

ANNEXE III

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT,
ETIQUETAGE ET NOTICE**

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Vascace Plus et noms associés (voir Annexe 1) 5 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.
[A compléter au niveau national]

3. FORME PHARMACEUTIQUE

[A compléter au niveau national]

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Vascace Plus est indiqué dans le traitement de l'hypertension chez les patients adultes dont la tension artérielle n'est pas adéquatement contrôlée par le cilazapril seul.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose de Vascace Plus est d'un comprimé (5 mg de cilazapril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide) administré une fois par jour.

Etant donné que la prise d'aliments n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'absorption, Vascace Plus peut être administré avant ou après un repas. La dose sera toujours prise à peu près au même moment de la journée. Les comprimés ne doivent pas être mâchés ni écrasés et doivent toujours être avalés avec un verre d'eau.

Patients présentant une insuffisance rénale

Lorsqu'un traitement diurétique concomitant est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, on préférera utiliser, avec le cilazapril, un diurétique de l'anse plutôt qu'un diurétique thiazidique. Par conséquent, Vascace Plus n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3).

Patients atteints d'une cirrhose du foie

Une hypotension significative pouvant se produire chez les patients atteints d'une cirrhose du foie et traités par des doses standards d'IEC, un titrage prudent de la dose de chaque composant individuel sera nécessaire si les patients atteints d'une cirrhose du foie nécessitent un traitement par cilazapril et hydrochlorothiazide (voir rubrique 4.4).

Personnes âgées

Dans les études cliniques, l'efficacité et la tolérance au cilazapril et à l'hydrochlorothiazide administrés concomitamment étaient similaires chez les personnes âgées et chez les patients hypertendus plus jeunes, bien que les données pharmacocinétiques montrent que la clairance des deux composants a été réduite chez les personnes âgées (voir rubrique 5.2).

Enfants

L'innocuité et l'efficacité chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Par conséquent, l'administration de Vascace Plus n'est pas recommandée chez cette population.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au cilazapril, aux autres IEC, à l'hydrochlorothiazide, aux autres diurétiques thiazidiques, aux sulfamidés ou à l'un des excipients de Vascace Plus
- Antécédent d'œdème de Quincke associé à un traitement antérieur par IEC
- Œdème de Quincke héréditaire ou idiopathique
- Insuffisance rénale (clairance de la créatinine $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ou anurie
- 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Grossesse

Les IEC ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6). L'expérience est limitée en ce qui concerne l'utilisation d'hydrochlorothiazide pendant la grossesse. Les diurétiques thiazidiques traversent la barrière placentaire et peuvent être associés à un ictère néonatal, une thrombopénie et des anomalies électrolytiques. Les réductions de volume sanguin maternel pourraient également nuire à la perfusion placentaire. L'hydrochlorothiazide ne sera pas utilisé en cas d'œdème gestationnel, d'hypertension gestationnelle ou de pré-éclampsie en raison du risque de diminution du volume plasmatique et de l'hypoperfusion, sans un effet bénéfique sur l'évolution de la maladie. L'hydrochlorothiazide ne sera pas utilisée pour le traitement de l'hypertension essentielle chez les femmes enceintes, sauf dans de rares situations où aucun autre traitement ne peut être utilisé.

Hypotension

Les patients commenceront le traitement par Vascace Plus seulement après qu'ils aient été stabilisés avec chaque composant donné à la même dose que le produit combiné.

Les IEC peuvent provoquer une hypotension sévère, surtout en début de traitement. Cette hypotension est plus susceptible de se produire chez les patients dont le système rénine-angiotensine-aldostérone est activé, comme dans l'hypertension rénale ou d'autres causes d'hypoperfusion rénale, une hyponatrémie ou une hypovolémie, ou un traitement antérieur par d'autres vasodilatateurs. Ces conditions peuvent coexister, particulièrement dans l'insuffisance cardiaque sévère.

L'hypotension sera traitée en positionnant le patient en décubitus dorsal et en le perfusant pour augmenter la volémie. Le traitement par le cilazapril peut être continué une fois que la volémie du patient est rétablie, mais sera donné à une plus faible dose ou arrêté si l'hypotension persiste.

Les patients à risque doivent démarrer le traitement par le cilazapril sous surveillance médicale, avec une faible dose initiale et une augmentation posologique prudente. Si possible, le traitement diurétique sera stoppé temporairement.

La même prudence est nécessaire pour les patients souffrant d'angine de poitrine ou de maladie cérébrovasculaire, chez lesquels l'hypotension peut provoquer une ischémie myocardique ou cérébrale.

Insuffisance rénale

Vascace Plus est contre-indiqué chez les patients avec une clairance de la créatinine $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale légère à modérée, la dose de cilazapril sera ajustée selon la clairance de la créatinine. Un contrôle systématique du potassium et de la créatinine fait partie de la pratique médicale normale pour les patients présentant une insuffisance rénale.

Les IEC ont des effets néphroprotecteurs établis, mais peuvent provoquer une altération réversible de la fonction rénale dans le cadre d'une perfusion rénale réduite, qu'elle soit due à une sténose bilatérale de l'artère rénale, une insuffisance cardiaque sévère, une hypovolémie, une hyponatrémie ou des diurétiques à fortes doses, et chez les patients recevant un traitement par AINS. Les mesures préventives incluent l'arrêt définitif ou temporaire des diurétiques, le démarrage du traitement par de très faibles doses d'IEC, et une augmentation prudente de la dose.

Chez les patients présentant une sténose de l'artère rénale, l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone aide à maintenir la perfusion rénale en provoquant une constriction de l'artériole efférente. Par conséquent, le blocage de la formation de l'angiotensine II, et peut-être également une augmentation de la formation de bradykinine, provoque une vasodilatation artériolaire efférente ayant pour résultat une réduction de la pression de filtration glomérulaire. L'hypotension contribue en outre à une réduction de la perfusion rénale (voir rubrique 4.4 "Hypotension"). Comme avec d'autres agents agissant sur le système rénine-angiotensine, le risque d'insuffisance rénale, y compris l'insuffisance rénale aiguë, est augmenté chez les patients présentant une sténose de l'artère rénale traités par le cilazapril. Par conséquent, une prudence particulière est nécessaire chez ces patients. Si une insuffisance rénale se produit, le traitement doit être arrêté.

