

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLETS NAMN, LÄKEMEDELSFORMER, STYRKOR,
ADMINISTRERINGSSÄTT AV LÄKEMEDLEN, INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR
FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA**

<u>Medlemsstat EU</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Österrike	Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, A - 1211 Vienna Österrike	Inhibace "Roche" 0,5 mg - Filmdragerad tablett	0.5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Österrike	Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, A - 1211 Vienna Österrike	Inhibace "Roche" 2,5 mg - Filmdragerad tablett	2.5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Österrike	Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, A - 1211 Vienna Österrike	Inhibace "Roche" 5 mg - Filmdragerad tablett	5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Belgien	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgien	Inhibace	0.5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Belgien	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgien	Inhibace	5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Bulgarien	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bulgarien	Inhibace	1 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Bulgarien	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bulgarien	Inhibace	2.5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning

<u>Medlemsstat</u> <u>EU</u>	<u>Innehavare av</u> <u>godkännande för</u> <u>försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Bulgarien	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bulgarien	Inhibace	5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Tjeckien	Roche s.r.o. Dukelskych hrdinu 567/52 170 00 / Praha 7 Tjeckien	Inhibace 2.5 mg	2.5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Tjeckien	Roche s.r.o. Dukelskych hrdinu 567/52 170 00 / Praha 7 Tjeckien	Inhibace 5 mg	5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Frankrike	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie Frankrike	Justor 0.5 mg	0.5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Frankrike	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie Frankrike	Justor 1 mg	1 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Frankrike	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie Frankrike	Justor 2.5 mg	2.5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning

<u>Medlemsstat</u> <u>EU</u>	<u>Innehavare av</u> <u>godkännande för</u> <u>försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Tyskland	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Tyskland	Dynorm 0,5	0.5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Tyskland	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Tyskland	Dynorm 1,0	1 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Tyskland	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Tyskland	Dynorm 2,5	2.5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Tyskland	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Tyskland	Dynorm 5,0	5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Grekland	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Grekland	Vascace	0.5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Grekland	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Grekland	Vascace	1 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning

<u>Medlemsstat</u> <u>EU</u>	<u>Innehavare av</u> <u>godkännande för</u> <u>försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Grekland	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Grekland	Vascace	2.5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Grekland	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Grekland	Vascace	5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Ungern	Roche Ungern Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Ungern	Inhibace	1 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Ungern	Roche Ungern Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Ungern	Inhibace	2.5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Ungern	Roche Ungern Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Ungern	Inhibace	5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Irland	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Storbritannien	Vascace	0.5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning

<u>Medlemsstat</u> <u>EU</u>	<u>Innehavare av</u> <u>godkännande för</u> <u>försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Irland	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Storbritannien	Vascace	1 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Irland	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Storbritannien	Vascace	2.5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Irland	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Storbritannien	Vascace	5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Italien	Roche S.p.A Via G.B Stucchi 110 20052/Monza Italien	Inibace	1 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Italien	Roche S.p.A Via G.B Stucchi 110 20052/Monza Italien	Inibace	5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Luxemburg	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgien	Inhibace	0.5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Luxemburg	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgien	Inhibace	5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning

<u>Medlemsstat EU</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Nederländerna	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Nederländerna	Vascase 0,5	0.5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Nederländerna	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Nederländerna	Vascase 2,5	2.5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Nederländerna	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Nederländerna	Vascase 5	5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Polen	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Polen	Inhibace	0.5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Polen	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Polen	Inhibace	1 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Polen	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Polen	Inhibace	2.5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Polen	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Polen	Inhibace	5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning

<u>Medlemsstat</u> <u>EU</u>	<u>Innehavare av</u> <u>godkännande för</u> <u>försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Portugal	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Portugal	Inibace	1 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Portugal	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Portugal	Inibace	2.5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Portugal	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Portugal	Inibace	5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Spanien	Roche Farma S.A. Eucalipto n° 33 28016 / Madrid Spanien	Inhibace	1 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Spanien	Roche Farma S.A. Eucalipto n° 33 28016 / Madrid Spanien	Inhibace	2.5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Spanien	Roche Farma S.A. Eucalipto n° 33 28016 / Madrid Spanien	Inhibace	5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning

<u>Medlemsstat</u> <u>EU</u>	<u>Innehavare av</u> <u>godkännande för</u> <u>försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Storbritannien	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Storbritannien	Vascace	0.5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Storbritannien	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Storbritannien	Vascace	1 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Storbritannien	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Storbritannien	Vascace	2.5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Storbritannien	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Storbritannien	Vascace	5 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning

BILAGA II

EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN, MÄRKNINGEN OCH BIPACKSEDELN

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV VASCASE MED SYNONYMER (SE BILAGA I)

Den aktiva substansen i Vascase tabletter är cilazapril. Cilazapril tillhör gruppen ACE-hämmare (hämmare av angiotensinkonverterande enzym). ACE-hämmare blockerar aktiviteten hos angiotensinkonverterande enzym och därmed minskar också produktionen av angiotensin II, som är en kraftfull vasokonstriktor.

Vascase fanns med i den förteckning över läkemedel vars produktresuméer skulle harmoniseras, som togs fram av samordningsgruppen för ömsesidigt erkännande och decentraliserade förfaranden – humanläkemedel (CMD(h)) i enlighet med artikel 30.2 i direktiv 2001/83/EG, i dess senaste lydelse.

Följande avsnitt harmoniserades:

Avsnitt 4.1 - Terapeutiska indikationer

▪ **Behandling av hypertoni**

Effekten av cilazapril vid behandling av hypertoni har dokumenterats i flera kliniska prövningar som har sponsrats av Roche. Demografiska data styrker effekten hos patienter av varierande ålder, kön och vikt som har lindrig till måttlig primär hypertoni. Den långsiktiga effekten av cilazapril (som enda behandling eller kombinationsbehandling) har också erkänts i de flesta EU-länder. CHMP ansåg att hypertoniens typ (essentiell eller, enligt den senaste definitionen, primär) och grad (lindrig eller måttlig) skulle uteslutas. ACE-hämmare sänker förvisso blodtrycket vid alla typer av hypertoni, men effekten är sämre hos patienter med lågrenin-hypertoni.

CHMP ansåg att renovaskulär hypertoni inte borde utgöra en separat indikation, eftersom innehavaren av godkännandet för försäljning inte kunde styrka denna med hjälp av egna kliniska data. Detta innebär dock inte att användning av cilazapril automatiskt ska vara kontraindicerad för alla typer av renovaskulär hypertoni. Det finns ganska begränsad evidensbaserad information om behandling av renovaskulär hypertoni med ACE-hämmare (särskilt med cilazapril), men man kan inte bortse från att många experter anser att ACE-hämmare är ett effektivt läkemedel för behandling av detta tillstånd. Särskilda dosrekommendationer vid renovaskulär hypertoni ingår i doseringsanvisningarna för patienter med nedsatt njurfunktion i avsnitt 4.2.

Det är dock ett välkänt faktum att ACE-hämmare kan ha en betydande påverkan på njurfunktionen, särskilt vid nedsatt njurperfusion.

Med beaktande av CHMP:s rekommendation godkändes följande formulering som föreslogs av innehavaren av godkännandet för försäljning:

”Vascase är indicerat för behandling av hypertoni.”

▪ **Behandling av kronisk hjärtsvikt**

Inga data har presenterats om total överlevnad, kardiovaskulär morbiditet, frekvens av sjukhusinläggning på grund av kardiovaskulär sjukdom hos patienter som behandlas med cilazapril för kronisk hjärtsvikt.

Svaret från innehavaren av godkännandet för försäljning gäller de resultat som erhållits med andra ACE-hämmare, och som visar på en gynnsam terapeutisk effekt för patienter med kronisk hjärtsvikt. De flesta ACE-hämmare (t.ex. captopril, cilazapril, enalapril, ramipril, perindopril, trandolapril och benazepril) visade sig ha en gynnsam effekt på hårda och halvhårda resultat hos patienter med kronisk hjärtsvikt. Dessa resultat kan således extrapoleras även till cilazapril och de gynnsamma effekterna av ACE-hämmare vid kronisk hjärtsvikt kan då betraktas som klasseffekter.

