

PŘÍLOHA III

**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU,
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vascace Plus a související názvy (viz Příloha I) 5 mg/12,5 mg potahované tablety
[viz Příloha I - doplní se národní údaje]

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.
[doplní se národní údaje]

3. LÉKOVÁ FORMA

[doplní se národní údaje]

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Vascace Plus je indikován k léčbě hypertenze u dospělých pacientů, u kterých není krevní tlak dostatečně upraven samotným cilazaprilem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávka přípravku Vascace Plus je jedna tableta (5,0 mg cilazaprilu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu) podávaná jednou denně.

Protože příjem potravy nemá žádný klinicky významný vliv na jeho absorpci, může být přípravek Vascace Plus užíván před nebo po jídle. Dávka by se měla užívat vždy přibližně ve stejnou denní dobu. Tablety se nesmí žvýkat nebo drtit a vždy by měly být zapity sklenicí vody.

Pacienti s poruchou renálních funkcí

Pokud je u pacientů s těžkou poruchou renálních funkcí nutná současná léčba diuretiky, je vhodnější spolu s cilazaprilem podávat kličková diuretika, než thiazidová diuretika. Z tohoto důvodu se nedoporučuje podávat přípravek Vascace Plus u pacientů s těžkou poruchou renálních funkcí (viz bod 4.3).

Pacienti s jaterní cirhózou

Vzhledem k tomu, že se u pacientů s jaterní cirhózou léčených standardními dávkami ACE inhibitorů může objevit významná hypotenze, je u pacientů s jaterní cirhózou, u kterých je nutné podávat cilazapril spolu s hydrochlorothiazidem, nutné opatrně vytitrovat dávky jednotlivých složek přípravku (viz bod 4.4).

Starší pacienti

V klinických studiích byla účinnost a snášenlivost cilazaprilu a hydrochlorothiazidu podávaných současně podobná u starších i mladších pacientů s hypertenzí, ačkoli farmakokinetické údaje ukazují, že clearance obou složek je u starších pacientů snížena (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost u dětí a mladistvých do 18 let nebyla stanovena, proto se podávání přípravku Vascace Plus v této věkové skupině nedoporučuje.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na cilazapril, jiné ACE inhibitory, hydrochlorothiazid, jiná thiazidová diuretika, sulfonamidy nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku Vascace Plus
- Anamnéza angioneurotického edému v souvislosti s předchozí léčbou ACE inhibitory
- Hereditární nebo idiopatický angioneurotický edém
- Porucha renálních funkcí (clearance kreatininu $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) nebo anurie
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Těhotenství

Léčba ACE inhibitory by se v průběhu těhotenství neměla zahajovat. Pokud není pokračování v léčbě ACE inhibitory považováno za nezbytné, je třeba u pacientek, které plánují těhotenství, zvolit alternativní antihypertenzní léčbu, která má stanovený bezpečnostní profil pro podávání během těhotenství. Pokud je diagnostikováno těhotenství, léčbu ACE inhibitory je nutné okamžitě ukončit a pokud je to vhodné, zahájit alternativní léčbu hypertenze (viz body 4.3 a 4.6).

O podávání hydrochlorothiazidu během těhotenství jsou k dispozici pouze omezené údaje. Thiazidy přecházejí placentou a jejich podávání může být spojeno s výskytem novorozenecké žloutenky, trombocytopenie a poruch elektrolytové rovnováhy. Snížení krevního objemu matky může rovněž nepříznivě ovlivnit placentární perfuzi. Hydrochlorothiazidy by se neměly podávat k léčbě gestačních otoků, gestační hypertenze ani preeklampsie, protože zvyšují riziko poklesu plazmatického objemu a placentární hypoperfuze, aniž by měly příznivý vliv na průběh onemocnění. Hydrochlorothiazidy by se neměly užívat k léčbě esenciální hypertenze u těhotných žen s výjimkou vzácných situací, kdy není možné použít jinou léčbu.

Hypotenze

Pacienti by měli zahajovat léčbu přípravkem Vascace Plus až poté, kdy dojde ke stabilizaci krevního tlaku při podávání jednotlivých složek přípravku ve stejné dávce, jakou má tento kombinovaný přípravek.

ACE inhibitory mohou způsobovat těžkou hypotenzi, zvláště na počátku léčby. Hypotenze po první dávce se s největší pravděpodobností objeví u pacientů, kteří mají aktivovaný systém renin-angiotensin-aldosteron, jako je např. u renovaskulární hypertenze nebo dalších případů, kdy dochází k renální hypoperfuzi, sodíkové nebo objemové depleci nebo v případě předchozí léčby jinými vazodilatancií. Tyto stavy se mohou vyskytovat společně, zvláště u pacientů s těžkým srdečním selháním.

Hypotenze by měla být léčena uložením pacienta do polohy vleže naznak a volumovou expanzí. Jakmile je pacient objemově kompenzován, lze v podávání cilazaprilu pokračovat, ale měl by být podáván v nižších dávkách. Pokud hypotenze přetrvává, měla by být léčba ukončena.

U rizikových pacientů je třeba zahajovat léčbu cilazapilem pod lékařským dohledem, nízkou úvodní dávkou a opatrnou titrací. Je-li to možné, měla by být léčba diuretiky dočasně přerušena.

Podobná opatření je třeba přijmout u pacientů s anginou pectoris nebo cerebrovaskulárním onemocněním, u kterých může hypotenze způsobit myokardiální nebo cerebrální ischemii.

Porucha renálních funkcí

Přípravek Vascace Plus je kontraindikován u pacientů s clearance kreatininu $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. U pacientů s mírnou poruchou renálních funkcí je třeba dávkování cilazaprilu upravit podle clearance kreatininu. Součástí obvyklé péče o pacienty s poruchou renálních funkcí je rutinní monitorování kalia a kreatininu.

ACE inhibitory mají prokázané renoprotektivní účinky, ale mohou způsobovat reverzibilní poruchu renálních funkcí u pacientů se sníženou renální perfuzí, způsobenou bilaterální stenózou renální artérie, těžkým městnavým srdečním selháním, volumovou deplecí, hyponatrémií nebo vysokými

dávkami diuretik a u pacientů, kterým jsou podávána nesteroidní antiflogistika (NSAID). Preventivní opatření zahrnují vysazení nebo přechodné přerušení léčby diuretiky, zahájení léčby velmi malými dávkami ACE inhibitorů a opatrnou titrací dávek.

U pacientů se stenózou renální arterie napomáhá aktivace systému renin-angiotensin-aldosteron k udržování renální perfuze zúžením eferentních arteriol. Proto blokáda tvorby angiotenzinu II a pravděpodobně také zvýšení tvorby bradykininu, které způsobují vazodilataci eferentních arteriol, vedou ke snížení tlaku glomerulární filtrace. Hypotenze přispívá dále ke snížení renální perfuze (viz bod 4.4 „Hypotenze“). Stejně jako u ostatních látek, které účinkují na systém renin-angiotensin, je i zde zvýšené riziko renální nedostatečnosti, včetně akutního renálního selhání, pokud jsou cilazaprilem léčeni pacienti se stenózou renální arterie. Proto by se mělo u těchto pacientů postupovat s opatrností. Pokud se objeví renální selhání, je třeba léčbu ukončit.