Hypersensibilité/Angio-œdème

Des angio-œdèmes ont été associés aux IEC, avec une incidence rapportée de 0,1-0,5%. L'angio-œdème dû aux IEC peut se présenter sous forme d'épisodes récurrents de gonflements du visage, qui se résolvent à l'arrêt du traitement, ou sous forme d'œdème bucco-pharyngé aigu et d'obstruction des voies aériennes, qui nécessitent un traitement d'urgence, et peut engager le pronostic vital. Une variante est l'angio-œdème intestinal, qui tend à se produire dans les premières 24–48 heures de traitement. Le risque d'angio-œdème semble être plus élevé chez les patients de race noire que chez les autres patients. Les patients présentant un antécédent d'angio-œdème non lié à la prise d'IEC peuvent être à risque plus élevé.

Anaphylaxie

Hémodialyse

Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez les patients dialysés avec des membranes à haute perméabilité, (par ex. AN 69) recevant des IEC. Il conviendra d'utiliser un autre type de membrane de dialyse ou un agent antihypertenseur de classe différente chez ces patients.

Aphérèse des lipoprotéines de faible densité (LDL)

Des réactions anaphylactoïdes menaçant la vie du patient ont été observées chez des patients traités par IEC pendant une aphérèse des lipoprotéines de basse densité avec adsorption sur du sulfate de dextran. Ces réactions peuvent être évitées en interrompant transitoirement le traitement par l'IEC avant chaque aphérèse.

Désensibilisation

Des réactions anaphylactiques peuvent se produire chez les patients suivant un traitement de désensibilisation avec du venin d'abeille ou de guêpe et traités par un IEC. Le cilazapril doit être arrêté avant de commencer la désensibilisation, et ne sera pas remplacé par un β -bloquant.

Troubles hépatiques

Des cas isolés de troubles de la fonction hépatique, tels qu'une augmentation des valeurs des tests de la fonction hépatique (transaminases, bilirubine, phosphatase alcaline, gamma GT) et une hépatite cholestatique avec ou sans nécrose, ont été rapportés chez les patients traités par le cilazapril. Les patients qui développent une jaunisse ou des élévations marquées des enzymes hépatiques doivent arrêter le traitement par Vascace Plus et recevoir un suivi médical approprié.

Chez les patients présentant une cirrhose hépatique (mais sans ascites) qui nécessitent un traitement contre l'hypertension, le cilazapril sera initié à une plus faible dose et avec grande prudence, en raison du risque de survenue d'une hypotension significative peut se produire (voir rubrique 4.2). Chez les patients avec ascites, l'administration du cilazapril est déconseillée.

L'utilisation de diurétiques thiazidiques chez les patients atteints de cirrhose peut précipiter une encéphalopathie hépatique résultant de modifications mineures des liquides et de l'équilibre électrolytique.

Neutropénie

Rarement, une neutropénie et une agranulocytose ont été associées aux diurétiques thiazidiques et aux IEC, surtout chez les patients présentant une insuffisance rénale ou une maladie vasculaire du collagène, et ceux recevant un traitement immunosuppresseur. Une surveillance régulière de la numération leucocytaire est recommandée chez de tels patients.

Electrolytes sériques

Les électrolytes et la fonction rénale seront surveillés chez tous les patients recevant Vascace Plus.

Les IEC peuvent provoquer une hyperkaliémie en raison de la suppression de l'aldostérone. L'effet est habituellement non significatif chez les patients présentant une fonction rénale normale. Cependant, chez les patients atteints d'insuffisance rénale et/ou chez les patients prenant des suppléments de potassium (y compris des sels de substitution), une hyperkaliémie peut se produire.

Les diurétiques thiazidiques augmentent l'excrétion du potassium et peuvent provoquer une hypokaliémie. Une hypokaliémie peut aussi se produire chez les patients recevant Vascace Plus, quoique dans une moindre mesure que celle observée chez les patients recevant une monothérapie par thiazidiques. Les diurétiques thiazidiques peuvent également provoquer une hyponatrémie et une déshydratation. Le risque d'hyponatrémie est plus important chez les femmes, les patients avec une hypokaliémie ou un faible apport hydrosodé, et chez les personnes âgées. Les diurétiques thiazidiques peuvent réduire l'excrétion urinaire du calcium et provoquer une augmentation de la calcémie, et doivent être arrêtés avant la réalisation de tests de la fonction parathyroïdienne.

Diabète

L'administration d'IEC aux patients souffrant de diabète peut potentialiser l'effet hypoglycémiant des hypoglycémiantes oraux ou de l'insuline, surtout chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Les diurétiques thiazidiques peuvent s'opposer à l'effet hypoglycémiant des hypoglycémiantes oraux ou de l'insuline, et peuvent précipiter un diabète chez les patients à risque. La glycémie devra être étroitement surveillée pendant l'initiation du traitement par chaque composant de Vascace Plus.

Autres troubles métaboliques

Les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter les concentrations sériques d'acide urique et peuvent précipiter la survenue d'une crise de goutte. En conséquence, Vascace Plus sera utilisé avec prudence chez les patients avec des antécédents de goutte.

Vascace Plus sera utilisé avec prudence chez les patients atteints de porphyrie.

Intervention chirurgicale/Anesthésie

Les agents anesthésiques ayant des effets hypotenseurs peuvent provoquer une hypotension chez les patients recevant des IEC. Dans ce contexte, l'hypotension peut être corrigée par une augmentation de la volémie.

Sténose aortique/cardiomyopathie hypertrophique

Les IEC doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints de troubles cardiaques obstructifs (par ex. sténose mitrale, sténose aortique, cardiomyopathie hypertrophique), car le débit cardiaque ne peut pas augmenter pour compenser la vasodilatation systémique, et il y a un risque d'hypotension sévère.

Intolérance au lactose

En raison de la présence de lactose monohydraté, les patients présentant une galactosémie congénitale, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Ethnicité

Les IEC sont moins efficaces en temps qu'antihypertenseurs chez les patients de race noire. Ces patients présentent également un risque plus élevé de survenue d'un angio-œdème.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions principalement liées au cilazapril

Lithium

Des augmentations réversibles des concentrations sériques de lithium et de sa toxicité ont été rapportées pendant l'administration concomitante de lithium avec des IEC. L'utilisation concomitante de diurétiques thiazidiques peut augmenter le risque de toxicité du lithium et augmenter le risque déjà accru de toxicité du lithium avec les IEC.

L'utilisation de cilazapril avec du lithium est déconseillée, mais si cette association s'avère nécessaire, une surveillance étroite de la lithémie doit être effectuée.

