

ANEXA I

**LISTA CU DENUMIRILE COMERCIALE, FORMELE FARMACEUTICE,
CONCENTRAȚIILE, CĂILE DE ADMINISTRARE ALE MEDICAMENTELOR,
DEȚINĂTORI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ ÎN STATELE MEMBRE**

<u>Statul Membru EU</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele (inventat)</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Austria	Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, A - 1211 Vienna Austria	Inhibace "Roche" 0,5 mg - Filmtabletten	0.5 mg	Comprimate filmate	Orală
Austria	Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, A - 1211 Vienna Austria	Inhibace "Roche" 2,5 mg - Filmtabletten	2.5 mg	Comprimate filmate	Orală
Austria	Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, A - 1211 Vienna Austria	Inhibace "Roche" 5 mg - Filmtabletten	5 mg	Comprimate filmate	Orală
Belgia	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgia	Inhibace	0.5 mg	Comprimate filmate	Orală
Belgia	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgia	Inhibace	5 mg	Comprimate filmate	Orală
Bulgaria	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bulgaria	Inhibace	1 mg	Comprimate filmate	Orală
Bulgaria	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bulgaria	Inhibace	2.5 mg	Comprimate filmate	Orală

<u>Statul Membru EU</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele (inventat)</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Bulgaria	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bulgaria	Inhibace	5 mg	Comprimate filmate	Orală
Republica Cehă	Roche s.r.o. Dukelskych hrdinu 567/52 170 00 / Praha 7 Republica Cehă	Inhibace 2.5 mg	2.5 mg	Comprimate filmate	Orală
Republica Cehă	Roche s.r.o. Dukelskych hrdinu 567/52 170 00 / Praha 7 Republica Cehă	Inhibace 5 mg	5 mg	Comprimate filmate	Orală
Franța	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie Franța	Justor 0.5 mg	0.5 mg	Comprimate filmate	Orală
Franța	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie Franța	Justor 1 mg	1 mg	Comprimate filmate	Orală

<u>Statul Membru EU</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele (inventat)</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Franța	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie Franța	Justor 2.5 mg	2.5 mg	Comprimate filmate	Orală
Germania	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Germania	Dynorm 0,5	0.5 mg	Comprimate filmate	Orală
Germania	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Germania	Dynorm 1,0	1 mg	Comprimate filmate	Orală
Germania	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Germania	Dynorm 2,5	2.5 mg	Comprimate filmate	Orală
Germania	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Germania	Dynorm 5,0	5 mg	Comprimate filmate	Orală
Grecia	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Grecia	Vascace	0.5 mg	Comprimate filmate	Orală

<u>Statul Membru EU</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele (inventat)</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Grecia	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Grecia	Vascace	1 mg	Comprimate filmate	Orală
Grecia	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Grecia	Vascace	2.5 mg	Comprimate filmate	Orală
Grecia	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Grecia	Vascace	5 mg	Comprimate filmate	Orală
Ungaria	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Ungaria	Inhibace	1 mg	Comprimate filmate	Orală
Ungaria	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Ungaria	Inhibace	2.5 mg	Comprimate filmate	Orală
Ungaria	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Ungaria	Inhibace	5 mg	Comprimate filmate	Orală

<u>Statul Membru EU</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele (inventat)</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Irlanda	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Marea Britanie	Vascace	0.5 mg	Comprimate filmate	Orală
Irlanda	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Marea Britanie	Vascace	1 mg	Comprimate filmate	Orală
Irlanda	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Marea Britanie	Vascace	2.5 mg	Comprimate filmate	Orală
Irlanda	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Marea Britanie	Vascace	5 mg	Comprimate filmate	Orală
Italia	Roche S.p.A Via G.B Stucchi 110 20052/Monza Italia	Inibace	1 mg	Comprimate filmate	Orală
Italia	Roche S.p.A Via G.B Stucchi 110 20052/Monza Italia	Inibace	5 mg	Comprimate filmate	Orală

<u>Statul Membru EU</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele (inventat)</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Luxemburg	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgia	Inhibace	0.5 mg	Comprimate filmate	Orală
Luxemburg	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgia	Inhibace	5 mg	Comprimate filmate	Orală
Olanda	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Olanda	Vascase 0,5	0.5 mg	Comprimate filmate	Orală
Olanda	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Olanda	Vascase 2,5	2.5 mg	Comprimate filmate	Orală
Olanda	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Olanda	Vascase 5	5 mg	Comprimate filmate	Orală
Polonia	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Polonia	Inhibace	0.5 mg	Comprimate filmate	Orală

<u>Statul Membru EU</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele (inventat)</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Polonia	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Polonia	Inhibace	1 mg	Comprimate filmate	Orală
Polonia	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Polonia	Inhibace	2.5 mg	Comprimate filmate	Orală
Polonia	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Polonia	Inhibace	5 mg	Comprimate filmate	Orală
Portugalia	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Portugalia	Inibace	1 mg	Comprimate filmate	Orală
Portugalia	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Portugalia	Inibace	2.5 mg	Comprimate filmate	Orală
Portugalia	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Portugalia	Inibace	5 mg	Comprimate filmate	Orală

<u>Statul Membru EU</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele (inventat)</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Spania	Roche Farma S.A. Eucalipto n° 33 28016 / Madrid Spania	Inhibace	1 mg	Comprimate filmate	Orală
Spania	Roche Farma S.A. Eucalipto n° 33 28016 / Madrid Spania	Inhibace	2.5 mg	Comprimate filmate	Orală
Spania	Roche Farma S.A. Eucalipto n° 33 28016 / Madrid Spania	Inhibace	5 mg	Comprimate filmate	Orală
Marea Britanie	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Marea Britanie	Vascace	0.5 mg	Comprimate filmate	Orală
Marea Britanie	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Marea Britanie	Vascace	1 mg	Comprimate filmate	Orală
Marea Britanie	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Marea Britanie	Vascace	2.5 mg	Comprimate filmate	Orală

<u>Statul Membru EU</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele (inventat)</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Marea Britanie	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Marea Britanie	Vascace	5 mg	Comprimate filmate	Orală

ANEXA II

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETĂRII ȘI PROSPECTULUI PREZENTATE DE EMEA

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMAT GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE PENTRU VASCASE ȘI DENUMIRILE ASOCIATE (A SE VEDEA ANEXA I)

Substanța activă din Vascase comprimate este cilazapril. Cilazapril aparține familiei de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA). Inhibitorii ECA blochează acțiunea enzimei de conversie a angiotensinei și, astfel, scade și producția de angiotensină II, care este o puternică peptidă vasoconstrictoare.

Vascase a fost inclus pe lista produselor pentru armonizarea Rezumatelor caracteristicilor produsului (RCP) întocmită de CMD(h), în conformitate cu articolul 30 alineatul (2) din Directiva 2001/83/CE, cu modificările ulterioare.

Au fost armonizate următoarele secțiuni:

Secțiunea 4.1 – Indicații terapeutice

▪ **Tratamentul hipertensiunii**

Eficacitatea cilazaprilului în tratamentul hipertensiunii a fost documentată în mai multe studii clinice sponsorizate de Roche. Datele demografice justifică eficacitatea la pacienții de diferite vârste, sexe și greutate corporală cu hipertensiune primară ușoară până la moderată. Eficacitatea pe termen lung a cilazaprilului (în monoterapie sau în asociere) a fost, de asemenea, acceptată în majoritatea țărilor UE. CHMP a fost de părere că ar trebui omise specificația hipertensiunii (esențială sau, conform definiției actualizate, primară) și gradul (ușor sau moderat) de hipertensiune. Deși inhibitorii ECA reduc tensiunea arterială în toate formele de hipertensiune, eficacitatea este diferită deoarece aceștia sunt mai puțin eficace la pacienții cu hipertensiune cu nivel scăzut de renină.

CHMP a fost de părere că hipertensiunea renovasculară nu ar trebui inclusă ca indicație independentă, deoarece DAPP nu a reușit să o justifice cu propriile date clinice. Totuși, aceasta nu înseamnă cu utilizarea cilazaprilului ar trebui să fie automat contraindicată în toate tipurile de hipertensiune renovasculară. Sunt disponibile informații relativ limitate bazate pe dovezi privind tratamentul hipertensiunii renovasculară cu inhibitori ECA (în special, cu cilazapril), dar nu se poate ignora faptul că inhibitorii ECA sunt considerați de un mare număr de experți drept o medicație eficace pentru tratamentul acestei afecțiuni. Recomandările specifice de dozare pentru hipertensiunea renovasculară au fost incluse în instrucțiunile de dozare pentru pacienții cu insuficiență renală în prezenta secțiune 4.2.

Cu toate acestea, este, de asemenea, foarte cunoscut faptul că inhibitorii ECA pot avea un efect grav asupra funcției renale, în special în cazul perfuziei renale reduse.

Luând în considerare recomandarea CHMP, a fost acceptată următoarea formulare propusă de DAPP:

„Vascase este indicat pentru tratamentul hipertensiunii.”

▪ **Tratamentul insuficienței cardiace cronice (ICC)**

Nu au fost prezentate date privind supraviețuirea totală, morbiditatea cardiovasculară, frecvența spitalizării din cauze cardiovasculare (CV) la pacienții tratați cu cilazapril pentru ICC.

