

**ANEXA III**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI,  
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vascace Plus și numele asociate (vezi Anexa I) 5 mg/12,5 mg comprimate filmate  
[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.  
[A se completa la nivel național]

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

[A se completa la nivel național]

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Vascace Plus este indicat în tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții adulți a căror hipertensiune arterială nu este controlată adecvat cu cilazapril în monoterapie.

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

Doza de Vascace Plus este de un comprimat (5,0 mg cilazapril și 12,5 mg hidroclorotiazidă) administrat în doză unică zilnică. Deoarece consumul de alimente nu are o influență semnificativă asupra absorbției, Vascace Plus poate fi administrat înainte sau după masă. Doza trebuie luată întotdeauna la aproximativ aceeași oră din zi. Comprimatele nu trebuie mestecate sau zdrobite și trebuie luate întotdeauna cu un pahar cu apă.

#### *Pacienți cu insuficiență renală*

În cazul în care este necesar tratamentul concomitent cu diuretice la pacienții cu insuficiență renală severă, este preferat un diuretic de ansă decât un diuretic tiazidic pentru asocierea cu cilazapril. Prin urmare, Vascace Plus nu este recomandat la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.3).

#### *Pacienți cu ciroză hepatică*

Deoarece la pacienții cu ciroză hepatică tratați cu doze standard de inhibitori ai ECA, poate apărea hipotensiune arterială semnificativă, este necesară ajustarea cu precauție a dozei fiecărei componente, dacă aceștia necesită tratament cu cilazapril și hidroclorotiazidă (vezi pct. 4.4).

#### *Vârstnici*

În studiile clinice, eficacitatea și tolerabilitatea cilazaprilului și hidroclorotiazidei administrate concomitent au fost similare la pacienții hipertensivi tineri și vârstnici, deși datele farmacocinetice demonstrează că, clearance-ul ambelor componente a fost redus la pacienții vârstnici (vezi pct 5.2).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea utilizării la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Ca urmare, nu se recomandă utilizarea Vascace Plus la această grupă de vârstă.

### 4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la cilazapril, la alți inhibitori ai ECA, hidroclorotiazidă, alte diuretice tiazidice, sulfonamide sau la oricare dintre excipienții Vascace Plus.
- Antecedente de angioedem apărut în urma tratamentului cu alți inhibitori ai ECA.

- Angioedem ereditar sau idiopatic
- Insuficiență renală (clearance-ul creatininei  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) sau anurie
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6)

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

##### Sarcină

Tratamentul cu inhibitori ECA nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu inhibitori ai ECA este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie trecute pe tratament antihipertensiv alternativ, al cărui profil de siguranță pentru utilizare în timpul sarcinii a fost stabilit. Când este confirmată sarcina, tratamentul cu inhibitori ai ECA trebuie întrerupt imediat și, dacă este necesar, trebuie inițiat tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6). Există o experiență limitată în ceea ce privește folosirea hidroclorotiazidei pe parcursul sarcinii. Tiazidele traversează placentă și pot fi asociate cu icterul neonatal, trombocitopenie și tulburări ale balanței electrolitice. Reducerea volumului sanguin al mamei poate afecta de asemenea negativ perfuzia placentară. Hidroclortiazida nu trebuie utilizată pentru edeme gestaționale, hipertensiune gestațională sau preeclampsie, datorită riscului scăderii volumului plasmatic și al hipoperfuziei placentare, fără un efect benefic asupra evoluției bolii. Hidroclortiazida nu trebuie utilizată pentru hipertensiunea arterială esențială la femeile gravide, excepție făcând unele cazuri rare când nu poate fi utilizat un alt tratament.

##### Hipotensiune arterială

Pacienții trebuie să înceapă tratamentul cu Vascace Plus numai după ce au fost stabilizați în urma tratamentului cu, componentele individuale administrate în aceleași doze cu cele din combinația fixă.

În special la începutul tratamentului, inhibitorii ECA pot determina hipotensiune arterială severă. Hipotensiunea arterială după administrarea primei doze este mai probabil să apară la pacienții al căror sistem renină-angiotensină-aldosteron este activat, cum este cazul în hipertensiunea arterială renovasculară sau alte cauze ale hipoperfuziei renale, depleția de lichide sau sodiu, sau tratamente anterioare cu alte vasodilatatoare. Aceste afecțiuni pot coexista, în special în insuficiența cardiacă severă.

Hipotensiunea arterială trebuie tratată prin expansiune volemică și așezarea pacientului în decubit dorsal. Imediat ce tensiunea arterială a fost crescută prin expansiune volemică, tratamentul cu cilazapril poate fi continuat, dar prin administrarea unei doze mai mici sau întrerupt dacă hipotensiunea arterială persistă.

La pacienții cu risc, tratamentul cu cilazapril trebuie să înceapă sub supraveghere medicală, cu o doză inițială mică și creșterea treptată a dozei, cu atenție. Dacă este posibil, tratamentul cu diuretice trebuie întrerupt temporar.

O precauție similară trebuie luată în cazul pacienților cu angină pectorală sau boală cerebrovasculară, la care hipotensiunea arterială poate determina ischemie miocardică sau cerebrală.

##### Insuficiență renală

Vascace Plus este contraindicat la pacienții cu clearance-ul creatininei  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ .

La pacienții cu insuficiență renală ușoară, doza de cilazapril trebuie ajustată în funcție de clearance-ul creatininei. Monitorizarea de rutină a valorilor potasiului și creatininei fac parte din asistența medicală de rutină la pacienții cu insuficiență renală.

Inhibitorii ECA prezintă efecte renoprotectoare, dar pot provoca afectarea reversibilă a funcției renale prin scăderea perfuziei renale, datorită fie stenozei de arteră renală bilaterală, fie insuficienței cardiace congestive severe, depleției de volum, hiponatremiei sau datorită dozelor mari de diuretice și la cei care urmează tratament cu AINS. Măsurile de prevenire includ întreruperea sau retragerea temporară a diureticelor, începerea tratamentului cu doze foarte mici de inhibitori ai ECA și creșterea treptată a dozelor, cu precauție.

La pacienții cu stenoză de arteră renală, activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron ajută la menținerea perfuziei renale prin provocarea constricției arteriolei eferente. Consecutiv, blocarea formării angiotensinei II și, de asemenea, o eventuală creștere în formarea bradikininei, determină vasodilatație a arteriolei eferente rezultând o reducere a presiunii filtrării glomerulare. Hipotensiunea arterială contribuie în continuare la reducerea perfuziei renale (vezi pct. 4.4 “Hipotensiunea arterială”). Similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, există un risc crescut de insuficiență renală, inclusiv insuficiență renală acută, atunci când pacienții cu stenoză de arteră renală sunt tratați cu cilazapril. De aceea, se recomandă o atenție sporită în cazul acestor pacienți. Dacă apare insuficiența renală, tratamentul trebuie întrerupt.