Autres agents antihypertenseurs

Un effet additif peut être observé lorsque Vaspace Plus est administré en association avec d'autres agents antihypertenseurs

Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments de potassium ou substituts de sels contenant du potassium

Bien que la kaliémie demeure habituellement dans les limites de la normale, une hyperkaliémie peut survenir chez certains patients traités par cilazapril. Les diurétiques épargneurs de potassium (par ex., spironolactone, triamterène ou amiloride), les suppléments potassiques ou les substituts de sels contenant du potassium peuvent entraîner une augmentation significative de la kaliémie. Par conséquent, l'association du cilazapril avec les médicaments mentionnés ci-dessus est déconseillée (voir rubrique 4.4). Si l'utilisation concomitante est indiquée en raison d'une hypokaliémie, ils devront être utilisés avec prudence et avec un contrôle fréquent de la kaliémie.

Diurétiques (thiazides ou diurétiques de l'anse)

Un traitement antérieur par des doses élevées de diurétiques peut résulter en une hypovolémie et un risque d'hypotension lors de l'initiation du traitement par le cilazapril (voir rubrique 4.4). L'effet hypotenseur peut être réduit en interrompant le traitement diurétique, en augmentant la volémie ou par une prise de sel, ou en initiant le traitement avec une faible dose de cilazapril.

Antidépresseurs tricycliques/antipsychotiques/anesthésiques/narcotiques

L'usage concomitant de certains médicaments anesthésiques, d'antidépresseurs tricycliques et d'antipsychotiques avec les IEC peut résulter en une réduction additionnelle de la pression artérielle (voir rubrique 4.4).

Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) y compris aspirine ≥ 3 g/jour

Lorsque les IEC sont administrés simultanément avec des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (c.-à-d. acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires, inhibiteurs COX-2 et AINS non sélectifs), une atténuation de l'effet antihypertenseur peut se produire. L'utilisation concomitante d'IEC et d'AINS peut entraîner un risque accru d'altération de la fonction rénale, y compris une possible insuffisance rénale aiguë, et une augmentation de la kaliémie, surtout chez les patients présentant une altération de la fonction rénale préexistante. L'association sera administrée avec prudence, surtout chez les personnes âgées. Les patients doivent être correctement hydratés et la fonction rénale doit être surveillée lors de l'initiation du traitement concomitant, et ensuite périodiquement.

Sympathomimétiques

Les sympathomimétiques peuvent réduire l'effet antihypertenseur des IEC.

Antidiabétiques

Des études épidémiologiques ont suggéré que l'administration concomitante d'IEC et d'antidiabétiques (insuline, hypoglycémiant oraux) peut provoquer une augmentation de l'effet hypoglycémiant avec un

risque d'hypoglycémie. Ce phénomène est plus susceptible d'apparaître pendant les premières semaines de traitement concomitant et chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Or

Des réactions nitritoïdes (symptômes comprenant bouffées vasomotrices du visage, nausées, vomissements et hypotension) ont été rarement rapportées chez les patients traités de façon concomitante par des injections d'or (aurothiomalate de sodium) et des IEC.

Autres

Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée lorsque le cilazapril a été administré de façon concomitante avec de la digoxine, des dérivés nitrés, des anticoagulants coumariniques et des antagonistes des récepteurs H₂.

Interactions principalement liées à l'hydrochlorothiazide

Digoxine

Dès lors qu'une hypokaliémie induite par les thiazides peut survenir au cours du traitement par Vasace Plus, ce qui peut augmenter le risque d'arythmie associé au traitement par la digoxine, une surveillance des taux plasmatiques de potassium est recommandée.

Médicaments qui pourraient induire des torsades de pointes

En raison du risque d'hypokaliémie, l'hydrochlorothiazide sera administré avec prudence, lorsqu'un patient est traité simultanément avec un médicament qui pourrait induire des torsades de pointes tels que:

- Antiarythmiques de classe Ia (par ex., quinidine, hydroquinidine, disopyramide)
- Antiarythmiques de classe III (par ex., amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide)
- Certains antipsychotiques (par ex., thioridazine, chlorpromazine, trifluopérazine, sulpiride, tiapride, halopéridol, dropéridol)
- D'autres médicaments (par ex., bépéridil, cisapride, diphémanil, halofantrine, ketansérine, pentamidine, terfénaire)

Relaxants musculaires non-dépolarisants

Les relaxants musculaires non-dépolarisants ne devront pas être administrés simultanément, en raison de l'intensification et la prolongation possible de l'effet myorelaxant.

Sels de calcium et vitamine D

L'administration simultanée d'hydrochlorothiazide avec de la vitamine D ou des sels de calcium peut potentialiser l'augmentation de la calcémie.

Cholestyramine/Colestipol

La cholestyramine et le colestipol réduisent l'absorption de l'hydrochlorothiazide.

Anticholinergiques

L'utilisation concomitante d'anticholinergiques (par ex., atropine, biperidène) peut augmenter la biodisponibilité de l'hydrochlorothiazide en raison de la réduction de la mobilité gastro-intestinale et de la diminution de la vidange gastrique.

Amantadine

L'administration simultanée d'amantadine et d'hydrochlorothiazide peut augmenter les effets indésirables possibles de l'amantadine.

Médicaments cytotoxiques (par ex., méthotrexate, cyclophosphamide)

L'administration simultanée d'hydrochlorothiazide et de médicaments cytotoxiques peut diminuer l'élimination du médicament cytotoxique et par conséquent, augmenter le risque de développer une myéloblépression.

Produits de contraste contenant de l'iode

En cas de déshydratation induite par l'hydrochlorothiazide, le risque d'insuffisance rénale aiguë est augmenté, particulièrement lorsque des doses plus élevées de produits de contraste contenant de l'iode sont administrées.

Ciclosporine

L'administration simultanée de ciclosporine et d'hydrochlorothiazide peut augmenter le risque de développer une hyperuricémie et des complications comme la goutte.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation des IEC, tels que le cilazapril, est déconseillée pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des IEC, tels que le cilazapril, est contre-indiquée aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4)

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1^{er} trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement, et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux IEC au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie). En cas d'exposition aux IEC à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par IEC doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

L'expérience concernant l'utilisation d'hydrochlorothiazide pendant la grossesse est limitée. Les diurétiques thiazidiques traversent la barrière placentaire et peuvent être associés à un ictère néonatal, une thrombopénie et des anomalies électrolytiques. Des réductions du volume de sang maternel pourraient également nuire à la perfusion placentaire. L'hydrochlorothiazide ne sera pas utilisée en cas d'œdème gestationnel, d'hypertension gestationnelle ou de pré-éclampsie en raison du risque de diminution du volume plasmatique et de l'hypoperfusion placentaire, sans un effet bénéfique sur l'évolution de la maladie. L'hydrochlorothiazide ne sera pas utilisée pour le traitement de l'hypertension essentielle chez les femmes enceintes, sauf dans de rares situations où aucun autre traitement ne peut être utilisé.