Răspunsul DAPP se referă la rezultatele obținute cu alți inhibitori ECA care indică efectul terapeutic benefic pentru pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. S-a demonstrat că majoritatea inhibitorilor ECA (de exemplu, captopril, cilazapril, enalapril, ramipril, perindopril, trandolapril, benazepril) au o acțiune benefică asupra rezultatelor finale și intermediare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. În consecință, aceste rezultate pot fi extrapolate și pentru cilazapril, în cazurile în care efectele benefice ale inhibitorilor ECA în ICC pot fi considerate drept un efect de clasă.

Având în vedere datele din studiile cu cilazapril desfășurate în cadrul programului de dezvoltare clinică pentru Vascase, datele publicate despre efectul terapeutic al inhibitorilor ECA asupra ICC și

ghidurile Societății Europene de Cardiologie, CHMP a fost de acord cu următoarele formulare propuse de DAPP pentru această indicație:

„Vascase este indicat pentru tratamentul insuficienței cardiace cronice.”

Secțiunea 4.2 - Doze și mod de administrare

▪ Tratamentul hipertensiunii

CHMP a fost de părere că trebuie menționat faptul că fenomenul de scăpare a angiotensinei (activarea sistemului renină-angiotensină și intensificarea activității în sistemul simpatic) poate apărea (și a fost observat) la pacienții tratați cu inhibitori ECA în monoterapie (Roige, *et al* Eur. Heart J 2000: 21, 53-57). La acești pacienți, se recomandă o doză inițială mai mică (0,5 mg), iar inițierea tratamentului trebuie să aibă loc sub supraveghere medicală.

Luând în considerare recomandarea CHMP, a fost acceptată următoarea formulare propusă de DAPP:

„Hipertensiune: Doza inițială este de 1 mg/zi. Tensiunea arterială trebuie evaluată, iar doza ajustată individual, în funcție de răspunsul tensiunii arteriale. Intervalul obișnuit de doză de Vascase este de 2,5 – 5,0 mg o dată pe zi.

Pacienții cu un sistem renină-angiotensină-aldosteron puternic activat (în special, depleție de sare și/sau volumică, decompensare cardiacă sau hipertensiune severă) pot prezenta o scădere excesivă a tensiunii arteriale în urma dozei inițiale. La acești pacienți, se recomandă o doză inițială mai mică de 0,5 mg o dată pe zi, iar inițierea tratamentului trebuie să aibă loc sub supraveghere medicală.

Pacienți hipertensivi tratați cu diuretice: Dacă este posibil, diureticul trebuie întrerupt cu 2 – 3 zile înainte de inițierea terapiei cu Vascase pentru a reduce probabilitatea hipotensiunii simptomatice. Administrarea acestuia poate fi reluată mai târziu dacă este necesar. Doza inițială recomandată la acești pacienți este de 0,5 mg o dată pe zi.”

▪ Tratamentul insuficienței cardiace cronice

Recomandarea de dozare se bazează pe principiul „dozare în funcție de ameliorarea simptomatică”, care nu reprezintă practica clinică actuală. Cu toate acestea, întrucât nu există studii privind efecte care să prevadă o doză benefică precisă pentru majoritatea pacienților și întrucât DAPP nu a reușit să ofere un ghid de dozare mai bun pe baza datelor farmacocinetice/farmacodinamice, de exemplu, următoarea formulare propusă de DAPP a fost considerată acceptabilă de către CHMP.

Conceptul de terapie adjuvantă cu digitalice și diuretice nu este confirmat de dovezile existente în prezent privind inhibitorii ECA și de documentele orientative clinice privind abordarea terapeutică a ICC. Prin urmare, CHMP a fost de părere că digitalicele nu ar trebui neapărat menționate deoarece terapia concomitentă cu digitalice de uz general (ca terapie de bază) nu este recomandată în prezent.

CHMP a fost de acord cu următoarea formulare propusă de DAPP:

„Insuficiență cardiacă cronică: Terapia cu Vascase trebuie inițiată la o doză inițială recomandată de 0,5 mg o dată pe zi sub supraveghere medicală atentă. Această doză trebuie menținută timp de aproximativ 1 săptămână. Dacă această doză a fost bine tolerată, ea poate fi mărită la intervale săptămânale și în funcție de starea clinică a pacientului la 1,0 mg sau 2,5 mg. Doza zilnică maximă pentru acești pacienți este de 5,0 mg. Recomandarea de dozaj pentru cilazapril în insuficiența cardiacă cronică se bazează pe efectele asupra ameliorării simptomatice și nu pe date care demonstrează că cilazapril reduce morbiditatea și mortalitatea la acest grup de pacienți (a se vedea secțiunea 5.1).”

Momentul administrării medicației și mesele

Deși studiul realizat de Carlsen *et al* (Carlsen JE, Buchmann M, Hoeglund C, Pellinen T, Honkanen T, Soerensen OH, *et al*. Efectul antihipertensiv în decurs de 24 de ore al cilazaprilului pe cale orală? Un studiu controlat prin placebo de evaluare a dozei de 1, 2,5 și 5 mg o dată pe zi. Clin Drug Invest. 1995;10 (4):221-227) a ridicat un semn de întrebare privind caracterul suficient al regimului de

administrare a unei doze zilnice unice în hipertensiune, DAPP nu a prezentat alte discuții legate de rezultatele acestui studiu în comparație cu celelalte studii realizate cu cilazapril. Întrucât acesta este singurul studiu care prezintă rezultate divergente în această privință, problema nu a mai fost adusă în discuție de CHMP.

Regimul de administrare a unei doze zilnice unice înainte sau după masă propusă de DAPP a fost considerat acceptabil de către CHMP.

Populații speciale

Rezultatele unui studiu non-comparativ cu medicație cunoscută, de ajustare a dozei, la pacienți vârstnici cu hipertensiune arterială esențială necomplicată au fost discutate de DAPP, pentru a justifica regimul de dozare pentru pacienții vârstnici cu hipertensiune.

CHMP a fost de acord cu următoarea formulare propusă de DAPP pentru pacienții vârstnici și pentru copii și adolescenți:

„Pacienți vârstnici cu hipertensiune: Tratamentul cu Vascase trebuie inițiat cu o doză cuprinsă între 0,5 și 1,0 mg o dată pe zi. Ulterior, doza de întreținere trebuie adaptată în funcție de tolerabilitatea, răspunsul și starea clinică a fiecărui pacient în parte.

Pacienți vârstnici cu insuficiență cardiacă cronică: Doza inițială recomandată de Vascase de 0,5 mg trebuie respectată cu strictețe.

Copii: Siguranța și eficacitatea la copii nu au fost stabilite. Prin urmare, nu există nicio recomandare privind administrarea cilazaprilului la copii.”

De la prezentarea documentației inițiale, nu au fost realizate studii suplimentare de către Roche la pacienți cu insuficiență hepatică. În urmă unei căutări atente în literatura de specialitate, care cuprinde perioada de timp până în noiembrie 2009, a fost identificată doar o singură publicație, care descrie un raport de caz al unui pacient cu nefropatie diabetică și ascită cirotică. Datorită mării varietăți de situații clinice posibile pentru pacienții cu ciroză, există cazuri în care pacienții necesită un tratament cu cilazapril sub supraveghere atentă. Totuși, pentru pacienții cirofici cu ascită, nu se recomandă cilazapril.

Pentru pacienții cu insuficiență hepatică, CHMP a fost de acord cu următoarea formulare propusă de DAPP:

„Ciroză hepatică: La pacienții cu ciroză hepatică (dar fără ascită) care necesită terapie pentru hipertensiune, cilazapril trebuie dozat cu mare grijă fără a se depăși 0,5 mg/zi, însoțit de o monitorizare atentă a tensiunii arteriale, deoarece se poate produce o hipotensiune semnificativă.”

Pentru pacienții cu insuficiență renală, recomandările de dozare s-au bazat pe date dintr-o serie de studii Roche și din studii clinice publicate. Dozele reduse sunt necesare pentru pacienții cu insuficiență renală în funcție de clearance-ul creatininei.

Regimul de dozare pentru pacienții cu insuficiență renală recomandat de DAPP a fost considerat acceptabil de către CHMP:

„Pacienți cu insuficiență renală: Sunt necesare doze reduse pentru pacienții cu insuficiență renală în funcție de clearance-ul creatininei (a se vedea secțiunea 4.4). Se recomandă următoarele regimuri de dozare:

Tabelul 1: Regim de dozare recomandat pentru pacienți cu insuficiență renală

<i>Clearance-ul creatininei</i>	<i>Doza inițială de Vascase</i>	<i>Doza maximă de Vascase</i>
<i>>40 ml/min</i>	<i>1 mg o dată pe zi</i>	<i>5 mg o dată pe zi</i>
<i>10-40 ml/min</i>	<i>0,5 mg o dată pe zi</i>	<i>2,5 mg o dată pe zi</i>
<i><10 ml/min</i>	<i>Nu se recomandă</i>	

Dacă este prezentă și hipertensiune renovasculară, există un risc crescut de hipotensiune severă și insuficiență renală. La acești pacienți, tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere medicală atentă la doze mici și cu o titrare atentă a dozei. Întrucât tratamentul cu diuretice poate constitui un factor contributiv, acesta trebuie întrerupt, iar funcția renală trebuie monitorizată în primele săptămâni de terapie cu Vascase.

