

DODATEK I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA, POTI UPORABE
ZDRAVILA, IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V DRŽAVAH
ČLANICAH**

<u>Država članica EU</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Avstrija	Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, A - 1211 Vienna Avstrija	Inhibace "Roche" 0,5 mg - Filmtabletten	0.5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Avstrija	Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, A - 1211 Vienna Avstrija	Inhibace "Roche" 2,5 mg - Filmtabletten	2,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Avstrija	Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, A - 1211 Vienna Avstrija	Inhibace "Roche" 5 mg - Filmtabletten	5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Belgija	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgija	Inhibace	0,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Belgija	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgija	Inhibace	5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Bolgarija	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bolgarija	Inhibace	1 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Bolgarija	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bolgarija	Inhibace	2,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba

<u>Država članica EU</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Bolgarija	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bolgarija	Inhibace	5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Češka	Roche s.r.o. Dukelskych hrdinu 567/52 170 00 / Praha 7 Češka	Inhibace 2,5 mg	2,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Češka	Roche s.r.o. Dukelskych hrdinu 567/52 170 00 / Praha 7 Češka	Inhibace 5 mg	5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Francija	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie Francija	Justor 0,5 mg	0,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Francija	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie Francija	Justor 1 mg	1 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba

<u>Država članica EU</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Francija	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie Francija	Justor 2,5 mg	2,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Nemčija	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Nemčija	Dynorm 0,5	0,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Nemčija	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Nemčija	Dynorm 1,0	1 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Nemčija	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Nemčija	Dynorm 2,5	2,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Nemčija	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Nemčija	Dynorm 5,0	5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Grčija	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Grčija	Vascace	0,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba

<u>Država članica EU</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Grčija	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Grčija	Vascace	1 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Grčija	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Grčija	Vascace	2,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Grčija	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Grčija	Vascace	5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Madžarska	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Madžarska	Inhibace	1 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Madžarska	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Madžarska	Inhibace	2,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Madžarska	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Madžarska	Inhibace	5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba

<u>Država članica EU</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Irska	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Velika Britanija	Vascace	0,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Irska	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Velika Britanija	Vascace	1 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Irska	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Velika Britanija	Vascace	2,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Irska	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Velika Britanija	Vascace	5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Italija	Roche S.p.A Via G.B Stucchi 110 20052/Monza Italija	Inibace	1 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Italija	Roche S.p.A Via G.B Stucchi 110 20052/Monza Italija	Inibace	5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba

<u>Država članica EU</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Luksemburg	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgija	Inhibace	0,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Luksemburg	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgija	Inhibace	5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Nizozemska	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Nizozemska	Vascase 0,5	0,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Nizozemska	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Nizozemska	Vascase 2,5	2,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Nizozemska	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Nizozemska	Vascase 5	5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Poljska	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Poljska	Inhibace	0,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Poljska	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Poljska	Inhibace	1 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba

<u>Država članica EU</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Poljska	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Poljska	Inhibace	2,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Poljska	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Poljska	Inhibace	5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Portugalska	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Portugalska	Inibace	1 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Portugalska	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Portugalska	Inibace	2,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Portugalska	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Portugalska	Inibace	5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Španija	Roche Farma S.A. Eucalipto n° 33 28016 / Madrid Španija	Inhibace	1 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba

<u>Država članica EU</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Španija	Roche Farma S.A. Eucalipto n° 33 28016 / Madrid Španija	Inhibace	2,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Španija	Roche Farma S.A. Eucalipto n° 33 28016 / Madrid Španija	Inhibace	5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Velika Britanija	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Velika Britanija	Vascace	0,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Velika Britanija	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Velika Britanija	Vascace	1 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Velika Britanija	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Velika Britanija	Vascace	2,5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba
Velika Britanija	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Velika Britanija	Vascace	5 mg	filmsko obložene tablete	peroralna uporaba

DODATEK II

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH
ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJA IN NAVODILA ZA UPORABO, KI JIH JE
PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA VASCASE IN Z NJIM POVEZANIH IMEN (GLEJTE DODATEK I)

Zdravilna učinkovina tablet Vascase je cilazapril. Cilazapril spada v družino zaviralcev angiotenzinske konvertaze (zaviralcev ACE). Zaviralci ACE zavirajo delovanje angiotenzinske konvertaze, kar vpliva tudi na znižanje ravni tvorjenja angiotenzina II, močnega vazokonstriktornega peptida.

Zdravilo Vascase je bilo vključeno na seznam zdravil za uskladitev Povzetka glavnih značilnosti zdravila, ki ga je pripravila Usklajevalna skupina za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek za zdravila za uporabo v humani medicini CMD(h) v skladu s členom 30(2) Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena.

Usklajena so bila naslednja poglavja:

Poglavje 4.1 – Terapevtske indikacije

▪ Zdravljenje hipertenzije

Učinkovitost cilazaprila pri zdravljenju hipertenzije je bila dokazana v več kliničnih preskušanjih, ki jih je sponzorirala družba Roche. Demografski podatki utemeljujejo njegovo učinkovitost pri bolnikih različnih starosti, spola in telesne mase z blago do zmerno primarno hipertenzijo. Dolgoročno učinkovitost cilazaprila (dajanega samostojno ali v kombinaciji) so sprejeli tudi v večini držav EU. CHMP je menil, da je treba opustiti specifikacijo (esencialna ali – skladno s posodobljeno definicijo – primarna) in stopnjo (blaga ali zmerna) hipertenzije. Čeprav zaviralci ACE zmanjšujejo krvni tlak pri vseh oblikah hipertenzije, je učinkovitost različna, saj so manj učinkoviti pri bolnikih s hipertenzijo z nizko koncentracijo renina.

CHMP je menil, da renovaskularna hipertenzija ne sme biti vključena kot neodvisna indikacija, saj je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni uspel podkrepiti z lastnimi kliničnimi podatki. Vendar to ne pomeni, da je uporaba cilazaprila samodejno kontraindicirana pri vseh vrstah renovaskularne hipertenzije. Dokaj omejeni dokazi so na voljo o zdravljenju renovaskularne hipertenzije z zaviralci ACE (zlasti s cilazaprilom), vendar ni mogoče prezreti dejstva, da so zaviralci ACE po mnenju mnogih strokovnjakov učinkovito zdravilo za zdravljenje tega zdravstvenega stanja. Specifična priporočila glede odmerjanja pri renovaskularni hipertenziji so vključena v navodila za odmerjanje pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic v tem poglavju 4.2.

Zelo znano je tudi, da utegnejo imeti zaviralci ACE resen učinek na delovanje ledvic, zlasti v primeru zmanjšane perfuzije ledvic.

Ob upoštevanju priporočila CHMP je bilo sprejeto naslednje besedilo, ki ga je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

„Zdravilo Vascase je indicirano za zdravljenje hipertenzije.“

▪ Zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja

Ni predloženih podatkov o celokupnem preživetju, kardiovaskularni obolevnosti in pogostosti kardiovaskularnih hospitalizacij bolnikov, ki so prejeli cilazapril za zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja.

Odgovor imetnika dovoljenja za promet z zdravilom se nanaša na rezultate, dosežene z drugimi zaviralci ACE, ki dokazujejo koristne terapevtske učinke pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem. Večina zaviralcev ACE (npr. kaptopril, cilazapril, enalapril, ramipril, perindopril, trandolapril, benazepril) imajo dokazano koristne učinke na izmerljive in vmesne izide pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem. Te rezultate je mogoče ustrezno ekstrapolirati tudi za cilazapril, kjer je koristne učinke zaviralcev ACE pri kroničnem srčnem popuščanju mogoče šteti za učinke razreda.

Ob upoštevanju podatkov iz preskušanj s cilazaprilom, ki so bila izvedena kot del programa kliničnega razvoja za zdravilo Vascase, objavljenih podatkov o terapevtskem učinku zaviralcev ACE pri

kroničnem srčnem popuščanju ter smernic Evropskega kardiološkega združenja se je CHMP strinjal z naslednjim besedilom, ki ga je za to indikacijo predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

„Zdravilo Vascase je indicirano za zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja.“

Poglavje 4.2 – Odmerjanje in način uporabe

▪ Zdravljenje hipertenzije

CHMP je menil, da je treba navesti, da lahko pride do pojava zmanjšanja ravni angiotenzina (aktivacije sistema renin-angiotenzin in povečane aktivnosti simpatičnega sistema; pojav je tudi bil opažen) pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce ACE kot monoterapijo (Roig E., et al Eur. Heart J. 2000: 21, 53–57). Pri takih bolnikih je priporočljiv nižji začetni odmerek (0,5 mg), zdravljenje pa se mora začeti pod zdravniškim nadzorom.

