

III PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA,
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vascace Plus ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 5 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės
[Žr. I priedą (užpildoma savo šalyje)]

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.
[Užpildoma savo šalyje]

3. FARMACINĖ FORMA

[Užpildoma savo šalyje]

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Vascace Plus yra skirtas arterine hipertenzija sergančių suaugusių pacientų gydymui, kuriems kraujospūdis vienu cilazaprilium kontroliuojamas nepakankamai.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Vascace Plus dozė yra viena tabletė (5,0 mg cilazaprilio ir 12,5 mg hidrochlorotiazido), vartojama vieną kartą per parą.

Kadangi maistas reikšmingos įtakos vaistinio preparato absorbcijai neturi, Vascace Plus gali būti vartojamas prieš arba po valgio. Visada reikia dozę suvartoti tuo pačiu paros metu. Tabletės negalima kramtyti arba traiškyti, ją visada reikia nuryti užgeriant vandeniu.

Pacientai, kurių inkstų veikla sutrikusi

Jei sunkiu inkstų veiklos nepakankamumu sergančius pacientus reikia gydyti diuretikais, tai kartu su cilazaprilium geriau yra vartoti kilpinius diuretikus, o ne tiazidinius diuretikus. Dėl to pacientams, kuriems yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas, Vascace Plus skirti nerekomenduojama (žr. 4.3 skyrių).

Kepenų ciroze sergantys pacientai

Kadangi įprastomis AKF inhibitorių dozėmis gydomiems ir kepenų ciroze sergantiems pacientams gali atsirasti reikšminga hipotenzija, reikia kruopščiai parinkti kiekvienos veikliosios medžiagos dozę, jei kepenų ciroze sergančiam pacientui yra būtinas gydymas cilazaprilium ir hidrochlorotiazidu (žr. 4.4 skyrių).

Senyvi pacientai

Klinikiniuose tyrimuose kartu vartotų cilazaprilio and hidrochlorotiazido veiksmingumas ir toleravimas senyviems ir jaunesniems arterine hipertenzija sirgusiems pacientams buvo panašus, nors farmakokinetikos duomenys rodo, kad abiejų veikliųjų medžiagų klirensas senyvų pacientų organizme buvo sumažėjęs (žr. 5.2 skyrių).

Vaikai

Saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams nebuvo nustatytas. Dėl to jiems Vascace Plus skirti nerekomenduojama.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas cilazapriliui, bet kuriam kitam AKF inhibitoriui, hidrochlorotiazidui, bet kuriam kitam tiazidų grupės diuretikui, sulfonamidams arba bet kuriai pagalbinei Vascace Plus medžiagai.
- Buvusi angioneurozinė edema, susijusi su ankstesniu AKF inhibitorių vartojimu.
- Paveldima ar idiopatinė angioneurozinė edema.
- Inkstų veiklos sutrikimas (kreatinino klirensas mažesnis kaip 30 ml/min/1,73 m²) arba anurija.
- Antrasis ir trečiasis nėštumo trimestrai (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Nėštumas

Nėščių moterų pradėti gydyti AKF inhibitoriais negalima. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AKF inhibitoriais yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistinėmis preparatais, kurių vartojimo saugumas nėštumo metu ištirtas. Nustačius nėštumą, AKF inhibitorių vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius). Hidrochlorotiazido vartojimo nėštumo metu patirtis yra nedidelė. Tiazidai praeina placentos barjerą ir gali būti susiję su naujagimių gelta, trombocitopenija ir elektrolitų balanso sutrikimais. Motinos kraujo tūrio sumažėjimas taip pat galėtų neigiamai paveikti placentos kraujotaką. Nesant teigiamo poveikio ligos eigai, dėl plazmos tūrio ir placentos kraujotakos sumažėjimo pavojaus hidrochlorotiazido negalima skirti gestacinės edemos, nėštumo hipertenzijos ar preeklampsijos gydymui. Pirminės arterinės hipertenzijos gydymui hidrochlorotiazido negalima skirti nėščioms moterims, išskyrus retus atvejus, kai jokio kito gydymo paskirti neįmanoma.