#### Hipersensibilitate/Angioedem

Angioedemul a fost asociat cu inhibitori ai ECA, cu o incidență raportată de 0,1-0,5%. Angioedemul datorat inhibitorilor ECA se poate manifesta ca episoade recurente de edem facial, care se rezolvă la întreruperea tratamentului, sau ca edem orofaringian acut sau obstrucție a căilor respiratorii, care necesită tratament de urgență și poate pune viața în pericol. O formă diferită este angioedemul intestinal, care tinde să apară în primele 24-48 ore de tratament. La pacienții aparținând rasei negre, riscul de apariție a edemului angioneurotic este mai mare comparativ cu pacienții aparținând altor rase. Pacienții cu antecedente de edem angioneurotic, fără legătură cu tratamentul cu un inhibitor al ECA, pot prezenta un risc crescut de angioedem .

#### Anafilaxie

##### *Hemodializă*

S-au raportat reacții anafilactice la pacienții care efectuează ședințe de hemodializă, în cadrul cărora se utilizează membrane cu flux mare (de exemplu AN 69), tratați concomitent cu un inhibitor al ECA. La acești pacienți, trebuie luată în considerare utilizarea unui alt tip de membrană de dializă sau a unei alte clase de medicamente antihipertensive.

##### *Afereza lipoproteinelor cu densitate mică (LDL)*

Pacienții tratați cu inhibitori ai ECA în timpul aferezei LDL efectuate cu sulfat de dextran au prezentat reacții anafilactoide care pot pune viața în pericol. Aceste reacții pot fi evitate prin întreruperea temporară a tratamentului cu inhibitori ai ECA, înainte de fiecare afereză.

##### *Desensibilizare*

La pacienții tratați cu inhibitori ai ECA în timpul tratamentului de desensibilizare cu venin de viespe sau albină, pot apărea reacții anafilactoide. Cilazapril trebuie oprit înainte de începerea tratamentului de desensibilizare și nu trebuie înlocuit cu un beta-blocant.

#### Tulburări hepatice

La pacienții tratați cu cilazapril, au fost raportate cazuri izolate de tulburări ale funcției hepatice, cum ar fi creșterea valorilor testelor funcției hepatice (transaminaze, bilirubina, fosfataza alcalină, gamma GT) și hepatite colestatice cu sau fără necroză. Pacienții care prezintă icter sau creșteri marcate ale enzimelor hepatice trebuie să întrerupă tratamentul cu Vaspace Plus și vor fi supravegheați medical în mod corespunzător.

La pacienții cu ciroză hepatică (dar fără ascită) care necesită tratament pentru hipertensiune arterială, tratamentul cu cilazapril trebuie inițiat cu o doză mică și cu mare precauție întrucât poate apărea hipertensiune arterială semnificativă (vezi pct. 4.2). La pacienții cu ascită, nu este recomandată administrarea de cilazapril.

Utilizarea tiazidelor la pacienții cu ciroză poate accelera encefalopatia hepatică care rezultă din modificări minore ale balanței hidro-electrolitice.

#### Neutropenie

Rar, la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA și tiazide au fost raportate neutropenie și agranulocitoză, în special la pacienții cu insuficiență renală sau boală vasculară de collagen și la cei care urmează terapie imunosupresoare. Este recomandată la acești pacienți monitorizarea periodică a numărului de leucocite.

### Electroliti plasmatici

Electroliti și funcția renală trebuie monitorizate la toți pacienții tratați cu Vascace Plus.

Inhibitorii ECA pot determina hiperkaliemie deoarece inhibă eliberarea aldosteronului. Efectul este, în mod obișnuit nesemnificativ la pacienții cu funcția renală normală. Totuși, hiperkaliemia poate apărea la pacienții cu funcția renală afectată și/sau la pacienții care iau suplimente de potasiu (incluzând substituenți de sare).

Tiazidele cresc excreția potasiului și pot determina hipokaliemie. Hipokaliemie poate apărea de asemenea și la pacienții tratați cu Vascace Plus, deși într-o măsură mai mică decât cea observată la pacienții care tratați cu tiazide în monoterapie. Tiazidele pot determina, de asemenea hiponatremie și deshidratare. Riscul de apariție a hiponatremiei este mai mare la femei, pacienții cu hipokaliemie sau consum scăzut de sodiu, precum și la vârstnici. Tiazidele pot scădea excreția urinară a calciului și pot determina creșteri ale concentrațiilor serice de de calciu și trebuie întrerupte înainte de efectuarea testelor funcționale paratiroidiene.

### Pacienți cu diabet zaharat

Administrarea de inhibitori ai ECA la pacienții cu diabet zaharat poate determina o amplificare a efectului de scădere a glicemiei al medicamentelor antidiabetice sau al insulinei, în special la pacienții cu insuficiență renală. Tiazidele pot atenua efectul de scădere al glicemiei al medicamentelor antidiabetice sau insulinei și pot precipita diabetul la pacienții cu risc. La acești pacienți glicemia trebuie atent monitorizată în timpul inițierii tratamentului cu fiecare componentă din Vascace Plus.

### Alte tulburări metabolice

Tiazidele pot determina apariția hiperuricemiei și poate fi precipitată guta acută. Prin urmare, Vascace Plus trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de gută.

Vascace Plus trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu porfirie.

### Intervenții chirurgicale/anestezie

La pacienții în tratament cu inhibitori ECA, anestezicele cu efecte de scădere a tensiunii arteriale pot determina hipotensiune arterială. În acest caz hipotensiunea arterială poate fi corectată prin creșterea volemiei.

### Stenoză aortică/cardiomiopatie hipertrofică

Inhibitorii ECA trebuie să fie utilizați cu precauție la pacienții cu tulburări cardiace obstructive (de exemplu stenoză mitrală, stenoză aortică, cardiomiopatie hipertrofică), deoarece debitul cardiac nu poate crește pentru a acoperi vasodilatația sistemică și există un risc de hipotensiune arterială severă.

### Intoleranța la lactoză

Datorită prezenței lactozei monohidrat, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

### Diferențe etnice

Inhibitorii ECA sunt mai puțin eficace ca antihipertensive la pacienții aparținând rasei negre. Acești pacienți pot avea, de asemenea un risc crescut de angioedem.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Interacțiuni raportate în special la cilazapril

#### *Litiu*

În timpul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ai ECA s-au raportat creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatiche ale litiului și ale toxicității acestuia. Administrarea concomitentă cu diuretice tiazidice poate crește riscul de toxicitate al litiului și mărește toxicitatea acestuia deja crescută de inhibitorii ECA.

Administrarea concomitentă de cilazapril cu litiul nu este recomandată, dar în cazul în care asocierea se dovedește necesară, trebuie efectuată monitorizarea atentă a litemiei.

#### *Alte medicamente antihipertensive*

Se poate observa un efect cumulat atunci când Vascace Plus este administrat în asociere cu alte medicamente antihipertensive.

*Diuretice care economisesc potasiu, suplimente de potasiu și substituenți de sare care conțin potasiu*  
Deși potasemia se menține, de regulă, în limita valorilor normale, s-a observat că unii pacienți tratați cu cilazapril dezvoltă hiperkaliemie. Diureticele care economisesc potasiul (de exemplu, spironolactonă, triamteren sau amilorid), suplimentele de potasiu sau substituenții de sare care conțin potasiu pot conduce la o creștere semnificativă a potasemiei. De aceea, nu este recomandată asocierea cilazapril cu medicamentele menționate anterior (vezi pct. 4.4). În cazul în care această asociere este considerată necesară, datorită hipokalaemiei demonstrate, este esențială monitorizarea frecventă a concentrațiilor plasmatiche ale potasiului.