Allaitement

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation de Vasace Plus au cours de l'allaitement, ce produit est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

Fécondité

Les études précliniques portant sur l'effet sur la fécondité n'ont pas été réalisées avec la combinaison fixée de cilazapril et d'hydrochlorothiazide.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Lors de la conduite et de l'utilisation de machines, il sera noté qu'occasionnellement, des vertiges et une fatigue peuvent se produire pendant le traitement par Vasace Plus (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents attribuables au médicament, observés chez les patients prenant des IEC en monothérapie, sont la toux, l'éruption cutanée et le dysfonctionnement rénal. La toux est plus fréquente chez les femmes et les non-fumeurs. Lorsque le patient peut tolérer la toux, le traitement peut être raisonnablement continué. Dans certains cas, réduire la dose peut aider. Les effets indésirables liés au traitement, suffisamment graves pour stopper ce dernier, se produisent chez moins de 5% des patients recevant des IEC en monothérapie.

Les effets indésirables les plus fréquents attribuables au médicament, observés chez les patients prenant des diurétiques thiazidiques en monothérapie, sont les vertiges. Certaines anomalies biochimiques et métaboliques associées aux diurétiques thiazidiques semblent être atténuées par la coadministration du cilazapril. Les effets indésirables liés au traitement entraînant l'arrêt de ce dernier se produisent chez à peu près 0,1% des patients recevant des diurétiques thiazidiques en monothérapie.

Le risque global d'effets indésirables dus au traitement par Vascace Plus est similaire à celui observé chez les patients recevant du cilazapril en monothérapie.

Liste classifiée des effets indésirables

La liste suivante d'effets indésirables provient des essais cliniques et des données depuis la mise sur le marché, et inclut les effets indésirables observés chez les patients traités par le cilazapril et/ou d'autres IEC utilisés seuls, par l'hydrochlorothiazide et/ou d'autres diurétiques de type thiazidique seuls, et chez ceux recevant un traitement combiné. Les estimations de fréquence sont basées sur la proportion de patients présentant des effets indésirables pendant les essais cliniques menés avec Vascace Plus, comprenant une population totale combinée de 1097 patients. Les effets indésirables qui n'ont pas été observés pendant les essais cliniques mais ont été rapportés en association à une monothérapie avec chaque composant ou avec d'autres IEC ou diurétiques thiazidiques, ou issus des rapports post-mise sur le marché sont classifiés comme "peu fréquents" ($< 1/100$). La catégorie "peu fréquent" intègre les catégories "rare" ($\geq 1/10,000$ et $< 1/1,000$) et "très rare" ($< 1/10,000$), qui peuvent être utilisées dans certains RCP d'autres produits.

Les catégories de fréquence sont comme suit:

Très fréquent	$\geq 1/10$
Fréquent	$\geq 1/100$ et $< 1/10$
Peu fréquent	$< 1/100$

Les effets indésirables liés au cilazapril

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent

Neutropénie, agranulocytose, thrombopénie, anémie

Affections du système immunitaire

Peu fréquent

Angio-œdème (pouvant toucher le visage, les lèvres, la langue, le larynx ou le tractus gastro-intestinal) (voir rubrique 4.4), anaphylaxie (voir rubrique 4.4), syndrome de type lupique (les symptômes peuvent inclure vascularite, myalgie, arthralgie/arthritis, anticorps antinucléaires positifs, augmentation de la vitesse de sédimentation des érythrocytes, éosinophilie et leucocytose)

Affections du système nerveux

Fréquent

Céphalée

Peu fréquent

Dysgueusie, ischémie cérébrale, accident vasculaire cérébral ischémique transitoire ou constitué, neuropathie périphérique

Affections cardiaques

Peu fréquent

Ischémie myocardique, angine de poitrine, tachycardie, palpitations, infarctus du myocarde, arythmies

Affections vasculaires

Fréquent

Vertiges

Peu fréquent

Hypotension, hypotension orthostatique (voir rubrique 4.4). Les symptômes de l'hypotension peuvent inclure syncope, faiblesse, étourdissements et troubles visuels.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent

Toux

Peu fréquent

Dyspnée, bronchospasme, rhinite, maladie pulmonaire interstitielle, bronchite, sinusite

Affections gastro-intestinales

Fréquent

Nausées

Peu fréquent

Sécheresse de la bouche, stomatite aphteuse, diminution de l'appétit, diarrhée, vomissements, glossite, pancréatite

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent

Test anormal de la fonction hépatique (y compris transaminases, bilirubine, phosphatase alcaline, gamma GT), hépatite cholestatique avec ou sans nécrose

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent

Rash, rash maculopapulaire, dermatite psoriasiforme, psoriasis (exacerbation), lichen plan, dermatite exfoliative, urticaire, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, pemphigoïde bulleuse, pemphigus, sarcome de Karposi, vascularite/purpura, réactions de photosensibilité, alopecie, onycholyse

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent

Crampes musculaires, myalgie, arthralgie

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent

Insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë (voir rubrique 4.4), augmentation de la créatininémie, augmentation de l'urémie, hyperkaliémie, hyponatrémie, protéinurie, syndrome néphrotique, néphrite

Affections des organes de reproduction et du sein

Peu fréquent

Dysfonctionnement sexuel, gynécomastie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent

Fatigue

Peu fréquent

Excès de sueur, bouffées de chaleur, asthénie, troubles du sommeil

Les effets indésirables à l'hydrochlorothiazide

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent

Thrombopénie, anémie hémolytique, insuffisance de la moelle osseuse, neutropénie

Affections du système immunitaire

Peu fréquent

Hypersensibilité (angio-œdème, anaphylaxie), syndrome de type lupique

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent

Hypokaliémie, hyponatrémie, hypochlorémie, hypomagnésémie, hypercalcémie, hypocalciurie, hypovolémie/déshydratation, alcalose métabolique, hyperglycémie, hyperuricémie, goutte, hypercholestérolémie (augmentation du cholestérol VLDL, LDL et total) hypertriglycéridémie.

Affections psychiatriques

Peu fréquent

Troubles du sommeil, dépression

Affections du système nerveux

Fréquent

Vertiges

Peu fréquent

Etat confusionnel

Affections oculaires

Peu fréquent

Diminution du larmoiement, déficience visuelle, xanthopsie

Affections cardiaques

Peu fréquent

Arythmie

Affections vasculaires

Peu fréquent

Hypotension

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent

Pneumopathie interstitielle, œdème pulmonaire aigu

Affections gastro-intestinales

Fréquent

Nausées

Peu fréquent

Sécheresse de la bouche, sialadénite, perte d'appétit, pancréatite

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent

Ictère cholestatique

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent

Rash, photosensibilité, pseudoporphyrie, vascularite cutanée

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent

Crampes musculaires

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent

Néphrite interstitielle, insuffisance rénale

Affections des organes de reproduction et du sein

Peu fréquent

Dysfonctionnement sexuel

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent

Fatigue

Description d'effets indésirables choisis

Une hypotension et une hypotension orthostatique peuvent survenir au début du traitement ou lors de l'augmentation de la posologie, particulièrement chez les patients à risque (voir rubrique 4.4).

