

PIELIKUMS III

ZĀĻU APRAKSTS, MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

ZĀĻU APRAKSTS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vascace Plus un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 5 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes
[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.
[Aizpilda nacionāli]

3. PHARMACEUTICAL FORM

[Aizpilda nacionāli]

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Vascace Plus lietošana indicēta hipertensijas pieaugušo pacientu ārstēšanai, ja ar cilazaprila monoterapiju netiek panākta adekvāta asinsspiediena kontrole.

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Vascace Plus deva ir viena tablete (5,0 mg cilazaprila un 12,5 mg hidrohlortiazīda) vienu reizi dienā. Tā kā uzturam nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz uzsūkšanos, Vascace Plus var lietot gan pirms, gan pēc maltītes. Deva vienmēr jālieto aptuveni vienā un tajā pašā dienas laikā. Tabletes nedrīkst sakošļāt vai sasmalcināt un vienmēr ir jānorij iedzerot ūdeni.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Ja pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vienlaikus nepieciešama ārstēšana ar diurētisku līdzekli, kombinētai lietošanai kopā ar cilazaprilu ieteicams "cilpas", nevis tiazīda grupas diurētikas. Tādēļ pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem Vascace Plus lietošana nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.3).

Pacienti ar aknu cirozi

Pacientiem, kuru terapijā AKE inhibitori tiek lietoti standartdevā, var rasties nozīmīga hipotensija, tādēļ tad, ja pacientiem ar aknu cirozi nepieciešama ārstēšana ar cilazaprilu un hidrohlortiazīdu, piesardzīgi jātitrē katras aktīvās vielas deva (skatīt apakšpunktu 4.4).

Gados vecāki cilvēki

Klīniskos pētījumos vienlaikus lietota cilazaprila un hidrohlortiazīda efektivitāte un panesamība gados vecākiem un gados jauniem pacientiem ar hipertensiju bija līdzīga, kaut farmakokinetiskie dati pierāda, ka abu komponentu klīrenss gados vecākiem pacientiem bija samazināts (skatīt apakšpunktu 5.2).

Pediātriskā populācija

Drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem zem 18 gadiem nav noskaidrota. Tādēļ Vascace Plus lietošana šai populācijai nav ieteicama.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret cilazaprilu, citiem AKE inhibitoriem, hidrohlortiazīdu, citiem tiazīda grupas diurētiskiem līdzekļiem, sulfonamīdiem vai jebkuru Vascace Plus palīgvielu.
- Anamnēzē ir angioneirotiskā tūska, kas saistīta ar iepriekš veiktu AKE inhibitoru terapiju.
- Iedzimta vai idiopātiska angioneirotiskā tūska.
- Nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) vai anūrija.
- Otrais un trešais grūtniecības trimestris (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.6)

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Grūtniecība

AKE inhibitoru lietošanu nedrīkst uzsākt grūtniecības laikā. Ja vien neuzskata par būtiski nepieciešamu turpināt terapiju ar AKE inhibitoru, pacientēm, kuras plāno grūtniecību, jāpāriet uz alternatīvu antihipertensīvu terapiju, kas ir droša grūtniecības laikā. Ja konstatē grūtniecību, ārstēšana ar AKE inhibitoriem nekavējoties jāpārtrauc un, ja vajadzīgs, jāsāk alternatīva terapija (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.6). Pieredze ar hidrohlortiazīda lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežota. Tiazīda grupas līdzekļi šķērso placentu un var būt saistīti ar jaundzimušā dzelti, trombocitopēniju un elektrolītu līdzsvara traucējumiem. Asins tilpuma mazināšanās mātei var nevēlami ietekmēt arī placentas apasiņošanu. Hidrohlortiazīdu nedrīkst lietot grūtniecības tūskas, grūtniecības hipertensijas vai preeklampsijas terapijā, jo pastāv risks, ka mazināsies plazmas tilpums un radīsies placentas hipoperfūzija, bet nebūs labvēlīgas ietekmes uz slimības norisi. Hidrohlortiazīdu nedrīkst lietot esenciālās hipertensijas ārstēšanā grūtniecēm, izņemot retus gadījumus, kad citu terapijas metožu izmantošana nav iespējama.

Hipotensija

Pacienti drīkst sākt Vascace Plus lietošanu tikai pēc asinsspiediena stabilizēšanas ar katru atsevišķu aktīvo vielu tādā pat devā, kāda tā ir kombinētajā preparātā.

AKE inhibitori var izraisīt smagu hipotensiju, sevišķi terapijas sākumā. Lielākā pirmās devas hipotensijas rašanās iespēja ir pacientiem ar aktivizētu renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu, piemēram, renovaskulāras hipertensijas vai citu nieru hipoperfūzijas cēloņu, nātrija deficīta organismā vai hipovolēmijas gadījumā, kā arī tad, ja iepriekš veikta terapija ar citiem vazodilatatoriem. Šie traucējumi pacientam var būt arī vienlaikus, sevišķi smagas sirds mazspējas gadījumā.

Hipotensija jāārstē, pacientu novietojot guļus uz muguras un veicot tilpuma palielinošu terapiju. Cilazaprila lietošanu var turpināt, tiklīdz pacienta hipovolēmija ir koriģēta, taču tas jālieto mazākā devā vai tā lietošana jāpārtrauc, ja hipotensija turpinās.

Pacientiem ar palielinātu risku cilazaprila lietošana jāsāk medicīniskā uzraudzībā, lietojot mazu sākumdevu un devu rūpīgi titrējot. Ja iespējams, uz laiku jāpārtrauc diurētisko līdzekļu lietošana.

Līdzīga piesardzība jāievēro pacientiem ar stenokardiju vai cerebrovaskulāriem traucējumiem, jo hipotensija var izraisīt miokarda vai galvas smadzeņu išēmiju.

Nieru darbības traucējumi

Vascace Plus lietošana ir kontrindicēta pacientiem, kuru kreatinīna klīrenss ir $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem cilazaprila deva jāpielāgo atkarībā no kreatinīna klīrensa. Veicot terapiju pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, parasta aprūpes sastāvdaļa ir regulāra kālija un kreatinīna līmeņa kontrole.

Ir noskaidrots, ka AKE inhibitoriem piemīt renoprotektīva darbība, taču mazinātas nieru apasiņošanas gadījumā neatkarīgi no tās cēloņa – abpusēja nieru artērijas stenoze, smaga sastrēguma sirds mazspēja, hipovolēmija, hiponatrēmija vai lietotas lielas diurētisko līdzekļu devas, kā arī NPL lietotājiem tie var izraisīt atgriezenisku nieru darbības pasliktināšanos. Profilaktiski pasākumi ir diurētisko līdzekļu lietošanas pārtraukšana pilnīgi vai uz laiku, terapijas sākšana ar ļoti mazu AKE inhibitoru devu, kā arī piesardzīga devas titrēšana.

Pacientiem ar nieru artērijas stenozi renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas aktivizācija palīdz saglabāt nieres apasiņošanu, jo izraisa eferentās arteriolas sašaurināšanos. Tādēļ angiotensīna II veidošanās bloķēšana un, iespējams, arī pastiprinātā bradikinīna veidošanās izraisa eferento arteriolu paplašināšanos, mazinot filtrācijas spiedienu nefrona kamoliņā. Hipotensija tikai pastiprina nieres apasiņošanas mazināšanos (skatīt apakšpunktu 4.4 "Hipotensija"). Tāpat kā lietojot citus renīna-angiotensīna sistēmu ietekmējošus līdzekļus, ir palielināts nieru mazspējas, tostarp akūtas nieru mazspējas, risks, ja ar cilazaprilu ārstē pacientus ar nieru artēriju stenozi. Tādēļ šādiem pacientiem jāievēro piesardzība. Ja rodas nieru mazspēja, ārstēšana jāpārtrauc.