Hipotenzija

Pacientus pradėti gydyti Vascace Plus galima tik stabilizavus kraujospūdį abiem veikliosiomis medžiagomis, skiriant jas atskirai tokiais pačiomis dozėmis, kokios yra šiame sudėtiniame vaistiniame preparate.

AKF inhibitoriai gali sukelti sunkią hipotenziją, ypač gydymo pradžioje. Pirmosios dozės sukelta hipotenzija yra labiausiai tikėtina pacientams, kurių renino, angiotenzino ir aldosterono sistema yra aktyvuota, pavyzdžiui, esant renovaskulinei hipertenzijai ar dėl kitų priežasčių sumažėjus inkstų perfuzijai, natrio ar skysčių netekusiems pacientams, kraujagyslių plečiamaisiais vaistais anksčiau gydytiems pacientams. Šios būklės gali būti sergantiems širdies nepakankamumu, o ypač - sunkiu.

Hipotenziją reikia gydyti paguldant pacientą ir didinant kraujo tūrį. Gydymą cilazapriliu galima pratęsti tik padidinus skysčių tūrį, tačiau mažesnėmis dozėmis, o jei hipotenzija išlieka, gydymą reikia nutraukti.

Rizikos veiksmų turinčius pacientus pradėti gydyti cilazapriliu galima tik gydytojui atidžiai prižiūrint, nuo nedidelės dozės, kuri yra kruopščiai parenkama. Jei galima, diuretikų vartojimą reikia laikinai nutraukti.

Panašių atsargumo priemonių reikia gydant krūtinės angina ar smegenų kraujagyslių liga sergančius pacientus, kuriems hipotenzija gali sąlygoti miokardo ar smegenų ischemiją.

Inkstų veiklos sutrikimas

Pacientams, kurių kreatinino klirensas mažesnis kaip 30 ml/min/1,73 m², Vascace Plus skirti draudžiama. Pacientams, kuriems yra lengvas inkstų veiklos sutrikimas, cilazaprilio dozavimą reikia koreguoti pagal kreatinino klirensą. Kalio ir kreatinino kiekio įprasta stebėsena yra pacientų, kurių inkstų veikla sutrikusi, medicininės priežiūros dalis.

Nustatyta, kad AKF inhibitoriai pasižymi inkstus apsaugančiais poveikiais, bet gali sąlygoti grįžtamąjį inkstų veiklos pablogėjimą dėl sumažėjusios inkstų perfuzijos ar dėl bilateralinės inkstų arterijų stenozės, sunkaus stazinio širdies nepakankamumo, kraujo tūrio sumažėjimo, hiponatremijos, didelių diuretikų dozių ir NVNU vartojimo. Profilaktikos priemonės yra visiškas ar laikinas diuretikų

vartojimo nutraukimas, gydymo pradėjimas labai mažomis AKF inhibitorių dozėmis ir kruopštus dozės parinkimas.

Pacientams, kuriems yra inkstų arterijos stenozė, renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos aktyvavimas padeda palaikyti inkstų perfuziją, nes sukelia eferentinės arteriolės susitraukimą. Taigi, užkertant kelią angiotenzino II susidarymui ir galimai taip pat padidinant bradikinino susidarymą, išsiplečia eferentinės arteriolės, ir dėl to glomeruluose sumažėja filtracijos slėgis. Hipotenzija prisideda prie tolimesnio inkstų perfuzijos sumažėjimo (žr. 4.4 skyriuje poskyrį „Hipotenzija“). Kaip ir vartojant kitus renino-angiotenzino sistemą veikiančius vaistinius preparatus, cilazapriliu gydomiems pacientams, kuriems yra inksto arterijos stenozė, inkstų veiklos nepakankamumo, įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą, pavojus yra padidėjęs. Dėl to tokius pacientus gydyti reikia atsargiai. Jeigu pasireiškia inkstų nepakankamumas, gydymą reikia nutraukti.