L'altération de la fonction rénale et l'insuffisance rénale aiguë sont plus probables chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère, de sténose de l'artère rénale, de troubles rénaux préexistants ou d'hypovolémie (voir rubrique 4.4).

Les événements à type d'ischémie cérébrale, d'accident ischémique transitoire ou d'accident vasculaire cérébral ischémique rarement rapportés avec des IEC peuvent être liés à la survenue d'une hypotension chez les patients atteints d'une maladie vasculaire cérébrale sous-jacente. De même, une ischémie du myocarde peut être liée à la survenue d'une hypotension chez les patients atteints d'une maladie cardiaque sous-jacente.

Une hypokaliémie peut survenir chez les patients recevant Vascace Plus, bien que moins fréquemment que chez les patients recevant un diurétique thiazidique en monothérapie.

Le risque d'hyponatrémie est plus important chez les femmes, les patients avec une hypokaliémie ou un faible apport hydrosodé, et chez les personnes âgées.

Les électrolytes et la fonction rénale devront être surveillés chez tous les patients recevant un traitement par Vascace Plus.

La céphalée est un effet indésirable fréquemment rapporté, bien que l'incidence des céphalées soit plus grande chez les patients recevant le placebo que chez ceux recevant du cilazapril et de l'hydrochlorothiazide.

La fréquence des effets indésirables attribuables à cilazapril, se produisant chez des patients recevant un traitement en association (cilazapril + hydrochlorothiazide), peut différer de celle observée chez les patients recevant du cilazapril en monothérapie. Les raisons peuvent inclure: (i) des différences entre les populations cibles traitées par Vascace Plus et Vascace, (ii) des différences dans la dose de cilazapril, et (iii) des effets spécifiques à la thérapie combinée.

4.9 Surdosage

Peu de données sont disponibles en cas de surdosage chez l'homme.

Les symptômes associés à un surdosage par IEC peuvent inclure hypotension, choc circulatoire, troubles électrolytiques, insuffisance rénale, hyperventilation, tachycardie, palpitations, bradycardie, vertiges, anxiété et toux.

Chez les patients prédisposés (par ex., hyperplasie de la prostate), un surdosage d'hydrochlorothiazide peut entraîner une rétention urinaire aiguë.

Le traitement recommandé d'un surdosage de Vascace Plus est la perfusion intraveineuse d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%). Si une hypotension se produit, le patient sera placé en position de choc. Si disponible, un traitement par perfusion d'angiotensine II et/ou catécholamines intraveineuses peut aussi être envisagé.

Un traitement par stimulateur cardiaque est indiqué en cas de bradycardie résistant au traitement. Les signes vitaux, les électrolytes sériques et la créatininémie doivent être surveillés en continu.

Si indiqué, le cilazaprilate, forme active du cilazapril peut être éliminé de la circulation générale par hémodialyse (voir rubrique 4.4).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique: Antihypertenseur; inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et diurétique, code ATC: C09BA08

Mécanisme d'action

Vasace Plus est une combinaison de cilazapril et de l'hydrochlorothiazide. Les effets antihypertenseurs du cilazapril et de l'hydrochlorothiazide en association sont additifs, avec pour résultat, un plus grand pourcentage de patients hypertendus répondant de manière satisfaisante et une réduction plus importante de la pression artérielle que pour chacun des composants utilisés seuls.

Le cilazapril est converti en son métabolite actif, le cilazaprilate, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) spécifique à longue durée d'action, qui bloque le système rénine-angiotensine-aldostérone et donc, la conversion de l'angiotensine I inactive en angiotensine II, qui est un puissant vasoconstricteur. Aux doses recommandées, l'effet du cilazapril chez les patients hypertendus est maintenu jusqu'à 24 heures.

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique qui agit comme un agent expulsant les fluides et diminuant la pression artérielle par inhibition des substances qui augmentent la réabsorption tubulaire du sodium dans le segment cortical de dilution. Il augmente l'excrétion urinaire du sodium et du chlorure et, dans une moindre mesure, l'excrétion du potassium et du magnésium, augmentant donc la diurèse et exerçant un effet antihypertenseur. L'utilisation de cet agent augmente l'activité de la rénine plasmatique et la sécrétion d'aldostérone entraînant une diminution de la kaliémie

Etudes clinique / efficacité

Les études réalisées avec Vasace Plus ont démontré que, par rapport au placebo, la combinaison du cilazapril et de l'hydrochlorothiazide administrée une fois par jour à des doses variées réduisait, dans une mesure statistiquement et cliniquement significative, la pression artérielle systolique et diastolique 24 heures après l'administration. L'association à des doses variées a produit une plus grande réduction, cliniquement et statistiquement significative, de la tension artérielle que chacun des deux composants. Chez les patients ne répondant pas à une dose de 5 mg de cilazapril donné en monothérapie, l'ajout de l'hydrochlorothiazide à une dose faible de 12,5 mg une fois par jour améliore substantiellement la réponse au traitement. L'association est efficace indépendamment de l'âge, du sexe et de la race.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le cilazapril est efficacement absorbé après administration orale de Vasace Plus et rapidement converti par clivage de l'ester en sa forme active, le cilazaprilate. Après administration orale du cilazapril, la biodisponibilité du cilazaprilate est estimée à 60 % sur base des quantités retrouvées dans les urines. Les concentrations plasmatiques maximales du cilazaprilate sont systématiquement atteintes dans les 2 heures.

L'hydrochlorothiazide est rapidement absorbée suite à l'administration orale de Vasace Plus. Les concentrations plasmatiques maximales du cilazaprilate sont systématiquement atteintes dans les 2 heures après l'administration. La biodisponibilité de l'hydrochlorothiazide après administration orale est d'à peu près 65%, sur base des quantités retrouvées dans les urines.

