsmede bij renale hypertensie. De antihypertensieve werking van Vascase wordt gewoonlijk manifest binnen het eerste uur na toediening, terwijl het maximale effect bereikt wordt tussen drie en zeven uur na toediening. In het algemeen blijft de hartfrequentie onveranderd. Er wordt geen reﬂextachycardie geïnduceerd, hoewel kleine, klinisch insignificante veranderingen van de hartfrequentie kunnen optreden. Bij sommige patiënten kan de bloeddrukverlaging afnemen tegen het eind van het toedieningsinterval.

De antihypertensieve werking van Vascase blijft gehandhaafd bij langdurige behandeling. Er is geen snelle stijging van de bloeddruk waargenomen na plotseling staken van de Vascase therapie.

Bij patiënten met hypertensie en matige tot ernstige nierfunctiestoornissen bleef de glomerulaire filtratiesnelheid en renale bloedstroom in het algemeen onveranderd tijdens behandeling met Vascase, ondanks een klinisch significante verlaging van de bloeddruk.

Evenals bij andere ACE-remmers kan de bloeddrukverlagende werking van Vascase bij negroïde patiënten minder uitgesproken zijn dan bij niet-negroïden. Raciale verschillen in respons worden echter niet waargenomen wanneer Vascase wordt toegediend in combinatie met hydrochloorthiazide.

Chronisch hartfalen

Er zijn geen klinische studies uitgevoerd die het effect van cilazapril op morbiditeit en mortaliteit bij hartfalen bewijzen.

Bij patiënten met chronisch hartfalen worden het renine-angiotensine-aldosteronsysteem en het sympathisch zenuwstelsel doorgaans geactiveerd, hetgeen leidt tot een verhoogde systemische vasoconstrictie en de bevordering van natrium- en waterretentie. Door het renine-angiotensine-aldosteronsysteem te onderdrukken, verbetert Vascase de voor- en nabelasting van het gedecompenseerde hart door het verminderen van de systemische vasculaire weerstand (afterload) en de pulmonaire capillaire wiggedruk (preload) bij patiënten die behandeld worden met diuretica en/of digitalis. Voorts neemt de inspanningstolerantie bij deze patiënten significant toe. De hemodynamische en klinische effecten treden direct op en houden aan.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Cilazapril wordt efficiënt geabsorbeerd en snel omgezet in de actieve vorm, cilazaprilaat. Inname van voedsel vlak voor de toediening van Vascase vertraagt en vermindert de absorptie in geringe mate, maar dit is niet van klinische betekenis. Gebaseerd op gegevens van de in de urine teruggevonden hoeveelheid, is de biologische beschikbaarheid van cilazaprilaat uit oraal ingenomen cilazapril ongeveer 60%. Maximale plasmaconcentraties worden bereikt binnen twee uur na toediening en zijn dosis-gerelateerd.

Eliminatie

Cilazaprilaat wordt onveranderd uitgescheiden via de nieren met een effectieve halfwaardetijd van 9 uur bij een eenmaaldaagse dosering met Vascase.

Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen

Nierfunctiestoornissen: In vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie worden bij patiënten met nierfunctiestoornissen hogere plasmaconcentraties van cilazaprilaat waargenomen, aangezien bij een verlaagde creatinineklaring ook de klaring van het geneesmiddel vermindert. Er is geen uitscheiding bij patiënten met een volledig nierfalen, maar hemodialyse verlaagt de concentraties van zowel cilazapril als cilazaprilaat in beperkte mate.

Ouderen: In vergelijking met jongere patiënten kunnen bij oudere patiënten bij wie de nierfunctie voor de leeftijd normaal is, de plasmaconcentraties van cilazaprilaat tot 40% hoger zijn en de klaring 20% lager.

Leverfunctiestoornissen: Bij patiënten met levercirrose werden verhoogde plasmaconcentraties en verminderde plasma en renale klaring waargenomen, met een groter effect op cilazapril dan op de actieve metaboliet cilazaprilaat.

