

ANEKS I

**WYKAZ NAZW, POSTACI FARMACEUTYCZNYCH, MOCY PRODUKTÓW
LECZNICZYCH, DRÓG PODANIA, PODMIOTY ODPOWIEDZIALNE POSIADAJĄCE
POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU W PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH**

<u>Państwo Członkowskie UE</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Austria	Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, A - 1211 Vienna Austria	Inhibace "Roche" 0,5 mg - Filmdabletten	0,5 mg	Tabletki powlekane	Doustna
Austria	Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, A - 1211 Vienna Austria	Inhibace "Roche" 2,5 mg - Filmdabletten	2,5 mg	Tabletki powlekane	Doustna
Austria	Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, A - 1211 Vienna Austria	Inhibace "Roche" 5 mg - Filmdabletten	5 mg	Tabletki powlekane	Doustna
Belgia	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgia	Inhibace	0,5 mg	Tabletki powlekane	Doustna
Belgia	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgia	Inhibace	5 mg	Tabletki powlekane	Doustna
Bułgaria	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bułgaria	Inhibace	1 mg	Tabletki powlekane	Doustna
Bułgaria	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bułgaria	Inhibace	2,5 mg	Tabletki powlekane	Doustna

<u>Państwo</u> <u>Członkowskie</u> <u>UE</u>	<u>Podmiot</u> <u>odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u> <u>Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać</u> <u>farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Bułgaria	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bułgaria	Inhibace	5 mg	Tabletki powlekane	Doustna
Czechy	Roche s.r.o. Dukelských hrdinu 567/52 170 00 / Praha 7 Czechy	Inhibace 2.5 mg	2,5 mg	Tabletki powlekane	Doustna
Czechy	Roche s.r.o. Dukelských hrdinu 567/52 170 00 / Praha 7 Czechy	Inhibace 5 mg	5 mg	Tabletki powlekane	Doustna
Francja	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie Francja	Justor 0.5 mg	0,5 mg	Tabletki powlekane	Doustna
Francja	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie Francja	Justor 1 mg	1 mg	Tabletki powlekane	Doustna

<u>Państwo</u> <u>Członkowskie</u> <u>UE</u>	<u>Podmiot</u> <u>odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u> <u>Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać</u> <u>farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Francja	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie Francja	Justor 2.5 mg	2,5 mg	Tabletki powlekane	Doustna
Niemcy	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Niemcy	Dynorm 0,5	0,5 mg	Tabletki powlekane	Doustna
Niemcy	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Niemcy	Dynorm 1,0	1 mg	Tabletki powlekane	Doustna
Niemcy	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Niemcy	Dynorm 2,5	2,5 mg	Tabletki powlekane	Doustna
Niemcy	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Niemcy	Dynorm 5,0	5 mg	Tabletki powlekane	Doustna
Grecja	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Grecja	Vascace	0,5 mg	Tabletki powlekane	Doustna

<u>Państwo</u> <u>Członkowskie</u> <u>UE</u>	<u>Podmiot</u> <u>odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u> <u>Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać</u> <u>farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Grecja	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Grecja	Vascace	1 mg	Tabletki powlekane	Doustna
Grecja	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Grecja	Vascace	2,5 mg	Tabletki powlekane	Doustna
Grecja	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Grecja	Vascace	5 mg	Tabletki powlekane	Doustna
Węgry	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Węgry	Inhibace	1 mg	Tabletki powlekane	Doustna
Węgry	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Węgry	Inhibace	2,5 mg	Tabletki powlekane	Doustna
Węgry	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Węgry	Inhibace	5 mg	Tabletki powlekane	Doustna

<u>Państwo Członkowskie UE</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Irlandia	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Wielka Brytania	Vascace	0,5 mg	Tabletki powlekane	Doustna
Irlandia	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Wielka Brytania	Vascace	1 mg	Tabletki powlekane	Doustna
Irlandia	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Wielka Brytania	Vascace	2,5 mg	Tabletki powlekane	Doustna
Irlandia	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Wielka Brytania	Vascace	5 mg	Tabletki powlekane	Doustna
Włochy	Roche S.p.A Via G.B Stucchi 110 20052/Monza Włochy	Inibace	1 mg	Tabletki powlekane	Doustna

<u>Państwo Członkowskie UE</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Włochy	Roche S.p.A Via G.B Stucchi 110 20052/Monza Włochy	Inibace	5 mg	Tabletki powlekane	Doustna
Luksemburg	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgia	Inhibace	0,5 mg	Tabletki powlekane	Doustna
Luksemburg	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgia	Inhibace	5 mg	Tabletki powlekane	Doustna
Holandia	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Holandia	Vascase 0,5	0,5 mg	Tabletki powlekane	Doustna
Holandia	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Holandia	Vascase 2,5	2,5 mg	Tabletki powlekane	Doustna
Holandia	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Holandia	Vascase 5	5 mg	Tabletki powlekane	Doustna

<u>Państwo</u> <u>Członkowskie</u> <u>UE</u>	<u>Podmiot</u> <u>odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u> <u>Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać</u> <u>farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Polska	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Polska	Inhibace	0,5 mg	Tabletki powlekane	Doustna
Polska	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Polska	Inhibace	1 mg	Tabletki powlekane	Doustna
Polska	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Polska	Inhibace	2,5 mg	Tabletki powlekane	Doustna
Polska	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Polska	Inhibace	5 mg	Tabletki powlekane	Doustna
Portugalia	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Portugalia	Inibace	1 mg	Tabletki powlekane	Doustna
Portugalia	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Portugalia	Inibace	2,5 mg	Tabletki powlekane	Doustna
Portugalia	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Portugalia	Inibace	5 mg	Tabletki powlekane	Doustna

<u>Państwo</u> <u>Członkowskie</u> <u>UE</u>	<u>Podmiot</u> <u>odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u> <u>Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać</u> <u>farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Hiszpania	Roche Farma S.A. Eucalipto n° 33 28016 / Madrid Hiszpania	Inhibace	1 mg	Tabletki powlekane	Doustna
Hiszpania	Roche Farma S.A. Eucalipto n° 33 28016 / Madrid Hiszpania	Inhibace	2,5 mg	Tabletki powlekane	Doustna
Hiszpania	Roche Farma S.A. Eucalipto n° 33 28016 / Madrid Hiszpania	Inhibace	5 mg	Tabletki powlekane	Doustna
Wielka Brytania	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Wielka Brytania	Vascace	0,5 mg	Tabletki powlekane	Doustna
Wielka Brytania	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Wielka Brytania	Vascace	1 mg	Tabletki powlekane	Doustna

<u>Państwo</u> <u>Członkowskie</u> UE	<u>Podmiot</u> <u>odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u> <u>Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać</u> <u>farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Wielka Brytania	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Wielka Brytania	Vascace	2,5 mg	Tabletki powlekane	Doustna
Wielka Brytania	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Wielka Brytania	Vascace	5 mg	Tabletki powlekane	Doustna

ANEKS II

**WNIOSKI NAUKOWE ORAZ PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIA OPAKOWAŃ I ULOTKI DLA PACJENTA
PRZEDSTAWIONE PRZEZ EMEA**

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PREPARATU VASCACE POD RÓŻNYMI NAZWAMI (PATRZ ANEKS I)

Preparat Vascace w tabletkach zawiera substancję czynną cilazapryl. Cilazapryl należy do rodziny inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACE). Inhibitory ACE hamują działanie enzymu konwertującego angiotensynę, zmniejszając w ten sposób również wytwarzanie angiotensyny II, która jest peptydem o silnym działaniu naczynioskurczowym.

Preparat Vascace został uwzględniony w wykazie produktów, których charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) mają podlegać harmonizacji, sporządzonym przez CMD(h) zgodnie z art. 30 ust. 2 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami.

Przedmiotem harmonizacji były następujące punkty:

Punkt 4.1 – Wskazania do stosowania

▪ Leczenie nadciśnienia tętniczego

Skuteczność cilazaprylu w leczeniu nadciśnienia tętniczego została potwierdzona w wielu badaniach klinicznych sponsorowanych przez firmę Roche. Dane demograficzne potwierdzają skuteczność u pacjentów w różnym wieku, o różnej płci i masie ciała, cierpiących na pierwotne nadciśnienie tętnicze o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. W większości państw członkowskich UE również uznano długoterminową skuteczność cilazaprylu (stosowanego w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym). CHMP uznał, że należy pominąć określenie (samoistne lub, zgodnie z uaktualnioną definicją, pierwotne) i stopień (łagodne lub umiarkowane) nadciśnienia tętniczego. Chociaż inhibitory ACE obniżają ciśnienie tętnicze we wszystkich postaciach nadciśnienia tętniczego, istnieją różnice w ich skuteczności, która jest niższa u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niskoreninowym.