Hypernsenzitivita/angioneurotický edém

S užíváním ACE inhibitorů je spojován angioneurotický edém, se zaznamenanou incidencí 0,1 - 0,5 %. Angioedém způsobený ACE inhibitory se může projevovat jako opakující se epizody otoku obličeje, který po vysazení léčby ustupuje, nebo jako akutní orofaryngeální edém a obstrukce dýchacích cest, která vyžaduje akutní léčbu a může být život ohrožující. Další formou je angioedém střeva, který se nejčastěji objevuje v průběhu prvních 24-48 hodin léčby. Riziko angioedému se zdá vyšší u černošské populace ve srovnání s populací indoevropskou. U pacientů s anamnézou angioedému, který nesouvisel s ACE inhibitory, může být zvýšené riziko jeho vzniku.

Anafylaxe

Hemodialýza

U pacientů dialyzovaných na vysokoprůtokových membránách (např. AN 69) se při užívání ACE inhibitorů objevila anafylaktická reakce. U takovýchto pacientů je třeba zvážit užití odlišného typu dialyzační membrány nebo odlišnou třídu přípravků k léčbě hypertenze.

LDL (low-density lipoproteins) aferéza

U pacientů, kterým jsou podávány ACE inhibitory v průběhu LDL aferézy s natrium-dextran-sulfátem byly zaznamenány případy život ohrožující anafylaktické reakce. Tomu lze předejít dočasným přerušením léčby ACE inhibitory před každou aferézou.

Desenzibilizace

U pacientů, kteří podstupují desenzibilizační léčbu vosím nebo včelím jodem v době, kdy užívají ACE inhibitory, se mohou objevit anafylaktické reakce. Léčba cilazaprilem musí být před zahájením desenzibilizační léčby ukončena a cilazapril by neměl být nahrazen betablokátozem.

Poruchy funkce jater

U pacientů léčených cilazaprilem byly hlášeny jednotlivé případy poruch jaterních funkcí, jako jsou zvýšené hodnoty jaterních funkčních testů (transaminázy, bilirubin, alkalická fosfatáza, GMT) a cholestatická hepatitida s nebo bez nekrózy. U pacientů, u kterých se rozvinula žloutenka, nebo u kterých bylo zaznamenáno výrazné zvýšení jaterních enzymů, by měl být cilazapril vysazen a pacientům by měla být poskytnuta odpovídající lékařská péče.

U pacientů s jaterní cirhózou (ale bez ascitu), u kterých je nutná léčba hypertenze, je třeba cilazapril nasazovat v nízké dávce a s velkou opatrností z důvodu možného výskytu významné hypotenze (viz bod 4.2). U pacientů s ascitem není podávání cilazaprilu doporučeno.

Podávání thiazidů pacientům s cirhózou může urychlit rozvoj jaterní encefalopatie způsobené malými změnami rovnováhy tekutin a elektrolytů.

Neutropenie

V souvislosti s ACE inhibitory i thiazidy byla vzácně zaznamenána neutropenie a agranulocytóza, zvláště u pacientů s renálním selháním nebo s vaskulárním kolagenním onemocněním a u pacientů, kteří podstupovali imunosupresivní léčbu. U takovýchto pacientů se doporučuje pravidelně monitorovat počet leukocytů.

Sérové elektrolyty

U všech pacientů, kterým je přípravek Vascace Plus podáván, je třeba monitorovat hladiny elektrolytů i renální funkce.

ACE inhibitory mohou způsobovat hyperkalémii, protože inhibují uvolňování aldosteronu. Tento účinek není obvykle významný u pacientů s normálními renálními funkcemi. Hyperkalémie se však může objevit u pacientů s poruchou renálních funkcí a/nebo u pacientů užívajících doplňky draslíku (včetně náhražek soli).

Thiazidy zvyšují vylučování kalia a mohou způsobovat hypokalémii. Hypokalémie se může rovněž objevit u pacientů, kterým je podáván přípravek Vascace Plus, i když v menší míře, než u pacientů, kterým jsou podávána thiazidová diuretika v monoterapii. Thiazidy mohou rovněž způsobovat hyponatrémii a dehydrataci. Riziko hyponatrémie je vyšší u žen, u pacientů s hypokalémií nebo nízkým příjmem sodíku/tekutin obsahujících sodík a u starších pacientů. Thiazidy mohou snižovat vylučování kalcia močí a způsobovat tak hyperkalcémii, proto je třeba thiazidy před vyšetřením funkce příštích tělísk vysadit.

Diabetes

Podávání ACE inhibitorů pacientům s diabetem může potencovat hypoglykemický účinek perorálních antidiabetik nebo inzulínu, zvláště u pacientů s poruchou renálních funkcí. Thiazidy mohou působit antagonisticky na hypoglykemický účinek perorálních antidiabetik nebo inzulínu a mohou urychlovat nástup diabetu u rizikových pacientů. Při zahajování podávání jednotlivých složek přípravku Vascace Plus je třeba hladinu glukózy pečlivě monitorovat.

Další metabolické poruchy

Thiazidy mohou zvyšovat sérové hladiny kyseliny močové a mohou způsobit akutní dnový záchvat. Přípravek Vascace Plus je proto nutné u pacientů s anamnézou dny podávat s opatrností.

Přípravek Vascace Plus je třeba podávat s opatrností u pacientů s porfyrií.

Chirurgické výkony/anestezie

Přípravky používané k anestezii, které mají hypotenzivní účinky, mohou u pacientů užívajících ACE inhibitory způsobovat hypotenzi. Hypotenze vzniká za těchto okolností může být korigována náhradou objemu.

Stenóza aorty/hypertrofická kardiomyopatie

ACE inhibitory by měly být podávány s opatrností u pacientů s obstruktivní srdeční chorobou (např. mitrální stenózou, aortální stenózou a hypertrofickou kardiomyopatií), protože u těchto pacientů se srdeční výdej nemůže zvýšit, aby mohl kompenzovat systémovou vazodilataci, a proto je zde riziko vzniku těžké hypotenze.

Intolerance laktosy

Vzhledem k přítomnosti monohydrátu laktosy by pacienti s hereditární intolerancí galaktosy, vrozeným deficitem laktázy nebo glukoso-galaktosovou malabsorpcí neměli tento přípravek užívat.

Rasy

ACE inhibitory jsou jako antihypertenziva méně účinné u černošské populace pacientů. U těchto pacientů je rovněž vyšší riziko vzniku angioneurotického edému.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce související zejména s cilazaprilem

Lithium

Při současném podávání lithia s ACE inhibitory byla hlášena revenzibilní zvýšení sérových koncentrací lithia a toxicita. Současné podávání thiazidových diuretik může zvyšovat riziko lithiové

toxicity a zvyšovat již tak zvýšené riziko lithiové toxicity při souběžném podávání lithia s ACE inhibitory.

Užívání cilazaprilu s lithiem se nedoporučuje. Pokud je však tato kombinace považována za nezbytnou, je třeba pečlivě sledovat sérové hladiny lithia.

Další antihypertenziva

Pokud je přípravek Vascace Plus podáván společně s dalšími antihypertenzivy, lze zaznamenat aditivní účinek na snížení krevního tlaku.