Chronisch hartfalen: Bij patiënten met chronisch hartfalen is de klaring van cilazaprilaat gecorreleerd aan de creatinineklaring. Derhalve zal aanpassing van de dosering, verdergaand dan die aanbevolen bij patiënten met nierfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2), niet nodig zijn.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische data hebben geen bijzondere schadelijkheid voor de mens uitgewezen, gebaseerd op conventionele studies naar algemene farmacologie, toxiciteit na herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Van ACE-remmers als groep is aangetoond dat zij afwijkingen in de late foetale ontwikkeling induceren, wat leidt tot foetale sterfte en congenitale effecten, in het bijzonder van de schedel. Foetotoxiciteit, intra-uteriene groeivertraging en open ductus arteriosus zijn gerapporteerd. Deze

ontwikkelingsanomalieën worden waarschijnlijk gedeeltelijk veroorzaakt door een directe werking van ACE-remmers op het foetale renine-angiotensinesysteem, en gedeeltelijk veroorzaakt door ischemie voortkomend uit hypotensie van de moeder en afname in de foetale placentale bloedstroom en zuurstof-/voedingsstoffenvoorziening van de foetus.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

[nationaal te implementeren]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.3 Houdbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

[nationaal te implementeren]

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

[nationaal te implementeren]

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[nationaal te implementeren]

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[nationaal te implementeren]

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

[nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

[nationaal te implementeren]

ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

{BUITENVERPAKKING}

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vascace en verwante namen (zie bijlage I) 0,5 mg filmomhulde tabletten
Vascace en verwante namen (zie bijlage I) 1 mg filmomhulde tabletten
Vascace en verwante namen (zie bijlage I) 2,5 mg filmomhulde tabletten
Vascace en verwante namen (zie bijlage I) 5 mg filmomhulde tabletten
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

cilazapril

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

[nationaal te implementeren]

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[nationaal te implementeren]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

[nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal

Voor gebruik de bijsluiter lezen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM YYYY}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

[nationaal te implementeren]

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[nationaal te implementeren]

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

{AARD/TYPE}

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vascace en verwante namen (zie bijlage I) 0,5 mg filmomhulde tabletten
Vascace en verwante namen (zie bijlage I) 1 mg filmomhulde tabletten
Vascace en verwante namen (zie bijlage I) 2,5 mg filmomhulde tabletten
Vascace en verwante namen (zie bijlage I) 5 mg filmomhulde tabletten
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

cilazapril

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]
{Naam}

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR GEBRUIKERS

Vascace en verwante namen (zie bijlage I) 0,5 mg filmomhulde tabletten
Vascace en verwante namen (zie bijlage I) 1 mg filmomhulde tabletten
Vascace en verwante namen (zie bijlage I) 2,5 mg filmomhulde tabletten
Vascace en verwante namen (zie bijlage I) 5 mg filmomhulde tabletten
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Cilazapril

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u extra voorzichtig zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Aanvullende informatie

1. WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

Vascace bevat het geneesmiddel cilazapril. Dit hoort bij de geneesmiddelengroep van de zogenoemde 'ACE-remmers' (Angiotensine Converterend Enzym-remmers).

Vascace wordt gebruikt voor de behandeling van:

- Hoge bloeddruk (hypertensie)
- Chronisch (langdurend) hartfalen (een slechtwerkend hart).

Het werkt door uw bloedvaten te laten ontspannen waardoor ze wijder worden. Dit helpt om uw bloeddruk te verlagen. Als u chronisch hartfalen heeft, wordt het door het gebruik van Vascace makkelijker voor uw hart om het bloed door uw lichaam te pompen.

Uw arts kan u, naast Vascace, andere geneesmiddelen geven om uw ziekte te behandelen.

2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U EXTRA VOORZICHTIG ZIJN?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- Als u allergisch bent voor cilazapril of voor één van de andere stoffen die in Vascace zitten (deze kunt u vinden onder punt 6: Aanvullende informatie).
- Als u allergisch bent voor andere ACE-remmers, bijvoorbeeld captopril, enalapril, lisinopril en ramipril.
- Als u de ernstige bijwerking 'angio-oedeem' heeft gehad na het gebruik van andere ACE-remmers of als u erfelijk angio-oedeem of angio-oedeem met een onbekende oorzaak heeft. De tekenen hiervan kunnen zijn zwelling van gezicht, lippen, mond of tong.

