

Samenvatting van de eigenschappen van het produkt

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

Alle graderingen van essentiële hypertensie. Vascase is ook geïndiceerd bij de behandeling van chronisch hartfalen als aanvullende therapie op digitalis en/of diuretica.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Vascase moet eenmaal per dag worden toegediend. Aangezien voedselopname geen klinisch belangrijke invloed heeft op de resorptie, kan Vascase vóór of na de maaltijd worden gegeven.

De dosis moet wel altijd op ongeveer dezelfde tijd van de dag worden ingenomen.

4.2.1. Standaarddosering voor volwassenen

Essentiële hypertensie

De gebruikelijke dosis van Vascase is 2,5 à 5 mg eenmaal per dag. De aanbevolen begindosis is een halve tablet à 2,5 mg eenmaal daags.

Met deze begindosis wordt het gewenste therapeutische effect zelden bereikt. De dosering moet individueel worden aangepast aan de hand van de bereikte bloeddrukdaling. Wanneer de bloeddruk met 5 mg Vascase

eenmaal per dag niet onder controle te krijgen is, kan een lage dosis van een niet-kaliumsparend diureticum aan de therapie worden toegevoegd om de antihypertensieve werking te versterken.

Chronische hartfalen:

Bij patiënten met chronisch hartfalen kan Vascase toegevoegd worden aan een therapie met digitalis en/of diuretica. De aanbevolen aanvangsdosering bedraagt 0,5 mg eenmaal per dag en de patiënt dient nauwgezet gevolgd te worden. Aan de hand van de verdraagbaarheid en de klinische status dient de dosering te worden verhoogd tot de laagste onderhoudsdosering van 1 mg per dag. Verdere titratie tot de gebruikelijke onderhoudsdosering van 1 tot 2,5 mg per dag dient uitgevoerd te worden op basis van de respons van de patiënt, de klinische status en de verdraagbaarheid. De gebruikelijke maximale dosis bedraagt 5 mg per dag.

Uit klinische studies blijkt dat de klaring van cilazapriilaat bij patiënten met chronisch hartfalen gecorreleerd is aan de creatinineklaring. Derhalve dient bij patiënten met chronisch hartfalen en met nierinsufficiëntie te worden gedoseerd zoals onder "nierfunctiestoornissen" is beschreven.

4.2.2. *Bijzondere aanwijzingen omtrent de dosering*

Patiënten met hypertensie die diuretica krijgen

Het diureticum moet twee tot drie dagen voor het begin van de behandeling met Vascase worden gestaakt, om de kans op het optreden van symptomatische hypotensie te verkleinen. Zonodig kan het diureticum later weer worden gegeven. De beginndosis voor deze patiënten is 0,5 mg.

Chronisch hartfalen

Bij patiënten met hypertensie die ook lijden aan chronisch hartfalen, al dan niet in combinatie met nierinsufficiëntie, is ernstige symptomatische hypotensie waargenomen na behandeling met ACE-remmers. Bij deze patiënten moet de behandeling met Vascase worden begonnen met een dosis van 0,5 mg onder strenge medische controle in een ziekenhuis. Het diureticum moet zo mogelijk twee tot drie dagen vóór het begin van de behandeling met Vascase worden gestaakt, om de kans op symptomatische hypotensie te verkleinen. De nierfunctie van deze patiënten dient regelmatig te worden gecontroleerd.

Nierfunctiestoornissen

Voor patiënten met nierfunctiestoornissen kan een lagere dosis noodzakelijk zijn, afhankelijk van hun creatinineklaring. De volgende doseringsschema's worden aanbevolen voor patiënten met nierfunctiestoornissen:

Creatinineklaring	Startdosis van Vascase	Maximale dosis van Vascase
>40 ml/min	1 mg 1x p.d.	5 mg 1x p.d.
10-40 ml/min	0,5 mg 1x p.d.	2,5 mg 1x p.d.
<10 ml/min	0,25-0,5 mg 1x of 2x p.w. afhankelijk van de reactie van de bloeddruk	

Bij patiënten die hemodialyse moeten ondergaan, moet Vascase worden toegediend op de dagen waarop geen dialyse wordt uitgevoerd en de dosering worden vastgesteld aan de hand van de bereikte bloeddrukdaling.