CHMP uznał, że nie należy zamieszczać nadciśnienia naczyniowo-nerkowego jako oddzielnego wskazania, ponieważ podmiot odpowiedzialny nie był w stanie uzasadnić tego wskazania we własnych badaniach klinicznych. Nie oznacza to jednak, że stosowanie cilazaprylu miałyby być automatycznie przeciwwskazane we wszystkich typach nadciśnienia naczyniowo-nerkowego. Dostępne są stosunkowo ograniczone, poparte dowodami dane dotyczące leczenia nadciśnienia naczyniowo-nerkowego za pomocą inhibitorów ACE (zwłaszcza cilazaprylu), ale nie można ignorować faktu, że wielu ekspertów uznaje inhibitory ACE za skuteczny lek w leczeniu tego schorzenia. Specjalne zalecenia dotyczące dawkowania w nadciśnieniu naczyniowo-nerkowym uwzględniono w punkcie 4.2 w wytycznych dotyczących dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Wiadomo jednak również, że inhibitory ACE mogą istotnie wpływać na czynność nerek, zwłaszcza w przypadku zmniejszonej perfuzji nerek.

Po uwzględnieniu zaleceń CHMP przyjęto następujące sformułowanie proponowane przez podmiot odpowiedzialny:

„Produkt Vascace jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego.”

▪ Leczenie przewlekłej niewydolności serca

Nie przedstawiono danych dotyczących ogólnego przeżycia, zachorowalności na choroby układu sercowo-naczyniowego ani częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów leczonych cilazaprylem z powodu przewlekłej niewydolności serca.

W swojej odpowiedzi podmiot odpowiedzialny odnosi się do wyników uzyskanych dla innych inhibitorów ACE, potwierdzających korzystny wpływ leczniczy u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. Wykazano, że większość inhibitorów ACE (np. kaptopryl, cilazapryl, enalapryl, ramipryl, peryndopryl, trandolapryl, benazepryl) wywiera korzystny wpływ w przypadku twardych i pośrednich punktów końcowych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. Zatem uznajac

korzystny wpływ inhibitorów ACE w przewlekłej niewydolności serca za wpływ klasy leków, wyniki te można przenieść również na cilazapryl.

Biorąc pod uwagę wyniki badań dotyczących oceny cilazaprylu, przeprowadzonych podczas programu rozwoju klinicznego preparatu Vascace, opublikowane dane dotyczące leczniczego wpływu inhibitorów ACE w przewlekłej niewydolności serca i wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, CHMP zgodził się z następującym sformułowaniem proponowanym dla tego wskazania przez podmiot odpowiedzialny:

„Produkt Vascace jest wskazany w leczeniu przewlekłej niewydolności serca.”

Punkt 4.2 – Dawkowanie i sposób podawania

▪ Leczenie nadciśnienia tętniczego

CHMP uznał, że należy wspomnieć, iż u pacjentów leczonych inhibitorami ACE w monoterapii może wystąpić (i było obserwowane) zjawisko ucieczki angiotensyny (aktywacja układu renina-angiotensyna i zwiększona aktywność układu współczulnego) (Roige i wsp. Eur. Heart J 2000: 21, 53-57). U takich pacjentów zaleca się stosowanie niższej dawki początkowej (0,5 mg), a leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza.

Po uwzględnieniu zaleceń CHMP przyjęto następujące sformułowanie proponowane przez podmiot odpowiedzialny:

„Nadciśnienie tętnicze: wstępna dawka wynosi 1 mg/dobę. Należy kontrolować ciśnienie tętnicze i indywidualnie dostosować dawkę leku stosownie do ciśnienia tętniczego. Dawki produktu Vascace mieszczą się zwykle w zakresie 2,5-5 mg raz na dobę.

Pacjenci z silnie pobudzonym układem renina-angiotensyna-aldosteron (zwłaszcza przy niedoborze soli i zmniejszeniu ilości płynów, dekompensacji krążenia lub ciężkim nadciśnieniu) mogą doświadczać nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego po zastosowaniu dawki wstępnej. U takich pacjentów zaleca się stosowanie niższej dawki początkowej wynoszącej 0,5 mg raz na dobę, a leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza.

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym stosujący diuretyki: w miarę możliwości na 2-3 dni przed włączeniem leczenia produktem Vascace należy odstawić diuretyk, aby zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego. W późniejszym czasie w razie potrzeby można ponownie rozpocząć stosowanie diuretyku. Zalecana dawka początkowa u tych pacjentów wynosi 0,5 mg raz na dobę.”

▪ Leczenie przewlekłej niewydolności serca

Zalecane jest dawkowanie na zasadzie „dawkowania na podstawie ustępowania objawów”, co nie jest obecnie stosowaną praktyką kliniczną. Niemniej jednak ze względu na brak badań oceniających, które umożliwiłyby ustalenie ostatecznej korzystnej dawki leku dla większości pacjentów, a także z uwagi na fakt, że podmiot odpowiedzialny nie był w stanie przedstawić lepszych wytycznych dawkowania w oparciu np. o dane farmakokinetyczne/farmakodynamiczne, CHMP uznał za dopuszczalne sformułowanie proponowane przez podmiot odpowiedzialny.

Brak jest obecnie dostępnych danych dla inhibitorów ACE oraz wytycznych klinicznych dotyczących leczenia przewlekłej niewydolności serca, które stanowiłyby poparcie dla koncepcji leczenia uzupełniającego naparstnicą i diuretykami. CHMP uznał zatem, że nie ma konieczności zamieszczania informacji o naparstnicy, ponieważ obecnie nie zaleca się powszechnego stosowania (jako leczenia podstawowego) leczenia skojarzonego z naparstnicą.

CHMP zatwierdził następujące sformułowanie proponowane przez podmiot odpowiedzialny:

„Przewlekła niewydolność serca: leczenie produktem Vascace należy rozpocząć od zalecanej dawki początkowej wynoszącej 0,5 mg raz na dobę i pod ścisłą kontrolą lekarza. Dawkę tę należy utrzymać przez okres około 1 tygodnia. Jeśli ta dawka jest dobrze tolerowana, można ją zwiększać w odstępach

tygodniowych i zgodnie ze stanem klinicznym pacjenta do 1,0 mg lub 2,5 mg. Maksymalna dawka dobową dla tej grupy pacjentów wynosi 5,0 mg. Zalecenia dotyczące dawkowania cilazaprylu w przewlekłej niewydolności serca opierają się raczej na wpływie łagodzącym objawy niż na danych wskazujących, że cilazapryl zmniejsza chorobowość i śmiertelność w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.1).”

Czas przyjęcia leku i posiłki

Chociaż w badaniu przeprowadzonym przez Carlsena i wsp. (Carlsen JE, Buchmann M, Hoeglund C, Pellinen T, Honkanen T, Soerensen OH i wsp. 24-godzinny wpływ doustnie stosowanego cilazaprylu, obniżający ciśnienie tętnicze. Badanie z grupą kontrolną placebo dotyczące oceny dawki 1, 2,5 i 5 mg raz na dobę. Clin Drug Invest. 1995;10 :221-227) zrodziła się wątpliwość, czy schemat podawania leku raz na dobę w leczeniu nadciśnienia jest wystarczający, podmiot odpowiedzialny nie przedstawił dalszego omówienia wyników tego badania w porównaniu z innymi badaniami przeprowadzonymi z użyciem cilazaprylu. Ponieważ jest to jedyne badanie z rozbieżnymi wynikami w tej sprawie, zagadnienie to nie było dalej kwestionowane przez CHMP.

CHMP uznał za dopuszczalny proponowany przez podmiot odpowiedzialny schemat dawkowania raz na dobę, przed posiłkiem lub po posiłku.

Specjalne populacje

Aby uzasadnić schemat dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym bez powikłań, podmiot odpowiedzialny omówił wyniki badania nieporównawczego, przeprowadzonego metodą próby otwartej w celu dostosowania dawki w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

CHMP zatwierdził następujące sformułowanie proponowane przez podmiot odpowiedzialny w odniesieniu do populacji osób w podeszłym wieku i dzieci:

„Osoby w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym: leczenie produktem Vascace należy rozpocząć od dawki 0,5-1,0 mg raz na dobę. Następnie należy ustalić dawkę podtrzymującą w zależności od indywidualnej tolerancji, odpowiedzi i stanu klinicznego pacjenta.

Osoby w podeszłym wieku z przewlekłą niewydolnością serca: należy ściśle przestrzegać zalecanej dawki początkowej produktu Vascace wynoszącej 0,5 mg.

Dzieci: nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u dzieci. Zatem brak jest zaleceń dotyczących stosowania cilazaprylu u dzieci.”

Od czasu złożenia oryginalnej dokumentacji firma Roche nie przeprowadziła dodatkowych badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. W wyniku szczegółowych poszukiwań w piśmiennictwie obejmującym okres do listopada 2009 r. odnaleziono tylko jedną publikację, w której opisano przypadek pacjenta z nefropatią cukrzycową i wodobrzuszem wywołanym marskością. Z powodu możliwości różnorodnych sytuacji klinicznych u pacjentów z marskością wątroby istnieją przypadki, gdy pacjent wymaga ściśle nadzorowanego leczenia cilazaprylem. Jednak u pacjentów z marskością i z wodobrzuszem nie zaleca się stosowania cilazaprylu.

CHMP zatwierdził następujące sformułowanie proponowane przez podmiot odpowiedzialny w odniesieniu do pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby:

„Marskość wątroby: u pacjentów z marskością wątroby (ale bez wodobrzusza) wymagających leczenia z powodu nadciśnienia tętniczego, cilazapryl należy podawać z dużą ostrożnością, nie przekraczając dawki 0,5 mg/dobę i ściśle monitorując ciśnienie tętnicze z uwagi na możliwość wystąpienia znacznego stopnia niedociśnienia tętniczego.”

Zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek opierają się na danych z wielu badań firmy Roche i opublikowanych badań klinicznych. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wymaga się stosowania zmniejszonych dawek leku w zależności od klirensu kreatyniny.

CHMP uznał za dopuszczalny zalecany przez podmiot odpowiedzialny schemat dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:

„Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek konieczne jest stosowanie zmniejszonych dawek w zależności do klirensu kreatyniny (patrz punkt 4.4). Zaleca się następujące schematy dawkowania:

Tabela 1: Zalecany schemat dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Klirens kreatyniny	Wstępna dawka produktu Vascace	Maksymalna dawka produktu Vascace
>40 ml/min	1 mg raz na dobę	5 mg raz na dobę
10-40 ml/min	0,5 mg raz na dobę	2,5 mg raz na dobę
<10 ml/min	Niezalecane	

W przypadku współistnienia nadciśnienia naczyniowo-nerkowego występuje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek. W tej grupie pacjentów leczenie należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarza, stosując niskie dawki i ostrożnie je zwiększając. Ponieważ leczenie diuretykami może być dodatkowym czynnikiem ryzyka, należy je przerwać i monitorować czynność nerek podczas pierwszych tygodni leczenia produktem Vascace.

W badaniach klinicznych stwierdzono korelację pomiędzy klirensem cilazaprylatu a klirensem kreatyniny u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. Dlatego u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i zaburzeniami czynności nerek należy przestrzegać specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania.”

Punkt 4.3 – Przeciwwskazania

Po uwzględnieniu zaleceń CHMP przyjęto następujące sformułowanie proponowane przez podmiot odpowiedzialny:

*„Nadwrażliwość na cilazapryl, którąkolwiek substancję pomocniczą lub inne inhibitory ACE.
Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie po wcześniej stosowanym leczeniu za pomocą inhibitora ACE.
Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).”*

Punkt 4.4 – Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Poza kilkoma wyjątkami podstawę naukową proponowanej treści punktu 4.4 stanowią przeglądy działań niepożądanych związanych ze stosowaniem inhibitorów ACE, zamieszczone w następujących publikacjach: praca Meylera „Działania niepożądane leków: Międzynarodowa encyklopedia działań niepożądanych leków i interakcji 2006” (Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions 2006) i Martindale: „36. encyklopedyczny spis leków” (Martindale: The Complete Drug Reference 36).

Zgodnie z zaleceniami CHMP podmiot odpowiedzialny uwzględnił dodatkowe ostrzeżenie dotyczące stosowania cilazaprylu u pacjentów z dużego stopnia zwężeniem tętnicy nerkowej z zaburzeniami czynności nerek. Ostrzeżenie to zamieszczono w podpunkcie „Zaburzenia czynności nerek” w punkcie 4.4. Ostrzeżenie dotyczące reakcji anafilaktycznej u pacjentów poddawanych dializie, leczonych inhibitorami ACE omówiono w oddzielnym podpunkcie punktu 4.4, zatytułowanym „Reakcja anafilaktyczna”.

CHMP zalecił także, aby u pacjentów z marskością wątroby (ale bez wodobrzusza) leczenie cilazaprylem rozpoczynać od niższych dawek z uwagi na możliwość wystąpienia znacznego stopnia niedociśnienia tętniczego, a u pacjentów z wodobrzuszem nie zalecać stosowania cilazaprylu.

W odniesieniu do ciąży podmiot odpowiedzialny zaakceptował zalecenia dotyczące sformułowania ustalonego dla tego punktu przez Grupę Roboczą ds. Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PhVWP) CHMP.

Punkt 4.5 – Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Najważniejsze możliwe interakcje (farmakokinetyczne, farmakodynamiczne lub toksyczne) zamieszczono w ujednoliconym oznakowaniu opakowań, ponieważ leki te są często przepisywane jednocześnie z cilazaprylem lub innymi inhibitorami ACE i istnieją ku temu naukowe przesłanki. Na wniosek CHMP interakcje z innymi produktami leczniczymi (uwzględniające diuretyki, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, wpływ niesteroidowych leków przeciwzapalnych na nerki, sympatykomimetyki, leki przeciwcukrzycowe i sole złota) zostały również zamieszczone w ujednoliconej ChPL, tak jak w przypadku innych przedstawicieli tej klasy leków.

Punkt 4.6 – Cięża i laktacja

Po uwzględnieniu zaleceń grupy PhVWP CHMP podmiot odpowiedzialny ustalił następujące sformułowanie:

„Inhibitory ACE, takie jak cilazapryl, nie są zalecane do stosowania podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Inhibitory ACE, takie jak cilazapryl, są przeciwwskazane do stosowania podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka powstania wad rozwojowych po ekspozycji na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są jednoznaczne, jednak nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Jeśli nieprzerwane stosowanie inhibitorów ACE nie jest uznawane za niezbędne, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić lek obniżający ciśnienie na alternatywny, posiadający ugruntowany profil bezpieczeństwa podczas stosowania w okresie ciąży. Stwierdzenie ciąży powinno prowadzić do niezwłocznego przerywania leczenia inhibitorami ACE i zastosowania, w razie konieczności, leczenia alternatywnego.

Wiadomo, że ekspozycja na inhibitory ACE podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży wywołuje u płodu skutki toksyczne (upośledzenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia kości czaszki) oraz jest toksyczna dla noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia). Jeśli do ekspozycji na inhibitory ACE dojdzie od momentu rozpoczęcia drugiego trymestru ciąży, zaleca się przeprowadzenie ultrasonograficznej oceny czynności nerek i kości czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE, należy uważnie obserwować pod kątem występowania niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Ponieważ brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania cilazaprylu podczas karmienia piersią, w tym czasie nie zaleca się stosowania tego leku i preferowane są alternatywne leki o lepiej poznanym profilu bezpieczeństwa, zwłaszcza w przypadku karmienia piersią noworodków lub wcześniaków.”

Punkt 4.7 – Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po uwzględnieniu zaleceń CHMP i zaleceń zawartych w wytycznych w sprawie ChPL dotyczących punktu 4.7 zatwierdzono sformułowanie proponowane przez podmiot odpowiedzialny.

Punkt 4.8 – Działania niepożądane

Uwzględniono wszystkie działania niepożądane leku wymienione w dokumentacji CDS (Core Data Sheet) firmy, zawierającej referencyjne dane dotyczące bezpieczeństwa. Uwzględniono także dodatkowe działania niepożądane niewymienione w dokumentacji CDS, ale ujęte w krajowych ChPL, jeśli znajdowały potwierdzenie w odpowiednim piśmiennictwie. W większości przypadków piśmiennictwo opiera się na dwóch pracach:

- Meylera: Działania niepożądane leków: Międzynarodowa encyklopedia działań niepożądanych leków i interakcji 2006
- Martindale: 36. encyklopedyczny spis leków.

Ujednolicony wykaz działań niepożądanych sporządzono na podstawie badań klinicznych i danych uzyskanych po wprowadzeniu do obrotu w związku ze stosowaniem cilazaprylu i/lub innych inhibitorów ACE.

W stosownych przypadkach zastosowano klasyfikację MedDRA układów i narządów i terminy preferowane (ang. preferred terms, PT).

Punkt 4.9 – Przedawkowanie

Po uwzględnieniu zaleceń CHMP przyjęto następujące proponowane sformułowanie:

„Dostępne są ograniczone dane dotyczące przedawkowania u ludzi. Objawy związane z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą być następujące: niedociśnienie tętnicze, wstrząs krążeniowy, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hiperwentylacja, tachykardia, kołatania serca, bradykardia, zawroty głowy, lęk i kaszel.

Przy przedawkowaniu zaleca się dożylny wlew roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%). Jeśli dojdzie do niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy ułożyć w pozycji wstrząsowej. Jeśli jest taka możliwość, można także rozważyć podanie wlewu angiotensyny II i/lub dożylne podanie katecholamin.

W przypadku bradykardii opornej na leczenie wskazane jest wszczepienie stymulatora serca. Należy stale monitorować parametry życiowe oraz stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy.

Jeśli jest to wskazane, aktywny metabolit cilazaprylu, cilazaprylat, można usunąć z krążenia ogólnego za pomocą hemodializy (patrz punkt 4.4).”

Punkt 5.1 – Właściwości farmakodynamiczne

CHMP uznał, że należy poinformować lekarza przepisującego lek, iż w badaniach klinicznych dotyczących oceny cilazaprylu stosowanego w niewydolności serca wykazano jedynie korzystny wpływ łagodzący objawy, natomiast brak jest danych dotyczących wpływu na chorobowość/śmiertelność, ponieważ nie przeprowadzono badań dotyczących oceny rokowania po stosowaniu cilazaprylu w przewlekłej niewydolności serca.

Na podstawie dostępnych danych i po uwzględnieniu zaleceń CHMP podmiot odpowiedzialny ustalił następujące sformułowanie do zamieszczenia w tym punkcie z podtytułem „Przewlekła niewydolność serca”:

„Nie przeprowadzono badań klinicznych, w których udowodniono by wpływ cilazaprylu na chorobowość i śmiertelność w niewydolności serca.”