Med beaktande av data från provningar av cilazapril som genomförts som en del av det kliniska utvecklingsprogrammet för Vascase, publicerade data om den terapeutiska effekten av ACE-hämmare vid kronisk hjärtsvikt och riktlinjerna från Europeiska kardiologföreningen (ESC), godkände CHMP följande formulering som föreslogs av innehavaren av godkännandet för försäljning för denna indikation:

”Vascase är indicerat för behandling av kronisk hjärtsvikt.”

Avsnitt 4.2 - Dosering och administreringssätt

▪ Behandling av hypertoni

CHMP ansåg att det bör nämnas att ”escape”-fenomenet för angiotensin (aktivering av renin-angiotensinsystemet och ökad aktivitet i sympatiska systemet) kan förekomma (och har observerats) hos patienter som behandlas med ACE-hämmare som monoterapi (Roig e, et al Eur. Heart J 2000: 21, 53–57). Till dessa patienter rekommenderas en lägre startdos (0,5 mg) och behandlingen bör påbörjas under medicinsk övervakning.

Med beaktande av CHMP:s rekommendation enades man om följande formulering som föreslogs av innehavaren av godkännandet för försäljning:

”Hypertoni: Startdosen är 1 mg/dag. Blodtrycket bör kontrolleras och doseringen justeras individuellt efter blodtrycksresponsen. Det normala dosintervallet för Vascase är 2,5 till 5,0 mg en gång om dagen.

Patienter med kraftigt aktiverat renin-angiotensin-aldosteronsystem (främst salt- och/eller volymförlust, hjärtdekomensation eller svår hypertoni) kan uppleva ett kraftigt blodtrycksfall efter den första dosen. Till dessa patienter rekommenderas en lägre startdos på 0,5 mg en gång om dagen och behandlingen bör påbörjas under medicinsk övervakning.

Hypertensiva patienter som behandlas med diuretika: Om möjligt ska behandlingen med diuretika avbrytas 2–3 dagar innan behandling med Vascase påbörjas för att minska risken för symtomatisk hypotoni. Behandlingen kan vid behov återupptas senare. Rekommenderad startdos för dessa patienter är 0,5 mg en gång om dagen.”

▪ Behandling av kronisk hjärtsvikt

Dosrekommendationen följer principen om ”dosering enligt symtomlindring”, som dock inte är rådande klinisk praxis. Eftersom det inte finns några utfallsstudier som visar på någon entydig gynnsam dos för majoriteten av patienterna, och eftersom innehavaren av godkännandet för försäljning inte har kunnat tillhandahålla bättre doseringsanvisningar, t.ex. utifrån farmakokinetiska/farmakodynamiska data, godkände CHMP följande formulering som föreslogs av innehavaren av godkännandet för försäljning.

Tilläggsbehandling med digitalis och diuretika stöds inte av tillgängliga data om ACE-hämmare eller av kliniska riktlinjer för behandling av kronisk hjärtsvikt. CHMP ansåg därför att digitalis inte behövde omnämnas eftersom samtidig behandling med digitalis vid allmän användning (som grundläggande behandling) inte rekommenderas i dagsläget.

CHMP godkände följande formulering som föreslogs av innehavaren av godkännandet för försäljning:

”Kronisk hjärtsvikt: Behandling med Vascase ska påbörjas med en rekommenderad startdos på 0,5 mg en gång om dagen under noggrann medicinsk övervakning. Denna dos ska behållas i cirka 1 vecka. Om dosen tolereras väl kan den ökas veckovis enligt patientens kliniska status till 1,0 mg eller 2,5 mg. Den högsta dagliga dosen för dessa patienter är 5,0 mg. Doseringsrekommendationen för cilazapril vid kronisk hjärtsvikt baseras på läkemedlets inverkan på symptomförbättring och inte på data som visar att cilazapril minskar morbiditeten och mortaliteten inom denna patientgrupp (se avsnitt 5.1).”

Tid för intag av läkemedel och måltider

Trots att studien av Carlsen et al (Carlsen JE, Buchmann M, Hoeglund C, Pellinen T, Honkanen T, Soerensen OH, et al. 24-hour antihypertensive effect of oral cilazapril? A placebo-controlled study evaluating 1, 2.5 and 5mg once daily. Clin Drug Invest. 1995;10 (4):221–227) tog upp frågan om huruvida dosregimen en gång om dagen vid hypertoni är tillräcklig, presenterade innehavaren av godkännandet för försäljning inget ytterligare resonemang om resultaten av denna studie jämfört med andra studier av cilazapril. Eftersom detta är en enskild studie som inte ger enhetliga resultat diskuterades inte frågan ytterligare av CHMP.

CHMP godkände dosregimen en gång om dagen, administrerat före eller efter måltid, som föreslogs av innehavaren av godkännandet för försäljning.

Särskilda populationer

Resultaten av en öppen, icke-jämförande dosjusteringsstudie av äldre patienter med okomplicerad essentiell hypertoni diskuterades av innehavaren av godkännandet för försäljning, i syfte att ge stöd åt dosregimen för äldre patienter med hypertoni.

CHMP samtyckte till följande formulering som föreslogs av innehavaren av godkännandet för försäljning för äldre och pediatrika populationer:

”Äldre patienter med hypertoni: Behandling med Vascase ska påbörjas med en dos på mellan 0,5 och 1,0 mg en gång om dagen. Därefter ska underhållsdosen anpassas efter individens tolerans, svar och kliniska status.

Äldre patienter med kronisk hjärtsvikt: Den rekommenderade startdosen på 0,5 mg Vascase måste följas noggrant.

Barn: Säkerheten och effekten hos barn har inte fastställts. Det finns därför ingen rekommendation för administrering av cilazapril till barn.”

Efter att originaldokumentationen lämnades in har inga ytterligare studier av patienter med nedsatt leverfunktion utförts av Roche. Vid en noggrann sökning i litteraturen för perioden fram till november 2009 fann man endast en publikation, som beskrev en fallrapport för en patient med diabetisk neuropati och cirrosascites. Med tanke på den mängd möjliga kliniska situationer som kan gälla för cirrotiska patienter finns det tillstånd där patienterna behöver en noggrant övervakad cilazaprilbehandling. Cilazapril rekommenderas dock inte till cirrotiska patienter med ascites.

När det gäller patienter med nedsatt leverfunktion godkände CHMP följande formulering som föreslogs av innehavaren av godkännandet för försäljning:

”Levercirros: Hos patienter med levercirros (men utan ascites) som erfordrar behandling för hypertoni bör cilazapril doseras med största försiktighet. Dosen får inte överskrida 0,5 mg/dag och behandlingen ska åtföljas av noggrann blodtrycksövervakning eftersom kraftig hypotoni kan uppträda.”

När det gäller patienter med nedsatt njurfunktion baserades doseringsrekommendationerna på data från flera olika studier av Roche och publicerade kliniska prövningar. Lägre doser krävs för patienter med nedsatt njurfunktion beroende på kreatininclearance.

CHMP godkände den dosregim för patienter med nedsatt njurfunktion som rekommenderades av innehavaren av godkännandet för försäljning:

”Patienter med nedsatt njurfunktion: Lägre doser krävs för patienter med nedsatt njurfunktion beroende på kreatininclearance (se avsnitt 4.4). Följande dosregimer rekommenderas:

Tabell 1: Rekommenderad dosregim för patienter med nedsatt njurfunktion

Kreatinin-clearance	Startdos av Vascase	Maxdos av Vascase
> 40 ml/min	1 mg en gång om dagen	5 mg en gång om dagen
10–40 ml/min	0,5 mg en gång om dagen	2,5 mg en gång om dagen
< 10 ml/min	Rekommenderas inte	

Om patienten också har renovaskulär hypertoni finns en ökad risk för svår hypotoni och njurinsufficiens. Hos dessa patienter bör behandlingen påbörjas under noggrann medicinsk övervakning med låga doser och försiktig dositering. Eftersom behandling med diuretika kan vara en bidragande orsak bör sådan behandling avbrytas och njurfunktionen övervakas under de första veckorna av behandling med Vascase.

Resultat från kliniska prövningar visade att clearance av cilazaprilat korrelerade med kreatininclearance hos patienter med kronisk hjärtsvikt. Den särskilda dosrekommendationen bör därför följas för patienter med kronisk hjärtsvikt och nedsatt njurfunktion.”