Ernstige leverfunctiestoornissen

In het onwaarschijnlijke geval dat een patiënt met ernstige leverfunctiestoornissen behandeling met cilazapril nodig zou hebben, moet voorzichtig met deze therapie worden begonnen met een dosis van 0,5 of 0,25 mg per dag, omdat er ernstige hypotensie kan optreden.

Gebruik bij oudere patiënten

De behandeling met Vascase moet worden begonnen met één tablet van 0,5 mg per dag. Daarna moet de onderhoudsdosering individueel worden vastgesteld aan de hand van de bereikte bloeddrukdaling.

Bij de behandeling van chronisch hartfalen dient begonnen te worden met een dosering van 0,5 mg eenmaal per dag. De onderhoudsdosering van 1 tot 2,5 mg moet aangepast worden aan de individuele verdraagbaarheid, respons en de klinische status.

Bij oudere patiënten met chronisch hartfalen, die met hoge doses van een diureticum behandeld worden, moet de aanvangsdosering van 0,5 mg strikt gevolgd worden. Indien mogelijk moet de diureticumbehandeling tijdelijk worden gestaakt.

Kinderen

Veiligheid en werkzaamheid bij kinderen staan nog niet vast; het gebruik van cilazapril bij kinderen wordt daarom niet aanbevolen.

4.3. Contra-indicaties

Vascase dient niet gebruikt te worden bij overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel, voor andere ACE-remmers of voor één van de hulpstoffen.

Vascase, net als andere ACE remmers, is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6) en tijdens het geven van borstvoeding.

Vascase is eveneens gecontra-indiceerd bij patiënten met ascites en bij patiënten met angioneurotisch oedeem na behandeling met andere ACE remmers in de anamnese.

Vascase is gecontra-indiceerd bij erfelijke of idiopatische angio-oedeem.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

(Zie ook "4.2.2. *Bijzondere aanwijzingen omtrent de dosering*").

Enkele keren is symptomatische hypotensie gemeld bij behandeling met ACE-remmers, in het bijzonder bij patiënten met natrium- of volumedepletie als gevolg van braken, diarree, na behandeling met diuretica, natriumarm dieet of na dialyse.

Patiënten met chronisch hartfalen, in het bijzonder diegenen die hoge doses lis-diuretica gebruiken, kunnen op het gebruik van ACE-remmers reageren met een sterke daling van de bloeddruk. Deze moet worden behandeld door de patiënt in liggende houding te laten rusten, en kan infusie van fysiologische zoutoplossing of volumevergroeters noodzakelijk maken. Na aanvulling van het volume kan de behandeling met Vascase worden voortgezet. Wanneer de symptomen echter aanhouden moet de dosis worden verlaagd of de therapie gestaakt.

Een verlaagde dosering kan nodig zijn voor patiënten met nierfunctiestoornissen, afhankelijk van hun creatinineklaring (zie Bijzondere aanwijzingen omtrent de dosering). Bij patiënten, van wie de nierfunctie voornamelijk afhangt van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteron systeem, zoals patiënten met ernstig hartfalen of met één- of dubbelzijdige stenose van de nierarterie, kan de behandeling met ACE-remmers een stijging van de ureum- en/of creatininespiegels in het bloed veroorzaken. Ofschoon deze veranderingen meestal reversibel zijn na het staken van Vascase en/of diuretische therapie, zijn er gevallen van ernstige renale disfunctie en, hoewel zeldzaam, gevallen van acute nierinsufficiëntie gemeld. Bij deze patiëntenpopulatie dient de nierfunctie gedurende de eerste therapieweken te worden gecontroleerd.