Padidėjęs jautrumas/Angioneurozinė edema

Su AKF inhibitorių vartojimu susijusi angioneurozinė edema pastebėta 0,1 % – 0,5 % pacientų. AKF inhibitorių sukelta angioneurozinė edema gali pasireikšti grįžtamais veido patinimo epizodais, kurie praeina nutraukus vaisto vartojimą, arba ūmine gerklės ir ryklės edema ir kvėpavimo takų obstrukcija, kuriuos reikia skubiai gydyti ir kurie gali būti pavojingi gyvybei. Kita angioneurozinės edemos forma yra žarnų angioneurozinė edema, kuri linkusi pasireikšti per pirmąsias 24 - 48 gydymo valandas. Atrodo, kad angioneurozinės edemos pavojus juodaodžiams pacientams yra didesnis, lyginant su baltaodžiais. Pacientams, kuriems jau yra buvusi su AKF inhibitoriais nesusijusi angioneurozinė edema, taip pat gali būti didesnis pavojus.

Anafilaksija

Hemodializė

AKF inhibitorius vartojantiems ir didelio srauto membranomis (pvz., AN 69) dializuojamiems pacientams pasireiškė anafilaksija. Reikia apsvarstyti, ar nevertėtų šiems pacientams naudoti kito tipo dializės membraną, arba paskirti kitos grupės antihipertenzinį vaistinį preparatą.

Mažo tankio lipoproteinų (MTL) aferezė

AKF inhibitorius vartojantiems pacientams atliekant MTL aferezę su absorbcija dekstrano sulfatu pasireiškė gyvybei pavojinga anafilaksija. To galima išvengti laikinai prieš kiekvieną aferezės procedūrą nutraukiant gydymą AKF inhibitoriais.

Desensibilizacija

AKF inhibitorius vartojantiems pacientams atliekant desensibilizaciją vapsvų arba bičių nuodais gali pasireikšti anafilaksinės reakcijos. Prieš pradedant desensibilizaciją gydymą cilazapriliu reikia nutraukti ir nepradėti gydymo beta blokatoriais.

Kepenų veiklos sutrikimai

Cilazaprilį vartojusiems pacientams buvo pastebėti pavieniai kepenų veiklos sutrikimų, tokių kaip padidėję kepenų veiklos tyrimų rodmenys (transaminazių, bilirubino, šarminės fosfatazės, gama GT) ir cholestazinio hepatito su arba be nekrozės atvejai. Pacientai, kuriems pasireiškė gelta ar žymus kepenų fermentų kiekio padidėjimas, turi liautis vartoję Vascace Plus ir gauti tinkamą medicinos pagalbą.

Kepenų ciroze (bet be ascito) sergančius pacientus, kuriems reikia gydyti arterinę hipertenziją, pradėti gydyti reikia mažesnėmis cilazaprilio dozėmis bei labai atsargiai, nes gali pasireikšti reikšminga hipotenzija (žr. 4.2 skyrių). Pacientams, kuriems yra ascitas, cilazaprilio skirti nerekomenduojama.

Dėl skysčių ir elektrolitų balanso nedidelių pakitimų tiazidų vartojimas ciroze sergantiems pacientams gali pagreitinoti hepatinės encefalopatijos vystymąsi.

Neutropenija

Pastebėti reti atvejai, kai tiek tiazidai, tiek AKF inhibitoriai sukėlė neutropeniją ir agranulocitozę, ypač pacientams, sergantiems inkstų funkcijos nepakankamumu ar kraujagyslių kolagenoze, dėl kurios jiems taikytas imunosupresinis gydymas. Šiems pacientams rekomenduojama periodinė leukocitų skaičiaus stebėseną.

Elektrolitų kiekis serume

Elektrolitų kiekį ir inkstų veiklą reikia stebėti visiems Vascace Plus vartojantiems pacientams.

AKF inhibitorių vartojimas dėl aldosterono slopinimo gali sukelti hiperkaliemiją. Pacientams, kurių inkstų veikla yra normali, šis poveikis paprastai nėra reikšmingas. Vis dėlto pacientams, kurių inkstų veikla yra pablogėjusi, ir (arba) pacientams, kurie vartoja kalio turinčius maisto papildus, tarp jų ir valgomosios druskos pakaitalus, gali pasireikšti hiperkaliemija.