Avsnitt 4.3 - Kontraindikationer

Med beaktande av CHMP:s rekommendation godkändes följande formulering som föreslogs av innehavaren av godkännandet för försäljning:

”Överkänslighet mot cilazapril eller mot något hjälpämne i produkten, eller mot andra ACE-hämmare
 Angioödem i anamnesen i samband med tidigare behandling med ACE-hämmare
 Hereditärt eller idiopatiskt angioödem
 Andra och tredje graviditetstrimestern (se avsnitt 4.4 och 4.6)”

Avsnitt 4.4 - Särskilda varningar och försiktighet

Med några få undantag är den vetenskapliga grunden för den föreslagna texten i avsnitt 4.4 hämtad från granskningar av biverkningar av ACE-hämmare i följande texter: *Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions o Interactions 2006* och *Martindale: The Complete Drug Reference 36*.

På CHMP:s rekommendation har innehavaren av godkännandet för försäljning lagt till en varning om användning av cilazapril till patienter med höggradig njurartärstenos med nedsatt njurfunktion under rubriken ”Nedsatt njurfunktion” i avsnitt 4.4. Varningen om anafylaxi hos dialyspatienter som behandlas med ACE-hämmare tas upp under en separat rubrik i avsnitt 4.4, ”Anafylaxi”.

CHMP rekommenderade också att patienter med levercirros (men utan ascites) får en lägre startdos med cilazapril eftersom kraftig hypotoni kan uppträda, och att cilazapril inte rekommenderas till patienter med ascites.

När det gäller graviditet instämde innehavaren av godkännandet för försäljning i den formulering som CHMP:s arbetsgrupp för läkemedelssäkerhet (PhVWP) rekommenderade för detta avsnitt.

Avsnitt 4.5 - Interaktion med andra läkemedel och övriga interaktioner

De viktigaste potentiella interaktionerna (farmakokinetiska, farmakodynamiska eller toxiska) har inkluderats i den harmoniserade märkningen, eftersom dessa läkemedel ofta skrivs ut tillsammans med cilazapril eller andra ACE-hämmare och det finns vetenskapliga belägg för detta. På begäran av CHMP har också interaktioner med andra läkemedel (diuretika, tricykliska antidepressiva medel, njurpåverkan vid användning av icke-steroidala antiinflammatoriska läkemedel, sympatomimetika, diabetesläkemedel och guld) inkluderats i den harmoniserade produktresumén, i enlighet med övriga representanter för denna läkemedelsklass.

Avsnitt 4.6 - Graviditet och amning

Med beaktande av CHMP PhVWP:s rekommendation godkändes följande formulering som föreslogs av innehavaren av godkännandet för försäljning:

”Användning av ACE-hämmare som cilazapril rekommenderas inte under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Användning av ACE-hämmare som cilazapril är kontraindicerad under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

De epidemiologiska bevisen för risken för teratogenicitet efter exponering för ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, men en något ökad risk kan inte uteslutas. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig bör patienter som planerar att bli gravida byta till annan antihypertensiv behandling med en väletablerad säkerhetsprofil för användning vid graviditet. När graviditet har konstaterats ska behandling med ACE-hämmare avbrytas omedelbart, och om så är lämpligt ska annan behandling sättas in.

Det är känt att exponering för ACE-hämmare under den andra och tredje trimestern orsakar fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, försenad ossifikation av kraniet) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi). Om patienten har exponerats för ACE-hämmare från och med den andra trimestern rekommenderas en ultraljudsundersökning av njurfunktion och kranium. Spädbarn vars mödrar har tagit ACE-hämmare bör övervakas noggrant avseende hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Eftersom det inte finns någon information om säkerheten för cilazapril vid amning kan cilazapril inte rekommenderas, utan andra behandlingar med mer väletablerade säkerhetsprofiler är att föredra vid amning, särskilt om barnet är nyfött eller prematurt.”

Avsnitt 4.7 - Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Med beaktande av CHMP:s rekommendation och rekommendationerna i riktlinjerna för produktresuméer beträffande avsnitt 4.7 godkändes den formulering som föreslogs av innehavaren av godkännandet för försäljning.

Avsnitt 4.8 - Biverkningar

Samtliga biverkningar som tas upp i företagets referensinformation om säkerheten finns med i CDS (Core Data Sheet). Övriga biverkningar som återges i nationella produktresuméer men inte i CDS har inkluderats i de fall där lämpliga referenser har kunnat identifieras. I de flesta fall kommer referenserna från:

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

Den harmoniserade förteckningen över biverkningar har tagits fram utifrån kliniska prövningar och uppföljningsdata för cilazapril och/eller andra ACE-hämmare.

Där så är lämpligt används MedRA:s organsystemklassificering (SOC) och lämpligaste MedRA-termer.

Avsnitt 4.9 - Överdosing

Med beaktande av CHMP:s rekommendation godkändes följande föreslagna formulering:

”Det finns begränsade data om överdosing hos människor. Exempel på symtom på överdosing av ACE-hämmare är hypotoni, cirkulationschock, elektrolytstörningar, njursvikt, hyperventilation, takykardi, hjärklappning, bradykardi, yrsel, ångest och hosta.

Rekommenderad behandling vid överdosing är intravenös infusion av 9 mg/ml (0,9-procentig) natriumkloridlösning. Vid hypotoni ska patienten placeras i chockläge. Om sådan finns tillgänglig kan behandling med angiotensin II-infusion och/eller intravenös behandling med katekolaminer eventuellt sättas in.

Pacemakerbehandling är indicerad för behandlingsresistent bradykardi. Vitala tecken, serumelektrolyter och kreatininkoncentrationer bör övervakas noggrant.

Om så är indicerat kan cilazaprilat, som är den aktiva formen av cilazapril, avlägsnas från blodomloppet genom hemodialys (se avsnitt 4.4)."

Avsnitt 5.1 - Farmakodynamiska egenskaper

CHMP ansåg att förskrivande läkare måste informeras om att endast symtomatisk nytta har påvisats i de kliniska prövningarna av cilazapril vid hjärtsvikt och att det inte finns några resultat för morbiditet och mortalitet eftersom inga utfallsstudier av cilazapril vid kronisk hjärtsvikt har utförts.

Utifrån tillgänglig information, och med beaktande av CHMP:s rekommendation, samtyckte innehavaren av godkännandet för försäljning till följande formulering för avsnittet med underrubriken "Kronisk hjärtsvikt":

"Inga kliniska prövningar har utförts som visar effekt av cilazapril på morbiditet och mortalitet vid hjärtsvikt."

Avsnitt 5.3 - Prekliniska säkerhetsuppgifter

Med beaktande av CHMP:s rekommendation samtyckte innehavaren av godkännandet för försäljning till följande formulering:

"Prekliniska data visar inte på någon särskild risk för människor utifrån gängse studier av allmän farmakologi, upprepad dostoicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet."

Hämmare av angiotensinkonverterande enzym har som klass visat sig ge biverkningar på den sena fosterutvecklingen vilket har resulterat i fosterdöd och medfödda missbildningar, framför allt av skallen. Fostertoxicitet, intrauterin tillväxtretardering och persisterande ductus arteriosus har också rapporterats. Dessa utvecklingsanomalier antas dels bero på en direkt effekt av ACE-hämmare på fostrets renin-angiotensinsystem och dels på den ischemi som orsakas av hypotoni hos modern samt minskat blodflöde mellan foster och placenta och syre-/näringstillförsel till fostret."

SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN, MÄRKNINGEN OCH BIPACKSEDELN

CHMP har rekommenderat att godkännandena för försäljning för vilka produktresumé, märkning och bipacksedel återges i bilaga III för Vascase med synonymer (se bilaga I) ska ändras, med beaktande av följande:

- Hänskjutningen gällde harmonisering av produktresumén, märkningen och bipacksedeln.
- Den produktresumé, märkning och bipacksedel som har föreslagits av innehavaren av godkännandet för försäljning har utvärderats med utgångspunkt i den inlämnade dokumentationen och den vetenskapliga diskussionen inom kommittén.

BILAGA III
PRODUKTRESUMÉ,
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Anmärkning: Denna produktresumé, märkning och bipacksedel är den version som är giltig vid tiden för kommissionens beslut.