Kalium šetřící diuretika, potravinové doplňky obsahující kalium nebo náhražky soli obsahující kalium
Ačkoli sérové hladiny kalia zůstávají obvykle v normálním rozmezí, může se u některých pacientů léčených cilazaprilem objevit hyperkalémie. Kalium-šetřící diuretika (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), doplňky stravy obsahující kalium nebo náhražky soli obsahující kalium mohou vést k významnému zvýšení hladin kalia v séru. Proto není kombinace cilazaprilu s výše zmíněnými přípravky doporučena (viz bod 4.4). Pokud je současné podávání indikováno z důvodu prokázané hypokalémie, je třeba je podávat s opatrností a s pravidelnými kontrolami hladin draslíku v séru.

Diuretika (thiazidy nebo kličková diuretika)

Předchozí léčba vysokými dávkami diuretik může vést k objemové depleci a riziku vzniku hypotenze při zahajování léčby cilazaprilem (viz bod 4.4). Hypotenzivní účinky je možné snížit vysazením diuretik, zvýšením objemu nebo příjmu soli nebo zahájením léčby nízkou dávkou cilazaprilu.

Tricyklická antidepresiva/antipsychotika/anestetika/narkotika

Současné podávání určitých anestetik, tricyklických antidepresiv a antipsychotik s ACE inhibitory může vést k dalšímu snížení krevního tlaku (viz bod 4.4).

Nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSAID) včetně acetylsalicylové kyseliny v dávce ≥ 3 g/den

Pokud jsou ACE inhibitory podávány současně s nesteroidními antiflogistiky (např. kyselina acetylsalicylová v protizánětlivém režimu dávkování, COX-2 inhibitory nebo neselektivní NSAID), může dojít k oslabení antihypertenzního účinku. Současné podávání ACE inhibitorů a NSAID může vést ke zvýšení rizika zhoršení renálních funkcí, včetně možného akutního renálního selhání, a ke zvýšení hladin draslíku v séru, zvláště u pacientů s preexistující poruchou renálních funkcí. Tuto kombinaci je proto třeba podávat s opatrností, zvláště u starších pacientů. U pacientů je třeba dodržovat dostatečnou hydrataci a pravidelně monitorovat renální funkce (po zahájení souběžné léčby a v pravidelných intervalech během léčby).

Sympatomimetika

Sympatomimetika mohou snižovat antihypertenzní účinky ACE inhibitorů.

Antidiabetika

Epidemiologické studie naznačují, že současné podávání ACE inhibitorů a antidiabetik (inzulín, perorální antidiabetika) může vést ke zvýraznění hypoglykemického účinku s rizikem následné hypoglykémie. Tento fenomén se s větší pravděpodobností objeví v průběhu prvních týdnů kombinované léčby a u pacientů s poruchou renálních funkcí.

Zlato

U pacientů, kterým je injekční cestou podáváno zlato (natrium-auro-thiomalát) a současně podávány ACE inhibitory, byly vzácně hlášeny nitritoidní reakce (příznaky zahrnují návaly horka/zrudnutí v obličeji, nauzeu, zvracení a hypotenzi).

Další

Při souběžném podávání cilazaprilu a digoxinu, nitrátů, antikoagulancií kumarinového typu a blokátorů H_2 receptorů nebyly pozorovány žádné klinicky významné interakce.

Interakce související zejména s hydrochlorothiazidem

Digoxin

Vzhledem k tomu, že se v průběhu léčby přípravkem Vascace Plus může objevit thiazidy indukovaná hypokalémie, což může zvyšovat riziko arytmií související s léčbou digoxinem, je doporučeno monitorovat plazmatické hladiny kalia.

Léčivé přípravky, které mohou vyvolávat torsades de pointes

Vzhledem k riziku hypokalémie je třeba hydrochlorothiazid podávat s opatrností u pacientů současně léčených léčivými přípravky, které mohou vyvolávat torsades de pointes, jako jsou:

- Antiarytmika I.a třídy (např. chinidin, hydrochinidin, disopyramid)
- Antiarytmika III. třídy (např. amiodaron, sotalol, defetilid, ibutilid)
- Některá antipsychotika (např. thioridazin, chlorpromazin, trifluoperazin, sulpirid, tiaprid, haloperidol, droperidol)
- Další léčivé přípravky (např. bepridil, cisaprid, difemanil, halofantrin, ketanserín, pentamidin, terfenadin)

Nedepolarizující svalová relaxancia

Nedepolarizující svalová relaxancia se nemají podávat současně s hydrochlorothiazidem vzhledem k možnému zesílení a prodloužení myorelaxačního účinku.

Kalciové soli a vitamín D

Současné podávání hydrochlorothiazidu spolu s vitamínem D nebo kalciovými solemi může potencovat zvýšení hladin sérového kalcia.

Cholestyramin/kolestipol

Cholestyramin a kolestipol snižují vstřebávání hydrochlorothiazidu.

Anticholinergika

Souběžné podávání anticholinergik (např. atropin, biperiden) může zvyšovat biologickou dostupnost hydrochlorothiazidu v důsledku snížené gastrointestinální motility a sníženého vyprazdňování žaludku.

Amantidin

Současné podávání amantidinu a hydrochlorothiazidu může mít za následek zvýšený výskyt nežádoucích účinků amantidinu.

Cytotoxické léčivé přípravky (např. metotrexát, cyklofosfamid)

Současné podávání hydrochlorothiazidu a cytotoxických přípravků může snižovat eliminaci cytotoxických přípravků a následně zvyšovat riziko rozvoje útlumu kostní dřeně.

Jodované kontrastní látky

Při dehydrataci způsobené hydrochlorothiazidem je zvýšené riziko akutního renálního selhání, zvláště pokud jsou podány větší dávky jodovaných kontrastních látek.

Cyklosporin

Současné podání cyklosporinu a hydrochlorothiazidu může zvyšovat riziko rozvoje hyperurikémie a dnových komplikací.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Podávání ACE inhibitorů, jako je např. cilazapril, se v průběhu prvního trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání ACE inhibitorů, jako je např. cilazapril, je v průběhu druhého a třetího trimestru těhotenství kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické údaje, které by doložily riziko teratogenity po expozici ACE inhibitorům v průběhu prvního trimestru těhotenství nejsou přesvědčivé, nicméně malé zvýšení rizika nelze vyloučit.

Pokud není pokračování v léčbě ACE inhibitory považováno za nezbytné, je třeba ženy, které plánují těhotenství, převést na alternativní antihypertenzivní léčbu, která má stanovený bezpečnostní profil pro podávání v těhotenství. Pokud je diagnostikováno těhotenství, léčba ACE inhibitory by měla být okamžitě ukončena a pokud je to vhodné, zahájena alternativní léčba.

Je známo, že expozice ACE inhibitorům v průběhu druhého a třetího trimestru má u člověka fetotoxické účinky (snížení renálních funkcí, oligohydramnion, zpomalená osifikace lebky) a způsobuje neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenze, hyperkalémie). Pokud dojde k expozici ACE inhibitorům od druhého trimestru těhotenství, je doporučeno UZ vyšetření renálních funkcí a lebky. Kojenci, jejichž matky užívaly ACE inhibitory, by měli být pečlivě sledováni pro známky hypotenze (viz body 4.3 a 4.4).

