

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vascase 0,5, tabletten 0,5 mg

Vascase 2,5, tabletten 2,5 mg

Vascase 5, tabletten 5 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Vascase 0,5: een filmomhulde tablet bevat cilazaprilmonohydraat overeenkomend met 0,5 mg cilazapril (watervrij),

Vascase 2,5: een filmomhulde tablet bevat cilazaprilmonohydraat overeenkomend met 2,5 mg cilazapril (watervrij),

Vascase 5: een filmomhulde tablet bevat cilazaprilmonohydraat overeenkomend met 5 mg cilazapril (watervrij).

Vascase filmomhulde tabletten bevatten lactose.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten à 0,5 mg, 2,5 mg en 5,0 mg.

Vascase 0,5: bijna-witte tablet met de imprint "CIL 0,5" aan één zijde en een breukgleuf aan de andere zijde

Vascase 2,5: matrode tablet met de imprint "CIL 2,5" aan één zijde en een breukgleuf aan de andere zijde

Vascase 5: roodbruin tot rode tablet met de imprint "CIL 5" aan één zijde en een breukgleuf aan de andere zijde

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vascase is geïndiceerd voor de behandeling van hypertensie.

Vascase is geïndiceerd voor de behandeling van chronisch hartfalen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

Patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteronsysteem (in het bijzonder zout- en/of volumedepletie, cardiale decompensatie of ernstige hypertensie) kunnen een overmatige bloeddrukdaling vertonen na de eerste dosis. Een lagere startdosering van 0,5 mg eenmaal daags is

aanbevolen bij dergelijke patiënten, en de behandeling dient opgestart te worden onder medisch toezicht.

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

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

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

Tabel 1: Aanbevolen doseringsschema voor patiënten met een nierfunctiestoornis

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

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

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

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

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

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

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

4.3 Contra-indicaties

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

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

Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem.

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zwangerschap

Het gebruik van ACE-remmers dient niet te worden gestart tijdens de zwangerschap. Tenzij voortzetten van de behandeling met een ACE-remmer noodzakelijk is, moeten patiënten die een zwangerschap plannen omgezet worden op een alternatieve antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap. Als zwangerschap wordt vastgesteld, dient onmiddellijk de behandeling met ACE-remmers gestaakt te worden en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Hypotensie

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

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

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

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

Nierfunctiestoornissen

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

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

Bij patiënten met nierarteriestenose helpt activering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem om de renale perfusie te handhaven door constrictie van de efferente arteriolen. Blokkade van angiotensine-II-formatie, en mogelijke toename van bradykinineformatie, veroorzaakt een vasodilatatie van efferente arteriolen met als gevolg een daling in de glomerulaire filtratiedruk. Hypotensie draagt verder bij aan een vermindering in de renale perfusie (zie rubriek 4.4

"Hypotensie"). Zoals bij andere middelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, is er een verhoogd risico op nierinsufficiëntie, waaronder acuut nierfalen, wanneer patiënten met nierarteriestenose met cilazapril behandeld worden. Daarom dient voorzichtigheid te worden betracht bij deze patiënten. Bij het optreden van nierfalen dient de behandeling gestaakt te worden.

Overgevoeligheid/angio-oedeem

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

Anafylaxie

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

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

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

Leverfunctiestoornissen

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

Neutropenie

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

Kaliumspiegels

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

patiënten die behandeld worden met ACE-remmers, en de kaliumspiegel en nierfunctie moeten gecontroleerd worden.

Diabetes

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

Operatie/narcose

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

Aortastenose/hypertrofische cardiomyopathie

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

Lactose-intolerantie

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

Ras

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Lithium

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

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

Andere antihypertensiva

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

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen en kaliumbevattende zoutvervangers

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

Diuretica (thiazide- of loop-diuretica)

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

Tricyclische antidepressiva/antipsychotica/anesthetica/narcotica

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

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

Bij gelijktijdige toediening van ACE-remmers en niet-steroidale ontstekingsremmers (d.w.z. acetylsalicylzuur bij anti-inflammatoire doseringen, COX-2-remmers en niet-selectieve NSAID's) kan het antihypertensieve effect van cilazapril afzwakken. Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en NSAID's kan leiden tot een verhoogd risico op verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk nierfalen, en verhoging van het serumkalium, vooral bij patiënten met een pre-existerende slechte nierfunctie. De combinatie dient met voorzichtigheid toegediend te worden, vooral bij ouderen. Patiënten dienen voldoende gehydrateerd te zijn en controle van de nierfunctie dient overwogen te worden na het starten van het gelijktijdige gebruik en regelmatig daarna.

Sympathomimetica

Sympathomimetica kunnen het antihypertensieve effect van ACE-remmers verlagen.