Pour le cilazaprilate et l'hydrochlorothiazide, les valeurs de l'ASC augmentent proportionnellement avec l'augmentation des doses de cilazapril et d'hydrochlorothiazide sous forme posologique combinée. Les paramètres pharmacocinétiques du cilazaprilate ne sont pas modifiés en présence de doses accrues d'hydrochlorothiazide. L'administration concomitante de cilazapril et d'hydrochlorothiazide n'a pas d'effet sur la biodisponibilité du cilazapril et de l'hydrochlorothiazide. L'administration du cilazapril et de l'hydrochlorothiazide avec prise d'aliments retarde le T_{max} du cilazaprilate de 1,5 heure et réduit le C_{max} de 24%. La prise d'aliments retarde également le T_{max} de l'hydrochlorothiazide de 1,4 heure et réduit le C_{max} de 14% sans effet sur la biodisponibilité globale des deux molécules, comme évalué par les valeurs d'ASC₀₋₂₄. Ceci indique qu'il y a une influence sur la vitesse mais pas sur l'étendue de l'absorption des deux molécules

Distribution

Pour le cilazaprilate, le volume de distribution a été déterminé à environ 0,5 à 0,7 l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est d'à peu près 25% à 30%.

L'hydrochlorothiazide se lie à 65% aux protéines plasmatiques; le volume de distribution relatif a été fixé à 0,5 à 1,1 l/kg.

Élimination

Le cilazaprilate est éliminé inchangé par les reins, avec une demi-vie effective d'à peu près 9 heures.

L'hydrochlorothiazide est largement éliminé inchangé par les reins, avec une demi-vie de 7 à 11 heures.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, les concentrations plasmatiques de cilazaprilate sont plus élevées que chez les patients ayant une fonction rénale normale, car la clairance du produit est réduite lorsque la clairance de la créatinine est diminuée. Il n'y a pas d'élimination chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal, mais l'hémodialyse réduit la concentration tant du cilazapril que du cilazaprilate dans une proportion limitée.

L'excrétion rénale de l'hydrochlorothiazide est réduite chez les patients présentant une altération de la fonction rénale. La clairance rénale de l'hydrochlorothiazide est proportionnellement liée à la clairance de la créatinine. Ceci entraîne une élévation des concentrations plasmatiques de l'hydrochlorothiazide, qui diminue plus lentement que chez les sujets avec une fonction rénale normale.

Patients âgés

Chez les patients âgés, présentant une fonction rénale normale pour leur âge, les concentrations plasmatiques de cilazaprilate peuvent être jusqu'à 40 % supérieures et la clairance de 20 % inférieure à celles constatées chez les patients plus jeunes.

Des données limitées suggèrent que la clairance systémique de l'hydrochlorothiazide est réduite chez les patients âgés hypertendus et chez ceux en bonne santé comparés aux jeunes volontaires en bonne santé.

Insuffisance hépatique

Chez les patients souffrant d'une cirrhose du foie, une augmentation des concentrations plasmatiques et une diminution de la clairance plasmatique et rénale ont été observées.

Une maladie hépatique n'affecte pas significativement la pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité

La toxicité orale aiguë du cilazapril est faible. La moyenne des doses mortelles chez le rat, la souris et le singe cynomolgus ont été supérieures à 2000 mg/kg de poids corporel. La toxicité orale aiguë du cilazapril chez la souris n'a pas été renforcée par l'association avec l'hydrochlorothiazide.

Comme avec d'autres IEC, les reins étaient la cible primaire de toxicité systémique dans les études de toxicité chronique et sous-chronique avec cilazapril seul. Les résultats ont inclus une augmentation des valeurs d'urémie et de créatininémie, et l'épaississement des artérioles glomérulaires, occasionnellement en association à une hyperplasie des cellules juxta-glomérulaires. Ces modifications se sont révélées être réversibles et sont la conséquence de l'activité pharmacodynamique exagérée du cilazapril se produisant seulement à des doses plusieurs fois plus élevées que les doses thérapeutiques humaines. Les études de toxicité chronique et sous-chronique avec l'hydrochlorothiazide chez le rat et le chien n'ont montré aucune conclusion notable sauf pour les modifications de l'équilibre électrolytique (hypokaliémie). Les études d'association avec le cilazapril et l'hydrochlorothiazide a montré des résultats similaires à ceux observés avec le cilazapril seul. Les effets principaux de l'association étaient l'atténuation de la perte de potassium induite par le diurétique thiazidique et la diminution de l'activité moteur à dose élevées chez les singes.

Carcinogénèse

Il n'y a eu aucune preuve de carcinogénèse du cilazapril et aucun résultat relevant avec l'hydrochlorothiazide chez la souris et le rat. Aucun test de carcinogénèse n'a été conduit avec l'association.

Mutagenèse

Le cilazapril n'a pas montré d'effet mutagène ou génotoxique dans différents tests de mutagenèse réalisés in vitro et in vivo. L'association du cilazapril à l'hydrochlorothiazide n'a montré aucun signe relevant de pouvoir mutagène pour le cas d'un traitement thérapeutique.

Altération de la fertilité

Les études sur l'effet sur les performances péri- et post-natales et sur la fertilité n'ont pas été réalisées avec l'association.

Tératogénèse

Le cilazapril n'a pas été tératogène chez le rat et chez le singe cynomolgus. Comme avec d'autres IEC, des signes de fœtotoxicité ont été observés chez le rat. Les résultats principaux étaient une augmentation des pertes préimplantatoires et une diminution du nombre de fœtus viables. Cela s'est seulement produit à des doses de 50 mg/kg, correspondant à des doses plusieurs fois plus élevées que les doses thérapeutiques humaines. Une incidence légèrement plus élevée de dilatation pelvienne a été observée chez le rat à une dose de 5 mg/kg/jour. Chez le rat, le cilazapril n'a pas eu d'effet sur la fertilité mâle et femelle. Chez le rat et la souris, il n'y a pas de preuve de tératogénèse avec l'association du cilazapril à l'hydrochlorothiazide.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

[A compléter au niveau national]

6.2 Incompatibilités

[A compléter au niveau national]

6.3 Durée de conservation

[A compléter au niveau national]

6.4 Précautions particulières de conservation

[A compléter au niveau national]

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

[A compléter au niveau national]

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

{tel}
{fax}
{e-mail}

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter au niveau national]

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[A compléter au niveau national]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[A compléter au niveau national]

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de {Nom de l'état membre/Agence}.

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR EN CARTON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Vasace Plus et noms associés (voir Annexe 1) 5 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

cilazapril/hydrochlorothiazide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

[A compléter au niveau national]

3. LISTE DES EXCIPIENTS

[A compléter au niveau national]

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

[A compléter au niveau national]

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale

Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

[A compléter au niveau national]

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

[A compléter au niveau national]

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}

{tel}

{fax}

{e-mail}

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU LOT<, DON ET CODES PRODUIT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

[A compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

[A compléter au niveau national]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[A compléter au niveau national]

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

{NATURE/TYPE}

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Vascace Plus et noms associés (voir Annexe 1) 5 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

cilazapril/hydrochlorothiazide

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT<, DON ET CODES PRODUIT

Lot

5. AUTRES

NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Vascace Plus et noms associés (voir Annexe 1) 5 mg/12,5 mg comprimés pelliculés
[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

cilazapril/hydrochlorothiazide

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que Vascace Plus et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Vascace Plus
3. Comment prendre Vascace Plus
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Vascace Plus
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE VASCACE PLUS ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

Vascace Plus est une combinaison de deux médicaments appelés cilazapril et hydrochlorothiazide.