S podáváním hydrochlorothiazidu v průběhu těhotenství jsou pouze omezené zkušenosti. Thiazidy přecházejí placentou a jejich podávání může být spojeno se vznikem novorozenecké žloutenky, trombocytopenie a poruchy elektrolytové rovnováhy. Snížení krevního objemu matky může rovněž nepříznivě ovlivnit placentární perfuzi. Hydrochlorothiazidy by se neměly podávat k léčbě gestačních otoků, gestační hypertenze ani preeklampsie, protože zvyšují riziko poklesu plazmatického objemu a placentární hypoperfuze bez toho, že by měly příznivý vliv na průběh onemocnění. Hydrochlorothiazidy by se neměly podávat k léčbě esenciální hypertenze u těhotných žen s výjimkou vzácných situací, kdy není možné použít jinou léčbu.

Kojení

Protože nejsou k dispozici žádné údaje týkající se užití přípravku Vascace Plus během kojení, není podávání tohoto přípravku během kojení doporučeno a je vhodné použít alternativní léčbu s lépe stanoveným bezpečnostním profilem pro podávání v průběhu kojení, zvláště při kojení novorozenců nebo nedonošených dětí.

Fertilita

Preklinické studie účinku na fertilitu nebyly s fixní kombinací cilazaprilu a hydrochlorothiazidu provedeny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při řízení a obsluze strojů je třeba vzít v úvahu, že během léčby přípravkem Vascace Plus se mohou občas objevit závratě a únava (viz body 4.4 a 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky souvisejícími s podáváním léčivé látky, které byly pozorovány u pacientů při podávání ACE inhibitoru v monoterapii, byly kašel, kožní vyrážka a renální dysfunkce. Kašel je častější u žen a u nekuřáků. Tam, kde je pacient schopen kašel tolerovat, může být rozumné v léčbě pokračovat. V některých případech pomůže snížení dávky. Nežádoucí účinky související s podáváním přípravku, které vedly k přerušení léčby, se vyskytly u méně než 5 % pacientů dostávajících ACE inhibitor v monoterapii.

Nejčastěji pozorovaným nežádoucím účinkem souvisejícím s podáváním léčivé látky, který byl pozorován u pacientů při podávání thiazidů v monoterapii, je závrať. Zdá se, že některé biochemické a metabolické abnormality související s thiazidovými diuretiky jsou při společném podávání s cilazaprilem oslabené. Nežádoucí účinky související s podáváním přípravku, které vedly k přerušení léčby, se vyskytly u přibližně 0,1 % pacientů dostávajících thiazidy v monoterapii.

Celkové riziko nežádoucích účinků souvisejících s léčbou přípravkem Vascace Plus je podobné tomu, jaké bylo pozorované u pacientů užívajících cilazapril v monoterapii.

Přehled nežádoucích účinků

Následující seznam nežádoucích účinků je odvozen z klinických studií a z údajů po uvedení přípravku na trh a zahrnuje nežádoucí účinky pozorované u pacientů, kteří dostávali cilazapril a/nebo další ACE inhibitory samotné, hydrochlorothiazid a/nebo další diuretika thiazidového typu samotná, i u pacientů, kteří dostávali kombinovanou léčbu. Odhady frekvence jsou založeny na procentu (podílu) pacientů, u kterých se objevil jednotlivý nežádoucí účinek v průběhu klinických studií s přípravkem Vascace Plus, do kterých byla zahrnuta celková kombinovaná populace 1097 pacientů. Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v průběhu klinických studií s přípravkem Vascace Plus, ale byly zaznamenány v souvislosti s monoterapií jednotlivými složkami, dalšími ACE inhibitory nebo dalšími thiazidovými diuretiky, nebo odvozeny z hlášení po uvedení přípravku na trh, jsou klasifikovány jako „méně časté“ ($< 1/100$). Kategorie „méně časté“ zahrnuje „vzácné“ ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$) a „velmi vzácné“ ($< 1/10\,000$), jak mohou být uváděny v některých SPC u dalších přípravků.

Kategorie frekvencí jsou následující:

Velmi časté	$\geq 1/10$
Časté	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Méně časté	$< 1/100$

Nežádoucí účinky v souvislosti s cilazapilem

Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté

Neutropenie, agranulocytóza, trombocytopenie, anémie

Poruchy imunitního systému

Méně časté

Angioneurotický edém (může zahrnovat otok obličeje, rtů, jazyka, laryngu nebo gastrointestinálního traktu) (viz bod 4.4), anafylaktická reakce (viz bod 4.4), syndrom připomínající lupus erythematoses (příznaky mohou zahrnovat vaskulitidu, myalgii, artralgi/artritidu, pozitivitu antinukleárních protilátek, zvýšení rychlosti sedimentace erytrocytů, eozinofilii a leukocytózu)

Poruchy nervového systému

Časté

Bolest hlavy

Méně časté

Dysgeuzie, cerebrální ischemie, tranzitorní ischemická ataka, ischemická cévní mozková příhoda, periferní neuropatie

Srdeční poruchy

Méně časté

Ischemie myokardu, angina pectoris, tachykardie, palpitace, infarkt myokardu, arytmie

Cévní poruchy

Časté

Závratě

Méně časté

Hypotenze, posturální hypotenze (viz bod 4.4). Příznaky hypotenze mohou zahrnovat synkopu, slabost, závrať a poruchu zraku

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté
Kašel

Méně časté
Dyspnoe, bronchospasmus, rinitida, intersticiální plicní onemocnění, bronchitida, sinusitida

Gastrointestinální poruchy

Časté
Nauzea

Méně časté
Sucho v ústech, aftózní stomatitida, snížení chuti k jídlu, průjem, zvracení, glositida, pankreatitida

Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté
Abnormální výsledky funkčních jaterních testů (včetně transamináz, bilirubinu, alkalické fosfatázy, GMT), cholestatická hepatitida s nebo bez nekrózy

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Méně časté
Vyrážka, makulopapulózní vyrážka, psoriaformní dermatitida, psoriáza (exacerbace), lichen planus, exfoliativní dermatitida, kopřivka, erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, bulózní pemfigoid, pemfigus, Kaposiho sarkom, vaskulitida/purpura, fotosenzitivní reakce, alopecie, onycholýza

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Méně časté
Svalové křeče, myalgie, artralgie

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté
Porucha renálních funkcí, akutní renální selhání (viz bod 4.4), zvýšení kreatininu v krvi, zvýšení urey v krvi, hyperkalémie, hyponatrémie, proteinurie, nefrotický syndrom, nefritida

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Méně časté
Sexuální dysfunkce, gynekomastie

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté
Únava

Méně časté
Zvýšené pocení, návaly horka/zrudnutí, astenie, porucha spánku

Nežádoucí účinky v souvislosti s hydrochlorothiazidem

Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté

Trombocytopenie, hemolytická anémie, selhání kostní dřeně, neutropenie

Poruchy imunitního systému

Méně časté

Hypersenzitivita (angioedém, anafylaxe), syndrom připomínající lupus erythematosus

Poruchy metabolismu a výživy

Méně časté

Hypokalcémie, hyponatrémie, hypochlorémie, hypomagnezémie, hyperkalcémie, hypokalciurie, hypovolémie/dehydratace, metabolická alkalóza, hyperglykémie, hyperurikémie, dna, hypercholesterolémie (zvýšení celkového, LDL a VLDL cholesterolu), hypertriglyceridémie