Ob upoštevanju priporočila CHMP je bilo sprejeto naslednje besedilo, ki ga je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

„Hipertenzija: začetni odmerek je 1 mg/dan. Izmeriti je treba krvni tlak in odmerek individualno prilagoditi glede na izmerjen krvni tlak. Običajni razpon odmerkov zdravila Vascase je 2,5 do 5,0 mg enkrat dnevno.“

Pri bolnikih z močno aktiviranim sistemom renin-angiotenzin-aldosteron (zlasti z izgubo soli in/ali zunajcelične tekočine, dekompenzacijo srca ali hudo hipertenzijo) lahko pride do prekomernega padca krvnega tlaka po začetnem odmerku. Pri takih bolnikih je priporočljiv nižji začetni odmerek 0,5 mg enkrat dnevno, zdravljenje pa se mora začeti pod zdravniškim nadzorom.

Bolniki s hipertenzijo, ki prejema diuretičke: če je možno, je treba prenehati jemanje diuretikov 2–3 dni pred začetkom zdravljenja z zdravilom Vascase, da se zmanjša verjetnost simptomatske hipotenzije. Po potrebi je njihovo jemanje mogoče nadaljevati pozneje. Priporočeni začetni odmerek pri teh bolnikih je 0,5 mg enkrat dnevno.“

▪ Zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja

Priporočeno odmerjanje se ravna po načelu „odmerjanje glede na lajšanje simptomov“, ki ni trenutna klinična praksa. Glede na to, da ni rezultatov študij, ki bi dokazali dokončen koristen odmerek za večino bolnikov, in ker imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni uspel predložiti boljšega načina odmerjanja, na primer na podlagi podatkov o farmakokinetiki/farmakodinamiki, je CHMP štel za sprejemljivo naslednje besedilo, ki ga je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom.

Koncept dodatnega zdravljenja z digitalisom in diuretiki ni podprt s trenutnimi dokazi o zaviralcih ACE in dokumenti s kliničnimi smernicami glede obvladovanja kroničnega srčnega popuščanja. CHMP je zato menil, da digitalisa ni nujno treba omeniti, saj sočasno zdravljenje z digitalisom pri splošni uporabi (kot osnovno zdravljenje) danes ni priporočljivo.

CHMP se je strinjal z naslednjim besedilom, ki ga je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

„Kronično srčno popuščanje: zdravljenje z zdravilom Vascase je treba začeti s priporočenim začetnim odmerkom 0,5 mg enkrat dnevno pod skrbnim zdravniškim nadzorom. Ta odmerek je treba vzdrževati približno 1 teden. Če bolnik ta odmerek dobro prenaša, ga je mogoče povečevati v tedenskih intervalih in v skladu s kliničnim stanjem bolnika na 1,0 mg ali 2,5 mg. Največji dnevni odmerek pri teh bolnikih je 5,0 mg. Priporočilo glede odmerjanja cilazaprila pri kroničnem srčnem popuščanju temelji na učinkih na simptomatsko izboljšanje in ne toliko na podatkih, ki kažejo, da cilazapril zmanjšuje obolevnost in umrljivost v tej skupini bolnikov (glejte poglavje 5.1)“

Čas zaužitja zdravila in obroki

Čeprav se je na podlagi študije Carlsen et al (Carlsen JE, Buchmann M, Hoeglund C, Pellinen T, Honkanen T, Soerensen OH, et al. 24-hour antihypertensive effect of oral cilazapril? A placebo-controlled study evaluating 1, 2.5 and 5mg once daily (24-urni učinek peroralno dajanega cilazaprila

proti hipertenziji? S placebom nadzorovana študija odmerkov 1; 2,5 in 5 mg enkrat dnevno). Clin Drug Invest. 1995;10 (4):221–227) postavilo vprašanje, ali je shema odmerjanja enkrat dnevno pri hipertenziji zadostna, imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni predložil nadaljnje razprave o rezultatih te študije v primerjavi z drugimi študijami, izvedenimi s cilazaprilom. Ker je to posamezna študija, ki daje drugačne rezultate, CHMP o tej zadevi ni nadalje razpravljal.

CHMP je menil, da je shema odmerjanja enkrat dnevno pred obrokom ali po njem, kakor je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, mogoče odobriti.

Posebne populacije

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je razpravljal o rezultatih odprte, neprimerjalne študije prilagoditve odmerka pri starejših osebah z nezapleteno esencialno hipertenzijo, da bi utemeljil režim odmerjanja pri starejših bolnikih s hipertenzijo.

CHMP se je strinjal z naslednjim besedilom, ki ga je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom pri starejših populacijah in otrocih:

„Starejše osebe s hipertenzijo: zdravljenje z zdravilom Vascase je treba začeti z odmerkom med 0,5 in 1,0 mg enkrat dnevno. Nato je treba vzdrževalni odmerek prilagoditi toleranci, odzivu in kliničnemu stanju posameznika.

Starejše osebe s kroničnim srčnim popuščanjem: dosledno je treba upoštevati priporočeni začetni odmerek zdravila Vascase 0,5 mg.

Otroci: varnost in učinkovitost pri otrocih nista utemeljeni, zato ni priporočil v zvezi z dajanjem cilazaprila otrokom.“

Od predložitve izvirne dokumentacije dalje družba Roche ni izvedla dodatnih študij pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter. Ob skrbnem pregledu literature do novembra 2009 je bilo mogoče odkriti le eno publikacijo, ki opisuje primer bolnika z diabetično nefropatijo in cirotičnim ascitesom. Zaradi najrazličnejših možnih kliničnih stanj pri bolnikih s cirozo je v nekaterih primerih pri bolnikih potrebno skrbno nadzorovano zdravljenje s cilazaprilom. Pri bolnikih s cirozo, ki imajo ascites, uporaba cilazaprila ni priporočljiva.

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter se je CHMP strinjal z naslednjim besedilom, ki ga je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

„Ciroza jeter: pri bolnikih s cirozo jeter (vendar brez ascitesa), pri katerih je potrebno zdravljenje hipertenzije, je treba cilazapril odmerjati zelo previdno v količini, ki ne presega 0,5 mg/dan, hkrati je potrebno skrbno spremljanje krvnega tlaka, saj lahko pride do precejšnje hipotenzije.“

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic so priporočila glede odmerjanja temeljila na podatkih iz številnih študij in objavljenih kliničnih preskušanj družbe Roche. Zmanjšani odmerki so potrebni pri bolnikih z okvaro ledvic, pri čemer je treba upoštevati njihov očistek kreatinina.

Odbor CHMP je menil, da je shema odmerjanja pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, kakor jo je priporočil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, sprejemljiva.

„Bolniki z okvaro ledvic: zmanjšani odmerki so potrebni pri bolnikih z okvaro ledvic, pri čemer je treba upoštevati njihov očistek kreatinina (glejte poglavje 4.4). Priporočene so naslednje sheme odmerjanja:

Tabela 1: Priporočena shema odmerjanja pri bolnikih z okvaro ledvic

Očistek kreatinina	Začetni odmerek zdravila Vascase	Maksimalni odmerek zdravila Vascase
> 40 ml/min	1 mg enkrat dnevno	5 mg enkrat dnevno
10–40 ml/min	0,5 mg enkrat dnevno	2,5 mg enkrat dnevno
<10 ml/min	ni priporočljivo	

Morebitna sočasna prisotnost renovaskularne hipertenzije pomeni povečano tveganje hude hipotenzije in ledvične insuficience. Pri teh bolnikih je treba zdravljenje začeti pod skrbnim zdravniškim nadzorom z nizkimi odmerki in previdno titracijo odmerkov. Ker ima zdravljenje z diuretiki lahko pomembno vlogo, je treba prenehati njihovo jemanje in spremljati delovanje ledvic v prvih tednih zdravljenja z zdravilom Vascase.

Rezultati kliničnih preskušanj so pokazali, da je pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem očistek cilazaprila povezan z očistkom kreatinina. Zato je treba pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem, ki imajo okvarjeno delovanje ledvic, upoštevati posebna priporočila glede odmerjanja. “

Poglavje 4.3 – Kontraindikacije

Ob upoštevanju priporočila CHMP je bilo sprejeto naslednje besedilo, ki ga je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

„Preobčutljivost za cilazapril ali druge sestavine zdravila oz. za druge zaviralce ACE
Anamneza angioedema v povezavi s predhodnim zdravljenjem z zaviralcem ACE
Dedni ali idiopatični angioedem
Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6)“

Poglavje 4.4 – Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Znanstveno podlago predlaganega besedila v poglavju 4.4 so z nekaterimi izjemami zagotovili pregledi neželenih učinkov zaviralcev ACE v naslednjih besedilih: Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions (Neželeni učinki zdravil: Mednarodna enciklopedija neželenih učinkov in medsebojnih učinkov) 2006 in Martindale: The Complete Drug Reference 36 (Celotne reference o zdravilih, 36. izdaja).

V skladu s priporočilom CHMP je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom dodal dodatno opozorilo v zvezi z uporabo cilazaprila pri bolnikih s hudo stenozo renalne arterije z okvaro ledvic v podpoglavje „Okvara ledvic“ poglavja 4.4. Opozorilo glede anafilakse pri bolnikih na dializi, ki prejemajo zaviralce ACE, je pojasnjeno v ločenem podnaslovu v poglavju 4.4. „Anafilaksa“.