Tiazidai padidina kalio ekskreciją ir gali sąlygoti hipokaliemiją. Ji taip pat gali pasireikšti Vascace Plus vartojantiems pacientams, nors ir kiek mažesnė, nei vien tiazidais gydymams pacientams. Tiazidai taip pat gali sukelti hiponatremiją ir skysčių netekimą. Hiponatremijos pavojus yra didesnis moterims, pacientams, kuriems yra hipokaliemija, gaunantiems per mažai natrio ar jo tirpalų, senyviems pacientams. Tiazidai gali sumažinti kalcio išskyrimą su šlapimu ir sąlygoti kalcio koncentracijos serume padidėjimą, todėl jų vartojimą reikia nutraukti prieš atliekant prieskydinių liaukų veiklos tyrimus.

Diabetas

AKF inhibitorių vartojimas cukriniu diabetu sergantiems pacientams gali sustiprinti gliukozės kiekį kraujyje mažinančių geriamųjų hipoglikeminių vaistinių preparatų arba insulino poveikį, ypač pacientams, kurių inkstų veikla yra sutrikusi. Tiazidai gali susilpninti gliukozės kiekį kraujyje mažinančių geriamųjų hipoglikeminių vaistų ar insulino poveikį ir todėl rizikos grupės pacientams pabloginti cukrinio diabeto eigą. Pradedant gydymą kiekviena Vascace Plus veikliąja medžiaga reikia atidžiai stebėti gliukozės kiekį pacientų kraujyje.

Kiti metabolizmo sutrikimai

Tiazidai gali padidinti šlapimo rūgšties koncentraciją serume ir todėl sąlygoti ūminį podagros priepuolį. Vadinasi, podagra sirgusiems pacientams Vascace Plus reikia skirti atsargiai.

Pacientams, kuriems yra porfirija, Vascace Plus reikia skirti atsargiai.

Chirurgija/anestezija

Kraujospūdį mažinančiu poveikiu pasižymintys anestetikai AKF inhibitorius vartojantiems pacientams gali sukelti hipotenziją. Šiuo atveju hipotenziją galima koreguoti didinant skysčių tūrį.

Aortos stenoze/hipertrofinė kardiomiopatija

Pacientams, kuriems yra obstrukciniai širdies sutrikimai (pvz., mitralinė stenoze, aortos stenoze, hipertrofinė kardiomiopatija), AKF inhibitorius reikia skirti atsargiai, nes širdies susitraukimo jėga negali tiek padidėti, kad kompensuotų sisteminę vazodilataciją, ir todėl kyla sunkios hipotenzijos pavojus.

Laktozės netoleravimas

Kadangi šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės monohidrato, jo negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, *Lapp* laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Etniškumas

AKF inhibitoriai mažiau veiksmingai mažina kraujospūdį juodaodžiams pacientams. Be to, jiems yra didesnis angioneurozinės edemos pavojus.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveika, susijusi daugiausia su cilazapriliu

Litis

Ličio preparatus vartojant kartu su AKF inhibitoriais buvo pastebėti ličio koncentracijos serume grįžtamojo padidėjimo ir toksinio poveikio atvejai. Vartojimas kartu su tiazidiniais diuretikais gali padidinti ličio toksinio poveikio pavojų ir sustiprinti dėl AKF inhibitorių vartojimo jau padidinto ličio

toksinio poveikio pavojų.

Cilazaprilio kartu su ličio preparatais vartoti nerekomenduojama, tačiau jei tai yra būtina, reikia atidžiai stebėti ličio koncentraciją kraujo serume.

Kiti vaistiniai preparatai nuo hipertenzijos

Vascace Plus skiriant kartu su kitais vaistiniais preparatais nuo arterinės hipertenzijos galimas papildomas poveikis.