Paaugstināta jutība/angioneirotiskā tūska

Ar AKE inhibitoru lietošanu tikusi saistīta angioneirotiskās tūska rašanās, un ziņots tās biežums ir 0,1 - 0,5%. AKE inhibitoru izraisīta angioneirotiskā tūska var izpausties ar atkārtotu sejas pietūkšanu, kas izžūd pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas, vai ar akūtu mutes dobuma un rīkles tūska un elpceļu nosprostošanos, kuras gadījumā nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība, un tūska var būt bīstama dzīvībai. Viena šīs blakusparādības forma ir zarnu angioneirotiskā tūska ar noslieci rasties terapijas pirmo 24 - 48 h laikā. Angioneirotiskās tūska risks melnādainiem pacientiem ir lielāks nekā pacientiem ar citādu ādas krāsu. Pacientiem, kuriem anamnēzē ir ar AKE inhibitoriem nesaistīta angioneirotiskā tūska, risks var būt lielāks.

Anafilakse

Hemodialīze

Anafilakse radusies AKE inhibitoru lietotājiem, kuriem veikta dialīze ar augstas caurlaidības membrānām (piemēram, AN 69). Šādiem pacientiem jāapsver cita veida dialīzes membrānas vai citas grupas antihipertensīvā līdzekļa lietošana.

Zema blīvuma lipoproteīnu (ZBLP) aferēze

Pacientiem, kas AKE inhibitorus lietojuši ZBLP aferēzes laikā, izmantojot dekstrāna sulfātu, radusies dzīvību apdraudoša anafilakse. To iespējams novērst, pirms katras aferēzes procedūras uz laiku pārtraucot AKE inhibitora lietošanu.

Desensibilizācija

Anafilaktiskā reakcija var rasties pacientiem, kuriem AKE inhibitoru lietošanas laikā tiek veikta desensibilizācija ar lapseņu vai bišu indi. Pirms desensibilizācijas terapijas sākšanas cilazaprila lietošana jāpārtrauc un to nedrīkst aizstāt ar β blokatoru.

Aknu darbības traucējumi

Saņēmti atsevišķi ziņojumi, ka cilazaprila lietotājiem radusies aknu darbības traucējumi, piemēram, paaugstināts aknu funkcionālo testu rezultāts (transamināžu, bilirubīna, sārmainās fosfatāzes, gamma GT līmenis), un holestātisks hepatīts ar nekrozi vai bez tās. Pacientiem, kuriem rodas dzelte vai izteikti paaugstināts aknu enzīmu līmenis, Vasace Plus lietošana jāpārtrauc un jānodrošina atbilstoša medicīniska uzraudzība.

Pacientiem ar aknu cirozi (bez ascīta), kuriem nepieciešama antihipertensīva terapija, cilazaprila lietošana jāsamazina, lietojot mazu devu un ievērojot lielu piesardzību, jo var rasties nozīmīga hipotensija (skatīt apakšpunktu 4.2). Pacientiem ar ascītu cilazaprila lietošana nav ieteicama.

Pacientiem ar cirozi tiazīda grupas līdzekļu lietošana pēc niecīgas šķidruma un elektrolītu līdzsvara pārmaiņas var ierosināt aknu encefalopātijas rašanos.

Neitropēnija

Retos gadījumos gan ar tiazīda grupas līdzekļiem, gan AKE inhibitoriem tikusi saistīta neitropēnija un agranulocitoze rašanās, sevišķi pacientiem ar nieru mazspēju vai sistēmisko saistaudu slimību, kā arī pacientiem, kam tiek veikta imūnsupresīva terapija. Šādiem pacientiem ieteicams periodiski kontrolēt leukocītu skaitu.

Elektrolītu līmenis serumā

Visiem Vascace Plus lietotājiem jākontrolē elektrolītu līmenis un nieru darbība.

AKE inhibitori, nomācot aldosterona izdalīšanos, var izraisīt hiperkaliēmiju. Šī iedarbība pacientiem ar normālu nieru darbību parasti nav nozīmīga. Taču pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un/vai kālija preparātu (tai skaitā kāliju saturošu sāls aizstāj līdzekļu) lietotājiem var rasties hiperkaliēmija.

Tiazīda grupas līdzekļi pastiprina kālija izvadīšanu un var izraisīt hipokaliēmiju. Hipokaliēmija var rasties arī Vascace Plus lietotājiem, lai arī mazākā pakāpē nekā pacientiem, kuriem tiek veikta monoterapija ar tiazīda grupas līdzekļiem. Tiazīda grupas savienojumi var izraisīt arī hiponatrēmiju un dehidratāciju. Lielāks hiponatrēmijas risks ir sievietēm, pacientiem ar hipokaliēmiju vai mazu nātrija/šķidruma patēriņu un gados vecākiem pacientiem. Tiazīda grupas līdzekļi var mazināt kalcija izvadīšanu ar urīnu un izraisīt kalcija līmeņa paaugstināšanos serumā, tādēļ to lietošana jāpārtrauc, pirms tiek veikti epitēlijķermenīšu darbības izmeklējumi.

Cukura diabēts

AKE inhibitoru lietošana pacientiem ar cukura diabētu var pastiprināt perorālo pret diabēta līdzekļu un insulīna glikozes līmeni pazeminošo darbību asinīs, īpaši pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Tiazīda grupas līdzekļi var darboties pretēji perorālo pret diabēta līdzekļu vai insulīna glikozes līmeni pazeminošajai iedarbībai, kā arī ierosināt cukura diabēta rašanos pacientiem ar paaugstinātu risku. Sākot terapiju ar abām Vascace Plus aktīvajām vielām, rūpīgi jākontrolē glikozes līmenis.

Citi vielmaiņas traucējumi

Tiazīda grupas līdzekļi var paaugstināt urīnskābes līmeni serumā un ierosināt akūtas podagras rašanos. Tādēļ Vascace Plus piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem anamnēzē ir podagra.

Vascace Plus piesardzīgi jālieto pacientiem ar porfīriju.

Ķirurģiskas procedūras/anestēzija

Anestēzijas līdzekļi, kuriem piemīt asinsspiedienu pazeminoša iedarbība, pacientiem, kas lieto AKE inhibitorus, var izraisīt hipotensiju. Šādā gadījumā hipotensiju var koriģēt, veicot tilpumu palielinošu terapiju.

Aortas atveres stenoze/hipertrofiska kardiomiopātija

AKE inhibitori piesardzīgi jālieto pacientiem ar obstruktīvām sirds slimībām (piemēram, mitrālā vārstuļa stenozi, aortas atveres stenozi, hipertrofisku kardiomiopātiju), jo sistēmiskās vazodilatācijas kompensēšanai sirds izsviede vairs palielināties nevar, tādēļ ir smagas hipotensijas risks.

Laktozes nepanesība

Tā kā preparāts satur laktozes monohidrātu, pacienti ar pārmantotu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju šīs zāles nedrīkst lietot.

Etniskā grupa

AKE inhibitori kā antihipertensīvie līdzekļi melnādaiņiem pacientiem ir mazāk efektīvi. Šiem pacientiem ir arī lielāks angioneirotiskās tūskas risks.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Galvenokārt ar cilazaprilu saistīta mijiedarbība

Litija preparāti

Vienlaicīgi lietojot litiju un AKE inhibitorus, ir ziņots par atgriezenisku litija koncentrācijas serumā paaugstināšanos un toksicitāti. Vienlaicīga tiazīdu diurētisko līdzekļu lietošana var palielināt litija toksicitātes risku un pastiprināt jau palielinātu litija toksicitātes risku, lietojot AKE inhibitorus.

Vienlaicīgu cilazaprila un litija lietošanu neiesaka, bet, ja šāda kombinācija tiek uzskatīta par nepieciešamu, rūpīgi jākontrolē litija koncentrācija serumā.

Citi antihipertensīvie līdzekļi

Vascace Plus lietojot kombinācijā ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem, var novērot aditīvu iedarbību.

Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi, kāliju saturoši uztura bagātinātāji vai kāliju saturoši sāls aizvietotāji

Lai gan parasti kālija līmenis serumā saglabājas normas robežās, dažiem ar cilazaprilu ārstētiem pacientiem var rasties hiperkaliēmija. Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi (piem., spironolaktons, triamterēns vai amilorīds), kāliju saturoši uztura bagātinātāji vai kāliju saturoši sāls aizvietotāji var izraisīt vērā ņemamu kālija līmeņa paaugstināšanos serumā. Tādēļ cilazaprilu neiesaka lietot kombinācijā ar iepriekš minētajiem līdzekļiem (skatīt apakšpunktu 4.4). Ja apstiprinātas hipokaliēmijas dēļ indicēta šādu līdzekļu vienlaicīga lietošana, tie jālieto piesardzīgi un bieži jāpārbauda kālija līmenis serumā.

Diurētiski līdzekļi (tiazīds vai cilpas diurētiskie līdzekļi)

Ja pacients iepriekš lietojis diurētiskus līdzekļus lielās devās, tad, uzsākot ārstēšanu ar cilazaprilu, var rasties šķidrums zudums un hipotensijas risks (skatīt apakšpunktu 4.4). Hipotensīvo iedarbību var samazināt, pārtraucot lietot diurētiskos līdzekļus, palielinot šķidrums vai sāls uzņemšanu vai uzsākot terapiju ar mazām cilazaprila devām.

Tricikliskie antidepresanti/ antipsihotiskie līdzekļi/ anestēzijas līdzekļi/ narkotiskie līdzekļi

Noteiktu anestēzijas līdzekļu, triciklisko antidepresantu un antipsihotisko līdzekļu lietošana vienlaikus ar AKE inhibitoriem var vēl vairāk pazemināt asinsspiedienu (skatīt apakšpunktu 4.4).

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL), tostarp aspirīns devā ≥ 3 g dienā

Ja AKE inhibitorus lieto vienlaikus ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (t.i., ar acetilsalicilskābi devās, kas nodrošina pretiekaisuma darbību, COX-2 inhibitoriem un neselektīvajiem NPL), var pavājināties antihipertensīvā darbība. AKE inhibitoru un NPL vienlaicīga lietošana var palielināt nieru darbības traucējumu, tostarp iespējamās akūtas nieru mazspējas, risku, kā arī paaugstināt kālija līmeni serumā, jo īpaši pacientiem, kam jau iepriekš bijusi pavājināta nieru funkcija. Šāda kombinācija jālieto piesardzīgi, jo īpaši gados vecākiem pacientiem. Pacientiem jānodrošina pietiekama hidratācija un jāapsver nieru darbības uzraudzība pēc vienlaikus terapijas uzsākšanas, kā arī periodiski vēlāk terapijas laikā.

Simptomimētiskie līdzekļi

Simptomimētiskie līdzekļi var samazināt AKE inhibitoru antihipertensīvo iedarbību.

Pretdiabēta līdzekļi

Epidemioloģiskie pētījumi liecina, ka AKE inhibitoru un pretdiabēta līdzekļu (insulīna, perorālo hipoglikēmizējošo līdzekļu) vienlaicīga lietošana var izraisīt pastiprinātu glikozes līmeņa pazemināšanos ar hipoglikēmijas risku. Šī parādība vairāk raksturīga pirmajās kombinētas ārstēšanas nedēļas un pacientiem ar pavājinātu nieru funkciju.

Zelta preparāti

Retos gadījumos pacienti, kas saņēmuši injicējama zelta (nātrija aurotiomalāta) terapiju un vienlaicīgu AKE inhibitoru terapiju, ir ziņojuši par nitritoīdām reakcijām (simptomi ietver sejas piesārtumu, sliktu dūšu, vemšanu un hipotensiju).

Citi preparāti

Netika novērota klīniski nozīmīga mijiedarbība, cilazaprilu lietojot vienlaikus ar digoksīnu, nitrāta grupas līdzekļiem, kumarīna grupas antikoagulantiem un H₂ receptora blokatoriem.

Galvenokārt ar hidrohlortiazīdu saistīta mijiedarbība

Digoksīns

Tā kā Vascace Plus lietošanas laikā var rasties tiazīda inducēta hipokaliēmija, kas var palielināt ar digoksīna terapiju saistīto aritmijas risku, ieteicams kontrolēt kālija līmeni plazmā.

Zāles, kas var inducēt torsades de pointes

Hipokaliēmijas riska dēļ hidrohlortiazīds jālieto piesardzīgi, ja pacients vienlaicīgi tiek ārstēts ar zālēm, kuras var izraisīt *Torsades de pointes*, piemēram:

- IA klases antiaritmiskajiem līdzekļiem (piemēram, hinidīnu, hidrohinidīnu, dizopiramīdu);
- III klases antiaritmiskajiem līdzekļiem (piemēram, amiodaronu, sotalolu, defetilīdu, ibutilīdu);
- dažiem antipsihotiskajiem līdzekļiem (piemēram, tioridazīnu, hlorpromazīnu, trifluoperazīnu, sulpirīdu, tiaprīdu, haloperidolu, droperidolu);
- citām zālēm (piemēram, bepridilu, cisaprīdu, difemanilu, halofantrīnu, ketanserīnu, pentamidīnu, terfenadīnu).

Nedepolarizējoši miorelaksanti

Nedrīkst vienlaicīgi lietot nedepolarizējošus miorelaksantus, jo var pastiprināties un paildzināties muskuļus relaksējošā iedarbība.

Kalcija sāļi un D vitamīns

Hidrohlortiazīda un D vitamīna vai kalcija sāļu vienlaicīga lietošana var veicināt paaugstināta kalcija līmeņa serumā rašanos.

Holestiramīns/kolestipols

Holestiramīns un kolestipols samazina hidrohlortiazīda uzsūkšanos.

Antiholīnerģiski līdzekļi

Vienlaicīga antiholīnerģisko līdzekļu (piemēram, atropīna, biperidēna) lietošana var palielināt hidrohlortiazīda biopieejamību, ko nosaka samazināta gastrointestinālā motilitāte un palēnināta kuņģa iztukšošanās.

Amantidīns

Amantidīna un hidrohlortiazīda vienlaicīga lietošana var palielināt amantidīna iespējamo nevēlamo iedarbību.

Citotoksiskas zāles (piemēram, metotreksāts, ciklofosfamīds)

Hidrohlortiazīda un citotoksisku zāļu vienlaicīga lietošana var samazināt citotoksisko zāļu elimināciju un tādējādi palielināt kaulu smadzeņu nomākuma risku.

Jodu saturošas kontrastvielas

Hidrohlortiazīda izraisītas dehidratācijas gadījumā ir palielināts akūtu nieru darbības traucējumu risks, jo īpaši, ja jodu saturošu kontrastvielu lieto lielākā devā.

Ciklosporīns

Ciklosporīna un hidrohlortiazīda vienlaicīga lietošana var palielināt hiperurikēmijas un podagrai līdzīgu komplikāciju rašanās risku.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Pirmajā grūtniecības trimestrī AKE inhibitoru, piemēram, cilazaprila, lietošana nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.4). Otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī AKE inhibitoru, piemēram, cilazaprila, lietošana ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).

Epidemioloģiskie dati neliecina par teratogenitātes risku pēc AKE inhibitoru lietošanas pirmajā grūtniecības trimestrī, taču nelielu riska palielinājumu izslēgt nevar. Ja vien terapijas turpināšana netiek uzskatīta par neaizstājamu, grūtniecību plānojošām pacientēm ārstēšana jāaizstāj ar alternatīvu antihipertensīvu terapiju, kuras drošuma īpašības grūtniecības laikā ir noskaidrotas. Ja iestājas grūtniecība, AKE inhibitoru lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja tas ir piemēroti, jāsāk alternatīva terapija.