- Als u langer dan 3 maanden zwanger bent. (Het is beter als u Vascase ook vroeg in de zwangerschap niet gebruikt - zie de informatie onder 'Zwangerschap' en 'Borstvoeding'.)

Neem Vascase niet in als één of meer van de hierboven vermelde punten op u van toepassing zijn. Als u hier niet zeker van bent, overleg dan met uw arts of apotheker voordat u Vascase inneemt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Overleg met uw arts of apotheker voordat u Vascase inneemt:

- Als u een hartprobleem heeft. Vascase is niet geschikt voor mensen die bepaalde hartproblemen hebben.
- Als u een beroerte heeft gehad of problemen heeft met de bloedtoevoer naar uw hersenen.
- Als u ernstige problemen heeft met uw lever of als u geelzucht krijgt.
- Als u problemen heeft met uw nieren of een bepaald probleem heeft met de bloedtoevoer naar uw nieren dat 'nierarteriostenose' heet.
- Als u dialysepatiënt bent.
- Als u kort geleden heeft overgegeven of diarree heeft gehad.
- Als u een zoutarm dieet volgt.
- Als u van plan bent om een behandeling te volgen om uw allergie voor bijen- of wespensteken te verminderen (een desensibilisatiekuur).
- Als u van plan bent om een operatie te ondergaan (dit geldt ook voor een operatie uitgevoerd door een tandarts of kaakchirurg). Dit is omdat sommige verdovingsmiddelen uw bloeddruk kunnen verlagen, waardoor die te laag kan worden.
- Als u een opeenhoping van vocht heeft in uw buik (ascites).
- Als u suikerpatiënt bent.
- Als u een bepaalde bindweefselziekte heeft (collageen-vasculaire ziekte).
- Als u LDL-afereze met dextraansulfaat ondergaat.

Als één of meer van de hierboven vermelde punten op u van toepassing zijn, overleg dan met uw arts of apotheker voordat u Vascase inneemt.

Als u denkt dat u zwanger bent of als u zwanger wilt worden, vertel dit dan aan uw arts. Het gebruik van Vascase wordt niet aanbevolen vroeg in de zwangerschap. Gebruik Vascase niet als u langer dan 3 maanden zwanger bent, omdat het heel schadelijk kan zijn voor uw baby als het in die periode gebruikt wordt (zie de informatie onder 'Zwangerschap' en 'Borstvoeding').

Vascase is niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Vascase nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft en voor kruidengeneesmiddelen. Dit is omdat Vascase de werking van andere geneesmiddelen kan veranderen. De werking van Vascase kan ook veranderd worden door andere geneesmiddelen.

Vertel het altijd aan uw arts of apotheker als u één of meer van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- Diuretica ('plaspillen') – zie 'Hoge bloeddruk (hypertensie)' onder punt 3: Hoe gebruikt u dit middel?
- Geneesmiddelen voor de behandeling van hoge bloeddruk.
- Geneesmiddelen uit de groep van 'niet-steroïdale ontstekingsremmers' (NSAID's). Dit zijn onder meer aspirine, indometacine en ibuprofen.
- Insuline of andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes.
- Lithium (voor de behandeling van een depressie).
- Steroïde geneesmiddelen (zoals hydrocortison, prednisolon en dexamethason) of andere middelen die het afweersysteem onderdrukken.
- Kaliumsupplementen (zoals zoutvervangers) of kaliumsparende diuretica.
- Aldosteronantagonisten.
- Sympathomimetica.
- Anesthetica, narcotica.

- Tricyclische antidepressiva, antipsychotica.
- Goudverbindingen (gebruikt om reumatoïde artritis te behandelen).

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Vertel het aan uw arts of apotheker als u voedingssupplementen gebruikt die kalium bevatten.