CHMP je tudi priporočil, da je treba pri bolnikih s cirozo jeter (vendar brez ascitesa) začeti z dajanjem cilazaprila v manjšem odmerku, saj lahko pride do hude hipotenzije, pri bolnikih z ascitesom pa cilazapril ni priporočljiv.

Kar zadeva nosečnost, se je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom strinjal, da bo upošteval besedilo, ki ga je priporočila delovna skupina za farmakovigilanco odbora CHMP za to poglavje.

Poglavje 4.5 – Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Najpomembnejše možne interakcije (farmakokinetične, farmakodinamične ali toksične) so vključene v usklajenem označevanju, saj se ta zdravila pogosto predpisujejo skupaj s cilazaprilom ali drugimi zaviralci ACE, na voljo pa je tudi znanstvena razlaga. Na zahtevo CHMP so bile v usklajeni povzetek glavnih značilnosti zdravila vključene tudi interakcije z drugimi zdravili (diuretiki, triciklični antidepresivi, učinki na ledvice pri nesteroidnih protivnetnih zdravilih, simpatomimetiki, antidiabetiki in zlato) skupaj z drugimi predstavniki razreda zdravila.

Poglavje 4.6 – Nosečnost in dojenje

Ob upoštevanju priporočila delovne skupine za farmakovigilanco odbora CHMP je bilo sprejeto naslednje besedilo, ki ga je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

„Uporaba zaviralcev ACE, kot je cilazapril, v prvem tromesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba zaviralcev ACE, kot je cilazapril, je kontraindicirana v drugem in tretjem tromesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.3 in 4.4).

Epidemiološki dokazi glede tveganja teratogenosti po izpostavljenosti zaviralcem ACE v prvem tromesečju nosečnosti niso dokončni, vendar majhnega povečanja tveganja ni mogoče izključiti. Če nadaljevanje zdravljenja z zaviralcem ACE ni življenjskega pomena, morajo bolnice, ki načrtujejo zanositev, začeti jemati alternativna zdravila proti hipertenziji, ki imajo potrjen varnostni profil za uporabo med nosečnostjo. Če pride do diagnoze nosečnosti, je treba takoj prekiniti zdravljenje z zaviralci ACE in, če je primerno, začeti z alternativnim zdravljenjem.

Znano je, da izpostavljenost zdravljenju z zaviralci ACE v drugem in tretjem tromesečju povzroči humano fetotoksičnost (zmanjšano ledvično funkcijo, oligohidramnijo, zakasnitev okostenitve lobanje) in neonatalno toksičnost (okvaro ledvic, hipotenzijo, hiperkalemijo). V primeru izpostavljenosti zaviralcem ACE od drugega tromesečja nosečnosti dalje je priporočljiv ultrazvočni pregled funkcije ledvic in lobanje. Dojenčke, katerih matere so jemale zaviralce ACE, je treba skrbno pregledati glede hipotenzije (glejte poglavje 4.3 in 4.4).

Ker ni podatkov o varnosti cilazaprila med dojenjem, cilazapril ni priporočljiv; zaželeno je alternativno zdravljenje z bolj uveljavljenimi varnostnimi profili med dojenjem, še posebno med dojenjem novorojenca ali nedonošenca.“

Poglavje 4.7 – Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ob upoštevanju priporočila CHMP in priporočil iz smernic za povzetke glavnih značilnosti zdravila v zvezi s poglavjem 4.7 je bilo sprejeto besedilo, ki ga je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom.

Poglavje 4.8 – Neželeni učinki

Vključeni so vsi neželeni učinki zdravil, ki so navedeni v referenčnih informacijah družbe glede varnosti, podatkovnem listu s temeljnimi podatki. Če je bilo mogoče opredeliti ustrezne reference, so bili vključeni dodatni neželeni učinki, ki so navedeni v lokalnih povzetkih glavnih značilnosti zdravila, ne pa tudi v podatkovnem listu s temeljnimi podatki. V večini primerov sta vir referenc:

- Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions (Neželeni učinki zdravil: Mednarodna enciklopedija neželenih učinkov in medsebojnih učinkov) 2006.
- Martindale: The Complete Drug Reference 36 (Celotne reference o zdravilih, 36. izdaja).

Usklajen seznam neželenih učinkov izvira iz kliničnih preskušanj in postmarketinških podatkov v povezavi s cilazaprilom in/ali drugimi zaviralci ACE.

Kjer je ustrezno, se uporabljata organski sistem po MedDRA klasifikaciji in dogovorjena terminologija.

Poglavje 4.9 – Preveliko odmerjanje

Ob upoštevanju priporočila CHMP je bilo sprejeto naslednje predlagano besedilo:

„Kar zadeva preveliko odmerjanje pri ljudeh, so na voljo omejeni podatki. Simptomi v zvezi s prevelikim odmerjanjem zaviralcev ACE lahko vključujejo hipotenzijo, šok krvnega obtoka, elektrolitske motnje, okvaro ledvic, hiperventilacijo, tahikardijo, palpitacije, bradikardijo, omotico, anksioznost in kašelj.

V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljiva intravenska infuzija raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %). Če nastopi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v položaj kot pri šoku. Če je na voljo, je mogoče tudi zdravljenje z infuzijo angiotenzina II in/ali intravensko dajanimi kateholamini.

Srčni spodbujevalnik je indiciran pri bradikardiji, ki je odporna na zdravljenje. Stalno je treba spremljati vitalne znake, koncentracijo elektrolitov v serumu ter koncentracijo kreatinina.

V primeru indikacije je mogoče cilazaprilat, aktivno obliko cilazaprila, odstraniti iz splošnega obtoka s hemodializo (glejte poglavje 4.4).“

Poglavje 5.1 – Farmakodinamične lastnosti

CHMP je menil, da je treba zdravnika, ki je predpisal zdravilo, seznaniti s tem, da so bile v kliničnih preskušanjih dokazane le simptomatske koristi cilazaprila pri srčnem popuščanju in da rezultati obolevnosti/umrljivosti niso na voljo, saj študije, iz katerih bi bili razvidni rezultati s cilazaprilom pri kroničnem srčnem popuščanju, niso bile izvedene.

Na podlagi razpoložljivih informacij in ob upoštevanju priporočila CHMP je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom podal naslednje besedilo za poglavje pod podnaslovom „*Kronično srčno popuščanje*“:

„Ni bilo izvedenih kliničnih preskušanj, ki bi dokazala učinek cilazaprila na obolevnost in umrljivost pri srčnem popuščanju.“

Poglavje 5.3 – Predklinični podatki o varnosti

Ob upoštevanju priporočila CHMP je bilo sprejeto naslednje besedilo, ki ga je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

„Predklinični podatki na podlagi običajnih študij splošne farmakologije, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Dokazano je bilo, da imajo zaviralci angiotenzinske konvertaze kot razred neželene učinke na pozni razvoj ploda, kar povzroči smrt ploda in kongenitalne učinke, ki vplivajo zlasti na lobanjo. Poročali so tudi o fetotoksičnosti, znotrajmaterničnem zastoju rasti in odprtju arterioznega duktusa. Vzrok teh razvojnih anomalij naj bi bil delno neposreden učinek zaviralcev ACE na sistem renin-angiotenzin pri plodu in delno ishemija, ki izvira iz hipotenzije pri materi in zmanjšanja pretoka krvi med plodom in posteljico ter oskrbe plodu s kisikom/hranilnimi snovmi.“

PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJA IN NAVODILA ZA UPORABO

Ob upoštevanju naslednjega:

- obseg napotitvenega postopka je bil uskladitev povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo.

- povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo, ki so jih predlagali imetniki dovoljenja za promet z zdravilom, so bili ocenjeni na podlagi predložene dokumentacije in znanstvene razprave znotraj Odbora.

CHMP je priporočil dopolnitev dovoljenj za promet z zdravilom Vascase in z njim povezanimi imeni (glejte Dodatek I), katerih povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo so navedeni v Dodatku III.

DODATEK III

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Opomba: Ta različica povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo je različica, ki je veljavna ob izdaji sklepa Evropske komisije.

Po izdaji sklepa Evropske komisije bodo pristojni organi držav članic v sodelovanju z referenčno državo članico podatke o zdravilu ustrezno posodobile. Torej ta povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo morda ne predstavljajo trenutnih besedil.

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Vascace in z njim povezana imena (Glejte Dodatek I) 0,5 mg filmsko obložene tablete
Vascace in z njim povezana imena (Glejte Dodatek I) 1 mg filmsko obložene tablete
Vascace in z njim povezana imena (Glejte Dodatek I) 2,5 mg filmsko obložene tablete
Vascace in z njim povezana imena (Glejte Dodatek I) 5 mg filmsko obložene tablete
[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.
[Izpolni država članica.]

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

[Izpolni država članica]

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Vascace je indicirano za zdravljenje hipertenzije.