Rezultatele din studiile clinice au demonstrat că, la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, clearance-ul cilazaprilului se corelează cu clearance-ul creatininei. Recomandarea specială de dozare trebuie deci respectată la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și insuficiență renală.”

Secțiunea 4.3 - Contraindicații

Luând în considerare recomandarea CHMP, a fost acceptată următoarea formulare propusă de DAPP:

„Hipersensibilitate la cilazapril sau la oricare dintre componentele produsului sau la alți inhibitori ECA

Antecedente de angioedem asociat cu o terapie prealabilă cu inhibitori ECA

Angioedem ereditar sau idiopatic

Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (a se vedea secțiunile 4.4 și 4.6)”

Secțiunea 4.4 - Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Cu câteva excepții, baza științifică pentru textul propus la secțiunea 4.4 este asigurată de evaluările reacțiilor adverse la inhibitorii ECA întâlnite în următoarele texte: Meyler, *Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions (Reacții adverse la medicamente: enciclopedia internațională a reacțiilor adverse la medicamente și a interacțiunilor cu alte medicamente)*, 2006 și Martindale: *The Complete Drug Reference 36 (Ghidul complet al medicamentelor 36)*.

Conform recomandărilor CHMP, DAPP a adăugat o atenționare suplimentară privind utilizarea cilazaprilului la pacienții cu stenoza a arterei renale de grad înalt și cu insuficiență renală la sub-secțiunea intitulată „Insuficiență renală” de la secțiunea 4.4. Atenționarea referitoare la anafilaxie la pacienții cu dializă tratați cu inhibitori ECA este discutată în cadrul unei rubrici separate de la secțiunea 4.4, „Anafilaxie”.

De asemenea, CHMP a recomandat ca, la pacienții cu ciroză hepatică (dar fără ascită), tratamentul cu cilazapril să fie inițiat la o doză mai mică deoarece ar putea apărea o hipotensiune semnificativă, iar la pacienții cu ascită, cilazapril nu ar trebui recomandat.

În ceea ce privește sarcina, DAPP a fost de acord să se conformeze cu formularea acceptată prin recomandarea Grupului de lucru pentru farmacovigilență al CHMP (PhVWP) pentru această secțiune.

Secțiunea 4.5 - Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Cele mai importante interacțiuni posibile (farmacocinetice, farmacodinamice sau toxice) au fost incluse în eticheta armonizată, întrucât aceste medicamente sunt adesea prescrise concomitent cu cilazapril sau alți inhibitori ECA și este disponibilă o motivație științifică. La cererea CHMP, interacțiunile cu alte produse medicamentoase (diuretice, antidepressive triciclice, efecte renale la medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene, simpatomimetice, antidiabetice și aur) au fost, de asemenea, incluse în RCP-ul armonizat, în concordanță cu alți reprezentanți ai acestei clase de medicamente.

Secțiunea 4.6 - Sarcina și alăptarea

Luând în considerare recomandarea PhVWP al CHMP, următoarea formulare a fost acceptată de către DAPP:

„Utilizarea inhibitorilor ECA precum cilazapril nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (a se vedea secțiunea 4.4). Utilizarea inhibitorilor ECA precum cilazapril este contraindicată în al doilea și al treilea trimestru de sarcină (a se vedea secțiunile 4.3 și 4.4).

Dovezile epidemiologice privind riscul de teratogenitate în urma expunerii la inhibitori ECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea, nu se poate exclude o creștere limitată a riscului. Cu excepția cazului în care continuarea terapiei cu inhibitori ECA este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână însărcinate trebuie să treacă pe tratamente alternative cu medicamente antihipertensive care au un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea pe timpul sarcinii. Când se diagnostichează sarcina, tratamentul cu inhibitori ECA trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, trebuie inițiată o terapie alternativă.

Se cunoaște că expunerea la terapia cu inhibitori ECA în al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate la om (funcție renală diminuată, oligohidramnios, retard de osificare a craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune, hiperkaliemie). În cazul în care expunerea la inhibitori ECA a avut loc începând cu al doilea trimestru de sarcină, se recomandă examinarea ecografică a funcției renale și a craniului. Sugarii ale căror mame au luat inhibitori ECA trebuie ținuti sub observație atentă pentru hipotensiune (a se vedea secțiunile 4.3 și 4.4).

Întrucât nu sunt disponibile informații referitoare la siguranța cilazaprilului în timpul alăptării, cilazapril nu este recomandat, fiind de preferat tratamente alternative cu profiluri de siguranță mai bine stabilite în timpul alăptării, în special la alăptarea unui nou-născut sau a unui sugar născut prematur.”

Secțiunea 4.7 - Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Având în vedere recomandările CHMP și cele prezentate în ghidul RCP cu privire la secțiunea 4.7, formularea propusă de DAPP a fost acceptată.

Secțiunea 4.8 - Reacții adverse

Au fost incluse toate reacțiile adverse la medicament (RAM) enumerate în cadrul informațiilor de referință privind siguranța ale societății, fișa de date centrală (CDS). Au fost incluse RAM suplimentare enumerate în RCP-uri locale, dar nu și în CDS, dacă au putut fi identificate referințe corespunzătoare. În majoritatea cazurilor, referințele provin din:

- Meyler, *Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions (Reacții adverse la medicamente: enciclopedia internațională a reacțiilor adverse la medicamente și a interacțiunilor cu alte medicamente)*, 2006.
- Martindale: *The Complete Drug Reference 36 (Ghidul complet al medicamentelor 36)*.

Lista armonizată a reacțiilor adverse a fost obținută pe baza studiilor clinice și a datelor post-punere pe piață în asociere cu cilazapril și/sau alți inhibitori ECA.

Se utilizează, după caz, clasele de sisteme și organe MedDRA (SOC) și termenii preferați (PT).

Secțiunea 4.9 – Supradozaj

Luând în considerare recomandarea CHMP, a fost acceptată următoarea formulare propusă:

„Sunt disponibile date limitate privind supradozajul la om. Simptomele asociate supradozajului de inhibitori ECA pot include hipotensiune, șoc circulator, tulburări electrolitice, insuficiență renală, hiperventilație, tahicardie, palpitații, bradicardie, amețelă, anxietate și tuse.

Tratamentul recomandat al supradozajului constă în perfuzia intravenoasă cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). În cazul apariției hipotensiunii, pacientul trebuie amplasat în poziția de șoc.

Dacă este disponibil, poate fi avut în vedere și tratamentul cu perfuzie de angiotensină II și/sau catecolamine intravenoase.

Terapia prin stimulator cardiac este indicată în cazul bradicardiei rezistente la tratament. Parametrii vitali, nivelurile serice ale electroliților și concentrațiile de creatinină trebuie monitorizate continuu.

Dacă se indică acest lucru, cilazaprilat, forma activă a cilazaprilului, poate fi eliminat din sistemul circulator general prin hemodializă (a se vedea secțiunea 4.4)."

Secțiunea 5.1 – Proprietăți farmacodinamice

CHMP a fost de părere că medicul care prescrie acest medicament trebuie informat în legătură cu faptul că doar un beneficiu simptomatic a fost demonstrat în cadrul studiilor clinice cu cilazapril în cazul insuficienței cardiace și că nu sunt disponibile rezultate legate de morbiditate/mortalitate, întrucât nu au fost efectuate studii privind efectele cu cilazapril în insuficiența cardiacă cronică.

Pe baza informațiilor disponibile și luând în considerare recomandarea CHMP, următoarea afirmație a fost acceptată de DAPP pentru secțiunea de la rubrica „*Insuficiență cardiacă cronică*”:

„Nu au fost efectuate studii clinice care să dovedească efectul cilazaprilului asupra morbidității și mortalității în insuficiența cardiacă.”

Secțiunea 5.3 - Date preclinice de siguranță

Luând în considerare recomandarea CHMP, următoarea formulare a fost acceptată de DAPP:

„Datele preclinice nu evidențiază niciun risc special pentru om, pe baza studiilor convenționale de farmacologie generală, toxicitate la doze repetate, genotoxicitate și carcinogenitate.

S-a demonstrat că inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, ca și clasă, induc reacții adverse asupra dezvoltării fetale târzii, conducând la deces fetal și efecte congenitale, care afectează în special craniul. Au fost raportate fetotoxicitate, retard de creștere intrauterină și persistența canalului arterial. Aceste anomalii de dezvoltare sunt considerate a se datora parțial unei acțiuni directe a inhibitorilor ECA asupra sistemului renină-angiotensină fetal și parțial ischemiei cauzate de hipotensiunea maternă și scăderea fluxului de sânge feto-placentar și a oxigenării/alimentării cu nutrienți a fătului.”

MOTIVE PENTRU MODIFICAREA REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETĂRII ȘI PROSPECTULUI

Întrucât

- domeniul de aplicare al sesizării a constat în armonizarea rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului.

- rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul propuse de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au fost evaluate pe baza documentației prezentate și a dezbaterii științifice din cadrul comitetului,

CHMP a recomandat modificarea autorizațiilor de punere pe piață pentru care rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul sunt prezentate în anexa III pentru Vascase și denumirile asociate (a se vedea anexa I).

ANEXA III
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI,
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Notă: Acest RCP, etichetare si prospect reprezintă versiunea validă la momentul deciziei comisiei.