Psychiatrické poruchy

Méně časté

Poruchy spánku, deprese

Poruchy nervového systému

Časté

Závratě

Méně časté

Stavy zmatenosti

Poruchy oka

Méně časté

Snížení tvorby slz, poruchy zraku, xantopsie

Srdeční poruchy

Méně časté

Arytmie

Cévní poruchy

Méně časté

Hypotenze

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté

Intersticiální pneumonitida, akutní plicní edém

Gastrointestinální poruchy

Časté

Nauzea

Méně časté

Sucho v ústech, sialoadenitida, ztráta chuti k jídlu, pankreatitida

Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté

Cholestatická žloutenka

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Méně časté

Vyrážka, fotosenzitivita, pseudoporfyrie, kožní vaskulitida

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Méně časté

Svalové křeče

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté

Intersticiální nefritida, renální selhání

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Méně časté

Sexuální dysfunkce

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté

Únava

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypotenze a posturální hypotenze se mohou objevit v úvodu léčby nebo při zvyšování dávky, zvláště u rizikových pacientů (viz bod 4.4).

Porucha renálních funkcí a akutní renální selhání jsou více pravděpodobné u pacientů s těžkým srdečním selháním, stenózou renální arterie, preexistujícími poruchami funkce ledvin nebo při objemové depleci (viz bod 4.4).

Případy cerebrální ischemie, tranzitorní ischemické ataky nebo ischemické cévní mozkové příhody, hlášené vzácně v souvislosti s ACE inhibitory, mohou u pacientů, kteří mají v anamnéze cerebrovaskulární onemocnění, souviset se vzniklou hypotenzí. Podobně může rozvoj ischemie myokardu u pacientů s anamnézou ischemické choroby srdeční souviset se vzniklou hypotenzí.

U pacientů, kterým je podáván přípravek Vascace Plus, se může objevit hypokalémie, i když je méně častá než u pacientů dostávajících thiazidy v monoterapii.

Riziko hyponatrémie je vyšší u žen, u pacientů s hypokalémií nebo u pacientů s nízkým příjmem sodíku/tekutin obsahujících sodík a u starších pacientů.

U všech pacientů, kterým je podáván přípravek Vascace Plus, je třeba monitorovat hladiny elektrolytů a renální funkce.

Bolest hlavy je často hlášeným nežádoucím účinkem, ačkoli incidence bolestí hlavy je vyšší u pacientů dostávajících placebo, než u pacientů léčených cilazaprilem a hydrochlorothiazidem.

Četnost nežádoucích účinků souvisejících s cilazaprilem, která se objevuje u pacientů užívajících kombinovanou léčbu (cilazapril + hydrochlorothiazid), může být odlišná od četnosti pozorované u pacientů dostávajících cilazapril v monoterapii. Důvody mohou zahrnovat (i) rozdíl mezi cílovou populací léčenou přípravkem Vascace Plus a přípravkem Vascace, (ii) rozdíl v dávce cilazaprilu a (iii) specifické účinky kombinované léčby.

4.9 Předávkování

O předávkování u člověka jsou k dispozici pouze omezené údaje.

Symptomy související s předávkováním ACE inhibitory mohou zahrnovat hypotenzi, cirkulační šok, poruchu elektrolytové rovnováhy, renální selhání, hyperventilaci, tachykardii, palpitace, bradykardii, závratě, úzkost a kašel.

U predisponovaných pacientů (např. s hyperplazií prostaty) může předávkování hydrochlorothiazidem vést k akutní močové retenci.

Doporučenou léčbou předávkování přípravkem Vascace Plus je intravenózní aplikace fyziologického roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Pokud se objeví hypotenze, je třeba pacienty uložit do protišokové polohy. Pokud je dostupná léčba infuzí angiotenzinu II a/nebo intravenózními katecholaminy, je možné ji též zvážit.

U pacientů s bradykardií, která je rezistentní na léčbu, je indikována kardiostimulace. Je třeba pečlivě monitorovat vitální znaky, hladinu elektrolytů v séru a koncentrace kreatininu.

Je-li to indikované, je možné aktivní formu cilazaprilu, cilazaprilát, částečně odstranit z cirkulace hemodialýzou (viz bod 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihypertenziva; ACE inhibitory a diuretika, ATC kód: C09BA08

Mechanismus účinku

Přípravek Vascace Plus je kombinace cilazaprilu a hydrochlorothiazidu. Antihypertenzní účinky cilazaprilu a hydrochlorothiazidu se v kombinaci doplňují a vedou ke zvýšení procenta pacientů s hypertenzí, kteří uspokojivě odpovídají na léčbu, stejně tak jako k většímu snížení krevního tlaku, v porovnání s podáváním jednotlivých složek přípravku samotných.

Cilazapril se přeměňuje na svůj aktivní metabolit, cilazaprilát, specifický dlouhodobě účinkující inhibitor angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE), který potlačuje aktivitu systému renin-angiotenzin-aldosteron a tím blokuje přeměnu inaktivního angiotenzinu I na angiotenzin II, což je silně účinná vazokonstrikční látka. Účinky cilazaprilu podávaného v doporučených dávkách hypertenzním pacientům přetrvávají až po dobu 24 hodin.

Hydrochlorothiazid je thiazidové diuretikum, které účinkuje jako močopudná látka a látka snižující krevní tlak prostřednictvím inhibice látek, které zvyšují tubulární reabsorpci sodíku v kortikálním dilučním segmentu. Hydrochlorothiazid zvyšuje vylučování sodíku a chloridů močí a v menší míře také vylučování kalia a magnezia, čímž zvyšuje diurézu a zprostředkuje antihypertenzní účinek. Podávání této látky zvyšuje plasmatickou aktivitu reninu a sekreci aldosteronu, což vede ke snížení hladiny draslíku v séru.

Klinické studie/studie účinnosti

Studie vedené s přípravkem Vascace Plus prokázaly, že kombinace cilazaprilu a hydrochlorothiazidu podávaná jednou denně v různých dávkách snižuje systolický i diastolický krevní tlak v prosvětlení

s placebem 24 hodin po podání, a to v míře, která je jak statisticky, tak klinicky významná. Tato kombinace podávaná v různých dávkách vede k většímu snížení krevního tlaku než podávání kterékoli z jednotlivých složek přípravku samostatně. U pacientů, kteří neodpovídají na podávání cilazaprilu v dávce 5 mg v monoterapii, došlo po přidání hydrochlorothiazidu v nízké dávce 12,5 mg jednou denně k významnému zlepšení odpovědi na léčbu. Tato kombinace je účinná bez ohledu na věk, pohlaví i rasu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Cilazapril je po perorálním podání přípravku Vascace Plus účinně absorbován a rychle přeměňován rozštěpením esterové vazby na aktivní formu cilazaprilát. Biologická dostupnost cilazaprilátu z perorálně podaného cilazaprilu, určená na základě identifikace látek v moči, je asi 60 %. Maximální plasmatické koncentrace jsou obvykle dosahovány do 2 hodin po podání přípravku.

Hydrochlorothiazid je po perorálním podání přípravku Vascace Plus rychle vstřebáván. Maximální plasmatické koncentrace jsou dosaženy do 2 hodin po podání dávky. Biologická dostupnost hydrochlorothiazidu po perorálním podání činí přibližně 65 % na základě identifikace látek v moči.