Zdravilo Vascace je indicirano za zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Vascace je treba uporabljati enkrat na dan. Hrana nima klinično pomembnega vpliva na absorpcijo, zato je mogoče zdravilo Vascace vzeti pred jedjo ali po jedi. Odmerek je treba vedno vzeti ob približno istem času.

Hipertenzija: Začetni odmerek je 1 mg/dan. Krvni tlak je treba kontrolirati in odmerjanje individualno prilagoditi odzivu krvnega tlaka. Običajen razpon odmerkov zdravila Vascace je od 2,5 do 5,0 mg enkrat na dan.

Bolnikom z zelo aktiviranim sistemom renin-angiotenzin-aldosteron (zlasti v primeru pomanjkanja soli in/ali tekočine, srčnega popuščanja ali hude hipertenzije) se lahko krvni tlak po prvem odmerku čezmerno zniža. Za takšne bolnike je priporočljiv manjši začetni odmerek 0,5 mg enkrat na dan, uvedba zdravljenja pa mora potekati pod nadzorstvom zdravnika.

Hipertenzivni bolniki, ki prejemajo diuretike: Če je mogoče, je treba uporabo diuretika prekiniti 2 ali 3 dni pred začetkom zdravljenja z zdravilom Vascace, da bi zmanjšali verjetnost simptomatske hipotenzije. Pozneje je diuretik mogoče znova uvesti, če je treba. Priporočeni začetni odmerek pri teh bolnikih je 0,5 mg enkrat na dan.

Kronično srčno popuščanje: Zdravljenje z zdravilom Vascace je treba uvesti v priporočenem začetnem odmerku 0,5 mg enkrat na dan in pod natančnim zdravniškim nadzorom. Ta odmerek je treba vzdrževati približno 1 teden. Če ga bolnik dobro prenaša, ga je mogoče povečevati v tedenskih presledkih in upoštevaje bolnikovo klinično stanje, in sicer od 1,0 mg ali 2,5 mg. Največji dnevni odmerek za te bolnike je 5,0 mg. Priporočila za odmerjanje cilazaprila pri kroničnem srčnem popuščanju temeljijo na vplivu na izboljšanje simptomov, ne pa na podatkih, ki bi dokazovali, da cilazapril zmanjša obolevnost in smrtnost v tej skupini bolnikov (glejte poglavje 5.1).

Bolniki z okvaro ledvic: Bolnikom z okvaro ledvic je treba odmerek zmanjšati glede na očistek kreatinina (glejte poglavje 4.4). Priporočene so naslednje sheme odmerjanja:

Preglednica 1: Priporočena shema odmerjanja za bolnike z okvaro ledvic:

Očistek kreatinina	Začetni odmerek zdravila Vascace	Največji odmerek zdravila Vascace
> 40 ml/min	1 mg enkrat na dan	5 mg enkrat na dan
10-40 ml/min	0,5 mg enkrat na dan	2,5 mg enkrat na dan
<10 ml/min	ni priporočljiv	

Če je prisotna tudi renovaskularna hipertenzija, obstaja večje tveganje hude hipotenzije in insuficience ledvic. Zdravljenje teh bolnikom se mora začeti pod natančnim zdravniškim nadzorstvom, z majhnimi odmerki in natančnim prilagajanjem odmerka. Ker lahko zdravljenje z diuretiki pripomore k opisanemu, je treba diuretike ukiniti in v prvih tednih zdravljenja z zdravilom Vascace kontrolirati delovanje ledvic.

Rezultati kliničnih preskušanj so pokazali, da očistek cilazaprila pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem korelira z očistkom kreatinina. Zato je treba pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem, ki imajo okvarjeno delovanje ledvic, upoštevati posebna priporočila za odmerjanje.

Ciroza jeter: Bolnikom s cirozo jeter (a brez ascitesa), ki potrebujejo zdravljenje hipertenzije, je treba odmerek cilazaprila določiti zelo previdno, odmerek pa ne sme preseči 0,5 mg/dan. Ob tem je treba natančno kontrolirati krvni tlak, kajti pojavi se lahko izrazita hipotenzija.

Starejši bolniki s hipertenzijo: Zdravljenje z zdravilom Vascace je treba začeti z odmerkom od 0,5 mg do 1,0 mg enkrat na dan. Potem je treba vzdrževalni odmerek prilagoditi prenašanju, odzivu in kliničnemu stanju posameznega bolnika.

Starejši bolniki s kroničnim srčnim popuščanjem: Strogo je treba upoštevati priporočeni začetni odmerek 0,5 mg zdravila Vascace.

Otroci: Varnost in učinkovitost pri otrocih nista ugotovljeni. Zato priporočil za uporabo cilazaprila pri otrocih ni.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za cilazapril, katerokoli sestavino zdravila ali druge zaviralce ACE.

Anamneza angioedema med predhodnim zdravljenjem z zaviralci ACE.

Prirojeni ali idiopatični angioedem.

Drugo in tretje tromesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nosečnost

Zdravljenja z zaviralci ACE se ne sme uvesti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Hipotenzija

Zaviralci ACE lahko povzročijo hudo hipotenzijo, zlasti na začetku zdravljenja. Hipotenzija po prvem odmerku je najverjetnejša pri bolnikih, ki imajo aktiviran sistem renin-angiotenzin-aldosteron. Takšni so npr. bolniki z renovaskularno hipertenzijo ali drugimi vzroki ledvične hipoperfuzije, pomanjkanjem natrija, hipovolemije ali predhodnim zdravljenjem z drugimi vazodilatatorji. Te motnje so lahko prisotne hkrati, zlasti pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem.

Hipotenzijo je treba zdraviti tako, da se bolnika poleže in se poskrbi za ekspanzijo volumna. Zdravljenje s cilazaprilom je mogoče nadaljevati, ko je volumen nadomeščen, vendar je treba zdravilo uporabiti v manjšem odmerku. Če se hipotenzija nadaljuje, je treba zdravilo nehati uporabljati.

Pri bolnikih s tveganjem je treba zdravljenje s cilazaprilom začeti pod zdravniškim nadzorstvom, z majhnim začetnim odmerkom in skrbnim prilagajanjem. Če je mogoče, je treba zdravljenje z diuretikom začasno prekiniti.

Podobna previdnost je potrebna pri bolnikih z angino pectoris ali cerebrovaskularno boleznijo, ki jim lahko hipotenzija povzroči ishemijo miokarda ali možganov.

Okvara ledvic

Bolnikom z okvaro ledvic je treba odmerek cilazaprila prilagoditi glede na očistek kreatinina (glejte poglavje 4.2). Redne kontrole kalija in kreatinina so del normalne zdravstvene oskrbe teh bolnikov.

Zaviralci ACE imajo ugotovljene renoprotektivne učinke, vendar lahko v primeru zmanjšane perfuzije ledvic povzročijo reverzibilno okvaro delovanja ledvic, lahko zaradi obojestranske stenoze ledvične arterije, hudega kongestivnega srčnega popuščanja, hipovolemije, hiponatriemije ali velikih odmerkov diuretikov ter pri bolnikih, ki dobivajo nesteroidna protivnetna zdravila. Med preventivnimi ukrepi so ukinitve ali prehodno prenehanje uporabe diuretikov, uvedba zdravljenja z zelo majhnimi odmerki zaviralcev ACE in zelo pazljivo prilagajanje odmerka.

Pri bolnikih s stenozo ledvične arterije lahko aktivacija sistema renin-angiotenzin-aldosteron pomaga vzdrževati perfuzijo ledvic s konstrikcijo eferentne arteriole. Zaradi tega lahko blokada nastajanja angiotenzina II in morda tudi večje nastajanje bradikinina povzročita vazodilatacijo eferentnih arteriol s posledičnim zmanjšanjem tlaka glomerularne filtracije. Hipotenzija dodatno pripomore k zmanjšanju ledvične perfuzije (glejte poglavje 4.4, "Hipotenzija"). Kot pri drugih zdravilih, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, obstaja pri bolnikih s stenozo ledvične arterije povečano tveganje za insuficienco ledvic, vključno z akutno odpovedjo ledvic. Te bolnike je torej treba zdraviti previdno. Če pride do odpovedi ledvic, je treba zdravljenje prekiniti.

Preobčutljivost/angioedem

Poročali so o povezanosti zaviralcev ACE z angioedemom, in sicer z incidenco od 0,1 do 0,5 %. Angioedem zaradi zaviralcev ACE se lahko kaže s ponavljajočim se otekanjem obraza, ki po prenehanju uporabe mine, ali kot akuten orofaringealen edem in obstrukcija dihal, ki zahteva nujno zdravljenje in je lahko smrtno nevarna. Druga oblika je črevesni angioedem, ki se ponavadi pojavi v prvih 24 do 48 urah po zdravljenju. Kot kaže, je tveganje angioedema večje pri bolnikih črne rase kot pri ostalih bolnikih. Tveganje je morda večje pri bolnikih z anamnezo angioedema, nepovezanega z zaviralci ACE.