Punkt 5.3 – Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Po uwzględnieniu zaleceń CHMP podmiot odpowiedzialny ustalił następujące sformułowanie:

„Dane przedkliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Wykazano, że inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę jako klasa leków mają niepożądany wpływ na rozwój płodu, co prowadzi do obumarcia płodu i wad wrodzonych, w szczególności dotyczących kości czaszki. Zgłaszano także toksyczny wpływ na płód, opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego i przetrwały przewód tętniczy Botalla. Uważa się, że te zaburzenia rozwojowe są wywołane częściowo poprzez bezpośrednie działanie inhibitorów ACE na układ renina-angiotensyna płodu, a częściowo poprzez niedokrwienie wynikające z niedociśnienia tętniczego u matki i zmniejszenie przepływu łożyskowo-płodowego krwi oraz zaopatrzenia płodu w tlen i substancje odżywcze.”

PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIA OPAKOWAŃ I ULOTKI DLA PACJENTA

Zważywszy, że:

- zakres arbitrażu obejmował harmonizację charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta,
- charakterystykę produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotkę dla pacjenta proponowane przez podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu poddano ocenie na podstawie przedłożonej dokumentacji i dyskusji naukowej przeprowadzonej w Komitecie,

CHMP zalecił wprowadzenie zmiany do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, dla których charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta zostały przedstawione w Aneksie III dla preparatu Vascace pod różnymi nazwami (patrz Aneks I).

ANEKS III

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Uwaga: Ta ChPl, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta jest wersją aktualną w momencie wydania Decyzji Komisji.

Po wydaniu Decyzji Komisji odnośne władze państw członkowskich w porozumieniu z referencyjnym państwem członkowskim uaktualnią druki informacyjne. Zatem, ta ChPl, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta nie muszą odpowiadać aktualnemu tekstowi druków.

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vascace i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 0,5 mg tabletki powlekane
Vascace i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 1 mg tabletki powlekane
Vascace i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 2,5 mg tabletki powlekane
Vascace i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 5 mg tabletki powlekane
[Patrz Aneks I-Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.
[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Vascace jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Produkt Vascace jest również wskazany w leczeniu przewlekłej niewydolności serca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Vascace należy podawać raz na dobę. Vascace można przyjmować przed jedzeniem lub po jedzeniu, ponieważ spożycie posiłku nie wywiera istotnego klinicznie wpływu na wchłanianie. Vascace należy przyjmować codziennie mniej więcej o tej samej porze.

Nadciśnienie tętnicze: Dawka początkowa to 1 mg na dobę. Należy zmierzyć ciśnienie tętnicze i indywidualnie dostosować dawkę, w zależności od wartości ciśnienia tętniczego. Zazwyczaj stosowana dawka Vascace wynosi od 2,5 mg do 5,0 mg raz na dobę.

Po podaniu dawki początkowej u pacjentów z dużą aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteron (szczególnie u pacjentów z niedoborem sodu i (lub) hipowolemią, dekompenzacją układu sercowo-naczyniowego lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym) może wystąpić nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi. U tych pacjentów zalecana jest mniejsza dawka początkowa wynosząca 0,5 mg raz na dobę, a leczenie należy rozpoczynać pod kontrolą lekarza.

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym przyjmujący leki moczopędne: W celu zapobiegania objawowemu niedociśnieniu, jeśli to możliwe, na dwa do trzech dni przed rozpoczęciem podawania produktu Vascace należy odstawić lek moczopędny. W razie potrzeby można potem wznowić jego stosowanie. Zalecana dawka początkowa produktu Vascace w tej grupie pacjentów to 0,5 mg raz na dobę.

Przewlekła niewydolność serca: Leczenie produktem Vascace należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem medycznym od zalecanej dawki początkowej 0,5 mg raz na dobę. Dawka ta powinna być utrzymywana przez około 1 tydzień. Jeśli wspomniana dawka jest dobrze tolerowana, można ją zwiększać w tygodniowych odstępach w zależności od stanu klinicznego pacjenta, do 1,0 mg lub 2,5 mg. Maksymalna dawka dobową u tych pacjentów wynosi 5,0 mg. Zalecane dawkowanie cyklazaprylu u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca opiera się raczej na poprawie objawów niż danych wskazujących, iż cyklazapryl zmniejsza zachorowalność i śmiertelność w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.1).

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek: U pacjentów z niewydolnością nerek jest konieczne zmniejszenie dawki leku, w zależności od klirensu kreatyniny (patrz punkt 4.4). Zaleca się następujące schematy dawkowania:

Tabela 1: Zalecane dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek.

Klirens kreatyniny	Dawka początkowa Vascace	Dawka maksymalna Vascace
> 40 ml/min	1 mg raz na dobę	5 mg raz na dobę
10 – 40 ml/min	0,5 mg raz na dobę	2,5 mg raz na dobę
< 10 ml/min	Niezalecana.	

U pacjentów z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek. U tych pacjentów leczenie należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarza, od małych dawek leku i ostrożnie je zwiększać. Leki moczopędne mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nadciśnienia naczyniowo-nerkowego, dlatego podczas pierwszych tygodni leczenia produktem Vascace należy przerwać ich stosowanie i monitorować czynność nerek.

Badania kliniczne wykazały, że u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca klirens cylazaprylu jest związany z klirensiem kreatyniny. Z tego względu, u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zaburzeniem czynności nerek istnieją specjalne zalecenia dotyczące dawkowania.

Marskość wątroby: U pacjentów z marskością wątroby (lecz bez wodobrzusza), którzy wymagają leczenia nadciśnienia tętniczego, cylazapryl powinien być podawany z dużą ostrożnością nieprzekraczając 0,5 mg na dobę, a ciśnienie tętnicze powinno być uważnie monitorowane, z uwagi na ryzyko wystąpienia znacznego niedociśnienia.

Pacjenci w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym: Leczenie produktem Vascace należy rozpoczynać od dawki 0,5 mg do 1,0 mg raz na dobę. Następnie dawkę podtrzymującą można zmieniać w zależności od indywidualnej tolerancji, odpowiedzi na leczenie i stanu klinicznego.

Pacjenci w podeszłym wieku z przewlekłą niewydolnością serca: Należy ściśle przestrzegać stosowania zalecanej dawki początkowej 0,5 mg.

Dzieci: Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u dzieci. Z tego względu, nie zaleca się podawania cylazaprylu dzieciom.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na cylazapryl lub którykolwiek składnik produktu lub inne inhibitory ACE.

Przebyty obrzęk naczynioruchowy po leczeniu inhibitorami ACE.

Wrodzony lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.

Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE podczas ciąży. U pacjentek planujących zajście w ciążę należy zastosować inny lek przeciwnadciśnieniowy o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba że uznaje się, że kontynuacja leczenia inhibitorem ACE jest konieczna. W razie potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie inhibitorów ACE oraz, w razie konieczności, rozpocząć stosowanie innego leku (patrz punkty 4.3. i 4.6).

Niedociśnienie tętnicze

Inhibitory ACE mogą powodować ciężkie niedociśnienie tętnicze krwi, szczególnie na początku leczenia. Prawdopodobieństwo wystąpienia niedociśnienia po podaniu pierwszej dawki leku jest największe u pacjentów z aktywacją systemu renina-angiotensyna-aldosteron, tak jak w przypadku nadciśnienia nerkowo-naczyniowego lub innych przyczyn hipoperfuzji nerek, niedoboru sodu lub płynów lub wcześniejszego leczenia innymi lekami rozszerzającymi naczynia. Wszystkie te stany mogą współistnieć zwłaszcza w przypadku ciężkiej niewydolności serca.

W razie wystąpienia niedociśnienia pacjenta należy ułożyć na plecach i uzupełnić objętość płynów. Podawanie cylazaprylu można kontynuować po uzupełnieniu objętości płynów, lecz w razie utrzymywania się niedociśnienia należy zmniejszyć dawkę produktu lub przerwać jego stosowanie.

U pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka leczenie cylazaprylem należy rozpoczynać pod nadzorem medycznym, od małej dawki początkowej i ostrożnie zwiększać dawkę leku. Jeśli to możliwe, należy tymczasowo przerwać stosowanie leków moczopędnych.

Podobną ostrożność należy zachować u pacjentów z dusznicą bolesną lub chorobą mózgowo-naczyniową, u których niedociśnienie tętnicze może spowodować niedokrwienie mięśnia sercowego lub mózgu.

Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek dawkę cylazaprylu należy dostosować do klirensu kreatyniny (patrz punkt 4.2). U tych pacjentów kontrola stężenia potasu i kreatyniny jest częścią standardowego postępowania medycznego.

Inhibitory ACE posiadają ustalone działanie nefroprotektoryjne, ale mogą powodować odwracalne zaburzenia czynności nerek w przypadku zmniejszonej perfuzji nerek, niezależnie od tego, czy było to spowodowane obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych, ciężką zastoinową niewydolnością serca, niedoborem płynów, hiponatremią lub dużymi dawkami leków moczopędnych oraz u pacjentów przyjmujących leki z grupy NLPZ. Działania zapobiegawcze obejmują odstawienie lub tymczasowe przerwanie stosowania leków moczopędnych, rozpoczęcie leczenia od bardzo małych dawek inhibitorów ACE oraz ostrożne zwiększanie dawki.

U pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej, aktywacja układu renina-angiotensyna-aldosteron pomaga w utrzymaniu perfuzji nerek poprzez zwężenie tętniczek odprowadzających. Tym samym, zahamowanie tworzenia angiotensyny II i potencjalnie także zwiększone tworzenie bradykininy powoduje rozszerzenie tętniczek odprowadzających, powodując zmniejszenie ciśnienia filtracji kłębuszkowej. Niedociśnienie przyczynia się do dalszego zmniejszania perfuzji nerek (patrz punkt 4.4 „Niedociśnienie tętnicze”). Tak jak w przypadku innych substancji działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, istnieje zwiększone ryzyko niewydolności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek, gdy pacjenci ze zwężeniem tętnicy nerkowej są leczeni cylazaprylem. Z tego względu, u tych pacjentów należy zachować ostrożność. Jeśli pojawi się niewydolność nerek, należy przerwać leczenie.

Reakcje nadwrażliwości/ obrzęk naczynioruchowy

Leczenie inhibitorami ACE wiąże się z występowaniem obrzęku naczynioruchowego z częstością 0,1-0,5%. Obrzęk naczynioruchowy wywołany stosowaniem inhibitorów ACE może objawiać się nawracającymi epizodami obrzęku twarzy, które ustępują po odstawieniu leku, lub ostrym obrzękiem jamy ustnej i gardła oraz niedrożnością dróg oddechowych, które wymagają nagłej pomocy i mogą zagrażać życiu. Inną postacią jest obrzęk naczynioruchowy jelit, który najczęściej występuje w ciągu pierwszych 24-48 godzin leczenia. Ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego wydaje się być większe u pacjentów rasy czarnej, w porównaniu do pacjentów innych ras. Pacjenci z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie niezwiązanym ze stosowaniem inhibitorów ACE mogą być w grupie podwyższonego ryzyka.

Anafilaksja

Hemodializa: U pacjentów dializowanych z użyciem błon filtracyjnych o dużej przepuszczalności (np. AN 69), leczonych inhibitorami ACE obserwowano reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie błon dializacyjnych innego rodzaju lub produktów przeciwnadciśnieniowych z innych grup.

Aferesa lipoprotein o małej gęstości (LDL): U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE, podczas aferazy lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu obserwowano reakcje anafilaktyczne zagrażające życiu. Reakcjom tym można zapobiec poprzez czasowe odstawienie inhibitorów ACE przed rozpoczęciem każdego zabiegu aferazy.

Leczenie odczulające: U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego, np. jadłem os lub pszczoł występowały reakcje anafilaktyczne. Przed rozpoczęciem leczenia odczulającego należy odstawić cylazapryl i nie zastępować leku beta-blokerem.

Zaburzenia czynności wątroby

Opisywano pojedyncze przypadki zaburzeń czynności wątroby, takie jak zwiększenie wyników testów czynnościowych wątroby (aminotransferaz, bilirubiny, fosfatazy alkalicznej, gamma GT) i cholestatyczne zapalenie wątroby z martwicą lub bez martwicy. U pacjentów leczonych cylazaprylem, u których wystąpiła żółtaczka lub znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać stosowanie cylazaprylu i rozpocząć odpowiednie leczenie. U pacjentów z marskością wątroby (bez puchliny brzusznej), którzy wymagają hipotensyjnego leczenia, należy rozpocząć leczenie cylazaprylem w małej dawce i z zachowaniem szczególnej ostrożności, ze względu na ryzyko znacznego niedociśnienia (patrz punkt 4.2). Nie zaleca się stosowania cylazaprylu u pacjentów z puchliną brzuszną.

Neutropenia

Leczenie inhibitorami ACE było rzadko związane z neutropenią i agranulocytozą, szczególnie u pacjentów z niewydolnością nerek lub chorobą kolagenową naczyń oraz u pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne. U tych pacjentów zaleca się okresowe monitorowanie liczby leukocytów.

Stężenie potasu w surowicy

Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to nie jest zazwyczaj istotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednakże u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek i/lub u pacjentów przyjmujących suplementy zawierające potas (w tym substytuty soli) lub leki moczopędne oszczędzające potas, szczególnie z grupy antagonistów aldosteronu, może wystąpić hiperkaliemia. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leków moczopędnych oszczędzających potas u pacjentów leczonych inhibitorami ACE oraz monitorować stężenie potasu w surowicy krwi i czynność nerek.

Cukrzyca

Stosowanie inhibitorów ACE u pacjentów z cukrzycą może nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny, szczególnie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. U tych pacjentów należy ściśle monitorować stężenie glukozy podczas rozpoczynania leczenia inhibitorem ACE.

Zabiegi chirurgiczne/ znieczulenie

Środki znieczulające, o działaniu obniżającym ciśnienie tętnicze, mogą powodować niedociśnienie tętnicze u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE. W przypadku wystąpienia niedociśnienia

tętniczego spowodowanego tym mechanizmem, można je skorygować poprzez zwiększenie objętości płynów.

Zwężenie zastawki aortalnej / kardiomiopatia przerostowa

Inhibitory ACE należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory serca (np. zwężeniem zastawki mitralnej, zwężeniem aorty, kardiomiopatią przerostową), ponieważ pojemność minutowa serca nie może skompensować rozszerzenia naczyń krążenia układowego, co może powodować ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego krwi.

Nietolerancja laktozy

Ze względu na zawartość laktozy jednowodnej, produktu nie powinni przyjmować pacjenci z dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp czy zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy.

Rasa

Inhibitory ACE są mniej skuteczne jako leki przeciwnadciśnieniowe u pacjentów rasy czarnej. U pacjentów rasy czarnej występuje również większe ryzyko obrzęku naczynioruchowego

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Lit

Podczas jednoczesnego stosowania litu z inhibitorami ACE zgłaszano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i objawy toksyczności. Jednoczesne stosowanie diuretyków tiazydowych może zwiększyć ryzyko wystąpienia objawów toksyczności litu oraz zwiększyć już istniejące ryzyko toksyczności litu, wynikające z podania inhibitorów ACE.

Nie zaleca się stosowania cylazaprylu z litem, lecz jeśli takie skojarzenie okaże się konieczne, należy uważnie obserwować stężenia litu w surowicy.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Stosując cylazapryl w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi można oczekiwać efektu sumowania się działania.

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy zawierające potas lub substytuty soli zawierające potas

Stężenie potasu w surowicy zazwyczaj pozostaje w granicach normy, pomimo tego u niektórych pacjentów leczonych cylazaprylem może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amilorid), suplementy zawierające potas lub substytuty soli zawierające potas mogą powodować znaczne zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Zatem nie zaleca się stosowania cylazaprylu w skojarzeniu z wyżej wymienionymi produktami (patrz punkt 4.4). Jeśli jednoczesne stosowanie jest wskazane ze względu na wystąpienie hipokaliemii, należy zachować ostrożność oraz często obserwować stężenia potasu w surowicy.

Leki moczopędne (tiazydowe lub pętlowe)

Rozpoczęcie leczenia cylazaprylem u pacjentów przyjmujących wcześniej duże dawki leków moczopędnych może spowodować hipowolemię i niedociśnienie tętnicze (patrz punkt 4.4). Ryzyko wystąpienia działania hipotensyjnego można zmniejszyć, przerywając podawanie leku moczopędnego lub zwiększając ilość przyjmowanych płynów i soli lub rozpoczynając leczenie małymi dawkami cylazaprylu.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/leki przeciwpowietrzne/leki znieczulające/leki narkotyczne

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i niektórych leków znieczulających, trójpierścieniowych leków antydepresyjnych i antypsychotycznych może spowodować dalsze zmniejszenie ciśnienia krwi (patrz punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy ≥ 3 g na dobę

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (tj. kwasu acetylosalicylowego w dawkach przeciwzapalnych, inhibitorów COX-2 i nieselektywnych NLPZ), może dojść do osłabienia działania hipotensyjnego. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i NLPZ może zwiększyć ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym możliwej ostrej niewydolności nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z wcześniej istniejącą zaburzoną czynnością nerek. Skojarzenie to należy stosować z ostrożnością, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni i należy u nich rozważyć obserwację czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego oraz okresowo potem.

Sympatykomimetyki

Sympatykomimetyki mogą osłabiać hipotensyjne działanie inhibitorów ACE.

Leki przeciwcukrzycowe

Badania epidemiologiczne wskazują, że jednoczesne podawanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insulin, doustnych leków hipoglikemizujących) może nasilać działanie hipoglikemizujące z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. To zjawisko jest bardziej prawdopodobne podczas pierwszych tygodni leczenia skojarzonego oraz u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek.

Złoto

U pacjentów jednocześnie leczonych złotem we wstrzyknięciach (tiojabłczanem sodowym złota) oraz inhibitorami ACE rzadko zgłaszano reakcje przypominające objawy jak po podaniu azotanów (ang. *nitritoid reactions*, do objawów należy zaczerwienienie twarzy, mdłości, wymioty i niedociśnienie tętnicze).