După decizia comisiei, autoritățile competente ale statului membru, în legătura cu statul membru de referință, vor actualiza informațiile produsului după cum este cazul. De aceea, acest RPC, etichetare si prospect nu reprezintă în mod obligatoriu textul curent.

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vascace și numele asociate (vezi Anexa I) 0,5 mg comprimate filmate
Vascace și nume asociate (vezi Anexa I) 1 mg comprimate filmate
Vascace și nume asociate (vezi Anexa I) 2,5 mg comprimate filmate
Vascace și nume asociate (vezi Anexa I) 5 mg comprimate filmate [Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.
[A se completa la nivel național]

3. FORMA FARMACEUTICĂ

[A se completa la nivel național]

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Vascace este indicat în tratamentul hipertensiunii arteriale.

Vascace este indicat în tratamentul insuficienței cardiace cronice.

4.2 Doze și mod de administrare

Vascace trebuie administrat în doză unică zilnică. Deoarece consumul de alimente nu are o influență semnificativă asupra absorbției, Vascace poate fi administrat înainte sau după masă. Doza trebuie luată întotdeauna la aproximativ aceeași oră din zi.

Hipertensiune arterială: Doza inițială este de 1 mg/zi. Tensiunea arterială trebuie evaluată, iar dozajul individualizat în funcție de răspunsul tensiunii arteriale. Doza uzuală de Vascace este de 2,5 până la 5,0 mg o dată pe zi.

După administrarea dozei inițiale, pacienții cu un sistem renin-angiotensină-aldosteron puternic activat (în special, depleție de sare și/sau volemică, decompensare cardiacă sau hipertensiune arterială severă) pot prezenta o scădere marcată a tensiunii arteriale. La acești pacienți este recomandată o doză inițială scăzută de 0,5 mg, o dată pe zi și tratamentul trebuie să fie inițiat sub supraveghere medicală.

Pacienți hipertensivi care sunt în tratament cu diuretice: Dacă este posibil, medicamentul diuretic trebuie întrerupt cu 2-3 zile înainte de inițierea terapiei cu Vascace, pentru a reduce riscul de hipotensiune arterială simptomatică. Dacă este necesar, tratamentul cu medicamentul diuretic poate fi reluat ulterior. Doza inițială recomandată la acești pacienți este de 0,5 mg o dată pe zi.

Insuficiență cardiacă cronică: Tratamentul cu Vascace trebuie inițiat cu o doză inițială recomandată de 0,5 mg o dată pe zi, sub strictă supraveghere medicală. Doza poate fi menținută o perioadă de aproximativ 1 săptămână. Dacă această doză este bine tolerată, poate fi crescută în intervale săptămânale și în funcție de răspunsul clinic al pacientului la 1,0 mg sau 2,5 mg. Doza maximă zilnică la acești pacienți este de 5,0 mg. Posologia recomandată pentru cilazapril la pacienții cu insuficiența cardiacă cronică este bazată pe efectele asupra ameliorării simptomatice și mai puțin pe datele care arată faptul că cilazapril reduce morbiditatea și mortalitatea la această grupă de pacienți (vezi secțiunea 5.1).

Pacienți cu insuficiență renală: Pentru pacienții cu insuficiență renală este necesară reducerea dozei, în funcție de clearance-ul creatininei (vezi pct. 4.4). Se recomandă următoarea schemă de administrare:

Tabelul 1: Schema de administrare recomandată pentru pacienții cu insuficiență renală

Clearance-ul creatininei	Doza inițială de Vascace	Doza maximă de Vascace
>40 ml/min	1 mg o dată pe zi	5 mg o dată pe zi
10-40 ml/min	0,5 mg o dată pe zi	2,5 mg o dată pe zi
<10 ml/min	Nu se recomandă	

De asemenea, dacă este prezentă hipertensiunea arterială renovasculară, există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală. La acești pacienți, tratamentul trebuie inițiat sub atentă supraveghere medicală cu doze scăzute și ajustarea atentă a dozei. Deoarece tratamentul cu diuretice poate fi un factor contributiv, administrarea acestora trebuie întreruptă și funcția renală trebuie monitorizată în timpul primelor săptămâni ale terapiei cu Vascace.

Ciroză hepatică: La pacienții cu ciroză hepatică (dar fără ascită) care necesită tratament pentru hipertensiune arterială, tratamentul cu cilazapril trebuie inițiat cu mare precauție și nu va depăși doza de 0,5 mg/zi, însoțit de o atentă monitorizare a tensiunii arteriale, deoarece poate apărea hipotensiunea arterială.

Rezultatele din studiile clinice au arătat că, la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, clearance-ul cilazaprilatului a fost corelat cu clearance-ul creatininei. Trebuie urmate recomandările speciale de dozare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică cu funcția renală afectată.

Pacienți vârstnici cu hipertensiune arterială: Tratamentul cu Vascace trebuie inițiat cu o doză cuprinsă între 0,5 și 1,0 mg o dată pe zi. Ulterior, doza de întreținere trebuie adaptată tolerabilității individuale, răspunsului și statusului clinic.

Pacienți vârstnici cu insuficiență cardiacă cronică: Va fi respectată administrarea dozei inițiale recomandate de Vascace de 0,5 mg.

Copii: Siguranța și eficacitatea utilizării la copii nu au fost încă stabilite. Ca urmare, nu se recomandă utilizarea cilazapril la copii.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la cilazapril, la alți inhibitori ai ECA sau la oricare dintre excipienți.

Antecedente de angioedem apărut în urma tratamentului cu alți inhibitori ai ECA.

Angioedem ereditar sau idiopatic

Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sarcină

Tratamentul cu inhibitori ECA nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu inhibitori ai ECA este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie trecute pe tratament antihipertensiv alternativ, al cărui profil de siguranță pentru utilizare în timpul sarcinii a fost stabilit. Când este confirmată sarcina, tratamentul cu inhibitori ai ECA trebuie întrerupt imediat și, dacă este necesar, trebuie inițiat tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Hipotensiune arterială

În special la începutul tratamentului, inhibitorii ECA pot cauza hipotensiune arterială severă. Hipotensiunea arterială după administrarea primei doze este mai probabil să apară la pacienții al căror sistem renină-angiotensină-aldosteron este activat, cum este cazul în hipertensiunea arterială renovasculară sau alte cauze ale hipoperfuziei renale, depleția de lichide sau sodiu, sau tratamente anterioare cu alte vasodilatatoare. Aceste afecțiuni pot coexista, în special în insuficiența cardiacă severă.

Hipotensiunea arterială trebuie tratată prin expansiune volemică și așezarea pacientului în decubit dorsal. Imediat ce tensiunea arterială a fost crescută prin expansiune volemică, tratamentul cu cilazapril poate fi continuat, dar prin administrarea unei doze mai mici sau întrerupt dacă hipotensiunea arterială persistă.

La pacienții cu risc, tratamentul cu cilazapril ar trebui să înceapă sub supraveghere medicală, cu o doză inițială mică și creșterea treptată a dozei, cu atenție. Dacă este posibil, tratamentul cu diuretice trebuie întrerupt temporar.

O precauție similară trebuie luată în cazul pacienților cu angină pectorală sau boală cerebrovasculară, la care hipotensiunea arterială poate determina ischemie miocardică sau cerebrală.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală, doza de cilazapril trebuie ajustată în funcție de clearance-ul creatininei (vezi pct. 4.2). Monitorizarea de rutină a valorilor potasiului și creatininei fac parte din asistența medicală de rutină la acești pacienți.

Inhibitorii ECA prezintă efecte renoprotectoare, dar pot provoca afectarea reversibilă a funcției renale prin scădere perfuziei renale, fie datorată stenozei de arteră renală bilaterală, insuficienței cardiace congestive severe, depleției de volum, hiponatriemiei sau datorită dozelor mari de diuretice și la cei care primesc tratament cu AINS. Măsurile de prevenire includ întreruperea sau retragerea temporară a diureticelor, începerea tratamentului cu doze foarte mici de inhibitori ai ECA și creșterea treptată a dozelor, cu precauție.

La pacienții cu stenoză de arteră renală, activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron ajută la menținerea perfuziei renale prin provocarea constricției arteriolei eferente. Consecutiv, blocarea formării angiotensinei II și, de asemenea, o eventuală creștere în formarea bradikininei, determină vasodilatație a arteriolei eferente, rezultând o reducere a presiunii filtrării glomerulare. Hipotensiunea arterială contribuie în continuare la reducerea perfuziei renale (vezi pct. 4.4 'Hipotensiune arterială'). Ca și în cazul altor agenți care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, există un risc crescut de insuficiență renală, inclusiv insuficiență renală acută, atunci când pacienții cu stenoză de arteră renală sunt tratați cu cilazapril. De aceea, se recomandă o atenție sporită în cazul acestor pacienți. Dacă apare insuficiența renală, tratamentul trebuie întrerupt.