Anafilaksa

Hemodializa: Anafilaksa se je pojavila pri bolnikih, dializiranih z visokopretočnimi membranami (npr. AN 69), ki so dobivali zaviralce ACE. Pri takšnih bolnikih pride v poštev uporaba drugačne vrste dializne membrane ali druge skupine antihipertenzivov.

Afereza lipoproteinov majhne gostote (LDL): Pri bolnikih, ki so dobivali zaviralce ACE, se je med aferezo LDL z dekstranovim sulfatom pojavila smrtno nevarna anafilaksa. To je mogoče preprečiti z začasno prekinitvijo uporabe zaviralca ACE pred vsako aferezo.

Desenzibilizacija: Anafilaktične reakcije se lahko pojavijo pri bolnikih, pri katerih poteka desenzibilizacijsko zdravljenje s strupom os ali čebel in ki medtem prejemajo zaviralec ACE. Pred začetkom desenzibilizacijskega zdravljenja je treba cilazapril nehati uporabljati in se ga ne sme nadomestiti z blokatorjem β .

Bolezni jeter

Opisani so bili posamezni primeri motenega delovanja jeter, npr. zvišanje vrednosti jetrnih funkcijskih testov (transaminaz, bilirubina, alkalne fosfataze, gama-GT) in holestatski hepatitis z nekrozo ali brez nje. Bolniki, ki dobivajo cilazapril in se jim pojavi ikterus ali občutno zvišanje jetrnih encimov, morajo nehati uporabljati cilazapril in potrebujejo ustrezno zdravniško spremljanje. Bolnikom s cirozo jeter (a brez ascitesa), ki potrebujejo zdravljenje hipertenzije, je treba cilazapril uvesti v manjšem odmerku in zelo previdno, ker se lahko pojavi izrazita hipotenzija (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih z ascitesom uporaba cilazaprila ni priporočljiva.

Nevtropenija

Redko sta bili z zaviralci ACE povezani nevtropenija in agranulocitoza, zlasti pri bolnikih z odpovedjo ledvic ali kolagensko žilno boleznijo ter pri bolnikih, ki so dobivali imunosupresivno zdravljenje. Takšnim bolnikom je priporočljivo redno kontrolirati število levkocitov.

Kalij v serumu

Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ta učinek ponavadi ni bistven. Lahko pa se hiperkaliemija pojavi pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic in/ali bolnikih, ki uživajo dodatke kalija (vključno z nadomestki soli), ali diuretike, ki varčujejo s kalijem, zlasti antagonist aldosterona. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, je treba diuretike, ki varčujejo s kalijem, uporabljati previdno. Tem bolnikom je treba kontrolirati kalij v serumu in delovanje ledvic.

Sladkorna bolezen

Uporaba zaviralcev ACE pri sladkornih bolnikih lahko poveča učinek peroralnih antidiabetikov ali insulina na znižanje glukoze v krvi; to še zlasti velja za bolnike z okvaro ledvic. Takšnim bolnikom je treba med uvedbo in zdravljenjem z zaviralcem ACE natančno kontrolirati koncentracijo glukoze.

Operacije/anestezija

Anestetiki s hipotenzivnim učinkom lahko pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, povzročijo hipotenzijo. Hipotenzijo je v teh okoliščinah mogoče odpraviti z ekspanzijo volumna.

Aortna stenoza/hipertrofična kardiomiopatija

Zaviralce ACE je treba previdno uporabljati pri bolnikih z obstruktivnimi boleznimi srca (npr. z mitralno stenozo, aortno stenozo, hipertrofično kardiomiopatijo), ker se jim minutni volumen srca ne more povečati, da bi kompenziral sistemsko vazodilatacijo, in zato obstaja tveganje hude hipotenzije.

Intoleranca za laktozo

Zdravilo vsebuje laktoza monohidrat, zato ga ne smejo jemati bolniki s prirojeno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze.

Etnična pripadnost

Zaviralci ACE so kot antihipertenzivi manj učinkoviti pri bolnikih črne rase. Ti bolniki imajo tudi večje tveganje angioedema.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Litij

Med sočasno uporabo litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnih zvečanjih serumskih koncentracij litija ter njegovih toksičnih učinkov. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov lahko zveča tveganje za toksične učinke litija in še dodatno poveča že povečano tveganje za toksične učinke litija pri uporabi zaviralcev ACE.

Uporaba cilazaprila z litijem ni priporočljiva, če pa je sočasna uporaba nujno potrebna, je treba serumske koncentracije litija skrbno spremljati.

Drugi antihipertenzivi

Če je cilazapril uporabljen v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili, se lahko pojavi aditiven učinek.

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, dodatki kalija ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij

Čeprav serumske koncentracije kalija ponavadi ostanejo v normalnih območjih, lahko pri nekaterih bolnikih, zdravljenih s cilazaprilom, pride do hiperkaliemije. Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), dodatki kalija ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko povzročijo pomembna zvečanja serumskih koncentracij kalija. Sočasna uporaba cilazaprila z omenjenimi zdravili torej ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Če je sočasna uporaba indicirana zaradi potrjene hipokaliemije, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati serumske koncentracije kalija.

Diuretiki (tiazidni diuretiki ali diuretiki zanke)

Predhodno zdravljenje z velikimi odmerki diuretikov lahko ob uvedbi zdravljenja s cilazaprilom povzroči hipovolemijo in tveganje hipotenzije (glejte poglavje 4.4). Hipotenzivne učinke je mogoče zmanjšati s prenehanjem uporabe diuretika, povečanjem volumna ali uživanjem soli, ali z uvedbo zdravljenja s cilazaprilom z majhnim odmerkom.

Triciklični antidepresivi/antipsihotiki/anestetiki/narkotiki

Sočasna uporaba določenih anestetikov, tricikličnih antidepresivov in antipsihotikov z zaviralci ACE lahko dodatno zniža krvni tlak (glejte poglavje 4.4).

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), vključno z acetilsalicilno kislino ≥ 3 g/dan

Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE in nesteroidnih protivnetnih zdravil (npr. acetilsalicilna kislina v protivnetnih odmerkih, zaviralci COX-2 in neselektivna NSAID) lahko pride do zmanjšanja antihipertenzivnega učinka. Sočasna uporaba zaviralcev ACE in NSAID lahko zveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z morebitno akutno odpovedjo ledvic, ter zveča serumske koncentracije kalija, še posebej pri bolnikih, ki imajo že od prej poslabšano delovanje ledvic. To kombinacijo zdravil je treba uporabljati previdno, še posebej pri starejših bolnikih. Bolniki morajo uživati zadosti vode in treba je razmisliti o nadzorovanju delovanja jeter po uvedbi sočasnega zdravljenja ter občasno med zdravljenjem.

Simpatikomimetiki

Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivne učinke zaviralcev ACE.

Antidiabetiki

Epidemiološke študije kažejo, da lahko sočasna uporaba zaviralcev ACE in antidiabetikov (insulina, peroralnih antidiabetičnih zdravil) poveča učinek teh zdravil na znižanje glukoze v krvi in s tem tveganje hipoglikemije. To je verjetneje v prvih tednih kombiniranega zdravljenja in pri bolnikih z okvaro ledvic.

Zlato

Pri bolnikih, ki so sočasno prejemali zdravljenje z zlatom v parenteralni obliki (natrijev avrotiomalat) ter zaviralci ACE, so redko poročali o nitritoidnih reakcijah (simptomi vključujejo pordevanje obraza, navzeo, bruhanje in hipotenzijo).

Drugo

Med sočasno uporabo cilazaprila in digoksina, nitratov, kumarinskih antikoagulantov in H₂ antagonistov niso ugotovili klinično pomembnih medsebojnih delovanj.

4.6 Nosečnost in dojenje

Uporaba zaviralcev ACE, kot je cilazapril, ni priporočljiva v prvem tromesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.4). Uporaba zaviralcev ACE, kot je cilazapril, je kontraindicirana v drugem in tretjem tromesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki glede tveganja za teratogenost po izpostavljenosti zaviralcem ACE v prvem tromesečju nosečnosti niso dokončni; vendar pa majhnega povečanja tveganja ni mogoče izključiti. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost zaviralcem ACE v drugem in tretjem tromesečju lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija). V primeru izpostavljenosti zaviralcem ACE od drugega tromesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic. Otroke, katerih matere so prejemale zaviralce ACE, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Ker informacije o varnosti uporabe cilazaprila med obdobjem dojenja niso na voljo, uporaba cilazaprila med dojenjem ni priporočljiva. Zaželeno so alternativna antihipertenzivna zdravljenja z boljše uveljavljenim varnostnim profilom, zlasti med dojenjem novorojenčka ali nedonošenčka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

V primeru vožnje in upravljanja s stroji je treba upoštevati, da se lahko občasno pojavita omotica in utrujenost, zlasti na začetku zdravljenja (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.8 Neželeni učinki

(a) Povzetek varnostnih značilnosti

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE, so najpogostejši neželeni učinki, ki jih je mogoče pripisati zdravlilu, kašelj, izpuščaj na koži in moteno delovanje ledvic. Kašelj je pogostejši pri ženskah in nekadilcih. Če bolnik kašelj prenaša, je zdravljenje smiselno nadaljevati. V nekaterih primerih lahko koristi zmanjšanje odmerka.