#### *Diuretice (tiazidice sau de ansă)*

Tratamentul anterior cu doze mari de diuretice poate conduce la depleție volemică și la riscul de hipotensiune arterială la inițierea tratamentului cu cilazapril (vezi pct. 4.4). Efectele hipotensive pot fi diminuate prin întreruperea tratamentului cu diuretice, prin creșterea aportului de lichide sau de sare ori prin inițierea tratamentului cu doze mici de cilazapril.

#### *Antidepresive triciclice/antipsihotice/anestezice/narcotice*

Administrarea concomitentă a anumitor medicamente anestezice, antidepresive triciclice și antipsihotice cu inhibitori ai ECA poate reduce suplimentar tensiunea arterială (vezi pct. 4.4).

*Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) incluzând acid acetilsalicilic  $\geq 3$  g pe zi*  
Când inhibitorii ECA sunt administrați simultan cu medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (de exemplu, acid acetilsalicilic în doze antiinflamatorii, inhibitori de COX-2 și AINS neselective), poate să apară o scădere a efectului antihipertensiv. Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA și a AINS poate duce la creșterea riscului de deteriorare a funcției renale, incluzând posibilitatea apariției insuficienței renale acute și a creșterii concentrației plasmatiche a potasiului, în special la pacienții cu disfuncție renală preexistentă. Asocierea trebuie administrată cu prudență, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat și funcția renală trebuie monitorizată după inițierea tratamentului concomitent, iar ulterior în mod regulat.

#### *Simpatomimetice*

Simpatomimeticele pot reduce efectele antihipertensive ale inhibitorilor ECA.

#### *Antidiabetice*

Studiile epidemiologice au sugerat faptul că, administrarea concomitentă de inhibitori ai ECA cu medicamente antidiabetice (insulină, medicamente antidiabetice orale) poate determina o amplificare a efectului de scădere a glicemiei, cu un risc de hipoglicemie. Acest fenomen pare a fi mai frecvent în cursul primelor săptămâni de tratament asociat și la pacienții cu insuficiență renală.

#### *Aur*

Reacțiile nitritoide (simptomele includ înroșirea feței, greață, vărsături și hipotensiune arterială) au fost raportate rar la pacienții care se aflau în timpul terapiei cu aur injectabil (aurotiomalat de sodiu) și terapie concomitentă cu inhibitori ECA.

#### *Altele*

La administrarea concomitentă de cilazapril cu digoxină, nitrați, anticoagulante cumarinice și blocante ale receptorilor H2 nu s-au observat interacțiuni clinice semnificative.

## Interacțiuni raportate în special la hidroclorotiazidă

### *Digoxină*

Întrucât în timpul tratamentului cu Vaspace Plus poate apărea hipokaliemia indusă de tiazide, care poate crește riscul de aritmie asociată tratamentului cu digoxină, este recomandată monitorizarea concentrațiilor plasmatice de potasiu.

### *Medicamente care pot induce torsada vârfurilor*

Datorită riscului de apariție a hipokaliemiei, hidroclorotiazida trebuie administrată cu precauție la pacienții care sunt tratați simultan cu medicamente care pot induce torsada vârfurilor, cum ar fi:

- Antiaritmice din clasa Ia (de exemplu chinidină, hidrochinidină, disopiramidă)
- Antiaritmice din clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol, defetilidă, ibutilidă)
- Unele antipsihotice (de exemplu, tioridazină, clorpromazină, trifluoperazină, sulpiridă, tiapridă, haloperidol, droperidol)
- Altele (de exemplu bepridil, cisapridă, difemanil, halofantrin, ketanserin, pentamidină, terfenadină).

### *Miorelaxante nedepolarizante*

Miorelaxantele nedepolarizante nu trebuie administrate simultan, datorită posibilei intensificări sau prelungiri a efectului muscular de relaxare.

### *Săruri de calciu și vitamina D*

Administrarea simultană a hidroclorotiazidei împreună cu vitamina D sau cu sărurile de calciu poate potența creșterea concentrației plasmatice a calciului.

### *Colestiramină/colestipol*

Colestiramina și colestipol reduc absorbția hidroclorotiazidei.

### *Medicamente anticolinergice*

Administrarea concomitentă de medicamente anticolinergice (de exemplu atropină, biperiden) poate crește biodisponibilitatea hidroclorotiazidei, datorită scăderii motilității gastro-intestinale și a vitezei de golire a stomacului.

### *Amantadină*

Administrarea simultană a hidroclorotiazidei și amantadinei poate crește riscul de efecte adverse posibile ale amantadinei.

### *Medicamente citotoxice (de exemplu metotrexat, ciclofosfamida)*

Administrarea simultană a hidroclorotiazidei și a medicamentelor citotoxice poate reduce eliminarea medicamentelor citotoxice și consecutiv poate accentua efectele mielosupresive ale acestora.

### *Substanțe de contrast care conțin iod*

În caz de deshidratare indusă de hidroclorotiazidă, există un risc crescut de insuficiență renală acută, în special atunci când sunt administrate doze importante de substanțe de contrast care conțin iod.

### *Ciclosporina*

Administrarea simultană a hidroclorotiazidei și a ciclosporinei poate crește riscul dezvoltării hiperuricemiei și complicațiilor de tipul gutei.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Administrarea de inhibitori ai ECA, precum cilazapril, nu este recomandată în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea de inhibitori ai ECA este contraindicată în timpul trimestrelor 2 și 3 de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Nu există dovezi epidemiologice concludente referitoare la riscul de teratogenitate consecutiv expunerii la inhibitori ai ECA în timpul primului trimestru de sarcină; cu toate acestea, o creștere mică



a acestui risc nu poate fi exclusă. Cu excepția cazurilor în care continuarea tratamentului cu inhibitori ai ECA este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative, cu un profil de siguranță stabilit pentru utilizare în timpul sarcinii. Când sarcina este confirmată, tratamentul cu inhibitori ai ECA trebuie întrerupt imediat și, dacă este necesar, trebuie inițiată terapia alternativă.

La om, este cunoscut faptul că expunerea la terapia cu inhibitori ai ECA în timpul trimestrelor doi și trei de sarcină induce fetotoxicitate (reducerea funcției renale, oligohidramnios, întârzierea osificării craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie). Dacă expunerea la inhibitori ai ECA s-a produs începând cu trimestrul al doilea de sarcină, se recomandă verificarea ecografică a funcției renale și a craniului (vezi pct. 4.3 și pct. 4.4). Copiii a căror mame au luat inhibitori ai ECA trebuie observați atent pentru hipotensiune arterială (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Există o experiență limitată în ceea ce privește folosirea hidroclorotiazidei pe parcursul sarcinii. Tiazidele traversează placentă și pot fi asociate cu icterul neonatal, trombocitopenie și tulburări ale balanței electrolitice. Reducerea volumului sanguin al mamei poate afecta de asemenea negativ perfuzia placentară. Hidroclortiazida nu trebuie utilizată pentru edeme gestaționale, hipertensiune gestațională sau preeclampsie, datorită riscului scăderii volumului plasmatic și al hipoperfuziei placentare, fără un efect benefic asupra evoluției bolii. Hidroclortiazida nu trebuie utilizată pentru hipertensiunea arterială esențială la femeile gravide, excepție făcând unele cazuri rare când nu poate fi utilizat un alt tratament.