Při kombinovaném podávání stoupají hodnoty AUC cilazaprilátu i hydrochlorothiazidu proporcionálně se zvyšováním dávky cilazaprilu a hydrochlorothiazidu. Farmakokinetické parametry cilazaprilátu nejsou při zvyšování dávky hydrochlorothiazidové složky přípravku změněny. Společné podávání cilazaprilu s hydrochlorothiazidem nemá vliv na biologickou dostupnost cilazaprilu ani hydrochlorothiazidu. Podání cilazaprilu a hydrochlorothiazidu společně s jídlem vede ke zpoždění T_{max} cilazaprilátu o 1,5 hodiny a snížení jeho C_{max} o 24 % a zároveň ke zpoždění T_{max} hydrochlorothiazidu o 1,4 hodiny a snížení jeho C_{max} o 14 %, bez současného vlivu na celkovou biologickou dostupnost obou molekul, jak bylo hodnoceno pomocí hodnoty AUC_{0-24} . To naznačuje, že existuje ovlivnění rychlosti, ale nikoli rozsahu absorpce obou léčivých přípravků.

Distribuce

Distribuční objem cilazaprilátu byl stanoven přibližně v rozmezí 0,5 až 0,7 l/kg. Vazba na plasmatické bílkoviny dosahuje přibližně 25 % až 30 %.

Hydrochlorothiazid se váže z 65 % na plasmatické bílkoviny. Relativní distribuční objem byl stanoven na 0,5 až 1,1 l/kg.

Eliminace

Cilazaprilát se vylučuje v nezměněné formě ledvinami, s poločasem účinnosti přibližně 9 hodin.

Hydrochlorothiazid se vylučuje převážně v nezměněné formě ledvinami, s poločasem 7 až 11 hodin.

Farmakokinetika u zvláštních populací

Porucha renálních funkcí

U pacientů s poruchou renálních funkcí jsou pozorovány vyšší plasmatické koncentrace cilazaprilátu než u pacientů s normální funkcí ledvin, protože clearance léčivé látky je snížena při nižší clearance kreatininu. V případě pacientů s úplným renálním selháním nedochází k žádné eliminaci, ale hemodialýzou lze v omezené míře koncentrace cilazaprilu i cilazaprilátu snížit.

Renální exkrece hydrochlorothiazidu je snížena u pacientů s poruchou renálních funkcí. Renální clearance hydrochlorothiazidu je přímo úměrná clearance kreatininu. To vede ke zvýšení plasmatických koncentrací hydrochlorothiazidu, které klesají pomaleji než u subjektů s normálními renálními funkcemi.

Starší pacienti

U starších pacientů, jejichž renální funkce jsou normální a odpovídají věku pacienta, mohou být plasmatické koncentrace cilazaprilátu až o 40 % vyšší a clearance až o 20 % nižší než u mladších pacientů.

Omezené údaje naznačují, že systémová clearance hydrochlorothiazidu je snižena jak u starších zdravých dobrovolníků, tak u starších pacientů s hypertenzí v porovnání s mladými zdravými dobrovolníky.

Porucha jaterních funkcí

U pacientů s jaterní cirhózou bylo pozorováno zvýšení plasmatických koncentrací a snížení plasmatické a renální clearance.

Farmakokinetika hydrochlorothiazidu není poruchou funkce jater významně ovlivněna.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita

Akutní perorální toxicita cilazaprilu je nízká. Střední letální dávky u potkanů, myší a opic druhu cynomolgus byly vyšší než 2000 mg/kg tělesné hmotnosti. Akutní perorální toxicita cilazaprilu u myší nebyla potencována kombinací s hydrochlorothiazidem.

Stejně jako u ostatních ACE inhibitorů jsou primárním cílem systémové toxicity ve studiích subchronické a chronické toxicity samotného cilazaprilu ledviny. Nálezy zahrnují zvýšení hodnot urey a kreatininu v plasmě a ztlustění glomerulárních arteriol, občas spolu s hyperplazií juxtaglomerulárních buněk. Bylo prokázáno, že tyto změny jsou reverzibilní a jsou následkem zvýšení farmakodynamické aktivity cilazaprilu, která se objevuje pouze při podávání dávek mnohanásobně vyšších, než jsou terapeutické dávky u člověka. Studie subchronické a chronické toxicity s hydrochlorothiazidem u potkanů a psů neprokázaly žádné zvláštní nálezy s výjimkou změn elektrolytové rovnováhy (hypokalémie). Kombinované studie s cilazapilem a hydrochlorothiazidem vedly k podobným nálezům, jaké byly pozorovány při podávání cilazaprilu samotného. Hlavním výsledkem kombinované léčby bylo oslabení thiazidem indukovaných ztrát kalia a snížení motorické aktivity při vysokých dávkách u opic.

Kancerogenita

U myší ani potkanů nebyl prokázán kancerogenní potenciál cilazaprilu. Podávání hydrochlorothiazidu myším a potkanům nevedlo k žádným významným nálezům. Testy kancerogenity nebyly s touto kombinací provedeny.

Mutagenita

Cilazapril nevykazoval žádné mutagenní ani genotoxické účinky v různých testech mutagenity, které byly provedeny *in vitro* i *in vivo*. Kombinace cilazaprilu a hydrochlorothiazidu nevykazovala při terapeutických dávkách žádné známky mutagenního potenciálu.

Porucha fertility

S touto kombinací nebyly provedeny žádné studie vlivu na perinatální a postnatální vývoj ani na fertilitu.

Teratogenita

Cilazapril neměl u potkanů ani opic druhu cynomolgus teratogenní účinky. Stejně jako u ostatních ACE inhibitorů byly u potkanů pozorovány známky fetotoxicity. Hlavními nálezy bylo zvýšení preimplantačních ztrát a snížení životaschopnosti plodů. Tyto nálezy se objevovaly pouze při dávkách 50 mg/kg, což odpovídá dávkám mnohanásobně vyšším, než jsou terapeutické dávky u člověka. Při dávkách 5 mg/kg/den byla u potkanů pozorována mírně vyšší incidence dilatace pánve. Cilazapril neovlivňoval fertilitu samců ani samic potkanů. U myší ani potkanů nebyly při podávání kombinace cilazaprilu s hydrochlorothiazidem teratogenní účinky prokázány.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

[doplň se národní údaje]

6.2 Inkompatibility

[doplň se národní údaje]

6.3 Doba použitelnosti

[doplň se národní údaje]

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

[doplň se národní údaje]

6.5 Druh obalu a velikost balení

[doplň se národní údaje]

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[viz Příloha I- doplň se národní údaje]

{Název a adresa}

{tel}

{fax}

{e-mail}

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

[doplň se národní údaje]

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

[doplň se národní údaje]

10. DATUM REVIZE TEXTU

[doplň se národní údaje]

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv <http://www.sukl.cz>

OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ OBAL - PAPÍROVÁ SKLÁDAČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Vascace Plus a související názvy (viz Příloha I) 5 mg/12,5 mg potahované tablety
[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

cilazaprilum/hydrochlorothiazidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

[doplní se národní údaje]

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

[doplní se národní údaje]

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

[doplní se národní údaje]

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

[doplní se národní údaje]

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

[viz Příloha I- doplň se národní údaje]

{Název a adresa}

{tel}

{fax}

{e-mail}

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[doplň se národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[doplň se národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

[doplň se národní údaje]

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

[doplň se národní údaje]

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**{DRUH/TYP}****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Vascace Plus a související názvy (viz Příloha I) 5 mg/12,5 mg potahované tablety
[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

cilazaprilum/hydrochlorothiazidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Vascace Plus a související názvy (viz Příloha I) 5 mg/12,5 mg potahované tablety
[viz Příloha I- doplní se národní údaje]

cilazaprilum/hydrochlorothiazidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je přípravek Vascace Plus a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Vascace Plus užívat
3. Jak se přípravek Vascace Plus užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Vascace Plus uchovávat
6. Další informace

1. CO JE PŘÍPRAVEK VASCACE PLUS A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Přípravek Vascace Plus je kombinace dvou léků nazývaných cilazapril a hydrochlorothiazid.