**Efter kommissionens beslut kommer vederbörande myndigheter i medlemsländerna, i samråd med referensmedlemsstaten, att uppdatera produktinformationen som erfordrigt.
Därför representerar denna produktresumé, märkning och bipacksedel inte nödvändigtvis den nuvarande texten.**

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vascace och associerade namn (se bilaga I) 0,5 mg filmdragerad tablett
Vascace och associerade namn (se bilaga I) 1 mg filmdragerad tablett
Vascace och associerade namn (se bilaga I) 2,5 mg filmdragerad tablett
Vascace och associerade namn (se bilaga I) 5 mg filmdragerad tablett
[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.
[Kompletteras nationellt]

3. LÄKEMEDELSFORM

[Kompletteras nationellt]

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vascace är indicerat för behandling av hypertoni.

Vascace är indicerat för behandling av kronisk hjärtsvikt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Vascace bör administreras en gång dagligen. Eftersom intag av föda inte har någon kliniskt signifikant påverkan på absorptionen kan Vascace administreras före eller efter måltid. Dosen bör alltid tas vid ungefär samma tidpunkt på dagen.

Hypertoni: Den initiala dosen är 1 mg/dag. Blodtrycket bör kontrolleras och dosen anpassas individuellt i enlighet med blodtrycket. Vanlig dos av Vascace är 2,5 till 5 mg en gång dagligen.

Patienter med ett starkt aktiverat renin-angiotensin-aldosteronsystem (särskilt salt- och/eller vätskebrist, hjärtinkompensation eller allvarlig hypertoni) kan få ett kraftigt blodtrycksfall efter den initiala dosen. En startdos om 0,5 mg en gång dagligen rekommenderas till sådana patienter, och behandlingen bör inledas under medicinsk övervakning.

Hypertensiva patienter som får diuretika: Om möjligt bör diuretikabehandlingen avbrytas 2-3 dagar innan behandling med Vascace inleds för att minska sannolikheten för symtomatisk hypotoni. Behandling med diuretika kan återupptas senare om så krävs. Den rekommenderade startdosen hos dessa patienter är 0,5 mg en gång dagligen.

Kronisk hjärtsvikt: Behandling med Vascace bör inledas med en rekommenderad startdos om 0,5 mg en gång dagligen under noggrann medicinsk övervakning. Denna dos bör fortsätta under cirka 1 vecka. Om dosen har tolererats väl kan den ökas med en veckas intervaller och enligt patientens kliniska status till 1,0 eller 2,5 mg. Den maximala dagliga dosen för dessa patienter är 5,0 mg. Doseringsrekommendationen för cilazapril vid kronisk hjärtsvikt är baserad på effekterna på symtomatisk förbättring, snarare än på data som visar att cilazapril minskar sjuklighet och dödlighet hos denna patientgrupp (se avsnitt 5.1).

Patienter med nedsatt njurfunktion: Reducerade doser krävs för patienter med nedsatt njurfunktion, beroende på deras kreatininclearance (se avsnitt 4.4). Följande doseringsschema rekommenderas:

Tabell 1: Rekommenderat doseringsschema för patienter med nedsatt njurfunktion

Kreatininclearance	Initialdos av Vascace	Maximaldos av Vascace
>40 ml/min	1 mg en gång dagligen	5 mg en gång dagligen
10-40 ml/min	0,5 mg en gång dagligen	2,5 mg en gång dagligen
<10 ml/min	Rekommenderas inte	

Om renovaskulär hypertoni också föreligger finns det en ökad risk för allvarlig hypotoni och njurinsufficiens. Hos dessa patienter bör behandling påbörjas under noggrann medicinsk övervakning med låga doser och noggrann dositering. Eftersom behandling med diuretika kan vara en bidragande faktor bör sådan behandling avslutas och njurfunktionen bör kontrolleras under de första behandlingsveckorna med Vascace.

Resultat från kliniska prövningar har visat att clearance av cilazapril var korrelerat till kreatininclearance hos patienter med kronisk hjärtsvikt. Den särskilda dosrekommendationen bör därför följas hos patienter med kronisk hjärtsvikt med nedsatt njurfunktion.

Levercirros: Hos patienter med levercirros (utan ascites) som behöver behandling för hypertoni, bör cilazapril doseras med stor försiktighet och dosen inte överskrida 0,5 mg/dag och åtföljas av noggrann kontroll av blodtrycket, eftersom betydande hypotoni kan uppkomma.

Äldre med hypertoni: Behandling med Vascace bör initieras med en dos mellan 0,5 till 1,0 mg en gång dagligen. Därefter ska underhållsdosen anpassas till patientens individuella tolerans, svar och kliniska status.

Äldre med kronisk hjärtsvikt: Den rekommenderade startdosen 0,5 mg Vascace måste följas strikt.

Barn: Säkerhet och effekt hos barn har inte fastställts. Därför rekommenderas inte cilazapril till barn.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot cilazapril eller mot något hjälpämne i läkemedlet, eller mot andra ACE-hämmare.

Angioödem i anamnesen, förknippad med tidigare behandling med ACE-hämmare.

Ärftligt eller idiopatiskt angioödem.

Andra eller tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Graviditet

Behandling med ACE-hämmare bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med ACE-hämmare avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Hypotoni

ACE-hämmare kan orsaka allvarlig hypotoni, särskilt när behandlingen påbörjas. Det är mest sannolikt att första-dos hypotoni förekommer hos patienter vars renin-angiotensin-aldosteronsystem är aktiverat, såsom vid renovaskulär hypertoni eller andra orsaken till renal hypoperfusion, salt- eller vätskebrist,

eller tidigare behandling med andra vasodilaterande läkemedel. Dessa tillstånd kan samexistera, särskilt vid svår hjärtsvikt.

Hypotoni bör behandlas genom att placera patienten i liggande ställning och genom volymökning. När patientens vätskebrist är behandlad kan cilazaprilbehandlingen fortsätta, men ska ges med en lägre dos eller avbrytas om hypotonin kvarstår.

Riskpatienter ska starta behandlingen med cilazapril under medicinsk övervakning med en låg begynnelsesdos och noggrann titrering. Om möjligt bör behandling med diuretika avbrytas temporärt.

Liknande försiktighetsåtgärder ska vidtas för patienter med angina pectoris eller cerebrovaskulär sjukdom hos vilka hypotoni kan orsaka myokard eller cerebral ischemi.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion bör cilazapril dosen justeras i enlighet med kreatininclearance (se avsnitt 4.2). Rutinkontroll av kalium och kreatinin utgör del av normal medicinsk praxis för dessa patienter.

ACE-hämmare har erkänt njurskyddande effekter, men kan orsaka reversibel försämring av njurfunktionen vid minskad renal perfusion oavsett om det beror på bilateral njurartärstenos, svår kronisk hjärtsvikt, vätskebrist, hyponatremi eller höga doser med diuretika och hos dem som behandlas med NSAID. Förebyggande åtgärder omfattar avbrytande eller tillfälligt utsättande av diuretika, påbörjande av behandling med mycket små doser med ACE-hämmare och noggrann dositering.

Hos patienter med njurartärstenos kan aktivering av renin-angiotensin-aldosteronsystemet hjälpa till att bibehålla den renala perfusionen genom att orsaka sammandragning av den efferenta arteriolen. Blockering av bildandet av angiotensin II, och troligen också en ökning i bildandet av bradykinin, orsakar efferent arteriolar vasodilatation som resulterar i minskat glomerulärt filtrationstryck. Hypotoni bidrar dessutom till en minskad renal perfusion (se avsnitt 4.4 "Hypotoni"). Som för andra medel som verkar på renin-angiotensinsystemet, finns en ökad risk för njurinsufficiens, inkluderande akut njursvikt, när patienter med njurartärstenos behandlas med cilazapril. Därför bör försiktighet iaktas hos dessa patienter. Om njursvikt inträffar bör behandlingen avbrytas.

Överkänslighet/angioödem

Angioödem har förknippats med ACE-hämmare med en rapporterad incidens om 0,1-0,5%. Angioödem på grund av ACE-hämmare kan uppträda som återkommande episoder av ansiktssvullnad, som försvinner när läkemedlet sätts ut, eller som akut orofaryngealt ödem och luftvägsobstruktion, som kräver akutbehandling och kan vara livshotande. En annan form av angioödem är angioödem av tarmarna, vilken brukar uppkomma inom de första 24-48 timmarna efter att behandlingen påbörjats. Risken för angioödem tycks vara större hos svarthyade än hos icke svarthyade patienter. Patienter som tidigare haft angioödem, utan samband med ACE-hämmare, kan löpa ökad risk för angioödem vid behandling med ACE-hämmare.