#### Alăptarea

Deoarece nu sunt disponibile informații cu privire la siguranța Vascace Plus în timpul alăptării, acesta nu este recomandat și sunt de preferat tratamente alternative, cu profile de siguranță mai bine stabilite pentru utilizare în timpul alăptării, în special în cazul alăptării unui nou-născut sau a unui prematur.

#### Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii preclinice cu combinația fixă de hidroclorotiazidă și cilazapril referitoare la efectul asupra fertilității.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Atunci când se conduc vehicule sau se folosesc utilaje trebuie să se țină cont de faptul că, ocazional, pot să apară amețeli și oboseală, în timpul tratamentului cu Vascace Plus (vezi pct. 4.4 și 4.8).

### **4.8 Reacții adverse**

#### Sumarul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse datorate medicamentului, observate la pacienții care utilizează inhibitori ai ECA sunt tuse, erupție cutanată tranzitorie și disfuncție renală. Tusea apare mai frecvent la femei și nefumători. Dacă pacientul tolerează tusea, poate fi indicată continuarea tratamentului. În anumite cazuri, poate fi utilă reducerea dozei. La mai puțin de 5% din pacienții tratați cu inhibitori ai ECA pot să apară reacții adverse datorate tratamentului, a căror severitate să determine întreruperea tratamentului.

Cele mai frecvente reacții adverse datorate medicamentului, observate la pacienții la care se administrează tiazide în monoterapie sunt amețelile. Anumite tulburări biochimice și metabolice asociate cu tiazidele diuretice par să fie atenuate prin coadministrarea de cilazapril. La aproximativ 0,1% din pacienții tratați cu tiazide în monoterapie pot să apară reacții adverse datorate tratamentului, a căror severitate să determine întreruperea tratamentului.

Riscul general de apariție a efectelor adverse datorate tratamentului cu Vascace Plus este similar celui observat la pacienții tratați cu cilazapril în monoterapie.

#### Lista reacțiilor adverse

Următoarea listă de reacții adverse include datele rezultate din studiile clinice și din perioada ulterioară punerii pe piață și include reacții adverse la medicament observate la pacienții în tratament cu cilazapril și/sau alți inhibitori ai ECA, în monoterapie, hidroclorotiazida și/sau diuretice tip tiazidic în monoterapie și la cei la care se administrează terapie asociată. Frecvențele estimate au fost calculate în funcție de procentul de pacienți care au raportat fiecare reacție adversă în timpul studiilor clinice cu Vascace Plus, care au inclus un total de 1097 de pacienți. Reacțiile adverse care nu au fost observate în timpul studiilor clinice cu Vascace Plus, dar au fost raportate ca fiind asociate monoterapiei cu fiecare componentă sau cu alți inhibitori ai ECA sau diuretice tiazidice, sau rezultate din rapoartele de caz în perioada ulterioară punerii pe piață au fost clasificate ca fiind “mai puțin frecvente” (<1/100). Categoria “mai puțin frecvente” include frecvențele “rare” ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ) și “foarte rare” ( $< 1/10000$ ), care pot fi utilizate în anumite RCP-uri pentru alte medicamente.

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență astfel:

Foarte frecvente	$\geq 1/10$
Frecvente	$\geq 1/100$ și $< 1/10$
Mai puțin frecvente	$< 1/100$

#### Reacții adverse la cilazapril

##### Tulburări hematologice și limfatice

###### *Mai puțin frecvente*

Neutropenie, agranulocitoză, trombocitopenie, anemie

##### Tulburări ale sistemului imunitar

###### *Mai puțin frecvente*

Angioedem (poate să afecteze fața, buzele, limba, laringele sau tractul gastrointestinal) (vezi pct. 4.4), anafilaxie (vezi pct. 4.4), sindrom asemănător lupusului (simptomele pot include vasculită, mialgie, artralgie/artrită, anticorpi antinucleari prezenți, viteza de sedimentare a hematiilor crescută, eozinofilie și leucocitoză)

##### Tulburări ale sistemului nervos

###### *Frecvente*

Cefalee

###### *Mai puțin frecvente*

Disgeuzie, ischemie cerebrală, accident ischemic tranzitoriu, accident vascular cerebral ischemic, neuropatie periferică

##### Tulburări cardiace

###### *Mai puțin frecvente*

Ischemie miocardică, angină pectorală, tahicardie, palpitații, infarct miocardic, aritmie

##### Tulburări vasculare

###### *Frecvente*

Amețeli

###### *Mai puțin frecvente*

Hipotensiune arterială, hipotensiune posturală (vezi pct. 4.4). Simptomele hipotensiunii arteriale pot include sincopă, slăbiciune, amețeli și tulburări de vedere.

### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

#### *Frecvente*

Tuse

#### *Mai puțin frecvente*

Dispnee, bronhospasm, rinită, boală pulmonară interstițială, bronșită, sinuzită

### Tulburări gastro-intestinale

#### *Frecvente*

Greață

#### *Mai puțin frecvente*

Xerostomie, stomatită aftoasă, scăderea apetitului alimentar, diaree, vărsături, glosită, pancreatită

### Tulburări hepatobiliare

#### *Mai puțin frecvente*

Valori anormale ale testelor funcției hepatice (incluzând transaminaze, bilirubină, fosfatază alcalină, gama GT), hepatită colestatică cu sau fără necroză

### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

#### *Mai puțin frecvente*

Erupție cutanată tranzitorie, dermatită asemănătoare psoriazisului, psoriazis (exacerbare), lichen plan, dermatită exfoliativă, urticarie, eritem poliform, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, pemfigus bulos, pemfigus, sarcom Kaposi, vasculită/purpură, reacții de fotosensibilitate, alopecie, onicoliză

### Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

#### *Mai puțin frecvente*

Crampe musculare, mialgie, artralgie

### Tulburări renale și ale căilor urinare

#### *Mai puțin frecvente*

Insuficiență renală, insuficiență renală acută (vezi pct. 4.4), creșterea creatininemiei, creșterea uremiei, hiperkaliemie, hiponatremie, proteinurie, sindrom nefrotic, nefrită

### Tulburări ale aparatului genital și sânului

#### *Mai puțin frecvente*

Disfuncții sexuale, ginecomastie

### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

#### *Frecvente*

Fatigabilitate

#### *Mai puțin frecvente*

Transpirație excesivă, bufeuri, astenie, tulburări ale somnului

### Reacții adverse la hidroclorotiazidă

### Tulburări hematologice și limfatice

*Mai puțin frecvente*

Trombocitopenie, anemie hemolitică, insuficiența măduvei osoase, neutropenie

*Tulburări ale sistemului imunitar*

*Mai puțin frecvente*

Hipersensibilitate (edem angioneurotic, anafilaxie), sindrom asemănător lupusului

*Tulburări metabolice și de nutriție*

*Mai puțin frecvente*

Hipokaliemie, hiponatremie, hipocloremie, hipomagnezemie, hipercalcemie, hipocalciurie, hipovolemie/deshidratare, alcaloză metabolică, hiperglicemie, hiperuricemie, gută, hipercolesterolemie (creșterea colesterolului total, LDL și VLDL), hipertrigliceridemie.