Aangezien de kaliumspiegel in het serum kan stijgen bij sommige patiënten met nierfunctie-stoornissen, moet gedurende behandeling met een ACE-remmer de kaliumspiegel met regelmatige intervallen worden gecontroleerd, afhankelijk van de nierfunctie.

Bij sommige hypertensiepatiënten zonder zichtbaar eerder bestaand nierlijden is bij gelijktijdige toediening van Vascase en een diureticum verhoging van het bloeddureum en het creatinine opgetreden. Mogelijk moet

de dosering van Vascase worden verlaagd of moet het diureticum worden stopgezet. Bij deze situatie dient men alert te zijn op de mogelijkheid van onderliggende nierarteriostenose.

Neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie zijn zelden gemeld bij behandeling met ACE-remmers. Bij patiënten met bindweefselafwijkingen van de bloedvaten en nierziekten zoals systemische lupus erythematosus en sclerodermie of bij patiënten die immunosuppressieve therapie ontvangen, in het bijzonder als zij ook een nierfunctiestoornis hebben, moet Vascase met uiterste voorzichtigheid worden toegepast. Periodieke controle waarbij de witte bloedcellen worden geteld, dient te worden overwogen. Bij sommige van deze patiënten traden ernstige infecties op die in enkele gevallen niet op intensieve behandeling met antibiotica reageerden. Deze patiënten dienen geïnstrueerd te worden elk teken van infectie te melden.

Angioneurotisch oedeem is gemeld bij patiënten die werden behandeld met ACE-remmers.

Angioneurotisch oedeem van het gelaat, de extremiteiten, de lippen, de tong, de glottis en/of de larynx is gemeld bij patiënten die werden behandeld met een angiotensineconversie-enzymremmer, waaronder Vascase. Dit kan op elk moment tijdens de behandeling optreden. In dergelijke gevallen dient de toediening van Vascase onmiddellijk te worden gestaakt en dient de patiënt goed onder controle te worden gehouden om te zorgen dat de symptomen geheel zijn verdwenen voordat de patiënt wordt ontslagen. Zelfs in de gevallen dat alleen de tong opgezwollen is, zonder ademnood, kunnen patiënten langdurig geobserveerd moeten worden omdat behandeling met antihistaminica en corticosteroïden mogelijk niet afdoende is.

Zeer zelden is een fatale afloop gemeld als gevolg van angio-oedeem in samenhang met oedeem van de larynx of tong. Patiënten bij wie de tong, glottis of larynx aangedaan is, hebben kans op luchtwegobstructie vooral zij met luchtwegchirurgie in de voorgeschiedenis. Als de tong, glottis of larynx erbij betrokken is, waardoor luchtwegobstructie kan ontstaan, dient onmiddellijk de aangewezen behandeling te worden ingesteld, waardoor een subcutane epinefrine oplossing 1:1000 (0,3 tot 0,5 ml) en/of maatregelen om een open luchtweg te verzekeren.

Voor negroïde patiënten die ACE-remmers innemen, is gemeld dat zij een hoger risico op angio-oedeem hebben in vergelijking met blanken.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angioneurotisch oedeem zonder een verband met behandeling met ACE-remmer, hebben mogelijk een grotere kans op angioneurotisch oedeem als zij een ACE-remmer krijgen (zie ook rubriek 4.3).

Ofschoon het onderliggend mechanisme nog niet geheel is opgehelderd, is het klinisch aangetoond dat hemodialyse met polyacrylonitril methallyl sulfaat "high-flux" membranen (bijvoorbeeld AN 69), hemofiltratie of LDL-afereze bij patiënten, die behandeld werden met ACE-remmers, inclusief cilazapril, kan leiden tot een provocatie van anafylaxis of anafylactoïde reacties, inclusief anafylactische shock. Bovenstaande dialyses moeten derhalve bij zulke patiënten vermeden worden.