Anafylaxi

Hemodialys: Anafylaxi har förekommit hos patienter som behandlats med ACE-hämmare vid användning av högpermeabla dialysmembran (t ex AN 69). Till dessa patienter bör man överväga att använda ett annat dialysmembran eller ett blodtryckssänkande medel från en annan läkemedelsklass.

Aferes med low density lipoprotein (LDL): Livshotande anafylaxi har förekommit hos patienter som fått ACE-hämmare vid LDL-aferes med dextransulfat. Detta kan undvikas genom att göra ett tillfälligt uppehåll i behandlingen med ACE-hämmare före varje aferes.

Hyposensibilisering: Anafylaktiska reaktioner kan förekomma hos patienter som behandlas med ACE-hämmare och som genomgår hyposensibilisering med geting- eller bigift. Cilazapril måste sättas ut innan hyposensibiliseringsbehandlingen startar och ska inte ersättas med en β -blockerare.

Leversjukdomar

Enstaka fall av leverfunktionsstörningar, så som förhöjda levervärden (transaminaser, bilirubin, alkaliskt fosfatas, gamma GT) och kolestatisk hepatit med eller utan nekros har rapporterats. Patienter som får cilazapril och som utvecklar ikterus eller kraftigt förhöjda leverenzymnivåer ska avbryta behandlingen med cilazapril och erhålla lämplig medicinsk uppföljning. Hos patienter med levercirros (utan ascites) som behöver behandling mot hypertoni, bör cilazaprilbehandlingen startas med en lägre dos och med stor försiktighet på grund av att betydande hypotoni kan inträffa (se avsnitt 4.2). Hos patienter med ascites rekommenderas inte behandling med cilazapril.

Neutropeni

I sällsynta fall har neutropeni och agranulocytos rapporterats i samband med ACE-hämmare, särskilt hos patienter med njursvikt eller kollagen vaskulär sjukdom samt hos dem som får immunsuppressiv behandling. Regelbundna kontroller av leukocyter rekommenderas hos dessa patienter.

Serumkalium

ACE-hämmare kan orsaka hyperkalemi eftersom de hämmar frisättningen av aldosteron. Effekten är vanligtvis inte signifikant hos patienter med normal njurfunktion. Hos patienter med nedsatt njurfunktion och/eller hos patienter som behandlas med kaliumsupplement (inkluderande saltersättningsmedel) eller med kaliumsparande diuretika och särskilt aldosteronantagonister, kan emellertid hyperkalemi uppkomma. Kaliumsparande diuretika bör användas med försiktighet till patienter som får ACE-hämmare och serumkalium och njurfunktion bör kontrolleras.

Diabetes

Vid administrering av ACE-hämmare till diabetespatienter kan den blodglukossänkande effekten av perorala antidiabetika eller insulin förstärkas, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hos diabetespatienter bör glukosnivån följas noggrant under den inledande behandlingen med en ACE-hämmare.

Kirurgi/anestesi

Anestesimedel med blodtryckssänkande effekter kan orsaka hypotoni hos patienter som får ACE-hämmare. Hypotonin kan korrigeras genom volymökning.

Aortastenos/hypertrofisk kardiomyopati

ACE-hämmare bör ges med försiktighet till patienter med obstruktiv hjärtsjukdom (t ex mitralisklaffstenos, aortastenos, hypertrofisk kardiomyopati), eftersom hjärtminutvolymen inte kan öka för att kompensera för systemisk vasodilatation och det finns en risk för allvarlig hypotoni.

Laktosintolerans

På grund av att laktosmonohydrat finns i tabletterna bör patienter med något av följande ärftliga tillstånd inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Etnicitet

ACE-hämmare är mindre effektiva på att sänka blodtrycket hos patienter med svart hudfärg. Dessa patienter löper också en högre risk att få angioödem.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Litium

Reversibla öknings av serumlitiumkoncentrationer och toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium och ACE-hämmare. Samtidig användning av tiaziddiuretika kan öka risken för litiumtoxicitet och förstärka den redan ökade risken för litiumtoxicitet med ACE-hämmare.

Användning av cilazapril tillsammans med litium rekommenderas inte, men om kombinationen visar sig vara nödvändig, bör noggrann kontroll av serumlitiumnivåer göras.

Andra blodtryckssänkande medel

Om cilazapril ges i kombination med andra blodtryckssänkande medel kan en additiv effekt ses.

Kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement eller saltersättningsmedel som innehåller kalium

Även om serumkalium vanligtvis förblir inom normala gränser kan hyperkalemi förekomma hos vissa patienter som behandlas med cilazapril. Kaliumsparande diuretika (t ex spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumsupplement eller saltersättningsmedel som innehåller kalium kan leda till avsevärda höjningar av serumkalium. Därför rekommenderas inte kombination med cilazapril och ovan nämnda läkemedel (se avsnitt 4.4). Om samtidig användning är indicerad p g a påvisad hypokalemi, bör de användas med försiktighet och regelbunden kontroll av serumkalium.

Diuretika (tiazider eller loopdiuretika)

Tidigare behandling med höga doser diuretika kan förorsaka vätskebrist och leda till hypotoni vid behandlingsstart med cilazapril (se avsnitt 4.4). Den hypotensiva effekten kan reduceras genom att diuretikabehandlingen avbryts, genom volymökning eller saltintag eller genom att cilazaprilbehandlingen inleds med låga doser.

Tricykliska antidepressiva/antipsykotika/anestetika/narkotika

Bruk av vissa anestetiska läkemedel, tricykliska antidepressiva och antipsykotika tillsammans med ACE-hämmare kan ge ytterligare minskning av blodtrycket (se avsnitt 4.4).

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) inklusive acetylsalicylsyra ≥ 3 g/dag

När ACE-hämmare ges samtidigt med NSAID-preparat (t ex acetylsalicylsyra vid antiinflammatoriska doser, COX-2 hämmare och icke-selektiva NSAID) kan den antihypertensiva effekten försvagas.

Samtidig användning av ACE-hämmare och NSAID kan leda till en ökad risk för försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt och en ökning av kalium i serum, särskilt hos patienter med redan nedsatt njurfunktion. Kombinationen bör ges med försiktighet, särskilt hos äldre.

Patienterna ska vara adekvat hydrerade och man bör överväga uppföljning av njurfunktionen efter insättandet av samtidig behandling och regelbundet därefter.

Sympatomimetika

Sympatomimetika kan minska den antihypertensiva effekten av ACE-hämmare.

Antidiabetika

Epidemiologiska studier antyder att samtidig användning av ACE-hämmare och antidiabetika (insulin, perorala hypoglykemiska medel) kan ge en ökad blodglukossänkande effekt och därmed risk för hypoglykemi. Detta fenomen tycktes vara mer sannolikt förekommande under de första veckorna av kombinerad behandling och hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Guld

Nitritoida reaktioner (symtomen inkluderar ansiktsrodnad, illamående, kräkning och hypotoni) har rapporterats i sällsynta fall hos patienter efter injektion av guld (natriumaurotiomalat) och samtidig behandling med ACE-hämmare.

Andra läkemedel

Inga kliniskt signifikanta interaktioner observerades när cilazapril administrerades tillsammans med digoxin, nitrater, kumarin, antikoagulantia och H₂-receptorblockerare.

4.6 Graviditet och amning

Användning av ACE-hämmare såsom cilazapril rekommenderas inte under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Användning av ACE-hämmare såsom cilazapril är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, en något ökad risk kan inte uteslutas. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med ACE-hämmare avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att exponering för ACE-hämmare under andra och tredje trimestern inducerar human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi). Om exponering för ACE-hämmare förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle. Spädbarn vars mödrar har använt ACE-hämmare bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Eftersom ingen information finns tillgänglig angående säkerheten av cilazapril under amning rekommenderas inte cilazapril. Alternativa behandlingar med bättre fastställd säkerhetsprofil för användning under amning är att föredra, särskilt när nyfödda eller prematura spädbarn ammas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

När fordon framförs eller maskiner används, bör det tas i beaktande att yrsel och trötthet ibland kan förekomma, särskilt i början av behandlingen (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.8 Biverkningar

(a) Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste läkemedelsrelaterade biverkningarna som observerats hos patienter som tar ACE-hämmare är hosta, hudutslag och njurpåverkan. Hosta är vanligare hos kvinnor och icke-rökare. Där patienten kan tolerera hostan kan det vara befogat att fortsätta behandlingen. I vissa fall kan minskning av dosen hjälpa.