Zwangerschap

Vertel het uw arts als u denkt dat u zwanger bent of als u zwanger wilt worden. Meestal zal uw arts u vertellen dat u met Vascase moet stoppen voordat u zwanger wordt, of zodra u weet dat u zwanger bent. Uw arts zal u adviseren om een ander geneesmiddel te gebruiken in plaats van Vascase. Vascase is niet aanbevolen vroeg in de zwangerschap en moet niet gebruikt worden als u langer dan 3 maanden zwanger bent, omdat het heel schadelijk kan zijn voor uw baby als het gebruikt wordt na de derde maand van de zwangerschap.

Borstvoeding

Vertel het uw arts als u borstvoeding geeft of van plan bent om borstvoeding te geven. Vascase wordt niet aanbevolen voor moeders die borstvoeding geven. Uw arts kan een andere behandeling voor u kiezen als u borstvoeding wilt geven, vooral als uw baby net geboren is of te vroeg geboren werd.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U kunt duizelig worden tijdens het gebruik van Vascase. De kans hierop is groter bij het begin van de behandeling. Als u duizelig wordt, ga dan niet autorijden en gebruik geen gereedschap of machines.

Stoffen in dit middel waarmee u rekening moet houden

Vascase bevat lactose, een soort suiker. Wanneer uw arts u heeft verteld dat u lactose niet kan verdragen, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

[nationaal te implementeren]

3. HOE GEBRUIKT U DIT MIDDEL?

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoe neemt u dit middel in?

- Neem elke dag één tablet Vascase in.
- Slik het tablet door met wat water.
- Het maakt niet uit op welk tijdstip u Vascase inneemt, maar het moet wel elke dag rond dezelfde tijd ingenomen worden.
- Vascase mag vóór of na de maaltijd ingenomen worden.

Hoge bloeddruk (hypertensie)

- De gebruikelijke startdosis voor volwassenen is 1 mg per dag.
- Daarna zal uw arts de dosering verhogen totdat uw bloeddruk onder controle is – de gebruikelijke onderhoudsdosering ligt tussen 2,5 mg en 5 mg per dag.
- Als u problemen heeft met uw nieren of als u tot de groep ouderen behoort, kan uw arts u een lagere dosering geven.
- Als u al een diureticum ('plaspil') gebruikt, kan uw arts u vertellen hiermee te stoppen ongeveer 3 dagen voordat u start met het gebruik van Vascase. De gebruikelijke startdosis van Vascase is in dit geval 0,5 mg per dag. Daarna zal uw arts de dosering verhogen totdat uw bloeddruk onder controle is.

Chronisch hartfalen

- De gebruikelijke startdosis is 0,5 mg per dag.
- Daarna zal uw arts de dosering verhogen – de gebruikelijke onderhoudsdosering ligt tussen 1 mg en 2,5 mg per dag.

- Als u problemen heeft met uw nieren of als u tot de groep ouderen behoort, kan uw arts u een lagere dosering geven.
- Als u levercirrose zonder ascites heeft, zal uw arts u een dosis geven van niet meer dan 0,5 mg per dag en zal hij/zij uw bloeddruk goed controleren.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer Vascase inneemt dan u zou mogen, of als iemand anders uw Vascase tabletten inneemt, vertel dit dan meteen aan een arts of ga meteen naar een ziekenhuis. Neem de tabletverpakking mee. De volgende effecten kunnen optreden: duizeligheid of een licht gevoel in uw hoofd, ondiepe ademhaling, een koude, klamme huid, niet kunnen bewegen of praten, en een trage hartslag.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Als u vergeet een dosis in te nemen, sla de vergeten dosis dan over. Neem de volgende dosis op het normale tijdstip.
- Neem geen dubbele dosis (twee doses tegelijk) om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan Vascase bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige reacties:

Als u een ernstige reactie krijgt die bekend is als angio-oedeem, stop met het gebruik van Vascase en ga meteen naar een arts toe. De tekenen hiervan kunnen zijn:

- Plotselinge zwelling van het gezicht, keel, lippen of mond. Hierdoor kunt u problemen krijgen met ademen of slikken.