Antidiabetica

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

Goud

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

Overig

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

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

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

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

Het is bekend dat blootstelling aan ACE-remmers gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydrannie, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren. Als blootstelling vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de

schedel aanbevolen. Pasgeborenen van wie de moeder een ACE-remmer heeft gebruikt dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

(a) Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

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

(b) Lijst van bijwerkingen

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

De frequentie-indeling is als volgt:

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden

Neutropenie, agranulocytose, trombocytopenie, anemie

Immuunsysteemaandoeningen

Soms

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

Zelden

Anafylaxie (zie rubriek 4.4)

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

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak

Hoofdpijn

Soms

Dysgeusie

Zelden

Cerebrale ischemie, TIA en ischemische beroerte

Perifere neuropathie

Hartaandoeningen

Soms

Myocardischemie, angina pectoris, tachycardie, palpities

Zelden

Myocardinfarct, aritmie

Bloedvataandoeningen

Vaak

Duizeligheid

Soms

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

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak

Hoest

Soms

Dyspneu, bronchospasmen, rhinitis

Zelden

Interstitiële longziekte, bronchitis, sinusitis

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak

Misselijkheid

Soms

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

Zelden

Glossitis, pancreatitis

Lever- en galaandoeningen

Zelden

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

Cholestatische hepatitis met of zonder necrose

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms

Huiduitslag, maculopapulaire rash

Zelden

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

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms

Spierkrampen, myalgie, artralgie

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden

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

Hyperkaliëmie, hyponatriëmie, proteïnurie, nefrotisch syndroom, nefritis

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms

Impotentie

Zelden

Gynaecomastie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak

Vermoeidheid

Soms

Overmatig zweten, blozen, asthenie, slaapstoornis

(c) Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

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

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

De bijwerkingen cerebrale ischemie, TIA en ischemische beroerte, die zelden gemeld zijn in verband met het gebruik van ACE-remmers, zijn mogelijk gerelateerd aan hypotensie bij patiënten met onderliggende cerebrovasculaire aandoeningen. Evenzo is myocardische ischemie mogelijk gerelateerd aan hypotensie bij patiënten met onderliggende ischemische hartaandoeningen.

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

4.9 Overdosering

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

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

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

Klinische studies / effectiviteitsstudies

Hypertensie

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

veranderingen van de hartfrequentie kunnen optreden. Bij sommige patiënten kan de bloeddrukverlaging afnemen tegen het eind van het toedieningsinterval.

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

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

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

Chronisch hartfalen

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Eliminatie

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

Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen

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

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

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Van ACE-remmers als groep is aangetoond dat zij afwijkingen in de late foetale ontwikkeling induceren, wat leidt tot foetale sterfte en congenitale effecten, in het bijzonder van de schedel. Foetotoxiciteit, intra-uteriene groeivertraging en open ductus arteriosus zijn gerapporteerd. Deze ontwikkelingsanomalieën worden waarschijnlijk gedeeltelijk veroorzaakt door een directe werking van ACE-remmers op het foetale renine-angiotensinesysteem, en gedeeltelijk veroorzaakt door ischemie voortkomend uit hypotensie van de moeder en afname in de foetale placentale bloedstroom en zuurstof-/voedingsstoffenvoorziening van de foetus.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Vascase 0,5; Vascase 2,5; Vascase 5:

Een tablet bevat:

Lactose monohydraat

Maïszetmeel

Hydroxypropyl methylcellulose 3 cp

Talk

Natriumstearyl fumarate

In de coating:

Hydroxypropyl methylcellulose 6 cp

Talk

Titaniumdioxide E 171

Rood ijzeroxide E 172 (alleen in Vascase 2,5; Vascase 5)

Geel ijzeroxide E 172 (alleen in Vascase 2,5)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Vascase 0,5: bewaren beneden 25°C.

Vascase 2,5: bewaren beneden 25°C.

Vascase 5: voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doordrukstrips met aluminium aan beide zijden

Vascase 0,5: 30 tabletten

Vascase 2,5: 28 of 98 tabletten

Vascase 5: 28 of 98 tabletten

of glazen flacons. Voor alle sterkten: flacons met 30 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Niet van toepassing.

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

Roche Nederland B.V.
Beneluxlaan 2a
3446 GR Woerden

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

RVG 15132 (Vascase 0,5; tabletten 0,5 mg),
RVG 15134 (Vascase 2,5; tabletten 2,5 mg) en
RVG 15135 (Vascase 5; tabletten 5 mg).

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

Vascase 0,5: 18 februari 1992
Vascase 2,5: 18 februari 1992
Vascase 5: 18 februari 1992

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste volledige herziening: 7 juli 2010