Voorts kunnen anafylactoïde reacties 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. In deze situatie moet cilazapril niet vervangen worden door een bèta-blokker.

Bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen kan hypotensie optreden.

In geïsoleerde gevallen is cholestatische hepatitis en acuut leverfalen, waarvan sommige gevallen met fatale afloop, gemeld bij patiënten die ACE-remmers gebruikten. Het mechanisme is niet bekend. Bij patiënten die icterus ontwikkelen of waarbij een verhoging van leverenzymen plaatsvindt, dient de behandeling met de ACE-remmer gestaakt te worden en medische controle plaats te vinden.

Het gebruik van ACE-remmers in combinatie met het gebruik tijdens chirurgische ingrepen van anesthetica die ook een bloeddrukverlagende werking hebben, kan leiden tot arteriële hypotensie. Wanneer dit gebeurt, is aanvulling van het circulerend bloedvolume door middel van een intraveneus infuus of - indien dit onvoldoende resultaat heeft - door infusie van angiotensine II geïndiceerd.

Vascase moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een aortastenose, hypertrofische cardiomyopathie of een belemmerde uitstroom.

Bij oudere patiënten met chronische hartfalen, die met hoge doses van een diureticum behandeld worden, moet de aanvangsdosering van 0,5 mg strikt gevolgd worden. Indien mogelijk moet de diureticumbehandeling tijdelijk worden gestaakt.

Gecombineerde toediening van ACE-remmers en antidiabetica (insuline, orale antidiabetica) kan het bloedsuikerverlagend effect van deze middelen versterken. Het kan nodig zijn om de dosering van insuline of orale hypoglykemische middelen aan te passen.

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

Zwangerschap: Therapie met ACE-remmers moet niet gestart worden tijdens zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen, moeten worden omgezet op een alternatieve anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de ACE-remmer therapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld, dient behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig begonnen worden met een alternatieve therapie (zie rubiek 4.3 en 4.6).

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Lithium dient over het algemeen niet tegelijkertijd te worden toegediend met ACE-remmers. ACE-remmers verminderen de renale klaring van lithium en zorgen voor een kans op lithiumtoxiciteit. Gelijktijdig gebruik met thiazide diuretica kan het risico op het ontstaan van een lithium intoxicatie vergroten en een reeds bestaande lithium toxiciteit met ACE-remmers versterken. Het gebruik van Vascase met lithium wordt niet aanbevolen, maar wanneer de combinatie noodzakelijk is, dienen de serum lithium concentraties zorgvuldig gecontroleerd te worden.

Vascase is gelijktijdig toegediend met coumarinederivaten, digoxine, nitraten en H₂-receptor-blokkeerders. Er werd geen stijging gezien van de digoxineconcentraties in het plasma, noch werden andere verschijnselen waargenomen die wijzen op klinisch significante interacties met deze geneesmiddelen.

Er kan een additief effect worden waargenomen wanneer Vascase wordt toegediend in combinatie met andere bloeddrukverlagende middelen. Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen en kaliumhoudend zout die samen met Vascase worden gegeven, kunnen leiden tot stijging van de kaliumspiegel in het serum, vooral bij patiënten met nierfunctiestoornissen.

Gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica en cilazapril wordt derhalve afgeraden (zie Waarschuwingen en Voorzorgen).

Evenals bij andere ACE-remmers kan gebruik van Vascase gelijktijdig met een prostaglandinesynthetaseremmer de antihypertensieve werking van Vascase verminderen.

Gecombineerde toediening van ACE-remmers en antidiabetica (insuline, orale antidiabetica) kan het bloedsuikerverlagend effect versterken met het risico op hypoglycemie. Dit verschijnsel lijkt meer voor te komen gedurende de eerste weken van de gecombineerde therapie en bij patiënten met nier-insufficiëntie. Het kan nodig zijn om de dosering van insuline of orale hypoglykemische middelen aan te passen

Gelijktijdige toediening van ACE remmers en lithium kan de eliminatie van lithium doen afnemen. Controle van de plasmalithiumspiegels wordt derhalve aanbevolen.