Behandlingsrelaterade biverkningar som är allvarliga nog för att behandlingen ska avbrytas förekommer hos färre än 5% av patienterna som får ACE-hämmare.

(b) Lista med biverkningar

Följande lista med biverkningar kommer från kliniska prövningar och data som samlats in efter marknadsintroduktionen i samband med cilazapril och/eller andra ACE-hämmare. Den uppskattade frekvensen är baserad på andelen patienter som rapporterat varje biverkning under kliniska prövningar med cilazapril, som inkluderat en population om 7171 patienter. Biverkningar som inte observerats under kliniska prövningar med cilazapril men som har rapporterats i samband med andra ACE-hämmare eller från rapporter efter marknadsintroduktionen är klassificerade som "sällsynta".

Frekvensområdena är följande:

Mycket vanliga	$\geq 1/10$
Vanliga	$\geq 1/100$ och $< 1/10$
Mindre vanliga	$\geq 1/1000$ och $< 1/100$
Sällsynta	$< 1/1000$

Blodet och lymfsystemet

Sällsynta

Neutropeni, agranulocytos, trombocytopeni, anemi

Immunsystemet

Mindre vanliga

Angioödem (kan innefatta ansiktet, läpparna, tungan, larynx eller mag-tarmkanalen) (se avsnitt 4.4)

Sällsynta

Anafylaxi (se avsnitt 4.4)

Lupusliknande syndrom (symtomen kan inkludera vaskulit, myalgi, artralgi/artrit, positivt test på ANA, förhöjd sänka, eosinofili och leukocytos)

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga

Huvudvärk

Mindre vanliga

Dysgeusi

Sällsynta

Cerebral ischemi, transitorisk ischemisk attack, ischemisk stroke

Perifer neuropati

Hjärtat

Mindre vanliga

Myokardischemi, angina pectoris, takykardi, palpitationer

Sällsynta

Hjärtinfarkt, arytm

Blodkärl

Vanliga

Yrsel

Mindre vanliga

Hypotoni, postural hypotoni (se avsnitt 4.4). Symtom på hypotoni inkluderar synkope, svaghet, yrsel och synstörningar.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga

Hosta

Mindre vanliga

Dyspné, bronkospasm, rinit

Sällsynta

Interstitiell lungsjukdom, bronkit, sinuit

Magtarmkanalen

Vanliga

Illamående

Mindre vanliga

Muntorrhet, aftös stomatit, minskad aptit, diarré, kräkningar

Sällsynta

Glossit, pankreatit

Lever och gallvägar

Sällsynta

Onormala leverfunktionsvärden (inklusive transaminaser, bilirubin, alkaliskt fosfatas, gamma GT)

Kolestatisk hepatit med eller utan nekros

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga

Hudutslag, makulopapulösa utslag

Sällsynta

Psoriasisliknande dermatit, psoriasis (förvärrad), lichen planus, exfoliativ dermatit, urtikaria, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, bullös pemfigoid, pemfigus, Kaposi sarkom, vaskulit/purpura, fotosensitivitetsreaktioner, alopeci, onykolys

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga

Muskelkramper, myalgi, artralgi

Njurar och urinvägar

Sällsynta

Nedsatt njurfunktion, akut njursvikt (se avsnitt 4.4), förhöjt serumkreatinin, förhöjt blodurea

Hyperkalemi, hyponatremi, proteinuri, nefrotiskt syndrom, nefrit

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mindre vanlig

Impotens

Sällsynta

Gynekomasti

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga

Trötthet

Mindre vanliga

Ökad svettning, rodnad, asteni, sömnstörningar

(c) Beskrivning av utvalda biverkningar

Hypotoni och postural hypotoni kan förekomma i början av behandlingen eller när dosen ökas, särskilt hos riskpatienter (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion och akut njursvikt är vanligare hos patienter med svår hjärtsvikt, njurartärstenos, tidigare njursjukdom eller vätskebrist (se avsnitt 4.4).

Hyperkalemi är vanligare hos patienter med nedsatt njurfunktion och hos dem som tar kaliumsparande diuretika eller kaliumsupplement.

Händelserna med cerebral ischemi, transitorisk ischemisk attack och ischemisk stroke som rapporterats i sällsynta fall i samband med ACE-hämmare kan ha samband med hypotoni hos patienter med underliggande cerebrovaskulär sjukdom. På liknande sätt kan myokardischemi ha samband med hypotoni hos patienter med underliggande ischemisk hjärtsjukdom.

Huvudvärk är en vanligt rapporterad biverkning, även om incidensen av huvudvärk är högre hos patienter som får placebo än hos patienter som får ACE-hämmare.

4.9 Överdosering

Begränsade data är tillgängliga avseende överdosering hos människa. Symtomen som associeras med överdosering av ACE-hämmare kan inkludera hypotoni, cirkulatorisk chock, elektrolytrubbningar, njursvikt, hyperventilering, takykardi, palpitationer, bradykardi, yrsel, ångest och hosta.

Rekommenderad behandling vid överdosering är intravenös infusion av natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%). Om hypotoni uppkommer bör patienten placeras i chockposition. Om tillgängligt kan behandling med angiotensin II infusion och/eller intravenösa katekolaminer också övervägas.

Behandling med pacemaker är indicerat vid terapiresistent bradykardi. Vitala tecken, serumelektrolyter och kreatininkoncentrationer bör kontrolleras regelbundet.

Om indicerat kan cilazaprilat, den aktiva formen av cilazapril, elimineras från kroppen genom hemodialys (se avsnitt 4.4).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ACE-hämmare, ATC kod: C09AA08

Verkningsmekanism

Vascace är en specifik, långtidsverkande hämmare av angiotensin converting enzyme (ACE) vilken hämmar renin-angiotensin-aldosteronsystemet och därmed omvandlingen av den inaktiva angiotensin I till angiotensin II, vilken är en potent vasokonstriktor. Vid rekommenderade doser bibehålls effekten av Vascace hos antihypertensiva patienter och patienter med hjärtsvikt i upp till 24 timmar.

Kliniska studier / effektstudier

Hypertoni

Vascace inducerar sänkning av både liggande och stående systoliskt och diastoliskt blodtryck, vanligtvis utan ortostatisk komponent. Den är effektiv vid alla grader av essentiell hypertoni liksom vid renal hypertoni. Den antihypertensiva effekten av Vascace inträder vanligtvis inom de första timmarna efter administrering, med maximal effekt mellan 3 till 7 timmar efter dosering. I allmänhet förblir hjärtfrekvensen oförändrad. Reflextakykardi framkallas inte, även om små kliniskt obetydliga förändringar av hjärtrytmen kan förekomma. Hos vissa patienter kan blodtryckssänkningen minska mot slutet av doseringsintervallet.

Den antihypertensiva effekten hos Vascace bibehålls vid långtidsbehandling. Ingen snabb ökning av blodtrycket har observerats efter abrupt utsättning av Vascace.

Hos hypertensiva patienter med måttlig till svår njurfunktionsnedsättning är den glomerulära filtrationshastigheten och blodflödet i njurarna i allmänhet oförändrad med Vascace, trots en kliniskt signifikant reduktion av blodtrycket.

Som med andra ACE-hämmare är den blodtryckssänkande effekten av Vascace mindre tydlig hos svarshyade patienter än hos icke-svarta. Rasskillnader i respons är emellertid inte längre tydliga när Vascace administreras i kombination med hydroklortiazid.

Kronisk hjärtsvikt

Inga kliniska prövningar har genomförts som visar cilazaprils effekt på sjuklighet och dödlighet vid hjärtsvikt.