Hipersensibilitate/edem angioneurotic

Angioedemul a fost asociat cu inhibitori ai ECA, cu o incidență raportată de 0,1-0,5%. Angioedemul datorat inhibitorilor ECA se poate manifesta ca episoade recurente de edem facial, care se rezolvă la întreruperea tratamentului, sau ca edem orofaringian acut sau obstrucție a căilor respiratorii, care necesită tratament de urgență și poate pune viața în pericol. O formă diferită este angioedemul intestinal, care tinde să apară în primele 24-48 ore de tratament. La pacienții aparținând rasei negre, inhibitorii ECA determină edem angioneurotic cu o frecvență mai mare, comparativ cu pacienții aparținând altor rase. Pacienții cu antecedente de edem angioneurotic, fără legătură cu tratamentul cu inhibitor al ECA, pot prezenta risc crescut de angioedem.

Anafilaxie

Reacții anafilactice la pacienții care efectuează ședințe de hemodializă: S-au raportat reacții anafilactice la pacienții care efectuează ședințe de hemodializă, în cadrul cărora se utilizează membrane cu flux mare (de exemplu AN 69), tratați concomitent cu un inhibitor al ECA. La acești pacienți, trebuie luată în considerare utilizarea unui alt tip de membrană de dializă sau a unei alte clase de medicamente antihipertensive.

Reacții anafilactice în timpul aferezei lipoproteinelor cu densitate mică (LDL): Pacienții tratați cu inhibitori ai ECA în timpul aferezei LDL efectuate cu sulfat de dextran au prezentat reacții anafilactice care pot pune viața în pericol. Aceste reacții au fost evitate prin întreruperea temporară a tratamentului cu inhibitori ai ECA, înainte de fiecare afereză.

Desensibilizare: La pacienții tratați cu inhibitori ai ECA în timpul tratamentului de desensibilizare cu venin de viespe sau albină, pot apărea reacții anafilactice. Cilazapril trebuie oprit înainte de începerea tratamentului de desensibilizare și nu trebuie înlocuit cu un β -blocant.

Insuficiență hepatică

Au fost raportate cazuri izolate de tulburări ale funcției hepatice, cum ar fi creșterea valorilor testelor funcției hepatice (transaminaze, bilirubina, fosfataza alcalină, gamma GT) și hepatite colestatice cu sau fără necroză. Pacienții care primesc cilazapril și care prezintă icter sau creșteri marcate ale enzimelor hepatice trebuie să întrerupă tratamentul cu cilazapril și vor fi supravegheați medical în mod corespunzător. La pacienții cu ciroză hepatică (dar fără ascită) care necesită tratament pentru hipertensiune arterială, tratamentul cu cilazapril trebuie inițiat cu doză mică și cu mare precauție întrucât poate apărea hipotensiune arterială semnificativă (vezi pct. 4.2). La pacienții cu ascită, nu este recomandată administrarea de cilazapril.

Neutropenie

Rar, la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA au fost raportate neutropenie și agranulocitoză, în special la pacienții cu insuficiență renală sau boală vasculară de collagen și la cei care primesc terapie imunosupresoare. Este recomandat la acești pacienți monitorizarea periodică a numărului de leucocite.

Hiperkaliemie

Inhibitorii ECA pot determina creșteri ale potasemiei deoarece inhibă eliberarea aldosteronului. Efectul este, în mod obișnuit nesemnificativ la pacienții cu funcția renală normală. Totuși, hiperkaliemia poate apărea la pacienții cu funcția renală afectată și/sau la pacienții care iau suplimente de potasiu (incluzând substituenți de sare) sau diuretice care economisesc potasiul, în special antagoniști ai aldosteronului. Diureticele care economisesc potasiul trebuie administrate cu precauție la pacienții care sunt tratați cu inhibitori ECA, iar concentrația plasmatică a potasiului și funcția renală trebuie monitorizate.

Pacienți cu diabet zaharat

Administrarea de inhibitori ai ECA la pacienții cu diabet zaharat poate determina o creștere a efectului de scădere a glicemiei al agenților hipoglicemici sau al insulinei, în special la pacienții cu insuficiență renală. La acești pacienți glicemia trebuie atent monitorizată în timpul inițierii tratamentului cu un inhibitor al ECA.

Intervenții chirurgicale/anestezie

La pacienții care primesc inhibitori ECA, agenții anestezici cu efectele de scădere a tensiunii arteriale pot determina hipotensiune arterială. În acest caz hipotensiunea poate fi corectată prin creșterea volemiei.

Stenoză aortică/cardiomiopatie hipertrofică

Inhibitorii ECA trebuie să fie utilizați cu precauție la pacienții cu tulburări cardiace obstructive (de ex. stenoză mitrală, stenoză aortică, cardiomiopatie hipertrofică), deoarece debitul cardiac nu poate crește pentru a acoperi vasodilarea sistemică și există un risc de hipotensiune arterială severă.

Intoleranța la lactoză

Acest medicament conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Diferențe etnice

Inhibitorii ECA sunt mai puțin eficace ca antihipertensive la pacienții aparținând rasei negre. Acești pacienți pot avea, de asemenea, un risc crescut de angioedem.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Litiu

În timpul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ai ECA s-au raportat creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice ale litiului și ale toxicității acestuia. Administrarea concomitentă cu diuretice tiazidice poate crește riscul de toxicitate a litiului și mărește toxicitatea acestuia deja crescută de inhibitorii ECA. Administrarea concomitentă de cilazapril cu litiul nu este recomandată, dar în cazul în care asocierea se dovedește necesară, trebuie efectuată monitorizarea atentă a litemiei.

Alte medicamente antihipertensive

Se poate observa un efect cumulat atunci când cilazapril este administrat în asociere cu alte medicamente antihipertensive.

Diuretice care economisesc potasiu, suplimente de potasiu și substituenți de sare care conțin potasiu

Deși potasemia se menține, de regulă, în limita valorilor normale, s-a observat că unii pacienți tratați cu cilazapril dezvoltă hiperkaliemie. Diureticele care economisesc potasiul (de exemplu, spironolactonă, triamteren sau amilorid), suplimentele de potasiu sau substituenții de sare care conțin potasiu pot conduce la o creștere semnificativă a potasemiei. De aceea, nu este recomandată asocierea cilazapril cu medicamentele menționate anterior (vezi pct.4.4). În cazul în care această asociere este considerată necesară, datorită hipokalaemiei demonstrate, este esențială monitorizarea frecventă a concentrațiilor plasmatice ale potasiului.

Diuretice (tiazidice sau de ansă)

Tratamentul anterior cu doze mari de diuretice poate conduce la depleție volemică și la riscul de hipotensiune la inițierea tratamentului cu cilazapril (vezi pct.4.4). Efectele hipotensive pot fi diminuate prin întreruperea tratamentului cu diuretice, prin creșterea aportului de lichide sau de sare ori prin inițierea tratamentului cu doze mici de cilazapril.

Antidepresive triciclice/antipsihotice/anestezice/narcotice

Administrarea concomitentă a anumitor medicamente anestezice, antidepresive triciclice și antipsihotice cu inhibitori ai ECA poate reduce suplimentar tensiunea arterială (vezi pct. 4.4).

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) incluzând acid acetilsalicilic ≥ 3 g pe zi

Când inhibitorii ECA sunt administrați simultan cu medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (de exemplu, acid acetilsalicilic în doze antiinflamatorii, inhibitori de COX-2 și AINS neselective), poate să apară o scădere a efectului antihipertensiv. Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA și a AINS poate duce la creșterea riscului de deteriorare a funcției renale, incluzând posibilitatea apariției insuficienței renale acute și a creșterii concentrației plasmatice a potasiului, în special la pacienții cu disfuncție renală preexistentă. Această asociere trebuie administrată cu prudență, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat și funcția renală trebuie monitorizată după inițierea tratamentului concomitent, iar ulterior în mod regulat.

Simpatomimetice

Simpatomimeticele pot reduce efectele antihipertensive ale inhibitorilor ECA.

Antidiabetice

Studiile epidemiologice au sugerat faptul că administrarea concomitentă de inhibitori ai ECA cu medicamente antidiabetice (insulină, medicamente hipoglicemizante orale) poate determina o creștere a efectului de scădere a glicemiei, cu un risc de hipoglicemie. Acest fenomen pare a fi mai frecvent în cursul primelor săptămâni de tratament asociat și la pacienții cu insuficiență renală.

Aur

Reacțiile nitritoide (simptomele includ înroșirea feței, greață, vărsături și hipotensiune arterială) au fost raportate rar la pacienții care se aflau în timpul terapiei cu aur injectabil (aurotiomalat de sodiu) și terapie cu inhibitori ECA concomitentă.

Altele

La administrarea concomitentă de cilazapril cu digoxină, nitrați, anticoagulante cumarinice și blocante ale receptorilor H₂ nu s-au observat interacțiuni clinice semnificative.

4.6 Sarcina și alăptarea

Administrarea de inhibitori ai ECA, precum cilazapril, nu este recomandată în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3). Utilizarea de inhibitori ai ECA este contraindicată în timpul trimestrelor 2 și 3 de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4)

Nu există dovezi epidemiologice concludente referitoare la riscul de teratogenitate consecutiv expunerii la inhibitori ai ECA în timpul primului trimestru de sarcină; cu toate acestea, o creștere mică a acestui risc nu poate fi exclusă. Cu excepția cazurilor în care continuarea tratamentului cu inhibitori ai ECA este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative, cu un profil de siguranță pentru utilizare în timpul sarcinii stabilit. Când sarcina este confirmată, tratamentul cu inhibitori ai ECA trebuie întrerupt imediat și, dacă este necesar, trebuie inițiată terapia alternativă.