Z zdravljenjem povezani neželeni učinki, ki so dovolj hudi, da zahtevajo prenehanje zdravljenja, se pojavijo pri manj kot 5 % bolnikov, zdravljenih z zaviralci ACE.

(b) Tabelirani seznam neželenih učinkov

Naslednji seznam neželenih učinkov je pridobljen iz kliničnih preskušanj in podatkov iz obdobja trženja o cilazaprilu in/ali drugih zaviralcih ACE. Ocene pogostosti temeljijo na deležu bolnikov, pri katerih se je pojavil posamezen neželeni učinek med kliničnimi preskušnji s cilazaprilom, ki so v celoti zajela kombinirano populacijo 7.171 bolnikov. Neželeni učinki, ki jih niso ugotovili v kliničnih preskušanjih s cilazaprilom, ampak so bili opisani v povezavi z drugimi zaviralci ACE ali evidentirani na podlagi poročil o primerih v obdobju trženja, so opredeljeni kot "redki".

Kategorije pogostnosti so:

zelo pogosti	$\geq 1/10$
pogosti	$\geq 1/100$ in $< 1/10$
občasni	$\geq 1/1.000$ in $< 1/100$
redki	$< 1/1.000$

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

redki

nevtropenija, agranulocitoza, trombocitopenija, anemija

Bolezni imunskega sistema

občasni

angioedem (lahko zajame obraz, ustnice, jezik, grlo ali prebavila) (glejte poglavje 4.4)

redki

anafilaksa (glejte poglavje 4.4)

Lupusu podobni sindrom (med simptomi so lahko vaskulitis, mialgija, artralgijs/artritis, pozitivna protijedrna protitelesa, večja hitrost sedimentacije eritrocitov, eozinofilija in levkocitoza)

Bolezni živčevja

pogosti

glavobol

občasni

disgevrzija

redki

Možganska ishemija, tranzitorna ishemična ataka, ishemična možganska kap

periferna nevropatija

Srčne bolezni

občasni

ishemija miokarda, angina pektoris, tahikardija, palpitacije

redki

miokardni infarkt, motnje srčnega ritma

Žilne bolezni

pogosti

omotica

občasni

hipotenzija, posturalna hipotenzija (glejte poglavje 4.4). Med simptomi hipotenzije so lahko sinkopa, šibkost, omotica in okvara vida.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

pogosti

kašelj

občasni

dispneja, bronhospazem, rinitis

redki

intersticijska bolezen pljuč, bronhitis, sinuzitis

Bolezni prebavil

pogosti

navzea

občasni

suha usta, aftozni stomatitis, zmanjšanje apetita, driska, bruhanje

redki

glositis, pankreatitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

redki

nenormalni testi delovanja jeter (vključno s transaminazami, bilirubinom, alkalno fosfatazo, gama-GT)

holestatski hepatitis z nekrozo ali brez nje

Bolezni kože in podkožja

občasni

izpuščaj, makulopapulozen izpuščaj

redki

psoriaziformni dermatitis, psoriaza (poslabšanje), lihen planus, eksfoliativni dermatitis, urtikarija, multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, bulozni pemfigoid, pemfigus, Kaposijev sarkom, vaskulitis, purpura, fotosenzibilnostne reakcije, alopecija, oniholiza

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

občasni

mišični krči, mialgija, artralgija

Bolezni sečil

redki

okvara ledvic, akutna odpoved ledvic (glejte poglavje 4.4), zvišanje kreatinina v krvi, zvišanje sečnine v krvi

hiperkaliemija, hiponatriemija, proteinurija, nefrotski sindrom, nefritis

Motnje reprodukcije in dojk

občasni

impotenca

redki

ginekomastija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

pogosti

utrujenost

občasni

čezmerno znojenje, zardevanje, astenija, motnje spanja

(c) Opis izbranih neželenih dogodkov

Hipotenzija in posturalna hipotenzija se lahko pojavita na začetku zdravljenja ali po povečanju odmerka, zlasti pri bolnikih s tveganjem (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic in akutna odpoved ledvic sta verjetnejši pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem, stenozo ledvične arterije, že prej obstoječimi boleznimi ledvic ali hipovolemijo (glejte poglavje 4.4).

Hiperkaliemija je najverjetnejša pri bolnikih z okvaro ledvic in tistih, ki jemljejo diuretike, ki varčujejo s kalijem, ali dodatke kalija.

Pri bolnikih z osnovno cerebrovaskularno boleznijo so primeri ishemije možganov, tranzitornih ishemičnih atak in ishemične možganske kapi, ki so bili v redkih primerih opisani med uporabo zaviralcev ACE, lahko povezani s hipotenzijo. Podobno je lahko pri bolnikih z osnovno ishemično boleznijo srca s hipotenzijo povezana ishemija miokarda.

Glavobol je neželeni dogodek, o katerem so poročali pogosto, čeprav je incidenca glavobola višja pri bolnikih, ki prejemajo placebo, kot pri tistih, ki prejemajo zaviralce ACE.

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatkov o prevelikem odmerjanju pri človeku je malo. Med simptomi, povezanimi s prevelikim odmerjanjem zaviralcev ACE, so lahko hipotenzija, cirkulacijski šok, elektrolitske motnje, odpoved ledvic, hiperventilacija, tahikardija, palpitacije, bradikardija, omotica, anksioznost in kašelj.

Priporočeno zdravljenje prevelikega odmerjanja je intravensko infundiranje 0,9 % (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida. Če se pojavi hipotenzija, je bolnika treba položiti v položaj za šok. V poštev pride tudi zdravljenje z infuzijo angiotenzina II in/ali intravenska uporaba kateholaminov, če je na voljo.

V primeru bradikardije, odporne proti zdravljenju, je indiciran srčni spodbujevalnik. Neprekinjeno je treba kontrolirati vitalne znake ter koncentracijo elektrolitov in kreatinina v serumu.

Cilazaprilat, aktivno obliko cilazaprila, je mogoče iz obtoka odstraniti s hemodializo, če je to potrebno (glejte poglavje 4.4).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci angiotenzinske konvertaze; oznaka ATC: C09AA08

Mehanizem delovanja

Zdravilo Vascace je dolgodelujoč zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE), ki zavira sistem renin-angiotenzin-aldosteron. S tem zavre pretvorbo neaktivnega angiotenzina I v angiotenzin II, ki je močan vazokonstriktor. Med uporabo zdravila Vascace v priporočenih odmerkih se njegovi učinki pri hipertenzivnih bolnikih in bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem ohranijo do 24 ur.

Klinične študije/študije učinkovitosti

Hipertenzija

Zdravilo Vascace zniža sistolični in diastolični krvni tlak leže in stoje, ponavadi brez ortostatskega učinka. Učinkovit je pri vseh stopnjah esencialne in tudi renalne hipertenzije. Antihipertenzivni učinek zdravila Vascace je ponavadi opazen v prvi uri po uporabi, največji učinek pa od 3 do 7 ur po uporabi. Srčna frekvenca se na splošno ne spremeni. Refleksna tahikardija se ne pojavi, pojavijo pa se lahko majhne, klinično nepomembne spremembe srčne frekvence. Pri nekaterih bolnikih se znižanje krvnega tlaka proti koncu odmernega intervala lahko zmanjša.

Antihipertenzivni učinek zdravila Vascace se med dolgotrajnim zdravljenjem ohrani. Po nenadnem prenehanju uporabe zdravila Vascace niso opazili hitrega zvišanja krvnega tlaka.

Pri hipertenzivnih bolnikih z zmerno do hudo okvaro ledvic se hitrost glomerularne filtracije in ledvični pretok krvi med uporabo zdravila Vascace na splošno ne spremenita, kljub klinično pomembnemu znižanju krvnega tlaka.

Tako kot velja za druge zaviralce ACE, je lahko učinek zdravila Vascace na znižanje krvnega tlaka pri bolnikih črne rase manj izrazit kot pri ostalih bolnikih. Rasne razlike v odzivu pa niso več opazne, če je zdravilo Vascace uporabljeno v kombinaciji s hidroklorotiazidom.

Kronično srčno popuščanje

Klinična preskušanja, ki bi dokazala vpliv cilazaprila na obolevnost in smrtnost pri srčnem popuščanju, niso bila izvedena.