Vascace Plus est utilisé pour traiter la tension artérielle élevée. Les deux substances actives agissent ensemble pour diminuer votre tension artérielle. Elles sont utilisées ensemble lorsque le traitement par une seule d'entre elles ne suffit pas.

Le cilazapril appartient au groupe de médicaments appelés IEC (Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine). Il fonctionne en relaxant et élargissant vos vaisseaux sanguins. Ceci aide à abaisser votre tension artérielle. Si vous avez une insuffisance cardiaque chronique, il permet également à votre cœur de pomper plus facilement le sang dans votre corps.

L'hydrochlorothiazide appartient à un groupe de médicaments appelés les diurétiques thiazidiques ou "comprimés qui font uriner". Il fonctionne en augmentant la quantité d'eau (urine) que vous produisez. Ceci permet de réduire votre pression artérielle.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE VASCACE PLUS

Ne prenez jamais Vascace Plus

- si vous êtes allergique (hypersensible) au cilazapril, à l'hydrochlorothiazide ou à l'un des autres composants contenus dans Vascace Plus (listés dans la rubrique 6: Informations supplémentaires).
- si vous êtes allergique (hypersensible) à des médicaments similaires à Vascace Plus comme d'autres IEC, d'autres diurétiques thiazidiques ou sulfamidés.
- si vous avez eu un effet indésirable grave appelé œdème de Quincke après avoir pris d'autres IEC, œdème de Quincke héréditaire ou œdème de Quincke de cause inconnue. Les signes incluent gonflement du visage, des lèvres, de la bouche ou de la langue.

- si vous avez des problèmes graves aux reins (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) ou une anurie (incapacité à uriner).
- si vous êtes enceinte depuis plus de 3 mois (Il est aussi préférable d'éviter de prendre Vascace Plus en début de grossesse - voir les rubriques "Grossesse" et "Allaitement").

Ne prenez pas Vascace Plus si un des cas ci-dessus s'applique à vous. En cas de doute, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Vascace Plus.

Faites attention avec Vascace Plus

Avant de prendre Vascace Plus, vérifiez avec votre médecin ou votre pharmacien:

- si vous avez un problème au cœur. Vascace Plus ne convient pas aux personnes avec certains types de problème au cœur.
- si vous avez eu un accident vasculaire cérébral ou avez des problèmes d'irrigation en sang de votre cerveau
- si vous avez des problèmes graves au foie ou si vous développez une jaunisse.
- si vous avez des problèmes aux reins ou avez un problème d'irrigation en sang de vos reins appelé sténose de l'artère rénale.
- si vous êtes sous dialyse rénale.
- si vous avez récemment vomi ou avez eu une diarrhée.
- si vous suivez un régime pour contrôler la quantité de sel (sodium) que vous prenez.
- si vous prévoyez un traitement pour réduire votre allergie aux piqûres d'abeilles et de guêpes (désensibilisation).
- si vous prévoyez une opération (y compris une chirurgie dentaire). Ceci, parce que certains anesthésiques peuvent abaisser votre tension artérielle, qui pourrait devenir trop basse.
- si vous avez une accumulation de liquide dans votre abdomen (ascite).
- si vous avez un diabète.
- si vous présentez une maladie du collagène.
- si vous subissez une aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL) avec du sulfate de dextran.
- si vous avez la goutte.
- si vous souffrez de porphyrie.

Si un des cas ci-dessus s'applique à vous, si vous avez un doute, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Vascace Plus.

Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte. Vascace Plus est déconseillé en début de grossesse, et ne doit pas être pris si vous êtes enceinte de plus de 3 mois, car cela pourrait nuire gravement à votre enfant en cas d'utilisation à partir de ce stade de la grossesse (voir les rubriques "Grossesse" et "Allaitement").

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Vascace Plus est déconseillé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci, parce que Vascace Plus peut affecter la façon dont certains médicaments agissent, et certains autres médicaments peuvent affecter la façon dont Vascace Plus agit.

En particulier, prévenez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez les médicaments suivants:

- Tout médicament utilisé pour traiter une tension artérielle élevée.
- Médicaments appelés "anti-inflammatoires non stéroïdiens" (AINS). Ceci inclut l'aspirine, l'indométacine et l'ibuprofène.
- Insuline ou autres médicaments utilisés pour traiter le diabète.
- Lithium (utilisé pour traiter la dépression).
- Stéroïdes (tels que hydrocortisone, prednisolone et dexaméthasone) ou d'autres médicaments qui suppriment le système immunitaire.

- Suppléments de potassium (y compris les substituts de sels) ou diurétiques épargneurs de potassium.
- Antagonistes de l'aldostérone.
- Sympathicomimétiques.
- Anesthésiques, narcotiques.
- Antidépresseurs tricycliques, antipsychotiques.
- Sels d'or (utilisés pour traiter la polyarthrite rhumatoïde).
- Médicaments utilisés pour traiter l'insuffisance cardiaque ou les anomalies du rythme cardiaque.
- Suppléments de calcium et vitamine D.
- Cholestyramine/Colestipol (utilisés pour diminuer la quantité de graisse dans votre sang).
- Anticholinergiques.
- Médicaments cytotoxiques (par ex., méthotrexate, cyclophosphamide).
- Ciclosporine (utilisée pour empêcher le rejet d'organes après une transplantation).
- Produits de contraste contenant de l'iode (administrés aux patients avant certains types d'examen aux rayons X).

Aliments et boissons

Vaspace Plus peut être pris avec ou sans nourriture

Si vous prenez des suppléments alimentaires qui contiennent du potassium, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Grossesse

Vous devez informer votre médecin si vous pensez être (ou susceptible de devenir) enceinte. Votre médecin vous recommandera normalement d'arrêter Vaspace Plus avant d'être enceinte ou dès que vous apprenez que vous êtes enceinte. Il vous recommandera de prendre un autre médicament à la place de Vaspace Plus. Vaspace Plus est déconseillé en début de grossesse et ne doit pas être pris si vous êtes enceinte de plus de 3 mois, car cela pourrait nuire gravement à votre enfant.