Hos patienter med kronisk hjärtsvikt är renin-angiotensin-aldosteronsystemet och det sympatiska nervsystemet i allmänhet aktiverat, vilket leder till förstärkt systemisk vasokonstriktion och främjande av natrium- och vattenretention. Genom att undertrycka renin-angiotensin-aldosteronsystemet förbättrar Vascace det sviktande hjärtats belastningsförmåga genom att minska det systemiska kärlmotståndet (afterload) och kapillärtrycket i lungorna (preload) hos patienter som behandlas med diuretika och/eller digitalis. Uthålligheten vid ansträngning hos dessa patienter förhöjdes signifikant. De hemodynamiska och kliniska effekterna inträffar omedelbart och kvarstår.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Cilazapril absorberas effektivt och omvandlas snabbt till den aktiva formen, cilazaprilat. Intag av föda omedelbart innan intag av Vascace fördröjer och reducerar absorptionen i mindre utsträckning, vilket emellertid är kliniskt irrelevant. Biotillgängligheten av cilazaprilat från oralt cilazapril är cirka 60%, baserat på data från urinprover. Maximal plasmakoncentration uppnås inom 2 timmar efter administrering och är direkt dosrelaterade.

Elimination

Cilazaprilat elimineras oförändrat via njurarna, med en effektiv halveringstid på 9 timmar efter dosering med Vascace en gång om dagen.

Farmakokinetik hos särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion: Hos patienter med nedsatt njurfunktion observeras högre plasmakoncentrationer av cilazaprilat än hos patienter med normal njurfunktion, eftersom läkemedelsclearance minskar när kreatininclearance är sänkt. Hos patienter med fullständig njursvikt finns ingen elimination men hemodialys minskar koncentrationerna av både cilazapril och cilazaprilat i begränsad omfattning.

Äldre patienter: Hos äldre patienter med normal njurfunktion för sin ålder, kan plasmakoncentrationerna av cilazaprilat vara upp till 40% högre och clearance 20% längre, jämfört med yngre patienter.

Nedsatt leverfunktion: Hos patienter med levercirros ökade plasmakoncentrationerna och sänkt plasma- och renalclearance observerades med en högre effekt på cilazapril jämfört med den aktiva metaboliten cilazaprilat.

Kronisk hjärtsvikt: Hos patienter med kronisk hjärtsvikt är clearance av cilazaprilat korrelerat till kreatininclearance. Därför bör dosjusteringar utöver de som rekommenderas för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2) inte vara nödvändiga.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data baserade på gängse studier avseende allmän farmakologi, upprepad dostoicitet, genotoxicitet och karcinogena effekter visade inte på några särskilda risker för människa. Läkemedelsklassen ACE-hämmare har visats vara fosterskadande vid den senare delen av fosterutvecklingen vilket resulterat i fosterdöd och missbildningar, särskilt av skallen. Fostertoxicitet, intrauterin tillväxthämning och öppenstående ductus arteriosus har också rapporterats. Dessa anomalier anses delvis bero på en direkt effekt av ACE-hämmaren på fostrets renin-angiotensinsystem och delvis på ischemi som orsakas av hypotoni hos modern och minskar blodflödet genom placenta och syre-/näringstillförseln till fostret.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

[Kompletteras nationellt]

6.2 Inkompatibiliteter

[Kompletteras nationellt]

6.3 Hållbarhet

[Kompletteras nationellt]

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

[Kompletteras nationellt]

6.5 Förpackningstyp och innehåll

[Kompletteras nationellt]

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

{Namn och adress}

{tel}

{fax}

{e-post}

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

[Kompletteras nationellt]

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

[Kompletteras nationellt]

MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Vascace och associerade namn (se bilaga I) 0,5 mg filmdragerad tablett
Vascace och associerade namn (se bilaga I) 1 mg filmdragerad tablett
Vascace och associerade namn (se bilaga I) 2,5 mg filmdragerad tablett
Vascace och associerade namn (se bilaga I) 5 mg filmdragerad tablett
[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

cilazapril

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

[Kompletteras nationellt]

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

[Kompletteras nationellt]

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

[Kompletteras nationellt]

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas

Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. Dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

[Kompletteras nationellt]

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL
--

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

{Namn och adress}

{tel}

{fax}

{e-post}

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

[Kompletteras nationellt]

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Satsnr

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

[Kompletteras nationellt]

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

[Kompletteras nationellt]

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

{FÖRPACKNINGSTYP}

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vascace och associerade namn (se bilaga I) 0,5 mg filmdragerad tablett

Vascace och associerade namn (se bilaga I) 1 mg filmdragerad tablett

Vascace och associerade namn (se bilaga I) 2,5 mg filmdragerad tablett

Vascace och associerade namn (se bilaga I) 5 mg filmdragerad tablett

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

cilazapril

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

{Namn}

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Vascace och associerade namn (se bilaga I) 0,5 mg filmdragerad tablett

Vascace och associerade namn (se bilaga I) 1 mg filmdragerad tablett

Vascace och associerade namn (se bilaga I) 2,5 mg filmdragerad tablett

Vascace och associerade namn (se bilaga I) 5 mg filmdragerad tablett

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

Cilazapril

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Vascace är och vad det används för
2. Innan du tar Vascace
3. Hur du tar Vascace
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Vascace ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD VASCACE ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Vascace innehåller ett ämne som kallas cilazapril. Det tillhör en grupp av läkemedel som kallas ACE-hämmare (Angiotensin Converting Enzyme-hämmare).

Vascace används för att behandla följande:

- Högt blodtryck (hypertoni)
- Kronisk (långvarig) hjärtsvikt.

Det fungerar genom att få dina blodkärl att slappna av och vidga sig. Det hjälper till att sänka ditt blodtryck. Det gör det också enklare för ditt hjärta att pumpa runt blodet i kroppen om du har hjärtsvikt.

Din läkare kan ge dig andra läkemedel tillsammans med Vascace för att hjälpa till att behandla ditt tillstånd.

2. INNAN DU TAR VASCACE

Ta inte Vascace

- om du är allergisk (överkänslig) mot cilazapril eller mot något av övriga innehållsämnen i Vascace (listade i avsnitt 6: Övriga upplysningar).
- om du är allergisk (överkänslig) mot andra ACE-hämmare. Det gäller kaptopril, enalapril, lisinopril och ramipril.
- om du har haft en allvarlig biverkning som kallas angioödem efter att ha tagit andra ACE-hämmare, ärftligt angioödem eller angioödem av okänd orsak. Tecken på angioödem är svullnad av ansikte, läppar, mun eller tunga.

- om du är gravid sedan mer än 3 månader. (Det är också bäst att undvika Vascace i början av graviditeten - se avsnitten om "Graviditet" och "Amning".)

Ta inte Vascace om något av ovanstående gäller för dig. Om du är osäker, tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Vascace.

Var särskilt försiktig med Vascace

Kontrollera med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Vascace

- om du har problem med hjärtat. Vascace passar inte för personer med vissa typer av hjärtproblem.
- om du har haft stroke eller har problem med blodtillförseln till hjärnan.
- om du har allvarliga leverproblem eller om du får gulsot.
- om du har problem med njurarna eller problem med blodtillförseln till njurarna, kallas artärstenos.
- om du får dialysbehandling.
- om du nyligen har kräkts eller haft diarré.
- om du står på diet för att kontrollera hur mycket salt du får i dig.
- om du planerar behandling för att minska allergi mot bi- eller getingstick (desensibilisering).
- om du planerar att genomgå ett kirurgiskt ingrepp (inklusive tandkirurgi). Det beror på att vissa narkosmedel kan sänka ditt blodtryck och det kan bli för lågt.
- om du har en ansamling av vätska i buken (ascites).
- om du har diabetes.
- om du har en kollagen kärlsjukdom.
- om du genomgår LDL-afäres med dextransulfat.

Om något av ovanstående gäller för dig, eller om du är osäker, tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Vascace.

Du måste tala om för din läkare om du tror att du är (eller kan bli) gravid. Vascace rekommenderas inte i början av graviditeten och får inte tas om du är gravid sedan mer än 3 månader, eftersom det kan orsaka allvarlig skada på din baby om det används vid detta stadium (se avsnitten om "Graviditet" och "Amning").

Vascace rekommenderas inte till barn.

Intag av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana och naturläkemedel. Detta beror på att Vascace kan påverka hur vissa läkemedel verkar. Vissa läkemedel kan också påverka hur Vascace verkar.