Bolniki s kroničnim srčnim popuščanjem imajo praviloma aktivirana sistem renin-angiotenzin-aldosteron in simpatični živčni sistem. Posledici sta večja sistemska vazokonstrikcija in spodbujanje zadrževanja natrija in vode. S supresijo sistema renin-angiotenzin-aldosteron zdravilo Vascace izboljša polnilno stanje popuščajočega srca, ker pri bolnikih, zdravljenih z diuretiki in/ali digitalisom, zmanjša sistemsko žilno upornost (sistolično breme, "afterload") in pljučni kapilarni zagozditveni tlak (predobremenitev, "preload"). Poleg tega se tem bolnikom bistveno poveča prenašanje telesne obremenitve. Hemodinamski in klinični učinki se pojavijo takoj in ostanejo prisotni.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Cilazapril se učinkovito absorbira in se hitro spremeni v aktivno obliko, cilazaprilat. Zaužitje hrane tik pred zdravilom Vascace upočasni in zmanjša absorpcijo le v majhni meri; to zmanjšanje je terapevtsko nepomembno. Na podlagi podatkov o pojavljanju v urinu, je biološka uporabnost cilazaprilata iz peroralno uporabljenega cilazaprila približno 60 %. Največja koncentracija v plazmi je dosežena v 2 urah po uporabi in je neposredno povezana z odmerkom.

Izločanje

Cilazaprilat se izloča nespremenjen skozi ledvice. Po uporabi zdravila Vascace enkrat na dan je njegov učinkovit razpolovni čas 9 ur.

Farmakokinetika v posebnih populacijah

Okvara ledvic: Pri bolnikih z okvaro ledvic je koncentracija cilazaprilata v plazmi večja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, ker se z zmanjšanjem očistka kreatinina zmanjša tudi očistek zdravila. Pri bolnikih s popolno odpovedjo ledvic izločanja ni, a hemodializa v majhni meri zmanjša tako koncentracijo cilazaprila kot cilazaprilata.

Starejši bolniki: Pri starejših bolnikih, ki imajo za starost normalno delovanje ledvic, je lahko koncentracija cilazaprilata v plazmi do 40 % večja, očistek pa 20 % manjši kot pri mlajših bolnikih.

Okvara jeter: Pri bolnikih s cirozo jeter so opažali večjo koncentracijo v plazmi in manjši plazemski in ledvični očistek; pri tem je bilo to izrazitejše, kar zadeva cilazapril, kot kar zadeva njegov aktivni presnovek cilazaprilat.

Kronično srčno popuščanje: Očistek cilazaprilata pri bolnikih s kroničnim srčnimi popuščanjem korelira z očistkom kreatinina. Zato odmerka ni treba prilagajati bolj, kot je priporočeno za bolnike z okvarjenim delovanjem ledvic (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij splošne farmakologije, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Ugotovljeno je, da imajo zaviralci angiotenzinske konvertaze kot skupina neželene učinke na pozni razvoj ploda in da povzročijo smrt plodov ter prirojene hibe, zlasti na lobanji. Opisani so tudi fetotoksični učinki, intrauterina upočasnitev rasti in perzistenten arteriozni duktus. Te razvojne nepravilnosti so domnevno deloma posledica neposrednega delovanja zaviralcev ACE na plodov sistem renin-angiotenzin, deloma pa ishemije, ki nastane zaradi hipotenzije pri materi in zmanjša fetoplacentni pretok krvi ter oskrbo ploda s kisikom in hranili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

[Izpolni država članica.]

6.2 Inkompatibilnosti

[Izpolni država članica.]

6.3 Rok uporabnosti

[Izpolni država članica.]

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

[Izpolni država članica.]

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

[Izpolni država članica.]

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

{Ime in naslov}
{tel}

{fax}
{e-mail}

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolni država članica]

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

[Izpolni država članica]

OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Vascace in z njim povezana imena (Glejte Dodatek I) 0,5 mg filmsko obložene tablete
Vascace in z njim povezana imena (Glejte Dodatek I) 1 mg filmsko obložene tablete
Vascace in z njim povezana imena (Glejte Dodatek I) 2,5 mg filmsko obložene tablete
Vascace in z njim povezana imena (Glejte Dodatek I) 5 mg filmsko obložene tablete
[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

cilazapril

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

[Izpolni država članica]

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

[Izpolni država članica]

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

[Izpolni država članica]

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

[Izpolni država članica]

Uporabno do {MM LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

[Izpolni država članica]

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

{Ime in naslov}

{tel}

{fax}

{e-mail}

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[Izpolni država članica]

15. NAVODILA ZA UPORABO

[Izpolni država članica]

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

[Izpolni država članica]

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

{VRSTA/TIP}

1. IME ZDRAVILA

Vascace in z njim povezana imena (Glejte Dodatek I) 0,5 mg filmsko obložene tablete
Vascace in z njim povezana imena (Glejte Dodatek I) 1 mg filmsko obložene tablete
Vascace in z njim povezana imena (Glejte Dodatek I) 2,5 mg filmsko obložene tablete
Vascace in z njim povezana imena (Glejte Dodatek I) 5 mg filmsko obložene tablete
[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

cilazapril

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]
{Ime}

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Vascace in z njim povezana imena (Glejte Dodatek I) 0,5 mg filmsko obložene tablete
Vascace in z njim povezana imena (Glejte Dodatek I) 1 mg filmsko obložene tablete
Vascace in z njim povezana imena (Glejte Dodatek I) 2,5 mg filmsko obložene tablete
Vascace in z njim povezana imena (Glejte Dodatek I) 5 mg filmsko obložene tablete
[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

cilazapril

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Vascace in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Vascace
3. Kako jemati zdravilo Vascace
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Vascace
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO VASCACE IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo Vascace vsebuje zdravilno učinkovino, imenovano cilazapril. Ta učinkovina spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo "zaviralci ACE" (zaviralci angiotenzinske konvertaze).

Zdravilo Vascace se uporablja za zdravljenje:

- visokega krvnega tlaka (hipertenzije),
- kroničnega (dolgotrajnega) srčnega popuščanja.

Deluje tako, da sprosti in razširi žile. Tako pomaga znižati krvni tlak. Če imate kronično srčno popuščanje, srcu tudi olajša črpanje krvi po telesu.

Morda vam bo zdravnik za zdravljenje vaše bolezni poleg zdravila Vascace predpisal še druga zdravila.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO VASCACE

Ne jemljite zdravila Vascace

- če ste alergični (preobčutljivi) na cilazapril ali katerikoli sestavino zdravila Vascace (glejte poglavje 6: Dodatne informacije).
- če ste alergični (preobčutljivi) na druge zaviralce ACE. Mednje spadajo kaptopril, enalapril, lizinopril in ramipril.
- če ste kdaj po jemanju drugih zaviralcev ACE imeli resen neželen učinek, ki ga imenujemo angioedem, ali če ste dedno nagnjeni k angiodemu ali če ste imeli angioedem brez znanega vzroka. Med njegovimi znaki so otekanje obraza, ustnic, ust ali jezika.
- če ste noseči dlje kot 3 mesece. (Bolje je tudi, če se zdravilu Vascace v zgodnji nosečnosti izogibate - glejte poglavji "Nosečnost" in "Dojenje".)

Ne vzemite zdravila Vascace, če kaj od naštetega velja za vas. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete zdravilo Vascace.

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Vascace

Preden vzamete zdravilo Vascace, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom:

- če imate kakšne težave s srcem. Zdravilo Vascace ni primerno za osebe z določenimi vrstami težav s srcem.
- če ste kdaj imeli možgansko kap ali imate težave s prekrvavitvijo možganov.
- če imate hude težave z jetri ali se pri vas pojavi zlatenica.
- če imate težave z ledvicami ali motnjo prekrvitve ledvic, ki jo imenujemo stenoza ledvične arterije.
- če se zdravite z dializo.
- če ste pred kratkim bruhal ali ste imeli drisko.
- če ste na dieti z omejeno količino soli (natrija).
- če imate predvideno zdravljenje proti alergiji na pike čebel ali os (desenzibilizacijo).
- če imate predvideno operacijo (vključno z zobozdravstvenimi posegi). Nekateri anestetiki namreč lahko znižajo krvni tlak, ki zaradi tega lahko preveč pade.
- če se vam v trebuhu kopiči tekočina (ascites).
- če imate sladkorno bolezen.
- če imate kolagensko žilno bolezen.
- če se pripravljate na aferezo LDL z dekstranovim sulfatom.

Če kaj od naštetega velja za vas ali če niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete zdravilo Vascace.

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči. Uporaba zdravila Vascace v zgodnji nosečnosti ni priporočljiva, ne smete pa ga jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, ker lahko v tej fazi nosečnosti resno škoduje otroku (glejte poglavji "Nosečnost" in "Dojenje").

Zdravila Vascace ni priporočljivo uporabljati pri otrocih.

Jemanje drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. To velja tudi za zdravila rastlinskega izvora. Zdravilo Vascace namreč lahko vpliva na delovanje nekaterih zdravil. Tudi nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Vascace.