Zināms, ka AKE inhibitoru iedarbība grūtniecības otrā un trešā trimestra laikā cilvēkam izraisa fetotoksicitāti (mazināta nieru darbība, oligohidramnijs, galvaskausa pārkaulošanās aizkavēšanās) un toksicitāti jaundzimušajam (nieru mazspēja, hipotensija, hiperkaliēmija). Ja AKE inhibitoru iedarbība sākusies no grūtniecības otrā trimestra, ieteicama ultrasonogrāfiska nieru darbības un galvaskausa izmeklēšana. Jānovēro, vai zīdaiņiem, kuru mātes lietojušas AKE inhibitorus, nerodas hipotensija (skatīt apakšpunktu 4.3 un 4.4).

Pieredze ar hidrohlortiazīda lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežota. Tiazīda grupas līdzekļi šķērso placentu un var būt saistīti ar jaundzimušā dzelti, trombocitopēniju un elektrolītu līdzsvara traucējumiem. Asins tilpuma mazināšanās mātei var nevēlami ietekmēt arī placentas apasiņošanu. Hidrohlortiazīdu nedrīkst lietot grūtniecības tūskas, grūtniecības hipertensijas un preeklampsijas terapijā, jo pastāv risks, ka mazināsies plazmas tilpums un radīsies placentas hipoperfūzija, bet nebūs labvēlīgas ietekmes uz slimības norisi. Hidrohlortiazīdu nedrīkst lietot esenciālās hipertensijas ārstēšanā grūtniecēm, izņemot retus gadījumus, kad citu terapijas metožu izmantošana nav iespējama.

Zīdīšanas periods

Tā kā nav informācijas par Vascace Plus lietošanu zīdīšanas periodā, šo zāļu lietošana ir nav ieteicama, un priekšroku vēlams dot alternatīviem līdzekļiem ar labāk noskaidrotām drošuma īpašībām zīdīšanas laikā, jo īpaši, ja tiek zīdīts jaundzimušais vai priekšlaikus dzimis mazulis.

Fertilitāte

Preklīniskie pētījumi par cilazaprila un hydrochlorothiazida fiksētas kombinācijas ietekmi uz auglību nav veikti.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Vadot transportlīdzekli un apkalpojot mehānismus, jāievēro, ka dažkārt, Vascace Plus lietošanas laikā var rasties reibonis un nespēks (skatīt apakšpunktu 4.4 un 4.8).

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošuma īpašību apkopojums

Biežākās ar farmakoterapiju saistītās blakusparādības pacientiem AKE inhibitoru monoterapijas laikā ir klepus, izsitumi uz ādas un nieru disfunkcija. Klepus biežāk rodas sievietēm un nesmēķētājiem. Ja pacients klepus panes, racionāla ir terapijas turpināšana. Dažos gadījumos klepus var mazināties pēc devas mazināšanas. Ar terapiju saistītās blakusparādības, kuru ietekmē ārstēšana tikusi pārtraukta, radušās mazāk nekā 5% pacientu, kam veikta monoterapija ar AKE inhibitoru.

Biežākā ar farmakoterapiju saistītā blakusparādība pacientiem tiazīda grupas līdzekļu monoterapijas laikā ir reibonis. Lietošana vienlaikus ar cilazaprilu mazina dažas bioķīmiskas un vielmaiņas patoloģijas, kas saistītas ar tiazīda grupas diurētisko līdzekļu lietošanu. Ar terapiju saistītās blakusparādības, kuru ietekmē ārstēšana tikusi pārtraukta, radušās aptuveni 0,1% pacientu, kam veikta monoterapija ar tiazīda grupas līdzekli.

Kopējais ar Vascace Plus saistīto blakusparādību risks ir līdzīgs riskam, kāds bijis cilazaprila monoterapiju saņēmušiem pacientiem.

Tabulā apkopots blakusparādību saraksts

Sekojošais blakusparādību saraksts izveidots, pamatojoties uz klīnisko pētījumu rezultātiem un pēcreģistrācijas uzraudzības datiem, kas saistīti ar cilazaprila un/vai citu AKE inhibitoru monoterapiju, hidrohlortiazīda un/vai citu tiazīda grupas diurētisko līdzekļu monoterapiju, kā arī ar kombinēto terapiju. Biežuma aplēses ir pamatotas ar to pacientu procentuālo daudzumu, kas par katra veida blakusparādību ziņojuši Vascace Plus klīniskajos pētījumos, kuros kopējais apvienotais dalībnieku skaits bija 1 097 pacienti. Blakusparādības, kas netika novērotas Vascace Plus klīniskajos pētījumos, bet par kurām ziņots saistībā ar preparāta abu aktīvo vielu monoterapiju vai citiem AKE inhibitoriem,

vai tiazīda grupas diurētiskiem līdzekļiem, kā arī pēcreģistrācijas uzraudzības gadījumu ziņojumos, ir sastopamas „retāk” (< 1/100). Kategorijā "retāk" ietvertas grupas "reti" ($\geq 1/10\ 000$ un < 1/1 000) un "ļoti reti" (< 1/10 000), kādas var būt izmantotas citu medikamentu zāļu aprakstā.

Biežuma grupas ir šādas:

Ļoti bieži	$\geq 1/10$
Bieži	$\geq 1/100$ un < 1/10
Retāk	< 1/100

Cilazaprila blakusparādības

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Retāk

Neitropēnija, agranulocitoze, trombocitopēnija, anēmija

Imūnās sistēmas traucējumi

Retāk

Angioneirotiskā tūska (var izpausties sejā, lūpās, mēlē, balsenē vai kuņģa-zarnu traktā) (skatīt apakšpunktu 4.4), anafilakse (skatīt apakšpunktu 4.4), vilkēdei līdzīgs sindroms (simptomi var būt vaskulīts, mialģija, artralģija/artrīts, pozitīvs rezultāts antinukleāro antivielu testā, palielināts eritrocītu grimšanas ātrums, eozinofīlija un leukocitoze)

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži

Galvassāpes

Retāk

Garšas sajūtas traucējumi, cerebrāla išēmija, tranzitora išēmijas lēkme, išēmisks insults, perifēra neiropātija

Sirds funkcijas traucējumi

Retāk

Miokarda išēmija, stenokardija, tahikardija, sirdsklauves, miokarda infarkts, aritmija

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Bieži

Reibonis

Retāk

Hipotensija, ortostatiska hipotensija (skatīt apakšpunktu 4.4). Hipotensijas simptomi var būt ģībonis, vājums, reibonis un redzes traucējumi.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Bieži

Klepus

Retāk

Elpas trūkums, bronhu spazmas, rinīts, intersticiāla plaušu slimība, bronhīts, sinusīts

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži
Slikta dūša

Retāk
Sausums mutē, aftozs stomatīts, samazināta ēstgriba, caureja, vemšana, glosīts, pankreatīts

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Retāk
Patoloģisks rezultāts aknu funkciju testā (tai skaitā transamināžu, bilirubīna, sārmainās fosfatāzes, gamma GT līmenis), holestātisks hepatīts ar nekrozi vai bez tās

Ādas un zemādas audu bojājumi

Retāk
Izsitumi, makulopapulāri izsitumi, zvīņēdei līdzīgs dermatīts, psoriāze (paasinājums), plakanā ēde, eksfoliatīvais dermatīts, nātrene, *erythema multiforme*, Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiskā epiderimālā nekrolīze, bulozs pemfigoīds, pūšļēde, Kapoši sarkoma, vaskulīts/purpura, fotosensitivitātes reakcijas, alopēcija, oniholīze

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Retāk
Muskuļa krampji, mialģija, artralģija

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Retāk
Nieru darbības traucējumi, akūta nieru mazspēja (skatīt apakšpunktu 4.4), paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs, hiperkaliēmija, hiponatrēmija, proteinūrija, nefrotiskais sindroms, nefrīts

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Retāk
Dzimumdisfunkcija, ginekomastija

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Bieži
Nespēks

Retāk
Pārmērīga svīšana, pietvīkums, astēnija, miega traucējumi

Hidrohlortiazīda blakusparādības

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Retāk
Trombocitopēnija, hemolītiskā anēmija, kaula smadzeņu funkciju nomākums, neitropēnija

Imūnās sistēmas traucējumi

Retāk
Paaugstināta jutība (angioneirotiskā tūska, anafilakse), vilkēdei līdzīgs sindroms

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Retāk

Hipokaliēmija, hiponatriēmija, hipohlorēmija, hipomagnēmija, hiperkalciēmija, hipokalciūrija, hipovolēmija/dehidratācija, metabolā alkaloze, hiperglikēmija, hiperurikēmija, podagra, hiperholesterinēmija (paaugstināts kopējā, ZBL un ĻZBL holesterīna līmenis), hipertrigliceridēmija.