La om, este cunoscut faptul că expunerea la terapia cu inhibitori ai ECA în timpul trimestrelor doi și trei de sarcină induce fetotoxicitate (reducerea funcției renale, oligohidramnios, întârzierea osificării craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie). Dacă expunerea la inhibitori ai ECA s-a produs începând cu trimestrul al doilea de sarcină, se recomandă verificarea ecografică a funcției renale și a craniului (vezi pct. 4.3 și pct. 4.4).

Deoarece nu sunt disponibile informații cu privire la siguranța cilazaprilului în timpul alăptării, acesta nu este recomandat și sunt de preferat tratamente alternative, cu profil de siguranță mai bine stabilit pentru utilizare în timpul alăptării, în special în cazul alăptării unui nou-născut sau unui prematur.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Atunci când se conduc vehicule sau se folosesc utilaje trebuie să se țină cont de faptul că, ocazional, pot să apară amețeli și oboseală, în special la începutul tratamentului (vezi pct.4.4 și 4.8).

4.8 Reacții adverse

(a) Sumarul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse datorate medicamentului, observate la pacienții care utilizează inhibitori ai ECA sunt: tuse, erupție cutanată tranzitorie și disfuncție renală. Tusea apare mai frecvent la femei și nefumători. Dacă pacientul tolerează tusea, poate fi indicată continuarea tratamentului. În anumite cazuri, poate fi utilă reducerea dozei.

La mai puțin de 5% din pacienții tratați cu inhibitori ai ECA pot să apară reacții adverse datorate tratamentului, a căror severitate să determine încetarea tratamentului.

(b) Lista reacțiilor adverse

Următoarea listă de reacții adverse include datele rezultate din studiile clinice și din perioada ulterioară punerii pe piață pentru cilazapril și/sau alți inhibitori ai ECA. Frecvențele estimate au fost calculate în funcție de procentul de pacienți care au raportat fiecare reacție adversă în timpul studiilor clinice cu cilazapril, care au inclus un total de 7171 de pacienți. Reacțiile adverse care nu au fost observate în timpul studiilor clinice cu cilazapril, dar au fost raportate ca fiind asociate utilizării de inhibitori ai ECA sau rezultate din rapoartele de caz în perioada ulterioară punerii pe piață au fost clasificate ca fiind “rare”.

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență astfel:

Foarte frecvente	$\geq 1/10$
Frecvente	$\geq 1/100$ și $< 1/10$
Mai puțin frecvente	$\geq 1/1000$ și $< 1/100$
Rare	$\geq 1/10000$ și $< 1/1000$

Tulburări hematologice și limfatice

Rare

Neutropenie, agranulocitoză, trombocitopenie, anemie

Tulburări ale sistemului imunitar

Mai puțin frecvente

Angioedem (poate să afecteze fața, buzele, limba, laringele sau tractul gastrointestinal) (vezi pct. 4.4)

Rare

Anafilaxie (vezi pct. 4.4)

Sindrom asemănător lupusului (simptomele pot include vasculită, mialgie, artralgie/artrită, anticorpi antinucleari prezenți, viteza de sedimentare a hematiilor crescută, eozinofilie și leucocitoză)

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente

Cefalee

Mai puțin frecvente

Disgeuzie

Rare

Ischemie cerebrală, accident ischemic tranzitoriu, accident vascular cerebral ischemic

Neuropatie periferică

Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente

Ischemie miocardică, angină pectorală, tahicardie, palpitații

Rare

Infarct miocardic, aritmie

Tulburări vasculare

Frecvente

Amețeli

Mai puțin frecvente

Hipotensiune arterială, hipotensiune posturală (vezi pct. 4.4). Simptomele hipotensiunii arteriale pot include sincopă, slăbiciune, amețeli și tulburări de vedere.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvente

Tuse

Mai puțin frecvente

Dispnee, bronchospasm, rinită

Rare

Boală pulmonară interstițială, bronșită, sinuzită

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente

Greață

Mai puțin frecvente

Xerostomie, stomatită aftoasă, scăderea apetitului alimentar, diaree, vărsături

Rare

Glosită, pancreatită

Tulburări hepatobiliare

Rare

Valori anormale ale testelor funcției hepatice (incluzând transaminaze, bilirubină, fosfatază alcalină, gama GT)

Hepatită colestatică cu sau fără necroză

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente

Erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată maculopapulară

Rare

Dermatită asemănătoare psoriazisului, psoriazis (exacerbare), lichen plan, dermatită exfoliativă, urticarie, eritem poliform, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, pemfigoid bulos, pemfigus, sarcom Karposi, vasculită/purpură, reacții de fotosensibilitate, alopecie, onicoliză

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Mai puțin frecvente

Crampe musculare, mialgie, artralgie

Tulburări renale și ale căilor urinare

Rare

Insuficiență renală, insuficiență renală acută (vezi pct. 4.4), creșterea creatininemiei, creșterea uremiei

Hiperkaliemie, hiponatriemie, proteinurie, sindrom nefrotic, nefrită

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Mai puțin frecvente

Impotență

Rare

Ginecomastie

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente

Oboseală

Mai puțin frecvente

Transpirație excesivă, bufeuri, astenie, tulburări ale somnului

(c) Descrierea evenimentelor adverse selectate

Hipotensiunea arterială și hipotensiunea arterială posturală pot să apară la inițierea tratamentului sau la creșterea dozelor, în special la pacienții cu risc (vezi pct.4.4).

Insuficiență renală și insuficiența renală acută pot să apară mai ales la pacienții cu insuficiență cardiacă severă, stenoza a arterei renale, tulburări renale pre-existente sau depleție volemică (vezi pct.4.4)

Hiperkaliemia poate să apară mai ales la pacienții cu insuficiență renală și la cei care utilizează diuretice care economisesc potasiu sau suplimente de potasiu.

Ischemia cerebrală, accidentul ischemic tranzitor și accidentul vascular cerebral ischemic raportate rar în timpul administrării inhibitorilor ECA pot avea legătură cu hipotensiunea arterială apărută la pacienții cu boală cerebrovasculară. Similar, ischemia miocardică poate avea legătură cu hipotensiunea arterială apărută la pacienții cu cardiopatie ischemică.

Cefaleea este o reacție adversă raportată frecvent, deși incidența acesteia este mai mare la pacienții cărora li se administrează placebo decât la cei cărora li se administrează inhibitori ai ECA.

4.9 Supradozaj

Sunt disponibile date limitate referitoare la supradozajul la om. Simptomele asociate supradozajului cu inhibitori ai ECA pot include: hipotensiune arterială, șoc circulator, tulburări electrolitice, insuficiență renală, hiperventilație, tahicardie, palpitații, bradicardie, amețeli, anxietate și tuse.

Tratamentul recomandat în caz de supradozaj este perfuzarea intravenoasă de soluție salină izotonă. În caz de apariție a hipotensiunii arteriale, pacientul trebuie așezat în poziție de șoc. Dacă este disponibil, trebuie luat în considerare tratamentul cu angiotensină II în perfuzie și/sau administrarea intravenoasă de catecolamine.

Utilizarea unui pacemaker este indicată în cazul apariției bradicardiei rezistente la tratament. Semnele vitale, electrolitemia și creatininemia trebuie monitorizate continuu.

Dacă este cazul, forma activă a cilazaprilului, cilazaprilatul, poate fi eliminat din circulația generală prin hemodializă (vezi pct.4.4).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Inhibitori ai ECA, codul ATC: C09AA08

Mecanism de acțiune

Vascace este un inhibitor specific al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) cu acțiune de lungă durată, acționând prin suprimarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron și astfel împiedicând conversia angiotensinei I inactive la angiotensină II, care este vasoconstrictor potent. La dozele recomandate, efectul Vascace se menține până la 24 de ore la pacienții cu hipertensiune arterială și la cei cu insuficiență cardiacă cronică.

Studii clinice/de eficacitate

Hipertensiune arterială

Vascace induce o scădere a tensiunii arteriale sistolice și diastolice atât în clinostatism, cât și în ortostatism, de obicei fără o componentă ortostatică. Este eficient în toate gradele de hipertensiune arterială esențială, precum și în hipertensiunea arterială renală. Efectul antihipertensiv al Vascace este evident în decurs de o oră de la administrare, efectul maxim fiind observat în decurs de 3-7 ore de la administrare. În general, frecvența cardiacă rămâne neschimbată. Nu induce tahicardie reflexă, deși pot să apară modificări minore ale ritmului cardiac, ne semnificative clinic. La unii pacienți, efectul asupra presiunii sanguine poate fi redus către sfârșitul intervalului de administrare.

Efectul antihipertensiv se menține în tratamentul de lungă durată. Nu a fost observată creșterea bruscă a tensiunii arteriale după întreruperea bruscă a tratamentului cu Vascace.

La pacienții hipertensivi cu insuficiență renală moderată până la severă, rata de filtrare glomerulară și fluxul sanguin renal rămân, în general, neschimbate în timpul tratamentului cu Vascace, deși are loc o reducere semnificativă a presiunii sanguine.