Kalį tausojantys diuretikai, kalio turintys maisto papildai ar kalio turintys druskos pakaitalai

Nors ir kalio koncentracija serume paprastai išlieka normos ribose, kai kuriems cilazapriliu gydomiems pacientams gali pasireikšti hiperkaliemija. Kalį tausojantys diuretikai (pvz., spironolaktonas, triamterenas arba amiloridas), kalio turintys maisto papildai arba kalio turintys druskos pakaitalai gali reikšmingai padidinti kalio koncentraciją kraujo serume. Dėl to cilazaprilio kartu su paminėtais vaistiniais preparatais vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Jei kartu vartoti reikia, nes yra nustatyta hipokaliemija, tai reikia tą daryti atsargiai ir dažnai tirti kalio koncentraciją serume.

Diuretikai (tiazidų grupės arba kilpiniai)

Prieš gydymą cilazapriliu buvęs gydymas didelėmis diuretikų dozėmis gali sumažinti skysčių tūrį ir sukelti hipotenzijos pavojų (žr. 4.4 skyrių). Kraujospūdį mažinantys poveikiai gali būti sumažinti nutraukiant diuretikų vartojimą, didinant skysčių tūrį ar druskos suvartojimą arba pradėdant gydyti maža cilazaprilio doze.

Tricikliai antidepresantai / antipsichotikai / anestetikai / narkotikai

Tam tikrų anestetikų, triciklių antidepresantų ar antipsichotikų vartojimas kartu su su AKF inhibitoriais gali lemti tolesnį kraujospūdžio mažėjimą (žr. 4.4 skyrių).

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), įskaitant ≥ 3 g ir daugiau per parą aspirino dozę

AKF inhibitorius vartojant kartu su nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (pvz., acetilsalicilo rūgšties priešuždegiminėmis dozėmis, COX-2 inhibitoriais ar neselektyviais NVNU), kraujospūdį mažinantis poveikis gali susilpnėti. AKF inhibitorių ir NVNU vartojimas kartu gali sąlygoti padidėjusį inkstų funkcijos pablogėjimo pavojų, įskaitant galimą ūminį inkstų nepakankamumą, bei padidinti kalio koncentraciją kraujo serume, ypač pacientams, kurių inkstų veikla jau buvo prasta. Šį derinį reikia skirti atsargiai, o ypač senyviems žmonėms. Pacientai turi gauti pakankami skysčių bei reikia apsvaistyti, ar nevertėtų stebėti inkstų funkciją pradėjus sudėtinį gydymą ir periodiškai po to.

Simpatomimetikai

Simpatomimetikai gali sumažinti AKF inhibitorių antihipertenzinį poveikį.

Vaistai diabetui gydyti

Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad kartu vartojant AKF inhibitorius ir vaistus diabetui gydyti (insulino, geriamųjų gliukozės koncentraciją mažinančių vaistų) gali padidėti gliukozės kiekį kraujyje mažinantis poveikis ir iškilti hipoglikemijos pavojus. Atrodo, kad šis reiškinys yra labiau tikėtinas pirmosiomis sudėtinio gydymo savaitėmis ir pacientams, kurių inkstų veikla yra sutrikusi.

Aukso preparatai

Injekciniais aukso preparatais (natrio aurotiomalatu) ir kartu AKF inhibitoriais gydytiems pacientams retai buvo pastebėta nitritoidinė reakcija (jos simptomai gali būti kraujo priplūdimas į kaklą ir veidą, pykinimas, vėmimas ir hipotenzija).

Kiti vaistiniai preparatai

Kartu su cilazaprilu vartojus digoksino, nitratų, kumarino grupės antikoagulantų ir H₂ receptorių blokatorių kliniškai reikšmingos sąveikos nepastebėta.

Saveika, susijusi daugiausia su hidrochlorotiazidu

Digoksinas

Kadangi gydant Vascace Plus gali pasireikšti tiazidų sukelta hipokaliemija, galinti padidinti su gydymu digoksinu susijusios širdies aritmijos pavojų, patartina stebėti kalio koncentraciją kraujo plazmoje.