Inne

Nie zaobserwowano żadnych istotnych klinicznie interakcji podczas jednoczesnego stosowania cylazaprylu z digoksyną, azotanami, lekami przeciwzakrzepowymi pochodnymi kumaryny i inhibitorami receptora H_2 .

4.6 Ciąża i laktacja

Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE, takich jak cylazapryl, w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE, takich jak cylazapryl, jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka teratogenności po narażeniu na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są jednoznaczne; jednakże, niewykluczone jest niewielkie zwiększenie ryzyka. U pacjentek planujących zajście w ciążę należy zastosować inny lek przeciwnadciśnieniowy o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba że uznaje się, że kontynuacja leczenia inhibitorem ACE jest konieczna. W razie potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie inhibitorów ACE oraz, w razie konieczności, rozpocząć stosowanie innego leku.

Stwierdzono, że narażenie na inhibitor ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje u ludzi toksyczność płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz toksyczność u noworodków (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia). W razie wystąpienia narażenia na inhibitor ACE od drugiego trymestru ciąży, zaleca się ultradźwiękowe badanie czynności nerek i budowy czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE, należy dokładnie obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa cylazaprylu podczas karmienia piersią, nie zaleca się stosowania cylazaprylu; zaleca się stosowanie innych leków o lepszym, ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, zwłaszcza podczas karmienia piersią noworodków lub wcześniaków.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych, należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia czasami zawrotów głowy i zmęczenia, zwłaszcza na początku leczenia (patrz punkty 4.4 i 4.8).

4.8 Działania niepożądane

(a) Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej występujących, przypisywanych lekowi zdarzeń niepożądanych, które obserwuje się u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE należy: kaszel, wysypka skórna i zaburzenie czynności nerek. Kaszel występuje częściej u kobiet oraz u osób niepalących. Jeśli pacjent toleruje kaszel, zasadne może być kontynuowanie leczenia. W niektórych przypadkach pomocne może być zmniejszenie dawki.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie na tyle aby przerwać leczenie, są przyczyną odstawienia produktu u mniej niż 5% pacjentów leczonych inhibitorami ACE

(b) Tabelaryczna lista działań niepożądanych

W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu na rynek obserwowano następujące działania niepożądane związane ze stosowaniem cylazaprylu i (lub) innych inhibitorów ACE. Szacunkowe dane dotyczące częstości występowania działań niepożądanych są oparte na odsetku pacjentów zgłaszających każde działanie niepożądane podczas badań klinicznych cylazaprylu, w których wzięło udział w sumie 7171 pacjentów. Działania niepożądane, które nie były obserwowane podczas badań klinicznych cylazaprylu, lecz były zgłaszane w przypadku stosowania innych inhibitorów ACE lub pochodziły z raportów otrzymanych w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, zostały sklasyfikowane jako „rzadkie”.

Działania niepożądane zostały uporządkowane według następujących kategorii:

Bardzo często	$\geq 1/10$
Często	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Niezbyt często	$\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$
Rzadko	$< 1/1\ 000$

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko

Neutropenia, agranulocytoza, małopłytkowość, niedokrwistość

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często

Obrzęk naczynioruchowy (może obejmować twarz, wargi, język, krtani lub przewód pokarmowy) (patrz punkt 4.4)

Rzadko

Anafilaksja (patrz punkt 4.4)

Zespół toczniopodobny (objawy mogą obejmować zapalenie naczyń, ból mięśni, ból stawów/ zapalenie stawów, dodatnie miano przeciwciał przeciwjądrowych, podwyższone OB, eozynofilię i leukocytozę)

Zaburzenia układu nerwowego

Często

Ból głowy

Niezbyt często

Zaburzenia smaku

Rzadko

Niedokrwienie mózgu, przemijający napad niedokrwieny, udar niedokrwieny

Neuropatia obwodowa

Zaburzenia serca

Niezbyt często

Niedokrwienie mięśnia sercowego, dusznica bolesna, częstoskurcz, kołatanie serca

Rzadko

Zawał mięśnia sercowego, arytmia

Zaburzenia naczyniowe

Często

Zawroty głowy

Niezbyt często

Niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne (patrz punkt 4.4). Objawy niedociśnienia mogą obejmować omdlenia, osłabienie, zawroty głowy i zaburzenia widzenia.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często

Kaszel

Niezbyt często

Duszności, skurcz oskrzeli, nieżyt nosa

Rzadko

Śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok

Zaburzenia żołądka i jelit

Często

Nudności

Niezbyt często

Suchość błony śluzowej jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, zmniejszony apetyt, biegunka, wymioty

Rzadko

Zapalenie języka, zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko

Nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych (w tym aminotransferaz, bilirubiny, fosfatazy alkalicznej, gamma-glutamylotranspeptydazy)

Cholestatyczne zapalenie wątroby z martwicą lub bez martwicy

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często

Wysypka, wysypka grudkowo-plamkowa

Rzadko

Łuszczycowe zapalenie skóry, łuszczyca (zaostrenie), liszaj płaski, złuszczone zapalenie skóry, pokrzywka, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, zespół Lyella, pemfigoid pęcherzowy, pęcherzyca, mięsak Kaposiego, zapalenie naczyń/plamica, reakcje uczulenia na światło, łysienie, oddzielanie się paznokcia od łożyska

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często

Skurcze mięśni, ból mięśni, ból stawów

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko

Zaburzenie czynności nerek, ostra niewydolność nerek (patrz punkt 4.4), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi

Hiperkaliemia, hiponatremia, białkomocz, zespół nerczycowy, zapalenie nerek

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często

Impotencja

Rzadko

Ginekomastia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często

Zmęczenie

Niezbyt często

Nadmierna potliwość, nagłe zaczerwienienie twarzy, osłabienie, zaburzenia snu

(c) Opis wybranych działań niepożądanych

Podczas rozpoczynania leczenia lub podczas zwiększania dawki, zwłaszcza u pacjentów z grup ryzyka może pojawić się niedociśnienie i niedociśnienie ortostatyczne (patrz punkt 4.4).

Zaburzenie czynności nerek i ostra niewydolność nerek występują najczęściej u pacjentów z ciężką niewydolnością serca, zwężeniem tętnicy nerkowej, występującymi wcześniej zaburzeniami nerek lub zmniejszeniem objętości płynów krążących (patrz punkt 4.4).

Hiperkaliemia występuje najczęściej u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek i u tych przyjmujących leki moczopędne oszczędzające potas lub suplementy zawierające potas.

Zdarzenia niedokrwienia mózgu, przemijającego napadu niedokrwinnego i udaru niedokrwinnego, rzadko obserwowane podczas leczenia inhibitorami ACE, mogą być związane z niedociśnieniem u pacjentów z chorobą mózgowo-naczyniową jako chorobą zasadniczą. Podobnie, niedokrwienie mięśnia sercowego może być związane z niedociśnieniem u pacjentów z niedokrwinną chorobą serca jako chorobą zasadniczą.

Często zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym jest ból głowy, pomimo tego, że występuje częściej u pacjentów przyjmujących placebo niż u tych leczonych inhibitorami ACE.

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone. Objawy przedawkowania inhibitorów ACE to niedociśnienie, wstrząs krążeniowy, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hyperwentylacja, tachykardia, kołatanie serca, bradykardia, zawroty głowy, niepokój i kaszel.

Zalecane leczenie przedawkowania polega na dożylnym podaniu 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu. Jeśli wystąpi niedociśnienie, należy ułożyć pacjenta w pozycji antywstrząsowej. Można również rozważyć wlew angiotensyny II i (lub) dożylną podanie katecholamin.

W razie bradykardii opornej na leczenie zaleca się wszczepienie rozrusznika serca. Należy stale monitorować oznaki życiowe, stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy.

Jeśli wskazane, cylazaprylat, aktywna postać cylazaprylu, może być częściowo usunięty z krążenia ogólnego za pomocą hemodializy (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory konwertazy angiotensyny; kod ATC: C09AA08

Mechanizm działania

Vascace jest wybiórczym, długodziałającym inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE) hamującym aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron i konwersję nieaktywnej angiotensyny I do angiotensyny II, która jest substancją o silnym działaniu naczynioskurczowym. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, działanie Vascace podawanego w zalecanych dawkach utrzymuje się do 24 godzin.

Badania kliniczne/skuteczności

Nadciśnienie tętnicze

Vascace powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego u pacjentów zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej, zwykle bez składowej ortostatycznej. Jest skuteczny we wszystkich stopniach nadciśnienia tętniczego pierwotnego oraz w nadciśnieniu tętniczym pochodzenia nerkowego. Hipotensyjne działanie Vascace występuje zwykle w czasie pierwszej godziny po podaniu z maksymalnym działaniem obserwowanym pomiędzy trzecią i siódmą godziną po podaniu. Czynność

serca pozostaje zwykle niezmienną. Vascace nie powoduje odruchowej tachykardii, jednak mogą mieć miejsce niewielkie i klinicznie nieistotne zmiany częstości serca. U części pacjentów działanie przeciwnadciśnieniowe zmniejsza się pod koniec okresu pomiędzy kolejnymi dawkami.