*Tulburări psihice*

*Mai puțin frecvente*

Tulburări ale somnului, depresie

*Tulburări ale sistemului nervos*

*Frecvente*

Amețeli

*Mai puțin frecvente*

Stare de confuzie

*Tulburări oculare*

*Mai puțin frecvente*

Secreției lacrimale scăzută, tulburări ale vederii, xantopsie

*Tulburări cardiace*

*Mai puțin frecvente*

Aritmie

*Tulburări vasculare*

*Mai puțin frecvente*

Hipotensiune arterială

*Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*

*Mai puțin frecvente*

Pneumonie interstițială, edem pulmonar acut

*Tulburări gastro-intestinale*

*Frecvente*

Greață

*Mai puțin frecvente*

Xerostomie, sialoadenita, pierderea apetitului alimentar, pancreatită

## Tulburări hepatobiliare

*Mai puțin frecvente*

Icter colestatic

## Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

*Mai puțin frecvente*

Erupție cutanată tranzitorie, fotosensibilitate, pseudoporfirie, vasculită cutanată

## Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

*Mai puțin frecvente*

Crampe musculare

## Tulburări renale și ale căilor urinare

*Mai puțin frecvente*

Nefrită interstițială, insuficiență renală

## Tulburări ale aparatului genital și sânului

*Mai puțin frecvente*

Disfuncție sexuală

## Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

*Frecvente*

Fatigabilitate

## Descrierea evenimentelor adverse selectate

Hipotensiunea arterială și hipotensiunea arterială posturală pot să apară la inițierea tratamentului sau la creșterea dozelor, în special la pacienții cu risc (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală și insuficiența renală acută pot să apară mai ales la pacienții cu insuficiență cardiacă severă, stenoză a arterei renale, tulburări renale pre-existente sau depleție volemică (vezi pct. 4.4)

Ischemia cerebrală, accidentul ischemic tranzitoriu și accidentul vascular cerebral ischemic raportate rar în timpul administrării inhibitorilor ECA pot avea legătură cu hipotensiunea arterială apărută la pacienții cu boală cerebrovasculară. Similar, ischemia miocardică poate avea legătură cu hipotensiunea arterială apărută la pacienții cu cardiopatie ischemică.

Hipokaliemia poate să apară la pacienții tratați cu Vascace Plus, deși mai puțin frecvent decât la cei care utilizează tiazide în monoterapie.

Riscul de apariție a hiponatremiei este mai mare la femei, pacienții cu hipokaliemie sau consum scăzut de sodiu, precum și la vârstnici.

Electrolitii și funcția renală trebuie monitorizate la toți pacienții tratați cu Vascace Plus.

Cefaleea este o reacție adversă raportată frecvent, deși incidența acesteia este mai mare la pacienții cărora li se administrează placebo decât la cei cărora li se administrează cilazapril + hidroclorotiazida.

Frecvența reacțiilor adverse atribuite cilazaprilului, apărute la pacienții care urmează terapie asociată (cilazapril + hidroclorotiazida), poate fi diferită față de cea observată la pacienții tratați cu cilazapril în

monoterapie. Motivele pot include (i) diferențe între populația țintă tratată cu Vascace Plus și Vascace, (ii) diferențe între dozele de cilazapril, și (iii) efecte specifice ale tratamentului asociat.

#### **4.9 Supradozaj**

Sunt disponibile date limitate referitoare la supradozajul la om.

Simptomele asociate supradozajului cu inhibitori ai ECA pot include hipotensiune arterială, șoc circulator, tulburări electrolitice, insuficiență renală, hiperventilație, tahicardie, palpitații, bradicardie, amețeli, anxietate și tuse.

La pacienții predispuși (de exemplu cu hiperplazie de prostată), supradozajul cu hidroclorotiazidă poate determina retenție acută de urină.

Tratamentul recomandat în caz de supradozaj cu Vascace Plus este perfuzarea intravenoasă de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). În caz de apariție a hipotensiunii arteriale, pacientul trebuie așezat în decubit dorsal cu membrele inferioare ridicate. Dacă este disponibil, trebuie luat în considerare tratamentul cu angiotensină II în perfuzie și/sau administrarea intravenoasă de catecolamine.

Utilizarea unui pacemaker este indicată în cazul apariției bradicardiei rezistente la tratament. Semnele vitale, electrolitemia și creatininemia trebuie monitorizate continuu.

Dacă este cazul, forma activă a cilazaprilului, cilazaprilatul, poate fi eliminat din circulația generală prin hemodializă (vezi pct.4.4).

### **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Antihipertensive, Inhibitori ai ECA și diuretice, codul ATC: C09BA08

##### Mecanism de acțiune

Vascace Plus este o asociere de cilazapril și hidroclorotiazidă. Efectele antihipertensive ale cilazaprilului și hidroclorotiazidei în asociere sunt aditive rezultând un procent mai mare de pacienți care au răspuns satisfăcător precum și o reducere semnificativă a tensiunii arteriale decât la fiecare componentă administrată în monoterapie.

Cilazapril este convertit la metabolitul său activ, cilazaprilat, un inhibitor specific al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) cu acțiune de lungă durată, acționând prin suprimarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron și astfel împiedicând conversia angiotensinei I inactive la angiotensină II, care este vasoconstrictor potent. La dozele recomandate, efectul cilazaprilului la pacienții hipertensivi se menține până la 24 de ore.

Hidroclorotiazida este un diuretic tiazidic care acționează ca un agent de eliminare a lichidului și de reducere a tensiunii arteriale prin inhibarea substanțelor care cresc reabsorbția tubulară a sodiului în segmentul cortical de diluție. Crește eliminarea urinară a sodiului și clorului și, într-o proporție mai mică, eliminarea potasiului și magneziului, crescând astfel diureza și exercitând un efect antihipertensiv. Utilizarea acestui medicament crește activitatea reninei la nivel plasmatic și secreția de aldosteron, rezultând o scădere a potasiului seric.

##### Studii clinice/de eficacitate

Studiile efectuate cu Vascace Plus au demonstrat că, asocierea de cilazapril și hidroclorotiazidă administrată o dată pe zi, în doze variate, reduce tensiunea arterială sistolică și diastolică, comparativ cu placebo în decurs de 24 de ore de la administrare, într-o măsură care este semnificativă atât statistic cât și clinic. Asocierea la doze diferite determină o scădere a tensiunii arteriale mai mare, comparativ cu cea determinată de fiecare dintre substanțele active, administrate separat. La pacienții care nu

răspund la 5 mg cilazapril, în monoterapie, adăugarea de hidroclorotiazidă la o doză scăzută de 12,5 mg o dată pe zi îmbunătățește semnificativ răspunsul la tratament. Combinația este eficientă indiferent de vârstă, sex și rasă.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Cilazaprilul se absoarbe eficient după administrarea orală de Vascace Plus și este transformat rapid prin hidroliză esterică în forma sa activă, cilazaprilat. Biodisponibilitatea cilazaprilatului, după administrarea pe cale orală de cilazapril este de aproximativ 60%, luând în considerare procentul de regăsire în urină. Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse în 2 ore de la administrare.