Gelijktijdige toediening van ACE-remmers en allopurinol, cytostatica of immunosuppressiva, systemische corticosteroiden of procaïnamide kan leiden tot een verhoogd risico op leukopenie.

4.6. Zwangerschap en borstvoeding

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

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar het risico van teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename in het risico kan echter niet worden uitgesloten. Patiënten die een zwangerschap plannen, moeten omgezet worden op een alternatieve anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de ACE-remmer therapie noodzakelijk wordt geacht. 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, oligohydramnie, 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 ook rubriek 4.3 en 4.4).

Borstvoeding dient niet te worden gegeven door moeders die met een ACE-remmer worden behandeld.

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

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van Vascase op de rijvaardigheid. Bij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines dient rekening te worden gehouden met het mogelijk incidentele optreden van duizeligheid.

4.8. Bijwerkingen

Algemeen

In de meeste gevallen zijn de bijwerkingen van voorbijgaande, milde of matige aard en is onderbreking van de behandeling niet nodig. De meest voorkomende bijwerkingen omvatten duizeligheid, hoest, huiduitslag, hypotensie, , vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid, dyspepsie en een afname van witte bloedcellen.

Zenuwstelselaandoeningen:

Zeer vaak (>1/10): Duizeligheid.

Vaak (>1/100, <1/10): Hoofdpijn

Bloedvataandoeningen:

Vaak (>1/100, <1/10): Hypotensie (zie rubriek 4.4)

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Vaak (>1/100, <1/10): Hoest.

Zelden (1/10 000, >1/1000): Sinusitis, rhinitis, dyspneu, bronchitis en bronchospasme.

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Vaak (>1/100, <1/10): Misselijkheid, dyspepsie

Zelden (1/10 000, >1/1000): Pancreatitis, glossitis.

Lever- en galaandoeningen:

Zeer zelden (<1/10 000): Cholestatische hepatitis met of zonder geelzucht, verhoging in transaminase en verhoging van bilirubine, alkalische fosfatase en GGT (zie rubriek 4.4).

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zelden (>1/10 000, <1/1000): Angioneurotisch oedeem (zie rubriek 4.4).

Vaak (>1/100, <1/10): Huiduitslag (inclusief erythema multiforme en toxische epidermische necrolyse) kan optreden.

Frequentie onbekend: Fotosensitiviteit, alopecia en andere overgevoeligheidsreacties zijn ook gemeld.

Nier-en urineweginfecties:

Zeer zelden (<1/10 000): Acuut nierfalen (zie rubriek 4.4)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak (>1/100, <1/10): Vermoeidheid.

Onderzoeken:

Vaak (>1/100, <1/10): Afname van witte bloedcellen.

Soms (>1/1000, < 1/100): Afname in hemoglobine.

Zelden (>1/10 000, <1/1000): Stijging in serum creatinine, stijging van serum urea (zie rubriek 4.4)

Zeer zelden (<1/10 000): Stijging van hematocriet.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Bloedaandoeningen zijn gemeld met ACE-remmers en omvatten neutropenie en agranulocytose (met name bij patiënten met nierfunctiestoornissen en patiënten met bindweefsel-aandoeningen van de bloedvaten zoals systemische lupus erythematosus en sclerodermie), trombocytopenie en anemie.

Hartaandoeningen

Myocardinfarct en beroerte zijn na marketing gemeld en kunnen worden gerelateerd aan ernstige daling van de bloeddruk bij patiënten met ischaemische hartaandoeningen of cerebrovasculaire ziektes

Cardiovasculaire effecten die na marketing optraden omvatten tachycardie, palpitaties en pijn op de borst.