Přípravek Vascace Plus se užívá k léčbě vysokého krevního tlaku. Jeho dvě léčivé látky účinkují společně na snížení Vašeho krevního tlaku. Užívají se společně tehdy, když je léčba pouze jednou z těchto látek nedostatečná.

Cilazapril náleží do skupiny léků nazývaných „ACE inhibitory“ (Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu). Cilazapril účinkuje tak, že způsobí uvolnění a rozšíření krevních cév. To napomáhá ke snížení krevního tlaku a rovněž usnadňuje srdci pumpovat krev v těle.

Hydrochlorothiazid náleží do skupiny léků nazývaných „thiazidová diuretika“ nebo „močopudné léky.“ Účinkuje tak, že zvyšuje množství vyloučené moči, což snižuje Váš krevní tlak.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PŘÍPRAVEK VASCACE PLUS UŽÍVAT

Neužívejte přípravek Vascace Plus

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na cilazapril, hydrochlorothiazid nebo na kteroukoli další složku přípravku Vascace Plus (viz bod 6: Další informace).
- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na léky podobné přípravku Vascace Plus, jako jsou další ACE inhibitory, další thiazidová diuretika nebo sulfonamidy.
- jestliže se u Vás po užívání jiných ACE inhibitorů objevil závažný nežádoucí účinek nazývaný angioedém (angioneurotický edém), jestliže máte hereditární (vrozený) angioedém nebo angioedém neznámé příčiny. Příznaky jsou otok obličeje, rtů, úst nebo jazyka.
- jestliže máte těžké onemocnění ledvin (clearance kreatininu nižší než 30 ml/min) nebo anurii (neschopnost vylučovat moč).

- jestliže jste těhotná déle jak 3 měsíce. (Je rovněž vhodné vyvarovat se užívání přípravku Vascace Plus v průběhu časného těhotenství - viz bod „Těhotenství“ a „Kojení“.)

Pokud se Vás cokoli z výše zmíněného týká, přípravek Vascace Plus neužívejte. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek Vascace Plus užívat.

Zvláštní opatření při užití přípravku Vascace Plus je zapotřebí

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat přípravek Vascace Plus

- jestliže máte problémy se srdcem. Přípravek Vascace Plus není vhodný pro osoby s určitými typy srdečních onemocnění.
- jestliže jste prodělal(a) cévní mozkovou příhodu (mrtvici) nebo máte problémy s cévním zásobením (prokrvením) mozku.
- jestliže máte závažné problémy s játry nebo se u Vás objeví žloutenka.
- jestliže máte problémy s ledvinami nebo máte problém s prokrvením ledvin, který se nazývá stenóza (zúžení) renální artérie.
- jestliže podstupujete dialýzu.
- jestliže jste v nedávné době zvracel(a) nebo měl(a) průjem.
- jestliže držíte dietu se sníženým příjmem soli (sodíku).
- jestliže máte podstoupit plánovanou léčbu ke snížení alergie na včelí nebo vosí bodnutí (desenzibilizační léčba).
- jestliže máte podstoupit plánovanou operaci (včetně zubních zákroků). To je proto, že některá anestetika mohou snižovat krevní tlak a ten by pak mohl být příliš nízký.
- jestliže se Vám hromadí tekutina v dutině břišní (ascites).
- jestliže máte cukrovku (diabetes).
- jestliže máte kolagenní cévní onemocnění.
- jestliže podstupujete LDL aferézu se sulfátem dextranu.
- jestliže máte dnu.
- jestliže máte porfyrii.

Pokud se Vás cokoli z výše zmíněného týká, nebo pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek Vascace Plus užívat.

Pokud si myslíte, že jste těhotná (nebo můžete otěhotnět), musíte informovat svého lékaře. Přípravek Vascace Plus není doporučen v časném těhotenství a nesmí se užívat v případě, že jste těhotná déle než 3 měsíce, protože, pokud je užíván v tomto stupni těhotenství, mohl by vážně poškodit dítě (viz bod „Těhotenství“ a „Kojení“).

Použití u dětí a mladistvých

Přípravek Vascace Plus není určen k podávání dětem a mladistvým mladším než 18 let.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. To je proto, že přípravek Vascace Plus může ovlivnit způsob, jakým některé léky účinkují. Stejně tak některé léky mohou ovlivnit způsob, jakým účinkuje přípravek Vascace Plus.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte jakékoli z následujících léků:

- jakékoli léky k léčbě vysokého krevního tlaku.
- léky nazývané „nesteroidní antiflogistika“ (NSAID). Tyto léky zahrnují např. acylpyrin, indometacin a ibuprofen.
- inzulin nebo jiné léky k léčbě cukrovky (diabetu).
- lithium (užívané k léčbě deprese).
- steroidní léky (jako je např. hydrokortizon, prednizolon a dexamethazon) nebo další léky, které potlačují činnost imunitního systému.
- potravinové doplňky obsahující draslík (včetně náhražek soli) nebo močopudné léky šetřící draslík.

- antagonisty aldosteronu.
- sympatomimetika.
- anestetika, narkotika.
- tricyklická antidepresiva, antipsychotika.
- sloučeniny zlata (užívané k léčbě revmatoidní artritidy).
- léky k léčbě srdečního selhání nebo poruch srdečního rytmu.
- potravinové doplňky obsahující vápník a vitamin D.
- cholestyramin/kolestipol (užívané ke snížení množství tuku ve Vaší krvi).
- anticholinergika.
- cytotoxické léky (např. metotrexát, cyklofosfamid).
- cyklosporin (užívaný k léčbě rejekce (odmítnutí) orgánů po transplantaci).
- kontrastní látky obsahující jód (podané pacientům před určitými typy rentgenového vyšetření).

Užívání přípravku Vascace Plus s jídlem a pitím

Přípravek Vascace Plus lze užívat s jídlem i bez jídla.

Pokud užíváte potravinové doplňky, které obsahují draslík, řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Těhotenství

Pokud si myslíte, že jste těhotná (nebo můžete otěhotnět), musíte to sdělit svému lékaři. Lékař Vám obvykle doporučí ukončit užívání přípravku Vascace Plus dříve, než otěhotníte, nebo co nejdříve poté, kdy zjistíte, že jste těhotná. Rovněž Vám místo přípravku Vascace Plus doporučí jiný lék. Přípravek Vascace Plus není doporučen v časném těhotenství a nesmí se užívat, pokud jste těhotná déle než 3 měsíce, protože, pokud se užívá po třetím měsíci těhotenství, může vážně poškodit dítě.