Hidroclorotiazida este rapid absorbită după administrarea orală de Vascace Plus. Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse în 2 ore de la administrare. Biodisponibilitatea hidroclorotiazidei după administrarea pe cale orală este de aproximativ 65%, luând în considerare procentul de regăsire în urină.

Valorile ASC pentru cilazaprilat și hidroclorotiazidă cresc proporțional cu creșterea dozelor de cilazapril și hidroclorotiazidă în combinația fixă. Parametrii farmacocinetici ai cilazaprilat nu sunt modificați în prezența creșterii dozei componentei hidroclorotiazidă. Administrarea concomitentă de cilazapril cu hidroclorotiazida nu are niciun efect asupra biodisponibilității cilazaprilului sau a hidroclorotiazidei. Administrarea de cilazapril și hidroclorotiazidă în prezența alimentelor întârzie  $T_{max}$  a cilazaprilat cu 1,5 ore și reduce  $C_{max}$  cu 24 %. Întârzie  $T_{max}$  al hidroclorotiazidei cu 1,4 ore și reduce  $C_{max}$  cu 14 % fără niciun efect asupra biodisponibilității generale a ambelor molecule, așa cum au fost evaluate de valoarea  $ASC_{0-24}$ . Aceasta indică faptul că există o influență asupra ratei dar nu și asupra gradului de absorbție al ambelor medicamente.

### Distribuție

Pentru cilazaprilat, volumul relativ de distribuție a fost determinat ca fiind de aproximativ 0,5 până la 0,7 l/kg. Legarea de proteinele plasmatice este de aproximativ 25% până la 30%.

Proporția legării de proteinele plasmatice este de aproximativ 65% pentru hidroclorotiazidă; volumul relativ de distribuție a fost determinat ca fiind între 0,5 până la 1,1 l/kg.

### Eliminare

Cilazaprilatul este eliminat nemodificat pe cale renală, cu un timp de înjumătățire plasmatică efectiv de aproape 9 ore.

Hidroclorotiazida este eliminată în mare parte nemodificată pe cale renală, cu un timp de înjumătățire plasmatică între 7 și 11 ore.

### Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

#### *Insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală, au fost observate concentrații plasmatice mai mari de cilazaprilat în comparație cu cele observate la pacienții cu funcție renală normală, luând în considerare faptul că la valori reduse ale clearance-ului creatininei scade clearance-ul medicamentului. La pacienții cu insuficiență renală totală eliminarea nu mai are loc, însă hemodializa poate ajuta la reducerea concentrațiilor de cilazapril și cilazaprilat până la valori limitate.

Eliminarea renală a hidroclorotiazidei este scăzută la pacienții cu funcția renală afectată. Clearance-ul renal al hidroclorotiazidei este direct proporțional cu clearance-ul creatininei. Aceasta determină concentrații plasmatice crescute ale hidroclorotiazidei, care scad mult mai lent decât la subiecții cu funcția renală normală.

#### *Vârstnici*

La pacienții vârstnici a căror funcție renală este normală pentru vârstă, concentrațiile plasmatice ale cilazaprilat pot fi cu până la 40% mai mari, iar clearance-ul mai mic cu 20%, în comparație cu pacienții mai tineri.

Date limitate sugerează că, clearance-ul sistemic al hidroclorotiazidei este scăzut, atât la subiecții vârstnici sănătoși cât și la cei cu hipertensiune arterială, comparativ cu subiecții tineri sănătoși.

#### Insuficiență hepatică

La pacienții cu ciroză hepatică au fost observate concentrații plasmatice crescute și reducerea clearance-ului plasmatic și renal.

Boala hepatică nu afectează în mod semnificativ farmacocinetica hidroclorotiazidei.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### Toxicitatea

Toxicitatea orală acută a cilazaprilului este scăzută. Doze letale medii la șobolani, șoareci și maimuțe cynomolgus au fost mai mari de 2000 mg/kg greutate corporală. Toxicitatea orală acută a cilazaprilului la șoareci nu a fost crescută prin asocierea cu hidroclorotiazida.

Similar altor inhibitori ACE, rinichiul a fost ținta principală a toxicității sistemice în studiile de toxicitate subcronică și cronică cu cilazapril în monoterapie. Observațiile au inclus valori crescute ale ureei și creatininei plasmatice, și îngroșarea arteriolelor glomerulare, uneori în asociere cu hiperplazia celulelor juxtaglomerulare. Aceste modificări s-au dovedit a fi reversibile și sunt o consecință a activității farmacodinamice exagerate a cilazaprilului care apare numai la multiplii mari ai dozelor terapeutice la om. Studiile de toxicitate subcronică și cronică cu hidroclorotiazide la șobolani și câini nu au evidențiat modificări notabile, cu excepția celor din balanța electrolitică (hipokaliemie). Studiile efectuate cu asocierea de cilazapril și hidroclorotiazida au avut rezultate similare cu cele observate în cele efectuate cu cilazapril în monoterapie. Principalele efecte ale asocierii au fost de atenuare a pierderii potasiului indusă de tiazide și de scădere a activității motorii la doze mari la maimuțe.

#### Carcinogenitatea

Nu a existat nicio dovadă a carcinogenității cilazaprilului și nici constatări relevante privind hidroclorotiazida la șoareci și șobolani. Nu au fost efectuate teste privind carcinogenitatea cu această combinație.

#### Mutagenitatea

În diferite teste de mutagenitate efectuate *in vitro* și *in vivo* nu a fost dovedit efectul mutagenic sau genotoxic al cilazaprilului. Asocierea de cilazapril cu hidroclorotiazida nu a determinat semne relevante ale potențialului mutagen în cazul tratamentului terapeutic.

#### Afectarea fertilității

Nu au fost efectuate studii cu această combinație privind efectul asupra performanței peri- și postnatale și asupra fertilității.

#### Teratogenitatea

Cilazapril nu a fost teratogen la șobolani și maimuțe cynomolgus. Similar altor inhibitori ai ECA, au fost observate semne ale fetotoxicității la șobolani. Principalele concluzii au fost creșterea pierderii în perioada preimplantării și mai puțini feteși viabili. Acestea au apărut doar la 50 mg/kg corespunzător cu multiplii mari ai dozelor terapeutice la om. O incidență ușor mai crescută a dilatării pelviene a fost observată la șobolani la doze de 5 mg/kg și zi. La șobolani, cilazapril nu are efect asupra fertilității femelelor și masculilor. Nu au existat dovezi ale teratogenității în urma administrării asocierii de cilazapril și hidroclorotiazidă la șobolani și șoareci.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

[A se completa la nivel național]

### **6.2 Incompatibilități**



[A se completa la nivel național]

### **6.3 Perioada de valabilitate**

[A se completa la nivel național]

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

[A se completa la nivel național]

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

[A se completa la nivel național]

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[A se completa la nivel național]

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{Numele și adresa}

{telefon}

{fax}

{e-mail}

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[A se completa la nivel național]

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

[A se completa la nivel național]

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

[A se completa la nivel național]

Informații detaliate referitoare la acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.