Bloedproblemen gemeld met ACE-remmers zijn onder meer:

- Lage aantallen rode bloedcellen (anemie). Dit kan leiden tot vermoeidheid, een bleke huid, een snelle of onregelmatige hartslag (palpitaties), en buiten adem raken.
- Lage aantallen van alle soorten witte bloedcellen. Dit kan leiden tot het vaker voorkomen van infecties, bijvoorbeeld van uw mond, tandvlees, keel en longen.
- Lage aantallen bloedplaatjes. Dit kan leiden tot het sneller krijgen van blauwe plekken en neusbloedingen.

Andere mogelijke bijwerkingen:

Vaak voorkomend (bij minder dan 1 op de 10 mensen)

- Duizeligheid
- Hoest
- Misselijkheid
- Vermoeidheid
- Hoofdpijn

Soms voorkomend (bij minder dan 1 op de 100 mensen)

- Lage bloeddruk. Hierdoor kunt u zich zwak of duizelig voelen of een licht gevoel in uw hoofd krijgen en het kan ook leiden tot wazig zien en flauwvallen. Bij bepaalde patiënten kan een extreme verlaging van de bloeddruk een groter risico geven op een hartinfarct of beroerte
- Versnelde hartslag
- Gevoel van zwakte
- Pijn op de borst
- Ademhalingsproblemen, waaronder kortademigheid en een beklemmend gevoel op de borst

- Een loopneus of verstopte neus met niezen (rhinitis)
- Droge of gezwollen mond
- Geen zin in eten
- Verandering in hoe dingen smaken
- Diarree en overgeven
- Huiduitslag (dit kan ernstig zijn)
- Spierkrampen of pijn in uw spieren of gewrichten
- Erectieproblemen
- Meer zweten dan gewoonlijk
- Blozen
- Slaapproblemen

Zelden voorkomend (bij minder dan 1 op de 1.000 mensen)

- Bloedtesten die een vermindering van het aantal rode bloedcellen, witte bloedcellen of bloedplaatjes (anemie, neutropenie, agranulocytose en trombocytopenie) laten zien
- Een soort ernstige allergische reactie (anafylaxie)
- Cerebrale ischemie, TIA (voorbijgaande ischemische aanval), ischemische beroerte (kan voorkomen als de bloeddruk te laag wordt)
- Hartinfarct (kan voorkomen als de bloeddruk te laag wordt)
- Onregelmatige hartslag
- Interstitiële longziekte
- Een aandoening die lijkt op systemische lupus erythematoses
- Tintelingen of verminderd gevoel in de handen of voeten
- Piepende ademhaling
- Het gevoel van volzitten of een kloppende pijn achter de neus, wangen en ogen (sinusitis).
- Pijn op de tong
- Pancreatitis (ontsteking van het alvleesklier). Dit kunt u merken aan ernstige pijn in de maag die uitstraalt naar uw rug
- Verandering in de werking van uw lever of nieren (wordt gezien in bloed- en urinetesten)
- Leverproblemen zoals hepatitis (ontsteking van de lever) of leverbeschadiging
- Ernstige huidreacties, met blaren en vervellen van de huid
- Verhoogde gevoeligheid voor licht
- Haaruitval (dit kan tijdelijk zijn)
- Loskomen of afvallen van de nagels
- Het krijgen van borsten bij mannen

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

[nationaal te implementeren]

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na "Niet te gebruiken na" en op de doordrukstrip achter "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die niet meer nodig zijn. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is cilazapril.
- De andere stoffen in dit middel zijn ...
[nationaal te implementeren]

Hoe ziet Vascase eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

[nationaal te implementeren]

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

Oostenrijk: Inhibace „Roche“

België, Bulgarije, Tsjechië, Hongarije, Luxemburg, Polen, Spanje: Inhibace

Frankrijk: Justor

Duitsland: Dynorm

Griekenland, Ierland, Verenigd Koninkrijk: Vascace

Italië, Portugal: Inibace

Nederland: Vascase

Deze bijsluiter is goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

[nationaal te implementeren]