4.9. Overdosering

Hoewel eenmalige doses tot 160 mg Vascase zijn toegediend aan normale gezonde vrijwilligers zonder ongewenste effecten op de bloeddruk, zijn er maar zeer weinig gegevens bekend omtrent overdosering bij patiënten.

De meest waarschijnlijke symptomen van overdosering zijn hypotensie, die ernstig kan zijn, shock, stupor, bradycardie, hyperkaliëmie, hypernatriëmie en nierfunctiestoornissen met metabolische acidose. Behandeling dient voornamelijk symptomatisch en ondersteunend te zijn.

In geval van een overdosis dient de patiënt onder nauwgezette observatie te blijven, bij voorkeur op een intensive care afdeling. Elektrolyten en creatinine in het serum moeten frequent gecontroleerd worden. De therapeutische maatregelen hangen af van de aard en de ernst van de symptomen.

Maatregelen om de absorptie te voorkomen, zoals maagspoeling, toediening van adsorberende middelen en natriumsulfaat dienen binnen 30 minuten na inname te worden genomen. Als de overdosis recent is ingenomen, dienen tevens maatregelen te worden genomen om de eliminatie te bespoedigen. Als hypotensie optreedt, moet de patiënt in shockpositie geplaatst worden en dienen zout en volume vergrotende middelen snel toegediend te worden. Toediening van angiotensine II dient in overweging te worden genomen. Bradycardie en omvangrijke vagale reacties moeten behandeld worden door toediening van atropine. Het gebruik van een pacemaker kan overwogen worden.

Wanneer dit geïndiceerd zou zijn, kan cilazaprilaat, de actieve vorm van Vascase, gedeeltelijk uit het lichaam worden verwijderd door middel van hemodialyse. Het gebruik polyacrylonitril methallyl sulfaat "high-flux" membranen moet vermeden worden. Specifieke therapie met angiotensine II kan overwogen worden als conventionele therapie niet effectief blijkt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Vascase is een specifieke, langwerkende angiotensin-converting enzyme (ACE) remmer, die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem onderdrukt en daardoor een verlaging van de systolische en diastolische bloeddruk veroorzaakt, zowel in liggende als in staande houding, in de meeste gevallen zonder orthostatische component.

Hypertensie

Vascase is werkzaam bij alle graderingen van essentiële hypertensie. Het is bedoeld voor gebruik als eerste-lijns-therapie.

Wanneer het effect van Vascase in de hoogst aanbevolen dosering onvoldoende zou zijn, dan kan het worden gecombineerd met niet-kaliumsparende diuretica.

De antihypertensieve werking van Vascase wordt gewoonlijk manifest binnen het eerste uur na toediening, terwijl het maximale effect wordt waargenomen tussen drie en zeven uur na toediening.

In het algemeen blijft de hartfrequentie onveranderd.

Er wordt geen reflex-tachycardie geïnduceerd, hoewel kleine, klinisch onbelangrijke, veranderingen van de hartfrequentie kunnen optreden.

In de aanbevolen doseringen houdt de antihypertensieve werking van Vascase tenminste 24 uur aan. Bij sommige patiënten kan de bloeddrukverlaging afnemen tegen het eind van het toedienings-interval. Met de begindosis wordt zelden het gewenste therapeutische effect bereikt. De bloeddruk dient te worden gecontroleerd en de dosering dient zondig te worden aangepast.

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

Evenals bij andere ACE-remmers is de bloeddrukverlagende werking bij negroïde patiënten soms minder uitgesproken dan bij niet-negroïde. Raciale verschillen in respons zijn echter niet langer manifest wanneer Vascase wordt toegediend in combinatie met hydrochlorothiazide.

Bij patiënten met normale nierfunctie blijft de kaliumspiegel in het serum in de regel binnen normale waarden gedurende behandeling met Vascase. Bij patiënten die tegelijkertijd worden behandeld met kaliumsparende diuretica kan de kaliumspiegel stijgen.