## **ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Vasace Plus și numele asociate (vezi Anexa I) 5 mg/12,5 mg comprimate filmate  
[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

cilazapril/hidroclorotiazida

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

[A se completa la nivel național]

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

[A se completa la nivel național]

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

[A se completa la nivel național]

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

[A se completa la nivel național]

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

[A se completa la nivel național]

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[A se completa la nivel național]

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{Nume și adresă}

{telefon}

{fax}

{e-mail}

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[A se completa la nivel național]

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

SERIE

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

[A se completa la nivel național]

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

[A se completa la nivel național]

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

[A se completa la nivel național]

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

{NATURA/TIPUL AMBALAJULUI}

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Vascace Plus și numele asociate (vezi Anexa I) 5 mg/12,5 mg comprimate filmate  
cilazapril/hidroclorotiazida

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

SERIE

**5. ALTE INFORMAȚII**

## **PROSPECTUL**

## PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Vascace Plus și numele asociate (vezi Anexa I) 5 mg/12,5 mg comprimate filmate  
[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

Cilazapril/hidroclorotiazida

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați să utilizați acest medicament.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**În acest prospect găsiți:**

1. Ce este Vascace Plus și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați Vascace Plus
3. Cum să luați Vascace Plus
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Vascace Plus
6. Informații suplimentare

### 1. CE ESTE VASCACE PLUS ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Vascace Plus este o asociere de două medicamente numite cilazapril și hidroclorotiazidă.

Vascace Plus este utilizat pentru tratamentul tensiunii arteriale crescute. Cele două substanțe active acționează împreună pentru a scădea tensiunea dumneavoastră arterială. Ele sunt utilizate în asociere atunci când nu este suficient tratamentul numai cu una dintre ele.

Cilazapril aparține unei clase de medicamente numite „inhibitori ai ECA” (inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei). El acționează prin relaxarea și dilatarea vaselor dumneavoastră de sânge. Aceasta ajută la scăderea tensiunii dumneavoastră arteriale. De asemenea ușurează munca inimii de a pompa sânge în organismul dumneavoastră.

Hidroclorotiazida aparține unei clase de medicamente numite „diuretice tiazidice” sau „medicamente pentru eliminarea apei”. Ea acționează prin creșterea eliminării de apă (urină). Prin aceasta, scade tensiunea arterială.

### 2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI VASCACE PLUS

**Nu utilizați Vascace Plus**

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la cilazapril, hidroclorotiazidă sau la oricare dintre celelalte componente ale Vascace Plus (vezi pct. 6 - Informații suplimentare)
- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la medicamente similare cu Vascace Plus cum ar fi oricare alți inhibitori ai ECA, alte diuretice tiazidice sau sulfonamide.
- dacă ați avut vreo reacție adversă gravă, numită “angioedem” după ce ați luat un alt medicament inhibitor al ECA, angioedem ereditar sau angioedem datorat unei cauze necunoscute. Semnele pot include umflarea feței, buzelor, gurii sau limbii.

- dacă aveți probleme grave ale rinichilor (clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min) sau anurie (încetarea producerii de urină).
- dacă sunteți gravidă de mai mult de 3 luni. (Este de preferat, de asemenea, să evitați folosirea Vascace Plus în perioada incipientă (de început) a sarcinii - vezi pct. „Sarcina și alăptarea”).

Nu luați Vascace Plus dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai sus. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua Vascace Plus.

### **Aveți grijă deosebită când utilizați Vascace Plus**

Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a lua Vascace Plus

- dacă aveți probleme cu inima. Vascace Plus nu este recomandat persoanelor cu anumite tipuri de probleme ale inimii.
- dacă ați avut un accident vascular cerebral sau aveți probleme cu irigarea cu sânge a creierului.
- dacă aveți probleme hepatice grave sau dacă apare icterul.
- dacă aveți afecțiuni ale rinichilor sau probleme cu irigarea cu sânge a rinichilor, boală numită stenoză de arteră renală.
- dacă efectuați ședințe de dializă.
- dacă ați vomitat recent sau ați avut diaree.
- dacă urmați o dietă pentru a vă controla consumul de sare (sodiu).
- dacă ați planificat să efectuați un tratament pentru a reduce reacția dumneavoastră alergică la veninul de viespe sau albine (desensibilizare).
- dacă ați planificat să efectuați o intervenție chirurgicală (inclusiv operație stomatologică). Aceasta deoarece anumite anestezice vă pot scădea tensiunea arterială și aceasta poate deveni prea mică
- dacă aveți o acumulare de lichid în abdomen (ascită).
- dacă aveți diabet zaharat.
- dacă aveți o boală vasculară de colagen.
- dacă sunteți în timpul unei afereze LDL cu sulfat de dextran.
- dacă aveți gută
- dacă aveți porfirie

Dacă vă aflați în oricare din situațiile de mai sus, sau dacă nu sunteți sigur, vorbiți cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a lua Vascace Plus.

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea deveni) gravidă. Vascace Plus nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie administrat dacă aveți mai mult de 3 luni de sarcină deoarece poate determina leziuni grave copilului dumneavoastră dacă este utilizat în această perioadă (vezi pct. „Sarcina și alăptarea”).

### **Copii și adolescenți**

Vascace Plus nu este recomandat pentru administrare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

### **Utilizarea altor medicamente**

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Aceasta deoarece Vascace Plus poate influența modul în care acționează unele medicamente. De asemenea, unele medicamente pot influența modul în care acționează Vascace Plus.

În special, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați unul din următoarele medicamente:

- Orice medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale ridicate.
- Medicamente numite “antiinflamatoare nesteroidiene”(AINS). Acestea includ acidul acetilsalicilic, indometacinul și ibuprofenul.
- Insulina sau alte medicamente folosite pentru a trata diabetul zaharat.
- Litiu (folosit pentru a trata depresia).
- Medicamente steroide (cum sunt hidrocortizonul, prednisonul și dexametazona) sau alte medicamente care vă inhibă sistemul imunitar.



- Suplimente de potasiu (inclusiv substituenți de sare) sau diuretice care economisesc potasiul.
- Antagoniști ai aldosteronului.
- Simpatomimetice.
- Anestezice, narcotice.
- Antidepresive triciclice, antipsihotice.
- Compuși ai aurului (folosiți în tratamentul artritei reumatoide).
- Medicamente care tratează insuficiența cardiacă sau tulburări ale ritmului cardiac.
- Suplimente de calciu și vitamina D.
- Cholestiramină/colestipol (utilizate pentru scăderea cantității de grăsimi din sânge).
- Anticolinergice.
- Medicamente citotoxice (de exemplu metotrexat, ciclofosamidă).
- Ciclosporina (utilizată pentru a împiedica rejețul de organ după un transplant).
- Substanțe de contrast care conțin iod (administrare pacienților înaintea unor tipuri de examinări cu raze X).

### **Utilizarea Vascace Plus cu alimente și băuturi**

Vascace Plus poate fi administrat înainte sau după masă.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați suplimente alimentare care conțin potasiu.

### **Sarcina**

Trebuie să îi spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că sunteți (sau ați putea deveni) gravidă. În mod normal, medicul dumneavoastră vă va recomanda să întrerupeți tratamentul cu Vascace Plus înainte să rămâneți gravidă, sau imediat ce aflați că sunteți gravidă și vă va recomanda să luați un alt medicament în locul acestuia. Vascace Plus nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie administrat dacă aveți mai mult de 3 luni de sarcină deoarece poate determina leziuni grave copilului dumneavoastră dacă este utilizat după cea de a treia lună de sarcină.