Še zlasti morate zdravniku ali farmacevtu povedati, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- diuretike ("tablete za odvajanje vode") – glejte "Visok krvni tlak (hipertenzija)" v poglavju 3, "Kako jemati zdravilo Vascace".
- kakršnakoli zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka.
- zdravila, imenovana "nesteroidna protivnetna zdravila". Mednje spadajo acetilsalicilna kislina (aspirin), indometacin in ibuprofen.
- insulin ali druga zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni.
- litij (uporablja se za zdravljenje depresije).
- steroidna zdravila (npr. hidrokortizon, prednizolon in deksametazon), ali druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem.
- dodatke, ki vsebujejo kalij (vključno z nadomestki soli) ali diuretike, ki varčujejo s kalijem.
- antagonist aldosterona.
- simpatomimetike.
- anestetike, narkotike.
- triciklične antidepresive, antipsihotike.
- pripravke z zlatom (uporabljajo se za zdravljenje revmatoidnega artritis).

Jemanje zdravila Vascace skupaj s hrano in pijačo

Zdravniku ali farmacevtu morate povedati, če uporabljate prehranske dodatke, ki vsebujejo kalij.

Nosečnost

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči. Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da nehanje jemati zdravilo Vascace, preden zanosite, ali čim ugotovite, da ste noseči, in vam bo namesto zdravila Vascace svetoval neko drugo zdravilo. Uporaba zdravila Vascace v zgodnji nosečnosti ni priporočljiva, ne smete pa ga jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, ker lahko resno škoduje otroku, če se ga uporablja po tretjem mesecu nosečnosti.

Dojenje

Zdravniku morate povedati, če dojite ali če boste v kratkem začeli dojit. pri doječih materah uporaba zdravila Vascace ni priporočljiva. Če želite dojit, vam zdravnik lahko izbere drugo zdravilo, še posebej če je vaš otrok še novorojenček ali če je bil prezgodaj rojen.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Med zdravljenjem z zdravilom Vascace se vam lahko pojavi omotica. Njen pojav je verjetnejši, ko prvič začnete zdravljenje. Če ste omotični, ne upravljajte vozil ali strojev.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Vascace

Zdravilo Vascace vsebujejo laktozo, ki je vrsta sladkorja. Če ne prenašate laktoze, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

[Izpolni država članica.]

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO VASCACE

Pri jemanju zdravila Vascace natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Jemanje tega zdravila

- Vsak dan vzemite eno tableto zdravila Vascace.
- Tableto pogoltnite z nekaj vode.
- Zdravilo Vascace lahko vzamete kadarkoli v teku dneva, vendar pa ga vedno vzemite ob približno istem času.
- Zdravilo Vascace lahko vzamete pred obrokom ali po njem.

Visok krvni tlak (hipertenzija)

- Običajen začetni odmerek za odrasle je 1 mg na dan.
- Zdravnik vam bo nato odmerek povečeval, dokler krvni tlak ne bo urejen. Običajen vzdrževalni odmerek je od 2,5 mg do 5 mg na dan.
- Če imate težave z jetri ali ledvicami, ali če ste starejša oseba, vam zdravnik lahko predpiše manjši odmerek.
- Če že jemljete diuretik ("tablete za odvajanje vode"), vam bo zdravnik morda naročil, da diuretik nehate jemati približno 3 dni prej, preden začnete jemati zdravilo Vascace. Običajen začetni odmerek zdravila Vascace je v tem primeru 0,5 mg na dan. Zdravnik vam bo potem odmerek povečeval, dokler krvni tlak ne bo urejen.

Kronično srčno popuščanje

- Običajen začetni odmerek je 0,5 mg na dan.
- Zdravnik vam bo nato odmerek povečeval. Običajen vzdrževalni odmerek je od 1 mg do 2,5 mg na dan.
- Če imate težave ledvicami ali če ste starejša oseba, vam zdravnik lahko predpiše manjši odmerek.
- Če imate cirozo jeter brez ascitesa, vam bo zdravnik predpisal največ 0,5 mg na dan in bo skrbno spremljal vaš krvni tlak.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Vascace, kot bi smeli

Če vzamete več zdravila Vascace, kot bi smeli, ali če vaše tablete Vascace vzame kdo drug, se takoj posvetujte z zdravnikom ali pojdite v bolnišnico. S seboj vzemite ovojnino zdravila. Pojavijo se lahko naslednji učinki: omotica ali vrtoglavica, plitvo dihanje, hladna, lepljiva koža, nezmožnost gibanja ali govorjenja in počasno bitje srca.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Vascace

- Če pozabite vzeti odmerek, pozabljeni odmerek preskočite. Potem vzemite naslednji odmerek, ko je čas zanj.
- Ne vzemite dvojnega odmerka (dveh odmerkov hkrati), če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Vascace neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Hudi neželeni učinki:

Če se vam pojavi hud neželeni učinek, ki ga imenujemo angioedem, nehajte jemati zdravilo Vascace in nemudoma poiščite zdravniško pomoč. Med znaki so lahko:

- nenadno otekanje obraza, žrela, ustnic ali ust. To lahko povzroči težave z dihanjem ali požiranjem.

Med spremembami krvi, ki so jih opisali med uporabo zaviralcev ACE, so:

- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija). Med znaki so utrujenost, bleda koža, hitro ali neenakomerno bitje srca (palpitacije) in kratka sapa.
- majhno število vseh vrst belih krvnih celic. Med znaki so številnejše okužbe, npr. v ustih, na dlesnih, v žrelu in v pljučih.
- majhno število krvnih ploščic (trombocitov) v krvi. Med znaki so nagnjenost h krvavitvam in krvavitve iz nosu.

Drugi možni neželeni učinki:

Pogosti (pojavijo se pri manj kot 1 od 10 bolnikov):

- omotica,
- kašelj,
- slabost v želodcu (siljenje na bruhanje),
- utrujenost,
- glavobol.

Občasni (pojavijo se pri manj kot 1 od 100 bolnikov):

- nizek krvni tlak. Zaradi tega se lahko počutite šibki, omotični ali vrtoglav; pojavita se lahko tudi zamegljen vid in vrtoglavica. Čezmerno znižanje krvnega tlaka lahko nekaterim bolnikom poveča možnost srčnega infarkta ali možganske kapi;
- hitrejša bitja srca,
- občutek šibkosti,
- bolečine v prsih,
- težave z dihanjem, vključno s kratko sapo in tiščanjem v prsih,
- izcedek iz nosu ali zamašen nos in kihanje (rinitis),
- suha ali otekla usta,
- pomanjkanje apetita,
- spremenjeno zaznavanje okusov,
- driska in bruhanje,
- izpuščaj na koži (ki je lahko hud),

- mišični krči ali bolečine v mišicah ali sklepih,
- impotenca,
- močnejše znojenje kot ponavadi,
- zardevanje,
- težave s spanjem.

Redki (pojavi se pri manj kot 1 od 1.000 bolnikov):

- spremembe izvidov preiskav krvi, ki kažejo zmanjšanje števila rdečih krvnih celic, belih krvnih celic ali krvnih ploščic (anemija, nevtropenija, agranulocitoza in trombocitopenija),
- vrsta hude alergijske reakcije (anafilaksa),
- možganska ishemija, tranzitorna ishemična ataka, ishemična kap (do tega lahko pride, če je krvni tlak prenizek)
- srčna kap (do tega lahko pride, če je krvni tlak prenizek)
- nereden srčni utrip
- intersticijska bolezen pljuč
- motnja, podobna sistemskemu eritematoznemu lupusu,
- mravljinčenje ali omrtvelost v dlaneh in stopalih,
- piskajoče dihanje,
- občutek polnosti in kljuvajoče bolečine za nosom, lici in očmi (sinuzitis),
- vnetost jezika,
- pankreatitis (vnetje trebušne slinavke). Med znaki je huda bolečina v zgornjem delu trebuha, ki se širi v hrbet;
- spremenjeno delovanje jeter ali ledvic (kaže se s spremenjenimi izvidi preiskav krvi in urina),
- težave z jetri, npr. hepatitis (vnetja jeter) ali okvara jeter,
- hude kožne reakcije, vključno z nastajanjem mehurjev ali lupljenjem kože,
- večja občutljivost za svetlobo,
- izpadanje las (ki je lahko prehodno),
- zrahljanje nohtov ali njihovo odstopanje z nohtne posteljice,
- povečanje prsi pri moških.

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA VASCACE

[Izpolni država članica.]

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Vascace ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pakiranju.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Vascace

- Zdravilna učinkovina v zdravilu Vascace je cilazapril.
 - Pomožna snov je/pomožne snovi so ...
- [Izpolni država članica.]

Izgled zdravila Vascace in vsebina pakiranja

[Izpolni država članica.]

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

{Ime in naslov}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Zdravilo je v državah članicah EGP pridobilo dovoljenje za promet z naslednjimi imeni:

Avstrija: Inhibace „Roche“

Belgija, Bolgarija, Češka, Madžarska, Luksemburg, Poljska, Španija: Inhibace

Francija: Justor

Nemčija: Dynorm

Grčija, Irska, Velika Britanija: Vascace

Italija, Portugalska: Inhibace

Nizozemska: Vascase

Navodilo je bilo odobreno {MM/LLLL}

[Izpolni država članica]