Psihiskie traucējumi

Retāk

Miega traucējumi, depresija

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži

Reibonis

Retāk

Apjukums

Acu bojājumi

Retāk

Mazināta asarošana, redzes traucējumi, ksantopsija

Sirds funkcijas traucējumi

Retāk

Aritmija

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Retāk

Hipotensija

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Retāk

Intersticiāls pneimonīts, akūta plaušu tūska

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži

Slikta dūša

Retāk

Sausa mute, sialoadenīts, ēstgribas zudums, pankreatīts

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Retāk

Holestātiska dzelte

Ādas un zemādas audu bojājumi

Retāk

Izsitumi, fotosensitivitāte, pseidoporfrija, ādas vaskulīts

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Retāk

Muskuļa krampji

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Retāk

Intersticiāls nefrīts, nieru darbības traucējumi

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Retāk

Dzimumdisfunkcija

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Bieži

Nespēks

Atsevišķu blakusparādību raksturojums

Sākot terapiju vai palielinot zāļu devu, var rasties hipotensija un ortostatiska hipotensija, īpaši pacientiem ar palielinātu risku (skatīt apakšpunktu 4.4).

Nieru darbības traucējumu un akūtas nieru mazspējas rašanās iespēja ir lielāka pacientiem ar smagu sirds mazspēju, nieres artērijas stenozi, nieru darbības traucējumiem jau pirms terapijas, kā arī hipovolēmiju (skatīt apakšpunktu 4.4).

Cerebrālās išēmijas, tranzitoras išēmijas lēkmes un išēmiska insulta gadījumi, par kuriem reti ziņots saistībā ar ACE inhibitoriem, var būt saistīti ar hipotensiju pacientiem, kuriem jau pirms terapijas ir cerebrovaskulāra slimība. Arī miokarda išēmija var būt saistīta ar hipotensiju pacientiem, kuriem jau pirms terapijas ir išēmiskā sirds slimība.

Var rasties hipokaliēmija, lai arī Vascace Plus lietotājiem tā rodas retāk nekā pacientiem, kuriem tiek veikta monoterapija ar tiazīda grupas līdzekli.

Hiponatrēmijas risks ir lielāks sievietēm, pacientiem ar hipokaliēmiju vai mazu nātrija/šķidrums patēriņu, kā arī gados vecākiem cilvēkiem.

Visiem Vascace Plus lietotājiem jākontrolē elektrolītu līmenis un nieru darbība.

Galvassāpes ir bieži sastopama blakusparādība, tomēr pacientiem, kuri saņem placebo, galvassāpes novēro biežāk nekā pacientiem, kuri saņem cilazaprilu + hidrohloriazīdu.

Ar cilazaprilu saistāmo nevēlamo blakusparādību biežums pacientiem, kuri saņem kombinēto terapiju (cilazaprils + hidrohloriazīds), var atšķirties no to biežuma pacientiem, kuri saņem cilazaprila monoterapiju. Iespējamie iemesli varētu būt (i) atšķirības mērķa populācijā, ko ārstē ar Vascace Plus un Vascace, (ii) cilazaprila devas atšķirības un (iii) specifiska kombinētās terapijas iedarbība.

4.9 Pārdozēšana

Pieejami ierobežoti dati par pārdozēšanu cilvēkiem.

Simptomi, kas saistīti ar AKE inhibitoru pārdozēšanu, var ietvert hipotensiju, cirkulatoru šoku, elektrolītu līdzsvara traucējumus, nieru mazspēju, hiperventilāciju, tahikardiju, sirdsklauves, bradikardiju, reiboni, trauksmi un klepu.

Predisponētiem pacientiem (piemēram, pacientiem ar prostatas hiperplāziju) hidrohlortiazīda pārdozēšana var izraisīt akūtu urīna aizturi.

Ieteicamā terapija Vascace Plus pārdozēšanas gadījumā ir 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma intravenoza infūzija. Ja rodas hipotensija, pacients jānovieto šoka pozīcijā. Var apsvērt arī ārstēšanu ar angiotensīna II infūziju un/vai kateholamīnu intravenozu ievadīšanu, ja šāda terapija pieejama.

Bradikardijas gadījumā, kad tā nepadodas terapijai, indicēta kardiostimulatora lietošana. Pastāvīgi jākontrolē organisma stāvokļa galvenie rādītāji, elektrolītu līmenis serumā un kreatinīna koncentrācija.

Atbilstošu indikāciju gadījumā no vispārējās cirkulācijas hemodialīzes ceļā var izvadīt cilazaprila aktīvo formu cilazaprilātu (skatīt apakšpunktu 4.4).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Antihipertensīvi līdzekļi; AKE inhibitori un diurētiski līdzekļi, ATĶ kods: C09B A08

Darbības mehānisms

Vascace Plus ir cilazaprila un hidrohlortiazīda kombinācija. Cilazaprila un hidrohlortiazīda kombinācijas antihipertensīvā iedarbība ir aditīva, tādēļ pret to apmierinoši reagē lielāka daļa hipertensijas slimnieku nekā pret monoterapiju ar šīs kombinācijas aktīvajām vielām, turklāt asinsspiediena pazeminājums ir izteiktāks.

Cilazaprils pārveidojas par aktīvo metabolītu cilazaprilātu, kas ir specifisks ilgstošas darbības angiotensīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitors, kurš nomāc renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu un tādēļ arī neaktīvā angiotensīna I pārveidošanos par spēcīgu vazokonstriktoru angiotensīnu II. Lietojot ieteiktās devas, cilazaprila iedarbība pacientiem ar hipertensiju saglabājas līdz 24 stundām.

Hidrohlortiazīds ir tiazīdu grupas diurētisks līdzeklis, kas darbojas kā urīndzenošs un asinsspiedienu pazeminošs līdzeklis, inhibējot vielas, kuras pastiprina nātrija reabsorbciju kanāliņu kortikālajā dilūcijas segmentā. Tas pastiprina nātrija un hlorīdu un — mazākā mērā — kālija un magnija izdalīšanos ar urīnu, tādējādi pastiprinot diurēzi un pazeminot asinsspiedienu. Šī līdzekļa lietošana palielina renīna aktivitāti plazmā un aldosterona sekrēciju, kā rezultātā pazeminās kālija līmenis serumā.

Klīniskie/efektivitātes pētījumi

Vascace Plus pētījumos pierādīts, ka cilazaprila un hidrohlortiazīda kombinācija, lietojot to vienu reizi dienā un dažādā devā, 24 stundas pēc zāļu lietošanas izraisīja gan statistiski, gan klīniski nozīmīgu sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos, salīdzinot ar placebo. Dažādu devu kombinēšana radīja lielāku asinsspiediena pazemināšanos nekā atsevišķas aktīvās vielas. Pacientiem, kas nereaģēja pret monoterapiju ar 5 mg cilazaprila, hidrohlortiazīda pievienošana mazā devā pa 12,5 mg dienā būtiski uzlaboja reakciju pret terapiju. Šī kombinācija ir efektīva neatkarīgi no vecuma, dzimuma un rases.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Absorbcija

Pēc iekšķīgas Vascace Plus lietošanas cilazaprils efektīvi uzsūcas un, šķeļoties esterim, strauji pārveidojas par aktīvo formu cilazaprilātu. Pamatojoties uz urīnā noteikto daudzumu, cilazaprilāta

biopieejamība no perorālā cilazaprila ir aptuveni 60%. Maksimālā koncentrācija plazmā pastāvīgi tiek sasniegta 2 stundu laikā pēc zāļu lietošanas.