Allaitement

Informez votre médecin si vous allaitez ou êtes sur le point de commencer à allaiter. Vaspace Plus est déconseillé aux femmes qui allaitent et votre médecin pourrait choisir un autre traitement si vous souhaitez allaiter, surtout si votre enfant est un nouveau-né ou un prématuré.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous pouvez ressentir des vertiges lorsque vous prenez Vaspace Plus. Ceci est plus susceptible de se produire lorsque vous démarrez votre traitement en premier. Si vous ressentez des vertiges, ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ou de machines.

Informations importantes concernant certains composants de Vaspace Plus

Vaspace Plus contient du lactose, qui un type de sucre. Si vous avez une intolérance à certains sucres, parlez-en à votre médecin avant de prendre ce médicament.

[A compléter au niveau national]

3. COMMENT PRENDRE VASPACE PLUS

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez <votre médecin ou votre pharmacien.

La dose habituelle est d'un comprimé par jour.

Prendre ce médicament

- Avalez les comprimés avec un verre d'eau.
- L'heure à laquelle vous prenez Vaspace Plus n'a pas d'importance. Cependant, prenez-le toujours à peu près à la même heure.

- Vascace Plus peut être pris avant ou après un repas.
- N'écrasez pas et ne croquez pas les comprimés.

Si vous avez pris plus de Vascace Plus que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Vascace Plus que vous n'auriez dû, ou si quelqu'un d'autre a pris des comprimés de Vascace Plus, contactez immédiatement votre médecin ou le Centre Anti-poison (070/245.245) ou allez à l'hôpital. Prenez la boîte du médicament avec vous. Les effets suivants peuvent se produire: vertiges ou étourdissements, respiration superficielle, peau froide et moite, incapacité à bouger ou à parler et ralentissement du rythme des battements du cœur ou battements de cœur irréguliers.

Si vous oubliez de prendre Vascace Plus

- Si vous oubliez de prendre une dose, sautez la dose oubliée. Ensuite, prenez la dose suivante au moment prévu.
- Ne prenez pas de dose double (2 doses en même temps) pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Vascace Plus peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Réactions graves:

Si vous avez une réaction grave appelée angio-œdème (ou œdème de Quincke), arrêtez de prendre Vascace Plus et consultez un médecin immédiatement. Les signes peuvent inclure:

- Gonflement subit du visage, de la gorge, des lèvres ou de la bouche. Ceci peut entraîner des difficultés à respirer ou à avaler.

Les problèmes sanguins rapportés avec les IEC et les diurétiques thiazidiques incluent:

- Diminution du nombre de globules rouges (anémie). Les signes comprennent: fatigue, peau pâle, battements du cœur rapides ou irréguliers (palpitations) et essoufflement.
- Diminution du nombre de tous les types de globules blancs. Les signes comprennent: augmentation du nombre d'infections, par exemple au niveau de la bouche, des gencives, de la gorge et des poumons.
- Diminution du nombre de plaquettes sanguines. Les signes comprennent: ecchymoses (bleus) se produisant facilement et saignements de nez.

Autres effets indésirables:

Fréquents (qui affectent moins de 1 patient sur 10)

- Sensation de vertiges
- Toux
- Nausées
- Sensation de fatigue
- Maux de tête

Peu fréquents (qui affectent moins de 1 patient sur 100)

- Tension artérielle faible. Ceci peut entraîner chez vous une sensation de fatigue, des vertiges ou des étourdissements, une vision floue et des évanouissements. Une diminution excessive de la tension artérielle peut augmenter le risque d'attaque cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral chez certains patients

- Augmentation du rythme cardiaque
- Sensation de faiblesse
- Douleurs dans la poitrine
- Problèmes respiratoires, y compris essoufflement et sensation d'oppression dans la poitrine
- Nez qui coule ou nez bouché et éternuements (rhinite)
- Bouche sèche ou gonflée
- Manque d'appétit
- Changement de la façon dont vous goûtez les choses (altération du goût)
- Diarrhée et vomissements
- Eruption cutanée (qui peut être sévère)
- Crampes musculaires ou douleurs musculaires ou articulaires
- Impuissance
- Transpiration plus importante que d'habitude
- Bouffées de chaleur
- Troubles du sommeil
- Tests sanguins montrant une diminution du nombre de globules rouges, globules blancs et plaquettes (anémie, neutropénie, agranulocytose et thrombopénie).
- Test sanguins montrant des taux anormaux d'électrolytes (sodium, potassium, chlorure, magnésium, calcium, bicarbonate), ou des taux élevés de glucose, d'urates, de cholestérol et de triglycérides.
- Un type de réaction allergique grave (anaphylaxie).
- Ischémie cérébrale, accident vasculaire cérébral ischémique transitoire ou constitué (peut se produire si la tension artérielle devient trop basse).
- Infarctus du myocarde (peut se produire si la tension artérielle devient trop basse).
- Battements de cœur irréguliers.
- Maladie pulmonaire interstitielle.
- Un trouble ressemblant à un lupus érythémateux disséminé.
- Picotements et engourdissement des mains ou des pieds.
- Respiration sifflante.
- Un sentiment de plénitude ou une douleur lancinante derrière le nez, les joues et les yeux (sinusite).
- Douleur de la langue.
- Pancréatite (inflammation du pancréas). Les signes comprennent la douleur à l'estomac qui se propage dans le dos.
- Changements de la façon dont fonctionnent votre foie ou vos reins (montré dans les tests sanguins et urinaires).
- Problèmes au foie tels qu'une hépatite (inflammation du foie) ou dommages au niveau du foie.
- Réactions cutanées graves, y compris des cloques ou une desquamation de la peau.
- Sensibilité accrue à la lumière.
- Perte de cheveux (qui peut être temporaire).
- Relâchement ou séparation d'un ongle de son lit.
- Augmentation du volume de la poitrine chez les hommes.
- Dépression.
- Confusion.
- Yeux secs.
- Vision colorée en jaune.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER VASCACE PLUS

[A compléter au niveau national]

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Vascace Plus après la date de péremption mentionnée sur la boîte après EXP.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Vascace Plus

- La (es) substance(s) active(s) est (sont)...
 - L (es) autre(s) composant(s) est (sont)...
- [A compléter au niveau national]

Qu'est-ce que Vascace Plus et contenu de l'emballage extérieur

[A compléter au niveau national]

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

Autriche: Inhibace Plus „Roche“

Belgique, Luxembourg: Co-Inhibace

Chypre, Grèce: Vascace Plus

République Tchèque, Hongrie, Pologne, Espagne: Inhibace Plus

Allemagne: Dynorm Plus

Italie, Portugal: Inibace Plus

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.

[A compléter au niveau national]