### **Alăptarea**

Informați-vă medicul dacă alăptați sau intenționați să începeți alăptarea. Vascace Plus nu este recomandat dacă alăptați, și medicul dumneavoastră trebuie să aleagă un alt tratament pentru dumneavoastră dacă doriți să alăptați, în special în cazul alăptării unui nou-născut sau unui prematur.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Vă puteți simți amețit în timp ce luați Vascace Plus. Acest lucru este mai probabil să apară la începutul tratamentului. Dacă vă simțiți amețit, nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje sau mașini.

### **Informații importante privind unele componente ale Vascace Plus**

Vascace Plus conține lactoză, care este un tip de zahăr. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

[A se completa la nivel național]

## **3. CUM SĂ LUAȚI UTILIZAȚI VASCACE PLUS**

Luați întotdeauna Vascace Plus exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza uzuală este de un comprimat în fiecare zi.

### **Utilizarea acestui medicament**

- Înghițiți fiecare comprimat cu un pahar cu apă.
- Nu are importanță în ce perioadă a zilei luați Vascace Plus. Totuși, luați-l întotdeauna în jurul aceleiași ore.

- Vascace Plus poate fi luat înainte sau după masă.
- Nu zdrobiți sau mestecați comprimatele.

#### **Dacă luați mai mult decât trebuie din Vascace Plus**

Dacă ați luat mai multe comprimate decât trebuie, sau altcineva a luat comprimatele dumneavoastră de Vascace Plus, adresați-vă imediat unui medic sau mergeți imediat la cel mai apropiat spital. Luați cu dumneavoastră cutia medicamentului. Pot să apară următoarele efecte: senzația de amețală sau delir, respirație superficială, piele umedă și rece, deveniți incapabil să vă mișcați sau să vorbiți și încetinirea ritmului inimii.

#### **Dacă uitați să luați Vascace Plus**

- Dacă uitați să luați o doză, săriți peste doza uitată. Apoi, luați următoarea doză ca de obicei.
- Nu luați o doză dublă (două doze în același timp) pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. REACȚII ADVERSE POSIBILE**

Ca toate medicamentele, Vascace Plus poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

#### **Reacții adverse grave:**

Dacă aveți o reacție adversă gravă numită angioedem, opriți administrarea de Vascace Plus și mergeți imediat la medic. Semnele pot include:

- Umflarea bruscă a feței, gâtului, buzelor sau gurii. Acest lucru poate determina dificultăți la respirație sau înghițire.

Problemele sanguine raportate cu inhibitori ai ECA și diuretice tiazidice includ:

- Scăderea numărului de celule roșii din sânge (anemie). Semnele includ senzația de oboseală, piele palidă, bătăi rapide sau neregulate ale inimii (palpitații) și senzația de lipsă de aer.
- Scăderea numărului tuturor tipurilor de leucocite. Semnele includ creșterea numărului de infecții, de exemplu ale gurii, gingiilor, gâtului și plămânilor dumneavoastră.
- Scăderea numărului de trombocite din sânge. Semnele includ apariția mai ușoară de vânătăi și sângerări nazale.

#### **Alte reacții adverse posibile:**

**Frecvente** (apar la mai puțin de 1 din 10 pacienți)

- Stare de amețală
- Tuse
- Grețură
- Stare de oboseală
- Durere de cap

**Mai puțin frecvente** (apar la mai puțin de 1 din 100 pacienți)

- Tensiune arterială scăzută. Din această cauză vă puteți simți slăbit, amețit sau în delir și poate duce la vedere încețoșată și stare de leșin. Scăderea excesivă a tensiunii arteriale poate crește probabilitatea apariției infarctului miocardic sau a accidentului vascular cerebral la anumiți pacienți.
- Creșterea frecvenței bătăilor inimii
- Senzație de slăbiciune
- Durere în piept
- Probleme de respirație, incluzând scurtarea respirației și senzația de apăsare în piept

- Secreții nazale abundente sau nas înfundat și strănut (rinită)
- Uscăciunea sau umflarea (tumefierea) gurii
- Scăderea poftei de mâncare
- Tulburări de gust
- Diaree și vărsături
- Erupție cutanată trecătoare (care poate fi severă)
- Crampe musculare sau durere în mușchi sau articulații
- Impotență
- Transpirați mai mult decât de obicei
- Bufeuri
- Tulburări ale somnului
- Analize de sânge care arată o scăderea a numărului de celule roșii din sânge, leucocite sau trombocite (anemie, neutropenie, agranulocitoză sau trombocitopenie).
- Analize de sânge care arată concentrații anormale ale electroliților (sodiu, potasiu, clor, magneziu, bicarbonat) sau valori crescute ale glucozei, uraților, colesterolului și trigliceridelor
- Un tip de reacție alergică severă (anafilaxie)
- Ischemie cerebrală, atac ischemic tranzitoriu, șoc ischemic (poate apărea dacă tensiunea arterială devine prea scăzută)
- Infarct miocardic (poate apărea dacă tensiunea arterială devine prea scăzută)
- Bătăi neregulate ale inimii
- Boală pulmonară interstițială
- O tulburare sistemică asemănătoare lupusului eritematos
- Furnicături sau amorțeli la nivelul mâinilor și picioarelor
- Respirație șuierătoare
- Senzația de încărcare (plenitudine) sau o durere pulsatorie în spatele nasului, obrazilor și ochilor (sinuzită).
- Senzație dureroasă a limbii
- Pancreatită (inflamație a pancreasului). Semnele includ durere puternică de stomac care se poate întinde (difuza) până spre spate.
- Modificări ale funcționării ficatului sau rinichilor dumneavoastră (evidențiate prin teste de sânge sau urină)
- Probleme hepatice cum ar fi hepatita (inflamație la nivelul ficatului) sau afectarea hepatică
- Reacții severe ale pielii, incluzând vezicule sau descuamarea pielii
- Creșterea sensibilității la lumină
- Căderea părului (care poate fi temporară)
- Căderea sau separarea unghiilor de patul unghial
- Mărirea sânilor la bărbați
- Depresie
- Confuzie
- Scăderea secreției lacrimale
- Tulburare a vederii, în care totul pare colorat în galben

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **5. CUM SE PĂSTREAZĂ VASCACE PLUS**

[A se completa la nivel național]

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Vascace Plus după data de expirare menționată pe cutie, după EXP.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE**

### **Ce conține Vascace Plus**

- Substanțele active în Vascace Plus sunt cilazapril și hidroclorotiazida.
- Celălalt(celelalte) component(e) este (sunt)....  
[A se completa la nivel național]

### **Cum arată Vascace Plus și conținutul ambalajului**

[A se completa la nivel național]

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul**

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{Numele și adresa}

{telefon}

{fax}

{e-mail}

### **Acest medicament este autorizat în Statele Membre ale Spațiului Economic European sub următoarele denumiri comerciale:**

Austria: Inhibace Plus “Roche”

Belgia, Luxemburg: Co-Inhibace

Cipru, Grecia: Vascace Plus

Republica Cehă, Ungaria, Polonia, Spania: Inhibace Plus

Germania: Dynorm Plus

Italia, Portugalia: Inibace Plus

**Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}.**

[A se completa la nivel național]