Pēc iekšķīgas Vascace Plus lietošanas hidrohlortiazīds strauji uzsūcas. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek panākta 2 stundu laikā pēc zāļu lietošanas. Pamatojoties uz urīnā noteikto daudzumu, hidrohlortiazīda biopieejamība pēc iekšķīgas devas ir aptuveni 65%.

Palielinot cilazaprila un hidrohlortiazīda devu kombinētā zāļu formā, cilazaprilāta un hidrohlortiazīda AUC vērtības palielinās proporcionāli. Palielinot hidrohlortiazīda devu, cilazaprilāta farmakokinētiskās īpašības nemainās. Cilazaprila lietošanai vienlaikus ar hidrohlortiazīdu nav ietekmes ne uz cilazaprila, ne hidrohlortiazīda biopieejamību. Cilazaprila un hidrohlortiazīda lietošana kopā ar uzturu aizkavē cilazaprilāta T_{max} par 1,5 stundām un mazina tā C_{max} par 24%. Uzturs aizkavē hidrohlortiazīda T_{max} par 1,4 stundām un mazina C_{max} par 14%, neietekmējot abu aktīvo vielu kopējo biopieejamību, kā noteikts ar AUC_{0-24} vērtību. Tas liecina, ka uzturs ietekmē abu aktīvo vielu uzsūkšanās ātrumu, bet neietekmē uzsūkšanās apjomu.

Izkliede

Noteikts, ka cilazaprilāta izklijes tilpums ir aptuveni 0,5 - 0,7 l/kg. Pie plazmas proteīniem piesaistās aptuveni 25% - 30% savienojuma.

Hidrohlortiazīds pie plazmas proteīniem piesaistās līdz 65% apmērā; noteikts, ka relatīvais tā izklijes tilpums ir 0,5 - 1,1 l/kg.

Eliminācija

Cilazaprilāts tiek izvadīts nemainītā formā caur nierēm, un efektīvais tā izvadīšanas pusperiods ir aptuveni 9 stundas.

Hidrohlortiazīds tiek izvadīts galvenokārt nemainītā formā caur nierēm, un tā izvadīšanas pusperiods ir 7 - 11 stundas.

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem novēro lielāku cilazaprilāta koncentrāciju plazmā nekā pacientiem ar normālu nieru darbību, jo mazāka kreatinīna klīrensa gadījumā mazinās aktīvās vielas klīrenss. Pacientiem ar pilnīgu nieru mazspēju zāļu izvadīšana nenotiek, taču gan cilazaprila, gan cilazaprilāta koncentrācija ierobežoti mazinās pēc hemodialīzes.

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ir samazināta hidrohlortiazīda izdalīšanās caur nierēm. Hidrohlortiazīda renālais klīrenss ir proporcionāli saistīts ar kreatinīna klīrensu. Rezultāts ir paaugstināta hidrohlortiazīda koncentrācija plazmā, kas pazeminās lēnāk nekā indivīdiem ar normālu nieru funkciju.

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem ar vecumam atbilstošu normālu nieru darbību cilazaprilāta koncentrācija plazmā var būt līdz 40% lielāka, bet klīrenss – līdz 20% mazāks nekā gados jaunākiem pacientiem. Ierobežoti dati liecina, ka hidrohlortiazīda sistēmiskais klīrenss salīdzinājumā ar gados jauniem veselīgiem cilvēkiem ir samazināts gan veselīgiem, gan hipertensīviem gados vecākiem cilvēkiem.

Aknu darbības traucējumi: pacientiem ar aknu cirozi novērota palielināta koncentrācija plazmā un plazmatiskā un renālā klīrensa mazināšanās.

Aknu slimība būtiski neietekmē hidrohlortiazīda farmakokinētiku.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Toksicitāte

Cilazaprila akūtā toksicitāte pēc iekšķīgas lietošanas ir zema. Vidējā letālā deva žurkām, pelēm un makaka sugas mērķaķiem bija lielāka par 2000 mg/kg ķermeņa masas. Cilazaprila akūto toksicitāti pēc iekšķīgas lietošanas pelēm lietošana kombinācijā ar hidrohlortiazīdu nepastiprināja.

Subhroniskas un hroniskas toksicitātes pētījumos par tikai cilazaprila lietošanu tāpat kā citu AKE inhibitoru gadījumā galvenais sistēmiskās toksicitātes mērķis bija nieres. Atrade bija paaugstināts urīnvielas un kreatinīna līmenis plazmā un nefrona kamoliņa arteriolu sabiezēšana, dažkārt saistībā ar jukstaklomerulāro šūnu hiperplāziju. Tika pierādīts, ka šīs pārmaiņas ir atgriezeniskas un rodas pēc pārmērīgas cilazaprila farmakodinamiskās darbības, tikai lietojot ļoti lielas tā devas, kas daudzkārt pārsniedz cilvēkam terapeitisko devu. Subhroniskas un hroniskas toksicitātes pētījumos par hidrohlortiazīda lietošanu žurkām un suņiem netika atklātas nozīmīgas atrades, izņemot elektrolītu līdzsvara pārmaiņas (hipokaliēmija). Cilazaprila un hidrohlortiazīda kombinācijas pētījumos novērotās pārmaiņas bija līdzīgas atradei pēc tikai cilazaprila lietošanas. Galvenā kombinācijas ietekme bija tiazīda līdzekļa ierosinātās kālija izvadīšanas mazināšanās un mazināta motorā aktivitāte pēc lielu devu lietošanas mērķaķiem.

Kancerogenitāte

Netika iegūti pierādījumi par cilazaprila kancerogenitāti pelēm un žurkām, un šādas atrades nebija arī pēc hidrohlortiazīda lietošanas. Kombinācijas kancerogenitāte nav noteikta.

Mutagenitāte

Dažādos cilazaprila mutagenitātes testos *in vitro* un *in vivo* netika atklāta nekāda veida mutagēna vai genotoksiska ietekme. Cilazaprila un hidrohlortiazīda kombinācija neizraisīja būtisku mutagēnās darbības iespējas izpausmju rašanos terapeitiskas lietošanas gadījumā.

Ietekme uz fertilitāti

Kombinācijas ietekme uz peri- un postnatālo attīstību un auglību nav pētīta.

Teratogenitāte

Žurkām un makaka sugas mērķaķiem cilazaprils nav bijis teratogēns. Tāpat kā citu AKE inhibitoru gadījumā žurkām tika novērotas fetotoksicitātes izpausmes. Galvenās atrades bija pastiprināta apaugļotu olšūnu bojāeja pirms to ieligzdošanās un mazāks dzīvotspējīgu augļu skaits. Šāda ietekme tika novērota, tikai lietojot devu 50 mg/kg, kas daudzkārt pārsniedz terapeitisko devu cilvēkam. Žurkām, lietojot devu no 5 mg/kg/dienā, nedaudz biežāk radās iegurņa paplašināšanās. Cilazaprils neietekmēja žurku tēviņu un mātīšu fertilitāti. Lietojot cilazaprila un hidrohlortiazīda kombināciju žurkām un pelēm, netika iegūti pierādījumi par tās teratogenitāti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

[Aizpilda nacionāli]

6.2 Nesaderība

[Aizpilda nacionāli]

6.3 Uzglabāšanas laiks

[Aizpilda nacionāli]

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

[Aizpilda nacionāli]

6.5 Iepakojuma veids un saturs

[Aizpilda nacionāli]

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai citus izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]