Tala i synnerhet om för din läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel:

- Diuretika (vätskedrivande tabletter) – Se "Högt blodtryck (hypertoni)" under avsnitt 3 "Hur du tar Vascace".
- Andra läkemedel som används för att sänka blodtrycket.
- Läkemedel som kallas "ickesteroida antiinflammatoriska läkemedel" (NSAID). Bland dessa ingår acetylsalicylsyra, indometacin och ibuprofen.
- Insulin eller andra läkemedel som används för att behandla diabetes.
- Litium (används för att behandla depression).
- Steroider (så som hydrokortison, prednisolon och dexametason) eller andra läkemedel som dämpar immunsystemets aktivitet.
- Kaliumtabletter (inklusive saltersättningsmedel) eller kaliumsparande diuretika.
- Aldosteronantagonister.
- Sympatomimetika.
- Bedövningsmedel, narkotiska preparat.
- Tricykliska antidepressiva medel, antipsykotiska medel.
- Guldpreparat (används vid behandling av reumatoid artrit).

Intag av Vascace med mat och dryck

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar kosttillskott som innehåller kalium.

Graviditet

Du måste tala om för din läkare om du tror att du är (eller kan bli) gravid. Din läkare bör råda dig att sluta ta Vascace innan du blir gravid, eller så snart som du vet att du är gravid, och råda dig att använda en annan medicin i stället för Vascace. Vascace rekommenderas inte i början av graviditeten och får inte tas om du är gravid sedan mer än 3 månader, då det kan orsaka allvarlig skada på din baby om det tas efter den tredje graviditetsmånaden.

Amning

Tala om för din läkare om du ammar eller tänker börja amma. Vascace rekommenderas inte till mödrar som ammar. Din läkare kan välja en annan behandling till dig om du önskar amma, särskilt om din baby är nyfödd eller föddes för tidigt.

Körförmåga och användning av maskiner

Du kan känna dig yr när du tar Vascace. Det förekommer oftast i början av behandlingen. Om du känner dig yr, kör inte bil och använd inte verktyg eller maskiner.

Viktig information om något innehållsämne i Vascace

Vascace innehåller laktos, som är en sockerart. Om du inte tål laktos, bör du tala med din läkare innan du tar denna medicin.

[Kompletteras nationellt]

3. HUR DU TAR VASCACE

Ta alltid Vascace enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Ta detta läkemedel

- Ta en tablett av Vascace varje dag.
- Svälj varje tablett med vatten.
- Det spelar ingen roll vilken tid du tar Vascace. Ta det emellertid vid ungefär samma tidpunkt.
- Vascace kan tas före eller efter måltid.

Högt blodtryck (hypertoni)

- Vanlig startdos för vuxna är 1 mg per dag.
- Din läkare kommer därefter att öka dosen tills ditt blodtryck är under kontroll – vanlig underhållsdos är mellan 2,5 mg till 5 mg per dag.
- Om du har problem med njurarna, eller om du är en äldre patient, kan din läkare ge dig en lägre dos.
- Om du redan tar diuretika (vätskedrivande tablett), kan din läkare be dig att sluta ta diuretikatabletterna cirka 3 dagar innan du börjar med Vascace. Den vanliga startdosen av Vascace är då 0,5 mg per dag. Din läkare kommer därefter att öka dosen tills ditt blodtryck är under kontroll.

Kronisk hjärtsvikt

- Vanlig startdos är 0,5 mg per dag.
- Din läkare kommer därefter att öka dosen – vanlig underhållsdos är mellan 1 mg till 2,5 mg per dag.
- Om du har problem med njurarna, eller om du är äldre, kan din läkare ge dig en lägre dos.
- Om du har levercirros utan vätska i buken, kommer din läkare inte att ge dig en dos högre än 0,5 mg per dag och kommer att noggrant kontrollera ditt blodtryck.

Om du har tagit för stor mängd av Vascace

Om du tagit mer Vascace än du bör, eller om någon annan tagit dina Vascace-tabletter, tala genast med en läkare eller uppsök sjukhus. Ta med dig läkemedelsförpackningen. Följande symtom kan inträffa: man känner sig yr eller virrig, får ytlig andning, kall och fuktig hud, blir oförmögen att röra sig eller tala samt får långsamma hjärtslag.

Om du har glömt att ta Vascace

- Om du glömt att ta en dos, hoppa över den glömda dosen. Ta sedan nästa dos när det är dags.
- Ta inte dubbel dos (två doser på samma gång) för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Vascace orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga reaktioner:

Om du får en allvarlig reaktion som kallas angioödem, sluta ta Vascace och uppsök omedelbart läkare. Tecken på angioödem inkluderar:

- Plötslig svullnad av ansiktet, halsen, läpparna och munnen. Det kan göra att det blir svårt att andas och svälja.

Blodproblem som rapporterats med ACE-hämmare inkluderar:

- Lågt antal röda blodkroppar (anemi). Tecken inkluderar trötthetskänsla, blek hy, snabba eller oregelbundna hjärtslag (palpitationer) och andfåddhet.
- Lågt antal av alla typer av vita blodkroppar. Tecken på detta inkluderar ökat antal infektioner, t ex i munnen, tandköttet, halsen och lungorna.
- Lågt antal blodplättar. Tecken på detta inkluderar att lätt få blåmärken och näsblödning.

Andra möjliga biverkningar:

Vanliga (förekommer hos färre än 1 av 10 patienter)

- Yrsel
- Hosta
- Illamående
- Trötthetskänsla
- Huvudvärk

Mindre vanliga (förekommer hos färre än 1 av 100 patienter)

- Lågt blodtryck. Det kan göra att du känner dig svag, yr eller virrig och kan leda till dimsyn och svimning. Överdriven sänkning av blodtrycket kan öka risken för hjärtattack eller stroke hos vissa patienter.
- Ökad hjärtfrekvens
- Svaghetskänsla
- Bröstmärta
- Andningssvårigheter, inkluderande andfåddhet och tryck över bröstet
- Rinnande eller täppt näsa och nysningar (rinit)
- Torr eller svullen mun
- Minskad aptit
- Förändrad smak
- Diarré och kräkning
- Hudutslag (som kan vara allvarliga)
- Muskelkramp eller smärta i muskler och leder
- Impotens
- Ökad svettning

- Rodnad
- Sömnproblem

Sällsynta (förekommer hos färre än 1 av 1000 patienter)

- Blodprover som visar minskat antal röda blodkroppar, vita blodkroppar eller blodplättar (anemi, neutropeni, agranulocytos och trombocytopeni)
- En typ av allvarlig allergisk reaktion (anafylaxi)
- Cerebral ischemi, transitorisk ischemisk attack, ischemisk stroke (kan inträffa om blodtrycket blir för lågt)
- Hjärtinfarkt (kan inträffa om blodtrycket blir för lågt)
- Oregelbundna hjärtslag
- Interstitiell lungsjukdom
- En sjukdom som liknar systemisk lupus erythematosus
- Myrkrypningar eller domningar i händer och fötter
- Väsande andning
- En känsla av täppthet eller en pulserande smärta bakom näsan, kinder och ögon (sinuit).
- Sår på tungan
- Pankreatit (inflammation i bukspottkörteln). Tecken på detta kan inkludera svår smärta i magen som sprider sig mot ryggen
- Förändringar i hur din lever eller njurar fungerar (visas i blodprover och urinprover)
- Leverproblem så som hepatit (inflammation i levern) eller leverskada
- Svår hudreaktion inklusive blåsor och fjällning av huden
- Ökad känslighet mot ljus
- Håravfall (som kan vara tillfällig)
- Nagel som lossnar från nagelbandet
- Förstorade bröst hos män

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR VASCACE SKA FÖRVARAS

[Kompletteras nationellt]

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen i Vascace är cilazapril.
- Övriga innehållsämnen är ...

[Kompletteras nationellt]

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

[Kompletteras nationellt]

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

{Namn och adress}

{tel}

{fax}

{e-post}

Detta läkemedel är godkänt inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet under namnen:

Österrike: Inhibace "Roche"

Belgien, Bulgarien, Tjeckien, Ungern, Luxemburg, Polen, Spanien: Inhibace

Frankrike: Justor

Tyskland: Dynorm

Grekland, Irland, Storbritannien: Vascace

Italien, Portugal: Inibace

Nederländerna: Vascase

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

Denna bipacksedel godkändes senast {MM/ÅÅÅÅ}

[Kompletteras nationellt]