Działanie hipotensyjne Vascace utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia. Nie obserwowano gwałtownego zwiększania się ciśnienia tętniczego po nagłym odstawieniu produktu.

W trakcie stosowania Vascace u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz umiarkowanym do ciężkiego zaburzeniem czynności nerek, wskaźnik przesączania kłębuszkowego i przepływ nerkowy pozostają zwykle niezmienione, pomimo istotnego klinicznie zmniejszenia ciśnienia tętniczego.

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE, działanie hipotensyjne Vascace może być mniej skuteczne u pacjentów rasy czarnej niż u pozostałych ras. Tym niemniej, różnice związane z przynależnością etniczną pacjentów nie są już jednoznaczne, gdy Vascace stosuje się w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem.

Przewlekła niewydolność serca

Nie przeprowadzano badań klinicznych dowodzących wpływu cyklazaprylu na zachorowalność i śmiertelność w niewydolności serca.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca dochodzi do nadmiernej aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron oraz układu współczulnego, co powoduje skurcz naczyń w krążeniu ogólnym oraz sprzyja retencji sodu i wody. Hamując aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron, Vascace poprawia warunki hemodynamiczne w przeciążonym sercu poprzez zmniejszenie oporu naczyniowego (*afterload*) i ciśnienia zaklinowania w kapilarach płucnych (*preload*) u pacjentów leczonych już lekami moczopędnymi i (lub) naparstnicą. Ponadto, u osób tych istotnie zwiększa się wydolność wysiłkowa. Działanie hemodynamiczne i kliniczne występuje szybko i utrzymuje się w czasie leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Cyklazapryl dobrze się wchłania i ulega szybkiemu przekształceniu do postaci aktywnej – cyklazaprylatu. Posiłek bezpośrednio przed zażyciem Vascace w niewielkim stopniu opóźnia i zmniejsza wchłanianie leku, jednak nie ma to znaczenia dla prowadzonej terapii. Biodostępność cyklazaprylatu po doustnym podaniu cyklazaprylu oceniana na podstawie obecności w moczu wynosi około 60%. Największe stężenie w surowicy osiągane jest w czasie dwóch godzin po podaniu i jest wprost proporcjonalne do dawki.

Eliminacja

Cyklazaprylat jest wydalany w postaci niezmiennionej przez nerki z efektywnym okresem półtrwania wynoszącym dziewięć godzin po podaniu Vascace raz na dobę.

Farmakokinetyka w specjalnych populacjach

Zaburzenia czynności nerek: U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek stężenie cyklazaprylatu w surowicy jest większe, niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, ponieważ przy zmniejszonym klirensie kreatyniny zmniejszony jest również klirens produktu. U pacjentów z całkowitą niewydolnością nerek produkt nie jest wydalany, zaś hemodializa zmniejsza stężenie cyklazaprylu i cyklazaprylatu w surowicy w ograniczonym stopniu.

Pacjenci w wieku podeszłym: W grupie pacjentów w podeszłym wieku u których czynność nerek jest odpowiednia do wieku, stężenie cyklazaprylatu w surowicy może być do 40% większe, zaś klirens 20% mniejszy, niż u osób młodszych.

Zaburzenia czynności wątroby: U pacjentów z marskością wątroby obserwowano zwiększone stężenia w osoczu oraz zmniejszony klirens osoczowy i nerkowy, co było bardziej nasilone w przypadku cyklazaprylu niż jego aktywnego metabolitu, cyklazaprylatu.

Przewlekła niewydolność serca: U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca klirens cylazaprylatu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Dlatego nie powinno być konieczne dostosowanie dawkowania w stopniu większym niż u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Wykazano, że inhibitory konwertazy angiotensyny, jako klasa leków, wykazują szkodliwe działanie w późnej fazie rozwoju płodowego, powodując zgon płodu i wady wrodzone, zwłaszcza w obrębie czaszki. Zgłaszano również przypadki fetotoksyczności, opóźnienia wzrostu wewnątrzmacicznego i przetrwałego przewodu tętniczego. Uważa się, że te nieprawidłowości rozwojowe są częściowo spowodowane bezpośrednim wpływem inhibitorów ACE na układ renina-angiotensyna u płodu, a częściowo niedokrwieniem, wynikającym z niedociśnienia u matki i zmniejszonym przepływem krwi pomiędzy płodem, a łożyskiem i dopływem tlenu/substancji odżywczych do płodu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

[Do uzupełnienia na szczęblu krajowym]

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

[Do uzupełnienia na szczęblu krajowym]

6.3 Okres ważności

[Do uzupełnienia na szczęblu krajowym]

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

[Do uzupełnienia na szczęblu krajowym]

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

[Do uzupełnienia na szczęblu krajowym]

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania <i przygotowania leku do stosowania>

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczęblu krajowym]

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczęblu krajowym]

{Nazwa i adres}

{tel}

{faks}

{e-mail}

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Vascace i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 0,5 mg tabletki powlekane
Vascace i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 1 mg tabletki powlekane
Vascace i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 2,5 mg tabletki powlekane
Vascace i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 5 mg tabletki powlekane
[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

cylazapryl

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}
{tel}
{faks}
{e-mail}

12. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
--

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

{RODZAJ OPAKOWANIA}

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vascace i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 0,5 mg tabletki powlekane
Vascace i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 1 mg tabletki powlekane
Vascace i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 2,5 mg tabletki powlekane
Vascace i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 5 mg tabletki powlekane
[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

cylazapryl

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]
{Nazwa}

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Vascace i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 0,5 mg tabletki powlekane
Vascace i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 1 mg tabletki powlekane
Vascace i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 2,5 mg tabletki powlekane
Vascace i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 5 mg tabletki powlekane
[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

Cylazapryl

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Vascace i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Vascace
3. Jak stosować lek Vascace
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Vascace
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK VASCACE I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Lek Vascace zawiera substancję o nazwie cylazapryl. Należy ona do grupy leków nazywanych inhibitorami ACE (inhibitorami konwertazy angiotensyny).

Lek Vascace jest stosowany do leczenia:

- wysokiego ciśnienia tętniczego krwi (nadciśnienia tętniczego)
- przewlekłej (długotrwałej) niewydolności serca.

Działanie leku polega na zwiotczaniu i rozszerzaniu naczyń krwionośnych. To pomaga obniżyć ciśnienie tętnicze krwi. Ułatwia to również sercu tłoczyć krew u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca.

Lekarz może zalecić inne leki do stosowania jednocześnie z lekiem Vascace.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU VASCACE

Kiedy nie stosować leku Vascace

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na cylazapryl lub którykolwiek z pozostałych składników leku Vascace (wymienionych w punkcie 6: Inne informacje).
- jeśli u pacjenta występuje uczulenie (nadwrażliwość) na inne inhibitory ACE. Należy do nich kaptopryl, enalapryl, lizynopryl i ramipryl.

- jeśli po zażyciu innych inhibitorów ACE u pacjenta wystąpiło ciężkie działanie niepożądane nazywane obrzękiem naczynioruchowym, jeśli u pacjenta występuje wrodzony obrzęk naczynioruchowy lub obrzęk naczynioruchowy o nieznanej przyczynie. Do objawów należy obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej lub języka.
- po trzecim miesiącu ciąży (Należy również unikać stosowania Vascace we wczesnym okresie ciąży - patrz punkt „Ciąża”).

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, nie wolno zażywać leku Vascace. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, przed zastosowaniem leku Vascace należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Vascace

Przed zastosowaniem leku Vascace należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:

- u pacjenta stwierdzono chorobę serca. Lek Vascace nie może być stosowany przez pacjentów z niektórymi chorobami serca.
- u pacjenta wystąpił w przeszłości udar lub zaburzenia dopływu krwi do mózgu.
- u pacjenta stwierdzono poważną chorobę wątroby lub żółtaczkę.
- u pacjenta stwierdzono chorobę nerek lub zaburzenia dopływu krwi do nerek, określane jako zwężenie tętnicy nerkowej.
- pacjent poddawany jest dializoterapii.
- u pacjenta wystąpiły ostatnio wymioty lub biegunka.
- pacjent jest na diecie z ograniczeniem spożycia soli (sodu).
- u pacjenta planowane jest odczulanie na jad pszczoł lub os.
- u pacjenta planowana jest operacja (również stomatologiczna). Niektóre leki znieczulające mogą zmniejszać ciśnienie tętnicze, w wyniku czego staje się ono za niskie.
- u pacjenta występuje płyn w jamie brzusznej (wodobrzusze).
- u pacjenta stwierdzono cukrzycę.
- u pacjenta stwierdzono kolagenozę naczyń.
- pacjent poddawany jest aferezie lipoprotein o małej gęstości (LDL) z użyciem siarczanu dekstranu.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta lub w przypadku jakichkolwiek wątpliwości przed zastosowaniem leku Vascace należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Należy poinformować lekarza o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Nie zaleca się stosowania leku Vascace we wczesnym okresie ciąży i nie wolno go stosować po 3 miesiącu ciąży, ponieważ stosowany w tym okresie może poważnie zaszkodzić dziecku (patrz punkt „Ciąża”).

Nie zaleca się stosowania leku Vascace u dzieci.