{Nosaukums un adrese}

{tel.}

{fakss}

{e-pasts}

8. REGISTRĀCIJAS NUMURS(I)

[Aizpilda nacionāli]

9. REGISTRĀCIJAS / PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

[Aizpilda nacionāli]

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

[Aizpilda nacionāli]

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Latvijas Zāļu Valsts aģentūras mājas lapā

MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vascace Plus un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 5 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes
[skatīt Pielikumu I – aizpilda nacionāli]

cilazapril/hydrochlorothiazide

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

[Aizpilda nacionāli]

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

[Aizpilda nacionāli]

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

[Aizpilda nacionāli]

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

[Aizpilda nacionāli]

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

[Aizpilda nacionāli]

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

[skatīt Pielikumu I – aizpilda nacionāli]

{Nosaukums un adrese}

{tel}

{fakss}

{e-pasts}

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

[Aizpilda nacionāli]

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

[Aizpilda nacionāli]

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

[Aizpilda nacionāli]

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

[Aizpilda nacionāli]

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

{VEIDS/TIPS}

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vascace Plus un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 5 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes
[skatīt Pielikumu I – aizpilda nacionāli]

cilazapril/hydrochlorothiazide

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

[skatīt Pielikumu I – aizpilda nacionāli]

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Vascace Plus un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 5 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes
[Skatīt I pielikumu – Aizpilda nacionāli]

cilazapril/hydrochlorothiazide

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Vascace Plus un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Vascace Plus lietošanas
3. Kā lietot Vascace Plus
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Vascace Plus
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR VASCACE PLUS UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Vascace Plus ir divu zāļu – cilazaprila un hidrohlortiazīda – kombinācija.

Vascace Plus lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai. Šo abu aktīvo vielu kopējā iedarbība pazemina asinsspiedienu. Tās kopā lieto gadījumos, kad ārstēšana ar tikai vienu vielu nav pietiekama.

Cilazaprils pieder zāļu grupai, ko sauc par „AKE inhibitoriem” (angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem). Tā iedarbība atslābina un paplašina asinsvadus. Tas palīdz pazemināt asinsspiedienu. Tas arī palīdz sirdij organismā pārsūknēt asinis.

Hidrohlortiazīds pieder zāļu grupai, ko sauc par „tiazīdu grupas diurētiskajiem līdzekļiem” jeb „urīndzenošajām tabletēm”. Tā iedarbība palielina organisma izvadītā ūdens (urīna) daudzumu. Tas pazemina asinsspiedienu.

2. PIRMS VASCACE PLUS LIETOŠANAS

Nelietojiet Vascace Plus šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret cilazaprilu, hidrohlortiazīdu vai kādu citu Vascace Plus sastāvdaļu (norādītas apakšpunktā 6. „Sīkāka informācija”);
- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret zālēm, kas līdzīgas Vascace Plus, piemēram, citiem AKE inhibitoriem, citiem tiazīdu grupas diurētiskajiem līdzekļiem vai sulfonamīdiem;
- ja Jums pēc citu AKE inhibitoru lietošanas ir bijusi nopietna blakusparādība, ko sauc par angioneirotisku tūsku, kā arī tad, ja Jums ir iedzimta vai nezināma iemesla izraisīta angioneirotiska tūska. Tās pazīmes ir sejas, lūpu, mutes vai mēles tūska;
- ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss mazāks par 30 ml/min) vai anūrija (nespēja izvadīt urīnu);
- ja Jūsu grūtniecība ir ilgāka par 3 mēnešiem (agrīnajās grūtniecības stadijās no Vascace Plus lietošanas labāk izvairīties – skatīt apakšpunktus „Grūtniecība” un „Zīdīšanas periods”)

Nelietojiet Vascace Plus, ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums. Ja neesat pārliecināts, pirms Vascace Plus lietošanas pārrunājiet to ar ārstu vai farmaceitu.

Īpaša piesardzība, lietojot Vascace Plus, nepieciešama šādos gadījumos

Pirms Vascace Plus lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu šādos gadījumos:

- ja Jums ir sirds slimība. Vascace Plus lietošana nav piemērota cilvēkiem ar noteikta veida sirds slimībām;
- ja Jums ir bijis insults vai citi smadzeņu asinsrites traucējumi;
- ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi vai ja Jums attīstās dzelte;
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi ar nieru apasiņošanas traucējumiem, ko sauc par nieru artērijas stenozi;
- ja Jums tiek veikta hemodialīze;
- ja Jums nesen ir bijusi vemšana vai caureja;
- ja ievērojat diētu, kontrolējot sāls (nātrija) patēriņu;
- ja Jums ielānota terapija, lai mazinātu alerģiju pret bišu vai lapsēnu dzēlieniem (desensibilizācija);
- ja Jums ielānota ķirurģiska operācija (tai skaitā stomatoloģiskas procedūras). Tas nepieciešams, jo daži anestēzijas līdzekļi var pazemināt asinsspiedienu un tas var kļūt pārāk zems;
- ja vēdera dobumā notiek šķidrums uzkrāšanās (ascīts);
- ja Jums ir diabēts;
- ja Jums ir sistēmas saistaudu slimība;
- ja Jums veic ZBL aferēzi ar dekstrāna sulfātu;
- ja Jums ir podagra;
- ja Jums ir porfīrija.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums vai neesat pārliecināts, pirms Vascace Plus lietošanas pārrunājiet to ar ārstu vai farmaceitu.

Jums jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums ir vai varētu būt iestājusies grūtniecība. Vascace Plus nedrīkst lietot grūtniecības laikā, jo tas var nopietni kaitēt Jūsu bērnam (skatīt apakšpunktus „Grūtniecība” un „Zīdīšanas periods”).

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Vascace Plus lietošana bērniem un pusaudžiem zem 18 gadiem nav ieteicama.

Citu zāļu lietošana

Lūdzu, pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes, un augu valsts līdzekļus. Tas nepieciešams, jo Vascace Plus var ietekmēt dažu zāļu iedarbību. Arī citas zāles var ietekmēt Vascace Plus iedarbību.

Noteikti pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm:

- jebkāda veida zāles paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai;
- zāles, ko sauc par nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL). Pie tām pieder aspirīns, indometacīns un ibuprofēns;
- insulīnu vai citas zāles cukura diabēta ārstēšanai;
- litija preparātus (lieto depresijas ārstēšanai);
- steroīdos līdzekļus (piemēram, hidrokortizonu, prednizolonu un deksametazonu) vai citas zāles, kas nomāc imūnsistēmu;
- kāliju saturošus uztura bagātinātājus (tostarp arī sāls aizvietotājus) vai kāliju aizturošos diurētiskos līdzekļus;
- aldosterona antagonistus;
- simpatomimētiskos līdzekļus;
- anestēzijas un narkotiskos līdzekļus;
- tricikliskos antidepresantus un antipsihotiskos līdzekļus;
- zelta preparātus (lieto reimatoīdā artrīta ārstēšanai);
- zāles sirds mazspējas vai sirds ritma traucējumu ārstēšanai;

- kalciju saturošus uztura bagātinātājus un D vitamīnu;
- holestiramīnu/kolestipolu (lieto taukvielu daudzuma samazināšanai asinīs);
- antiholīnerģiskos līdzekļus;
- citotoksiskās zāles (piemēram, metotreksātu vai ciklofosfamīdu);
- ciklosporīnu (lieto orgānu atgrūšanas apturēšanai pēc transplantācijas).
- jodu saturošas kontrastvielas (dod pacientiem pirms dažādu veidu rentgena pārbaudēm).

Vascace Plus lietošana kopā ar uzturu

Vascace Plus var lietot kopā ar uzturu vai bez tā.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat uztura bagātinātājus, kas satur kāliju.