Bij patiënten met hypertensie en matige tot ernstige nierfunctiestoornissen bleef de glomerulaire filtratiesnelheid in het algemeen onveranderd tijdens behandeling met Vascase, ondanks een klinisch significante verlaging van de bloeddruk. Cilazapril heeft geen nadelige invloed op de doorbloeding van de nieren.

Chronisch hartfalen:

Bij patiënten met chronisch hartfalen worden het renine-angiotensine-aldosteron- en het sympatisch systeem geactiveerd, hetgeen in het algemeen leidt tot een verhoogde vasoconstrictie en de bevordering van water- en natriumretentie. 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 pulmonair capillaire wiggedruk (preload) bij patiënten, die behandeld worden met diuretica en/of digitalis.

Voorts nam in sommige klinische studies de inspanningstolerantie bij deze patiënten significant toe. De hemodynamische en klinische effecten treden direct op en houden aan.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Cilazapril wordt goed geabsorbeerd en snel omgezet in de actieve vorm, cilazapriilaat. De mate waarin cilazapril wordt geabsorbeerd varieert van 45 tot 85%. Opname van voedsel vlak voor de toediening van Vascase vertraagt en vermindert de absorptie in geringe mate, welke klinisch echter niet van betekenis is. Op grond van gegevens die zijn gebaseerd op de in de urine teruggevonden hoeveelheid, is de biologische beschikbaarheid van cilazapriilaat uit oraal opgenomen cilazapril ongeveer 60%. Maximale plasmaconcentraties van cilazapriilaat worden bereikt binnen twee uur na toediening en nemen toe evenredig of vrijwel evenredig aan de dosering.

De mate van eiwitbinding in plasma is afhankelijk van de plasmaconcentratie. Bij concentraties van boven 10 ng/ml bedraagt de eiwitbinding ongeveer 25%. Met het afnemen van de concentratie neemt de eiwitbinding toe tot 95%. Bij lage concentraties bindt cilazaprilaat in hoge mate aan ACE.

Cilazaprilaat wordt onveranderd via de nieren uitgescheiden. De renale klaring vindt plaats in twee fasen met een halfwaardetijd van respectievelijk 1,5 tot 2 uur en 30 tot 50 uur. De tweede fase wordt van belang ongeveer 4 uur na toediening.

In vergelijking met patiënten met normale nierfuncties worden bij patiënten met nierfunctiestoornissen hogere plasmaconcentraties van cilazaprilaat waargenomen, aangezien bij een verlaagde creatinine-klaring klaring van cilazaprilaat ook vermindert. Er is geen uitscheiding bij volledige nierinsufficiëntie, maar bij hemodialyse dalen de concentraties van zowel cilazapril als van cilazaprilaat in beperkte mate. In vergelijking met jongere patiënten kunnen bij oudere patiënten, bij wie de nierfunctie voor de leeftijd normaal is, de plasmaconcentraties van cilazaprilaat tot aan 40% hoger zijn, en de klaring 20% lager. Bij patiënten met levercirrose werden verhoogde plasmaconcentraties en verminderde plasma- en renale klaring waargenomen met een groter effect op cilazapril dan op het actieve metaboliet cilazaprilaat.

Bij patiënten met chronisch hartfalen is de klaring van cilazaprilaat gecorreleerd aan de creatinineklaring. Derhalve zal aanpassing van de dosering, verdergaand dan die bij patiënten met nierfunctiestoornissen, niet nodig zijn (zie speciale doseringsaanwijzingen).

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

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

Natriumstearylfumaraat

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

Houdbaar tot de op de verpakking vermelde datum. Deze datum staat vermeld achter de aanduiding 'niet te gebruiken na' of 'exp.'.

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.

Postbus 44

3440 AA Woerden

8. NUMMERS 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: 1 december 2008