Kojení

Pokud kojíte, nebo se chystáte s kojením začít, sdělte to svému lékaři. Přípravek Vascace Plus není doporučen kojícím matkám. Lékař Vám může vybrat jiný lék, pokud si přejete kojit, zvláště pokud je Vaše dítě novorozenec nebo předčasně narozené.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Při užívání přípravku Vascace Plus můžete pociťovat závratě. Ty jsou více pravděpodobné při prvním zahájení léčby. Pokud pociťujete závratě, neříd'te dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje.

Důležité informace o některých složkách přípravku Vascace Plus

Přípravek Vascace Plus obsahuje laktosu, což je určitý typ cukru. Pokud máte intoleranci (nesnášenlivost) laktosy, sdělte to svému lékaři dříve, než začnete přípravek Vascace Plus užívat.

[doplň se národní údaje]

3. JAK SE PŘÍPRAVEK VASCACE PLUS UŽÍVÁ

Vždy užívejte přípravek Vascace Plus přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Obvyklá dávka je jedna tableta každý den.

Užívání tohoto léčivého přípravku

- Tabletou spolkněte celou a zapijte ji dostatečným množstvím vody.
- Není důležité, ve kterou denní dobu přípravek Vascace Plus užíváte, vždy jej ale užívejte přibližně ve stejnou dobu každý den.
- Přípravek Vascace Plus můžete užívat před nebo po jídle.
- Tablety nedr'te ani nežvýkejte.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Vascace Plus, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Vascace Plus, než jste měl(a), nebo pokud někdo další užil tablety přípravku Vascace Plus, okamžitě to sdělte svému lékaři nebo vyhledejte nejbližší nemocnici. Balení léku vezměte s sebou. Mohou se objevit následující účinky: pocit závratí nebo opilosti, povrchní dýchání, chladná vlhká kůže, neschopnost pohybu nebo řeči a zpomalená nebo nepravidelná srdeční frekvence.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Vascace Plus

- Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku, zapomenutou dávku vynechejte. Poté si vezměte následující dávku jako obvykle.
- Nezdvoujte následující dávku (dvě dávky ve stejnou dobu), abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek Vascace Plus nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné reakce:

Pokud se u Vás projeví závažná reakce nazývaná angioedém (angioneurotický edém), ukončete užívání přípravku Vascace Plus a okamžitě vyhledejte lékaře.

Příznaky mohou být následující:

- náhlý otok obličeje, hrdla, rtů nebo úst. To může vést k obtížím s dýcháním nebo polykáním.

Poruchy krve, hlášené při užívání ACE inhibitorů a diuretik thiazidového typu, zahrnují:

- nízký počet červených krvinek (anémie). Příznaky zahrnují pocit únavy, bledost kůže, zrychlený nebo nepravidelný tlukot srdce (palpitace) a dušnost.
- nízký počet všech typů bílých krvinek. Příznaky zahrnují zvýšený počet infekcí, např. úst, dásní, hrdla a plic.
- nízký počet krevních destiček v krvi. Příznaky zahrnují snadnou tvorbu modřin a krvácení z nosu.

Další možné nežádoucí účinky:

Časté (postihují méně než 1 osobu z 10)

- pocit závratí
- kašel
- pocit na zvracení (nauzea)
- pocit únavy
- bolest hlavy

Méně časté (postihují méně než 1 osobu ze 100)

- nízký krevní tlak. To může vést k pocitu slabosti, závratí nebo opilosti a může též způsobovat rozmazané vidění a mdlobu. Výrazné snížení krevního tlaku může zvyšovat riziko srdeční příhody (infarktu) nebo cévní mozkové příhody (mrtvice) u určitých pacientů.
- zvýšení tepové frekvence
- pocit slabosti
- bolesti na hrudi
- potíže s dýcháním, včetně dušnosti a pocitu tíhy na hrudi
- příznaky rýmy nebo ucpaný nos a kýchání (rýma)
- suchá nebo oteklá ústa

- nechutenství
- změna vnímání chuti
- průjem a zvracení
- kožní vyrážka (která může být závažná)
- svalové křeče nebo bolesti svalů nebo kloubů
- impotence
- zvýšené pocení
- návaly horka
- poruchy spánku
- nález sníženého počtu červených krvinek, bílých krvinek nebo krevních testiček v krevních testech (anémie, neutropenie, agranulocytóza a trombocytopenie)
- výsledky vyšetření krve prokazující abnormální hladiny elektrolytů (sodík, draslík, chloridy, hořčík, vápník, bikarbonát) nebo zvýšení hladin glukózy, urátů, cholesterolu a triglyceridů
- určitý typ závažné alergické reakce (anafylaxe)
- ischémie (nedokrvení) mozku, tranzitorní ischemická ataka („malá“ mrtvice), cévní mozková příhoda (mrtvice) (mohou se objevit, pokud krevní tlak příliš poklesne)
- srdeční infarkt (může se objevit, pokud krevní tlak příliš poklesne)
- nepravidelný tlukot srdce
- intersticiální plicní onemocnění
- obtíže podobající se systémovému lupus erythematosus
- mravenčení nebo znecitlivění rukou nebo nohou
- sípot
- pocit plného nosu nebo pulzující bolesti za nosem, tvářemi a očima (sinusitida, zánět obličejových dutin)
- bolest jazyka
- pankreatitida (zánět slinivky břišní). Příznaky zahrnují silnou bolest břicha, která se šíří do zad
- změny funkce jater a ledvin (které se prokáží ve výsledcích vyšetření krve nebo rozboru moči).
- porucha jater, jako je hepatitida (zánět jater) nebo jaterní poškození
- závažné kožní reakce, které zahrnují tvorbu puchýřů nebo olupování kůže
- zvýšená citlivost na světlo
- ztráta vlasů (která může být dočasná)
- vypadávání nebo odlučování nehtů z nehtových lůžek
- zvětšení prsů u mužů
- deprese
- zmatenost
- suché oči
- žluté vidění

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK PŘÍPRAVEK VASCACE PLUS UCHOVÁVAT

[doplň se národní údaje]

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Přípravek Vascace Plus nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce za „Použitelné do:“ a na blistru za „EXP“.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co přípravek Vascace Plus obsahuje

- Léčivými látkami jsou cilazaprilum a hydrochlorothiazidum.
- Pomocnou látkou je../Pomocnými látkami jsou.....
[doplň se národní údaje]

Jak přípravek Vascace Plus vypadá a co obsahuje toto balení

[doplň se národní údaje]

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

[viz Příloha I- doplň se národní údaje]

{Název a adresa}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Tento léčivý přípravek je v členských státech EHP registrován pod těmito názvy:

Rakousko: Inhibace Plus „Roche“

Belgie, Lucembursko: Co-Inhibace

Kypr, Řecko: Vascace Plus

Česká republika, Maďarsko, Polsko, Španělsko: Inhibace Plus

Německo: Dynorm Plus

Itálie, Portugalsko: Inibace Plus

Tato příbalová informace byla naposledy schválena {MM/RRRR}.

[doplň se národní údaje]