Grūtniecība

Jums jāpastāsta ārstam, ja domājat, ka Jums ir (vai varētu būt) iestājusies grūtniecība. Pirms grūtniecības iestāšanās, kā arī uzreiz pēc grūtniecības noteikšanas ārsts parasti ieteiks pārtraukt Vascace Plus lietošanu un ieteiks, kādas zāles lietot Vascace Plus vietā. Grūtniecības agrīnajās stadijās Vascace Plus nav ieteicams, bet pēc grūtniecības 3. mēneša to lietot nav atļauts, jo pēc grūtniecības 3. mēneša tas var nopietni kaitēt bērnam.

Zīdīšanas periods

Pastāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai gatavojaties sākt zīdīšanu. Mātēm, kuras zīda bērnu, Vascace Plus nav ieteicams un, ja Jūs vēlaties zīdīt bērnu, ārsts var izvēlēties citas zāles (īpaši tad, ja Jūsu bērns ir jaundzimušais vai piedzimis priekšlaikus).

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Vascace Plus lietošanas laikā Jums var rasties reibonis. Lielāka tā rašanās iespēja ir zāļu lietošanas sākumā. Ja jūtat reiboni, nevadiet transportlīdzekli un nelietojiet nekādus mehānismus vai instrumentus.

Svarīga informācija par kādu no Vascace Plus sastāvdaļām

Vascace Plus satur cukuru laktozi, kas ir cukura paveids. Ja Jums ir laktozes nepanesība, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu.

[Aizpilda nacionāli]

3. KĀ LIETOT VASCACE PLUS

Vienmēr lietojiet Vascace Plus tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet savam ārstam vai farmaceitam.

Parastā deva ir viena tablete dienā.

Šo zāļu lietošana

- Norijiet katru tableti, uzdzerot malku ūdens.
- Nav svarīgi, kādā dienas laikā Jūs lietojat Vascace Plus. Taču vienmēr lietojiet to aptuveni vienā noteiktā laikā.
- Vascace Plus var lietot pirms vai pēc maltītes.
- Šīs tabletes nesasmalciniet un nesakošļājiet,

Ja esat lietojis Vascace Plus vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Vascace Plus vairāk nekā noteikts, vai kāds cits ir lietojis Jūsu Vascace Plus tabletes, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai dodieties uz slimnīcu. Paņemiet līdzīgu zāļu iepakojumu. Iespējamās šādas izpausmes: reibonis vai neskaidra sajūta galvā, sekla elpošana, auksta un mitra āda, nespēja kustēties vai runāt un lēna vai neregulāra sirdsdarbība.

Ja esat aizmirsis lietot Vascace Plus

- Ja esat aizmirsis lietot devu, izlaidiet aizmirsto devu. Pēc tam nākamo devu lietojiet parastajā laikā.
- Nelietojiet dubultu devu (divas devas vienlaikus), lai aizstātu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šī produkta lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Vascace Plus var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Smagas reakcijas

Ja Jums ir smaga reakcija, ko sauc par angioneirotisku tūsku, nekavējoties pārtrauciet Vascace Plus lietošanu un dodieties pie ārsta. Tās pazīmes var būt:

- pēkšņa sejas, rīkles, lūpu vai mutes tūska. Tas var izraisīt apgrūtinātu elpošanu vai rīšanas traucējumus.

Asins sastāva pārmaiņas, kas aprakstītas AKE inhibitoru lietošanas laikā:

- mazs eritrocītu skaits (anēmija). Tās pazīmes ir noguruma sajūta, bāla āda, paātrināta un neregulāra sirdsdarbība (sirdsklauves) un aizdusas sajūta;
- mazs visu veidu leikocītu skaits. Tas var izpausties kā biežākas infekcijas, piemēram, mutes dobumā, uz smaganām, rīklē un plaušās;
- mazs trombocītu skaits asinīs. Tas var izpausties kā vieglāka zilumu rašanās un deguna asiņošana.

Citas iespējamās blakusparādības:

Bieži (rodas mazāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Reibonis
- Klepus
- Slikta dūša
- Noguruma sajūta
- Galvassāpes

Retāk (rodas mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem)

- Pazemināts asinsspiediens. Tas var radīt vājuma sajūtu, reiboni vai neskaidru sajūtu galvā, kā arī izraisīt redzes miglošanos un ģīboni. Pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās dažiem pacientiem var palielināt miokarda infarkta vai insulta rašanās iespēju
- Paātrināta sirdsdarbība
- Vājuma sajūta
- Sāpes krūšu kurvī
- Elpošanas traucējumi, piemēram, aizdusa vai spiediena sajūta krūtīs
- Iesnas, deguna aizlikums un šķaudīšana (rinīts)
- Sausa vai pietūkusi mute
- Ēstgribas trūkums
- Garšas sajūtas pārmaiņas
- Caureja un vemšana
- Izsitumi uz ādas (kas var būt smagi)
- Muskuļa krampji vai sāpes muskuļos vai locītavās
- Impotence
- Pastiprināta svīšana
- Pietvīkums
- Miega traucējumi

- Asins analīžu rezultāti uzrāda eritrocītu, leikocītu un trombocīta skaita samazināšanos (anēmiju, neitropēniju, agranulocitozi un trombocitopēniju)
- Asins analīžu rezultāti uzrāda elektrolītu (nātrija, kālija, hlorīda, magnija, kalcija un hidroģēnkarbonāta jonu) koncentrācijas pārmaiņas vai paaugstinātu glikozes, urātu, holesterīna un triglicerīdu koncentrāciju
- Smagas alerģiskas reakcijas veids (anafilakse)
- Galvas smadzeņu išēmija, pārejoša išēmijas lēkme, išēmisks insults (iespējams pēc pārmērīgas asinsspiediena pazemināšanās)
- Miokarda infarkts (iespējams pēc pārmērīgas asinsspiediena pazemināšanās)
- Neregulāra sirdsdarbība
- Intersticiāla plaušu slimība
- Sistēmas sarkanajai vilkēdei līdzīga slimība
- Durstīšanas vai nejutīguma sajūta plaukstās vai pēdās
- Sēkšana
- Pilnuma sajūta vai pulsējošas sāpes aizdegunē, vaigos un acīs (sinusīts)
- Mēles iekaisums
- Pankreatīts (aizkuņģa dziedzera iekaisums). Tā pazīme ir spēcīgas sāpes vēderā, kas izstaro uz muguru
- Aknu vai nieru darbības izmaiņas (redzamas pēc asins un urīna analīžu rezultātiem)
- Aknu slimības, piemēram, hepatīts (aknu iekaisums), vai aknu bojājumi
- Smagas ādas reakcijas, tostarp arī pūslīšu veidošanās uz ādas vai ādas lobīšanās
- Pastiprināta jutība pret gaismu
- Matu izkrišana (tā var būt īslaicīga)
- Nagu plaisāšana vai atdalīšanās no gultnes
- Krūšu palielināšanās vīriešiem
- Depresija
- Apjukums
- Acu sausums
- Dzeltenās krāsas redzes kropļojumi

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT VASCACE PLUS

[Aizpilda nacionāli]

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot Vascace Plus pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma Derīgs līdz.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar sadzīves atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Vascace Plus satur

- Aktīvās vielas ir cilazaprils un hidrohlortiazīds.
- Citas sastāvdaļas ir...
[Aizpilda nacionāli]

Vascace ārējais izskats un iepakojums

[Aizpilda nacionāli]

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

<[Skatīt Pielikumu I- Aizpilda nacionāli]

{Nosaukums un adrese}

{tel}

{fakss}

{e-pasts}

Šis medicīniskais produkts Eiropas Ekonomiskās zonas (EEA) dalībvalstīs ir reģistrēts ar šādiem nosaukumiem:

Austrija: Inhibace Plus “Roche”

Beļģija un Luksemburga: Co-Inhibace

Kipra un Grieķija: Vascace Plus

Čehijas Republika, Ungārija, Polija un Spānija: Inhibace Plus

Vācija: Dynorm Plus

Itālija un Portugāle: Inibace Plus

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi akceptēta {MM/GGGG}

[Aizpilda nacionāli]