Similar altor inhibitori ai ECA, efectul de reducere a tensiunii arteriale poate fi mai puțin pronunțat la pacienții de rasă neagră, comparativ cu pacienții aparținând altor rase. Cu toate acestea, răspunsul diferențiat în funcție de rasă nu mai este atât de evident în cazul în care Vascace este administrat în asociere cu hidroclorotiazida.

Insuficiență cardiacă cronică

Nu au fost efectuate studii clinice care să dovedească efectul cilazapril asupra morbidității și mortalității în cazul insuficienței cardiace.

La pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, sistemul renină-angiotensină-aldosteron și sistemul nervos simpatic sunt în general activate, ceea ce conduce la accentuarea vasoconstricției sistemice, precum și a retenției de lichide și sodiu. Prin inhibarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, Vascace îmbunătățește condițiile de compensare cardiacă prin reducerea rezistenței vasculare sistemice (postsarcină) și a presiunii capilare pulmonare (presarcină) la pacienții tratați concomitant cu diuretice și/sau digitale. Suplimentar, crește semnificativ toleranța la efort fizic a acestor pacienți. Efectele clinice și hemodinamice apar imediat și sunt persistente.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Cilazaprilul se absoarbe eficient și este transformat rapid în forma activă, cilazaprilat. Ingestia de alimente înainte de administrarea Vascace poate să întârzie și să reducă într-o mică proporție viteza de absorbție, dar care este irelevantă din punct de vedere terapeutic. Biodisponibilitatea cilazaprilatului,

după administrarea pe cale orală de cilazapril este de aproximativ 60%, luând în considerare procentul de regăsire în urină. Conținuturile plasmatice maxime sunt atinse în 2 ore de la administrare și sunt direct proporționale cu doza.

Eliminare

Cilazaprilatul este eliminat nemodificat pe cale renală, timpul de înjumătățire plasmatică efectiv după administrarea unei doze unice zilnice de Vasace fiind de 9 ore.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală: La pacienții cu insuficiență renală, au fost observate concentrații plasmatice mai mari de cilazaprilat în comparație cu cele observate la pacienții cu funcție renală normală, luând în considerare faptul că la valori reduse ale clearance-ului creatininei scade clearance-ul medicamentului. La pacienții cu insuficiență renală totală eliminarea nu mai are loc, însă hemodializa poate ajuta la reducerea concentrațiilor de cilazapril și cilazaprilat până la valori limitate.

Vârstnici: La pacienții vârstnici cu funcție renală normală, concentrațiile plasmatice de cilazaprilat pot fi cu până la 40% mai mari, iar clearance-ul mai mic cu 20% în comparație cu pacienții mai tineri.

Insuficiență hepatică: La pacienții cu ciroză hepatică au fost observate concentrații plasmatice crescute și reducerea clearance-ului plasmatic și renal, cu un efect mai pronunțat asupra cilazaprilului decât asupra metabolitului său activ, cilazaprilat.

Insuficiență cardiacă cronică: La pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, clearance-ul cilazaprilatului este corelat cu clearance-ul creatininei. De aceea, nu este necesară ajustarea suplimentară a dozelor față de cele recomandate la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct.4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea.

S-a demonstrat că inhibitorii ECA, ca și clasă, au efecte nocive asupra dezvoltării fetale în ultimele stadii, provocând moartea fătului și au efecte congenitale care afectează, în special, craniul. De asemenea, au fost raportate fetotoxicitate, retard de creștere intrauterină și persistența canalului arterial. Se presupune că aceste anomalii de dezvoltare se datorează, în parte, acțiunii directe a inhibitorilor ECA asupra sistemului renină-angiotensină fetal și, în parte, ischemiei determinate de hipotensiunea arterială maternă și de scăderea fluxului sanguin feto-placentar și aportului de oxigen/nutrienți către făt.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

[A se completa la nivel național]

6.2 Incompatibilități

[A se completa la nivel național]

6.3 Perioada de valabilitate

[A se completa la nivel național]

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

[A se completa la nivel național]

6.5 Natura și conținutul ambalajului

[A se completa la nivel național]

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor <și alte instrucțiuni de manipulare>

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{Numele și adresa}

{telefon}

{fax}

{e-mail}

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

[A se completa la nivel național]

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

[A se completa la nivel național]

ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIA DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Vascace și numele asociate (vezi Anexa I) 0,5 mg comprimate filmate
Vascace și nume asociate (vezi Anexa I) 1 mg comprimate filmate
Vascace și nume asociate (vezi Anexa I) 2,5 mg comprimate filmate
Vascace și nume asociate (vezi Anexa I) 5 mg comprimate filmate
[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

cilazapril

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

[A se completa la nivel național]

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

[A se completa la nivel național]

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

[A se completa la nivel național]

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

[A se completa la nivel național]

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

[A se completa la nivel național]

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{Nume și adresă}

{telefon}

{fax}

{e-mail}

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

SERIE

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

[A se completa la nivel național]

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[A se completa la nivel național]

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

{NATURA/TIPUL AMBALAJULUI}

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vascace și numele asociate (vezi Anexa I) 0,5 mg comprimate filmate
Vascace și nume asociate (vezi Anexa I) 1 mg comprimate filmate
Vascace și nume asociate (vezi Anexa I) 2,5 mg comprimate filmate
Vascace și nume asociate (vezi Anexa I) 5 mg comprimate filmate
[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

cilazapril

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]
{Numele}

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

SERIE

5. ALTE INFORMAȚII

PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Vascace și numele asociate (vezi Anexa I) 0,5 mg comprimate filmate

Vascace și nume asociate (vezi Anexa I) 1 mg comprimate filmate

Vascace și nume asociate (vezi Anexa I) 2,5 mg comprimate filmate

Vascace și nume asociate (vezi Anexa I) 5 mg comprimate filmate

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

Cilazapril

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nementionată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Vascace și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați Vascace
3. Cum să luați Vascace
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Vascace
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE VASCACE ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Vascace conține o substanță denumită cilazapril. Acesta aparține unui grup de medicamente numit ”inhibitori ai ECA “ (inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei).

Vascace este utilizat pentru a trata următoarele:

- Tensiunea arterială ridicată (hipertensiune arterială)
- Insuficiența cardiacă cronică (de lungă durată)

Acesta acționează prin relaxarea și lărgirea vaselor dumneavoastră de sânge. Aceasta ajută la scăderea tensiunii arteriale. De asemenea, ajută inima dumneavoastră să pompeze mai ușor sângele prin corp dacă aveți insuficiență cardiacă cronică.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande și alte medicamente asociate cu Vascace pentru a vă ajuta în tratarea bolii dumneavoastră.

2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI VASCACE

Nu utilizați Vascace

- Dacă sunteți alergic (hipersensibil) la cilazapril sau la oricare dintre celelalte componente ale Vascace (vezi pct. 6 - Informații suplimentare)
- Dacă sunteți alergic (hipersensibil) la oricare alți inhibitori ai ECA. Aceștia includ captopril, enalapril, lisinopril și ramipril.

- Dacă ați avut vreo reacție adversă gravă, numită “angioedem” după ce ați luat un alt medicament inhibitor al ECA, angioedem ereditar sau angioedem datorat unei cauze necunoscute. Semnele pot include umflarea feței, buzelor, gurii sau limbii.
- Dacă sunteți gravidă de mai mult de 3 luni. (este de preferat, de asemenea, să evitați folosirea Vascace în perioada incipientă (de început) a sarcinii - vezi pct. “Sarcina și alăptarea”).

Nu luați Vascace dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai sus. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua Vascace.

Aveți grijă deosebită când utilizați Vascace

Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a lua Vascace:

- dacă aveți probleme cu inima. Vascace nu este recomandat persoanelor cu anumite tipuri de probleme ale inimii.
- dacă ați avut un accident vascular cerebral sau aveți probleme cu irigarea cu sânge a creierului.
- dacă aveți probleme hepatice grave sau apare icterul.
- dacă aveți afecțiuni ale rinichilor sau probleme cu irigarea cu sânge a rinichilor, boală numită stenoză de arteră renală.
- dacă efectuați ședințe de dializă.
- dacă ați vomitat recent sau ați avut diaree.
- dacă urmați o dietă pentru a vă controla consumul de sare (sodiu).
- dacă ați planificat să efectuați un tratament pentru a reduce reacția dumneavoastră alergică la veninul de viespe sau albine (desensibilizare).
- dacă ați planificat să efectuați o intervenție chirurgicală (inclusiv operație stomatologică). Aceasta deoarece anumite anestezice vă pot scădea tensiunea arterială și aceasta poate deveni prea redusă)
- dacă aveți o acumulare de lichid în abdomen (ascită).
- dacă aveți diabet.
- dacă aveți o boală vasculară de collagen.
- dacă sunteți în timpul unei afereze LDL cu sulfat de dextran.

Dacă vă aflați în oricare din situațiile de mai sus, sau dacă nu sunteți sigur, vorbiți cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a lua Vascace.

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți, (sau ați putea deveni gravidă). Vascace nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie administrat dacă aveți mai mult de 3 luni de sarcină deoarece poate determina leziuni grave copilului dumneavoastră dacă este utilizat în această perioadă (vezi pct. „Sarcina și alăptarea”).

Vascace nu este recomandat pentru administrare la copii.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Aceasta deoarece Vascace poate influența modul în care acționează unele medicamente. De asemenea, unele medicamente pot influența modul în care acționează Vascace.