Stosowanie leku Vascace z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach. Dotyczy to także leków wydawanych bez recepty oraz leków ziołowych. Jest to spowodowane tym, że lek Vascace może wpływać na działanie innych leków. Niektóre leki mogą również wpływać na działanie leku Vascace.

W szczególności należy poinformować lekarza lub farmaceutę o stosowaniu któregokolwiek z następujących leków:

- leki moczopędne - patrz akapit „Wysokie ciśnienie tętnicze (nadciśnienie tętnicze)” w punkcie 3 „Jak stosować lek Vascace”.
- wszelkie leki stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego.
- leki nazywane niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ). Należy do nich m.in. kwas acetylosalicylowy, indometacyna i ibuprofen.
- insulina lub inne leki stosowane w cukrzycy.
- lit (stosowany w leczeniu depresji).
- leki steroidowe (takie jak hydrokortyzon, prednizolon i deksametazon) lub inne leki hamujące układ immunologiczny.

- suplementy potasu (w tym substytuty soli) lub leki moczopędne oszczędzające potas.
- antagoniści aldosteronu.
- sympatykomimetyki.
- leki znieczulające, opioidy.
- trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne.
- związki złota (stosowane w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów).

Stosowanie leku Vascace z jedzeniem i piciem

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o zażywaniu suplementów zawierających potas.

Ciąża

Należy poinformować lekarza o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Lekarz zazwyczaj zaleci przerwanie stosowania leku Vascace przed planowaną ciążą lub natychmiast po potwierdzeniu ciąży oraz zaleci przyjmowanie innego leku zamiast leku Vascace. Nie zaleca się stosowania leku Vascace we wczesnym okresie ciąży i nie wolno go stosować po 3 miesiącu ciąży, ponieważ stosowany w tym okresie może poważnie zaszkodzić dziecku.

Karmienie piersią

Należy poinformować lekarza o karmieniu piersią lub zamiarze karmienia piersią. Nie zaleca się przyjmowania leku Vascace podczas karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka. Lekarz może zalecić stosowanie innego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Podczas zażywania leku Vascace mogą wystąpić zawroty głowy. Jest to bardziej prawdopodobne na początku leczenia. Jeśli u pacjenta wystąpią zawroty głowy, nie należy prowadzić pojazdów, posługiwać się narzędziami ani obsługiwać maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Vascace

Lek Vascace zawiera laktozę, która jest rodzajem cukru. Jeśli u pacjenta występuje nietolerancja laktozy, przed zażyciem tego leku należy skontaktować się z lekarzem.

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

3. JAK STOSOWAĆ LEK VASCACE

Lek Vascace należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Stosowanie tego leku

- Należy codziennie przyjmować jedną tabletkę leku Vascace.
- Należy połknąć każdą tabletkę, popijając ją wodą.
- Godzina przyjęcia tabletki nie ma znaczenia. Pomimo to, należy przyjmować tabletkę codziennie o tej samej porze.
- Lek Vascace może być zażywany przed posiłkiem lub po posiłku.

Wysokie ciśnienie tętnicze (nadciśnienie tętnicze)

- Zazwyczaj stosowana dawka początkowa u dorosłych to 1 mg na dobę.
- Lekarz będzie zwiększać dawkę, aż do uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego – zazwyczaj stosowana dawka podtrzymująca wynosi od 2,5 mg do 5 mg na dobę.
- Lekarz może zalecić mniejszą dawkę pacjentom z zaburzeniami dotyczącymi nerek lub w podeszłym wieku.
- Jeśli pacjent zażywa leki moczopędne, lekarz może zalecić zaprzestanie ich przyjmowania około 3 dni przed rozpoczęciem stosowania leku Vascace. Zazwyczaj stosowana dawka początkowa leku Vascace wynosi wtedy 0,5 mg na dobę. Lekarz będzie następnie zwiększać dawkę, aż do uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego.

Przewlekła niewydolność serca

- Zazwyczaj stosowana dawka początkowa to 0,5 mg na dobę.
- Lekarz następnie zwiększy dawkę - zazwyczaj stosowana dawka podtrzymująca wynosi od 1 mg do 2,5 mg na dobę.
- Lekarz może zalecić mniejszą dawkę pacjentom z zaburzeniami dotyczącymi nerek lub w podeszłym wieku.
- Pacjentom z marskością wątroby bez wodobrzusza, lekarz nie zaleci dawki większej niż 0,5 mg na dobę oraz będzie uważnie kontrolować ciśnienie tętnicze.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Vascace

W przypadku zażycia większej niż zalecana dawki leku Vascace lub zażycia leku przez inną osobę należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem lub udać się do najbliższego szpitala. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku. Mogą wystąpić następujące objawy: zawroty głowy lub uczucie „pustki” w głowie, płytki oddech, zimna i wilgotna skóra, niezdolność poruszania się lub mówienia oraz wolna czynność serca.

Pominięcie zastosowania leku Vascace

- W przypadku pominięcia dawki leku należy opuścić pominiętą dawkę. Potem należy zażyć kolejną dawkę o stałej porze.
- Nie należy przyjmować dawki podwójnej (dwóch dawek naraz) w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, lek Vascace może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane:

W razie wystąpienia ciężkiej reakcji zwanej obrzękiem naczynioruchowym należy przerwać stosowanie leku Vascace i jak najszybciej udać się do lekarza. Do objawów należy:

- nagły obrzęk twarzy, gardła, warg lub jamy ustnej. Obrzęk ten może powodować trudności z oddychaniem lub połykaniem.

Zaburzenia krwi zgłaszane podczas stosowania inhibitorów ACE:

- mała ilość czerwonych krwinek (niedokrwistość). Do objawów należy uczucie zmęczenia, bladość, szybka lub nierówna czynność serca (kołatanie serca) oraz duszność.
- mała ilość wszystkich rodzajów białych krwinek. Do objawów należy zwiększona liczba zakażeń, na przykład jamy ustnej, dziąseł, gardła i płuc.
- mała ilość płytek krwi. Do objawów należy łatwe powstawanie siniaków i krwawienie z nosa.

Inne możliwe działania niepożądane:

Często (występują u mniej niż 1 na 10 osób)

- zawroty głowy
- kaszel
- nudności
- zmęczenie
- ból głowy

Niezbyt często (występują u mniej niż 1 na 100 osób)

- niskie ciśnienie tętnicze. Może to powodować osłabienie, zawroty głowy, niewyraźne widzenie i omdlenia. Nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi u niektórych pacjentów może zwiększać ryzyko zawału serca lub udaru
- przyspieszona czynność serca
- osłabienie
- ból w klatce piersiowej
- trudności z oddychaniem, w tym duszność i ucisk w klatce piersiowej
- wyciek lub niedrożność nosa i kichanie (nieżyt błony śluzowej nosa)
- suchość lub obrzęk błony śluzowej jamy ustnej
- brak apetytu
- zmiana smaku
- biegunka i wymioty
- wysypka (która może być ciężka)
- kurcze mięśni lub ból mięśni, lub stawów
- impotencja
- nasilona potliwość
- nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy)
- zaburzenia snu

Rzadko (występują u mniej niż 1 na 1 000 osób)

- zmniejszona ilość czerwonych i białych krwinek lub płytek krwi, stwierdzana w badaniach krwi (niedokrwistość, neutropenia, agranulocytoza i małopłytkowość)
- ciężka reakcja alergiczna (anafilaktyczna)
- niedokrwienie mózgu, przemijający napad niedokrwienności, udar niedokrwienności (może wystąpić jeśli ciśnienie tętnicze jest zbyt niskie)
- zawał mięśnia sercowego (może wystąpić jeśli ciśnienie tętnicze jest zbyt niskie)
- zaburzenia rytmu serca
- śródmiąższowa choroba płuc
- zaburzenia o typie tocznia rumieniowatego układowego
- mrowienie lub drętwienie rąk lub stóp
- świszczący oddech
- uczucie ucisku lub pulsujący ból za nosem, policzkami i oczami (zapalenie zatok)
- ból języka
- zapalenie trzustki. Do objawów należy silny ból w nadbrzuszu promieniujący do pleców
- zmiany w pracy nerek lub wątroby (wykazane w badaniach krwi i moczu)
- zaburzenia dotyczące wątroby, takie jak zapalenie lub uszkodzenie wątroby
- ciężkie reakcje skórne, w tym pęcherze lub łuszczenie skóry
- zwiększona wrażliwość na światło
- utrata włosów (która może być tymczasowa)
- poluznienie lub oddzielenie się paznokcia od łożyska
- powiększenie piersi u mężczyzn

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK VASCACE

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Vascace po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Vascace

- Substancją czynną leku Vascace jest cylazapryl.
 - Inne składniki leku to.
- [Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

Jak wygląda lek Vascace i co zawiera opakowanie

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

{Nazwa i adres}
{tel}
{faks}
{e-mail}

Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:

Austria: Inhibace „Roche“
Belgia, Bułgaria, Czechy, Węgry, Luksemburg, Polska, Hiszpania: Inhibace
Francja: Justor
Niemcy: Dynorm
Grecja, Irlandia, Wielka Brytania: Vascace
Włochy, Portugalia: Inibace
Holandia: Vascase

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]