În special, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați unul din următoarele medicamente:

- Diuretice (medicamente care elimină apa din organism) – vezi ‘Tensiunea arterială ridicată (hipertensiune) în secțiunea 3 din ‘Cum să luați Vascace’.
- Orice medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale ridicate.
- Medicamente numite “antiinflamatoare nesteroidiene”(AINS). Acestea includ acidul acetilsalicilic, indometacinul și ibuprofenul.
- Insulina sau alte medicamente folosite pentru a trata diabetul.
- Litiu (folosit pentru a trata depresia).
- Medicamente steroide (cum sunt hidrocortizonul, prednisonul și dexametazona) sau alte medicamente care vă inhibă sistemul imunitar.

- Suplimente de potasiu (inclusiv substituenți de sare) sau diuretice care economisesc potasiul.
- Antagoniști ai aldosteronului.
- Simpatomimetice.
- Anestezice, narcotice.
- Antidepresive triciclice, antipsihotice.
- Compuși ai aurului (folosiți în tratamentul artritei reumatoide).

Utilizarea Vascace cu alimente și băuturi

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați suplimente alimentare care conțin potasiu.

Sarcina

Trebuie să îi spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea deveni gravidă). În mod normal, medicul dumneavoastră vă va recomanda să întrerupeți tratamentul cu Vascace înainte să rămâneți gravidă, sau imediat ce aflați că sunteți gravidă și vă va recomanda să luați un alt medicament în locul acestuia. Vascace nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie administrat dacă aveți mai mult de 3 luni de sarcină deoarece poate determina leziuni grave copilului dumneavoastră dacă este utilizat după cea de a treia lună de sarcină.

Alăptarea

Informați-vă medicul dacă alăptați sau intenționați să începeți alăptarea. Vascace nu este recomandat dacă alăptați, și medicul dumneavoastră trebuie să aleagă un alt tratament pentru dumneavoastră dacă doriți să alăptați, în special în cazul alăptării unui nou-născut sau unui prematur.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Vă puteți simți amețit în timp ce luați Vascace. Acest lucru este mai probabil să apară la începutul tratamentului. Dacă vă simțiți amețit, nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje sau mașini.

Informații importante privind unele componente ale Vascace

Vascace conține lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat ca aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

[A se completa la nivel național]

3. CUM SĂ LUAȚI UTILIZAȚI VASCACE

Luați utilizați întotdeauna Vascace exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Utilizarea acestui medicament

- Luați un comprimat de Vascace în fiecare zi.
- Înghițiți fiecare comprimat cu un pahar cu apă.
- Nu are importanță în ce perioadă a zilei luați Vascace. Totuși, luați-l întotdeauna în jurul aceluiași ore.
- Vascace poate fi luat înainte sau după masă.

Tensiune arterială crescută (hipertensiune)

- Doza uzuală de început este de 1 mg pe zi.
- Medicul dumneavoastră va crește apoi doza până ce tensiunea arterială este sub control – doza uzuală de întreținere este între 2,5 mg și 5 mg pe zi.
- Dacă aveți probleme cu rinichii, sau dacă sunteți vârstnic, medicul dumneavoastră vă poate recomanda o doză mai scăzută.
- Dacă luați deja un diuretic (medicament care elimină apa din organism), medicul dumneavoastră vă poate sfătui să întrerupeți tratamentul cu 3 zile înainte de a începe tratamentul

cu Vascace. În această situație, doza inițială recomandată de Vascace este de 0,5 mg o dată pe zi. Apoi medicul dumneavoastră vă va crește doza până ce tensiunea arterială va fi sub control.

Insuficiența cardiacă cronică

- Doza uzuală de început este de 0,5 mg pe zi.
- Medicul dumneavoastră va crește apoi doza – doza uzuală de întreținere este între 1 mg și 2,5 mg pe zi.
- Dacă aveți probleme cu rinichii, sau sunteți în vârstă, este posibil ca medicul să vă administreze o doză mai mică.
- Dacă aveți ciroză hepatică fără ascită, medicul nu vă va administra o doză mai mare de 0,5 mg pe zi și vă va monitoriza atent tensiunea arterială.

Dacă luați mai mult decât trebuie din Vascace

Dacă ați luat mai multe comprimate decât trebuie, sau altcineva a luat comprimatele dumneavoastră de Vascace, adresați-vă imediat unui medic sau mergeți imediat la cel mai apropiat spital. Luați cu dumneavoastră cutia medicamentului. Pot să apară următoarele efecte: senzația de amețeală sau delir, respirație superficială, piele umedă și rece, deveniți incapabil să vă mișcați sau să vorbiți și încetinirea ritmului inimii.

Dacă uitați să luați Vascace

- Dacă uitați să luați o doză, săriți peste doza uitată. Apoi, luați următoarea doză ca de obicei.
- Nu luați o doză dublă (două doze în același timp) pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Vascace poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave:

Dacă aveți o reacție adversă gravă numită edem angioneurotic, opriți administrarea de Vascace și mergeți imediat la medic. Semnele pot include:

- Umflarea bruscă a feței, gâtului, buzelor sau gurii. Acest lucru poate determina dificultăți la respirație sau înghițire.

Problemele sanguine raportate cu inhibitori ai ECA includ:

- Scăderea numărului de celule roșii din sânge (anemie). Semnele includ senzația de oboseală, piele palidă, bătăi rapide sau neregulate ale inimii (palpitații) și senzația de lipsă de aer.
- Scăderea numărului tuturor tipurilor de leucocite. Semnele includ creșterea numărului de infecții, de exemplu ale gurii, gingiilor, gâtului și plămânilor dumneavoastră.
- Scăderea numărului de trombocite din sânge. Semnele includ apariția mai ușoară de vânătăi și sângerări nazale.

Alte reacții adverse posibile:

Frecvente (apar la mai puțin de 1 din 10 pacienți)

- Stare de amețeală
- Tuse
- Greață
- Stare de oboseală
- Dureri de cap

Mai puțin frecvente (apar la mai puțin de 1 din 100 pacienți)

- Tensiune arterială scăzută. Din această cauză vă puteți simți slăbit, amețit sau în delir și poate duce la vedere încețoșată și stare de leșin. Scăderea excesivă a tensiunii arteriale poate crește probabilitatea apariției atacului de cord sau a accidentului vascular cerebral la anumiți pacienți.
- Ritm cardiac crescut
- Senzație de slăbiciune
- Durere în piept
- Probleme de respirație, incluzând scurtarea respirației și senzația de apăsare în piept
- Secreții nazale abundente sau nas înfundat și strănut (rinită)
- Uscăciunea sau umflarea (tumeifierea) gurii
- Scăderea apetitului
- Tulburări de gust
- Diaree și vărsături
- Erupție cutanată trecătoare (care poate fi severă)
- Crampe musculare sau durere în mușchi sau articulații
- Impotență
- Transpirații mai mult decât de obicei
- Bufeuri
- Tulburări ale somnului

Rare (apar la mai puțin de 1 din 1000 pacienți)

- Analize de sânge care arată o scăderea a numărului de celule roșii din sânge, leucocite sau trombocite (anemie, neutropenie, agranulocitoză sau trombocitopenie).
- Un tip de reacție alergică severă (anafilaxie)
- Ischemie cerebrală, atac ischemic tranzitoriu, atac ischemic (poate apărea dacă tensiunea arterială devine prea scăzută)
- Infarct miocardic (poate apărea dacă tensiunea arterială devine prea scăzută)
- Aritmie cardiacă
- Boală pulmonară interstițială
- O tulburare sistemică asemănătoare lupusului eritematos
- Funicături sau amorțeli la nivelul mâinilor și picioarelor
- Respirație șuierătoare
- Senzația de încărcare (plenitudine) sau o durere pulsatorie în spatele nasului, obrazilor și ochilor (sinuzită).
- Senzație dureroasă a limbii
- Pancreatită (inflamație a pancreasului). Semnele includ durere puternică de stomac care se poate întinde (difuza) până spre spate.
- Modificări ale funcționării ficatului sau rinichilor dumneavoastră (evidențiate prin teste de sânge sau urină)
- Probleme hepatice cum ar fi hepatita (inflamație la nivelul ficatului) sau afectarea hepatică
- Reacții severe ale pielii, incluzând vezicule sau descuamarea pielii
- Creșterea sensibilității la lumină
- Căderea părului (care poate fi temporară)
- Căderea sau separarea unghiilor de patul unghial
- Mărirea sânilor la bărbați

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ VASCACE

[A se completa la nivel național]

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Vascace după data de expirare menționată pe cutie.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Vascace

- Substanța activă în Vascace este cilazapril.
- Celălalt(celelalte) component(e) este(sunt)....

Cum arată Vascace și conținutul ambalajului

[A se completa la nivel național]

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{Numele și adresa}
{telefon}
{fax}
{e-mail}

Acest medicament este autorizat în Statele Membre ale Spațiului Economic European sub următoarele denumiri comerciale:

Austria: Inhibace „Roche“
Belgia, Bulgaria, Republica Cehă, Ungaria, Luxemburg, Polonia, Spania: Inhibace
Franța: Justor
Germania: Dynorm
Grecia, Irlanda, Marea Britanie: Vascace
Italia, Portugalia: Inibace
Olanda: Vascase

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}.

[A se completa la nivel național]