Vaistiniai preparatai, kurie gali sukelti polimorfinę skilvelių tachikardiją (torsades de pointes)

Dėl hipokaliemijos pasireiškimo pavojaus hidrochlorotiazidą reikia atsargiai skirti pacientams, kurie jau gydomi *torsades de pointes* galinčiais sukelti vaistiniais preparatais:

- Ia klasės antiaritmikai (pvz., chinidinas, hidrochinidinas, dizopiramidas);
- III klasės antiaritmikai (pvz., amjodaronas, sotalolis, dofetilidas, ibutilidas);
- Kai kurie vaistiniai preparatai nuo psichozės (pvz., tioridazinas, chlorpromazinas, trifluoperazinas, sulpiridas, tiapridas, haloperidolis, droperidolis);
- Kiti vaistiniai preparatai (pvz., bepridilis, cisapridas, difemanilis, halofantrinas, ketanserinas, pentamidinas, terfenadinas).

Nedepoliarizuojantys skeleto raumenis atpalaiduojantys vaistiniai preparatai

Kartu su nedepoliarizuojančiais miorelaksantais vartoti negalima, nes gali suaktyvėti ir pailgėti raumenų atsipalaidavimas.

Kalcio druskos ir vitaminas D

Hidrochlorotiazido vartojimas kartu su vitaminu D arba kalcio druskomis gali skatinti kalcio koncentracijos padidėjimą kraujo serume.

Cholestiraminas / kolestipolis

Cholestiraminas ir kolestipolis sumažina hidrochlorotiazido absorbciją.

Anticholinerginiai vaistiniai preparatai

Vartojant kartu su anticholinerginiais vaistiniais preparatais (pvz., atropinu ar biperidenu) dėl sulėtėjusio virškinimo trakto mobilumo ir skrandžio išsistūtinimo gali padidėti hidrochlorotiazido biologinis prieinamumas.

Amantadinas

Kartu vartojant amantadiną ir hidrochlorotiazidą gali padaugėti amantadino šalutinių poveikių.

Citotoksiniai vaistai (pvz., metotreksatas, ciklofosfamidai)

Kartu vartojant hidrochlorotiazidą ir citotoksinius vaistinius preparatus gali sumažėti citotoksinių vaistų šalinimas ir dėl to padidėti kaulų čiulpų slopinimo pavojus.

Jodo turintys kontrastiniai preparatai

Hidrochlorotiazido sukeltos dehidratacijos atveju yra padidėjęs ūminio inkstų funkcijos sutrikimo pavojus, ypač skiriant didesnes jodo turinčių kontrastinių preparatų dozes.

Ciklosporinas

Kartu vartojant ciklosporiną ir hidrochlorotiazidą gali padidėti hiperurikemijos ir į podagra panašių komplikacijų išsivystymo pavojus.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Pirmuoju nėštumo trimestru AKF inhibitorių, tokių kaip cilazaprilis, vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais jų vartoti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Epidemiologinių tyrimų duomenys dėl pirmuoju nėštumo trimestru vartojamų AKF inhibitorių teratogeninio poveikio nėra galutiniai, tačiau nedidelio rizikos padidėjimo atmesti negalima. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AKF inhibitoriais yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo nėštumo metu saugumas yra ištirtas. Nustačius nėštumą, AKF inhibitorių vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokią tinkamą gydymą.

Žinoma, kad antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestrais vartojami AKF inhibitoriai sukelia toksinį poveikį žmogaus vaisiui (inkstų funkcijos susilpnėjimą, oligohidramnioną, kaukolės kaulėjimo sulėtėjimą) ir naujagimiui (inkstų veiklos nepakankamumą, hipotenziją, hiperkaliemiją). Jeigu moteris antruoju nėštumo trimestru vartojo AKF inhibitorių, reikia ultragarsu stebėti vaisiaus inkstų veiklą ir kaukolę. Reikia atidžiai stebėti, ar naujagimiams, kurių motinos vartojo AKF inhibitorių, nepasireiškia hipotenzija (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Hidrochlorotiazido vartojimo nėštumo metu patirtis yra nedidelė. Tiazidai praeina placentos barjerą ir gali būti susiję su naujagimių gelta, trombocitopenija ir elektrolitų balanso sutrikimais. Motinos kraujotūrio sumažėjimas taip pat galėtų neigiamai paveikti placentos kraujotaką. Nesant teigiamo poveikio ligos eigai, dėl plazmos tūrio ir placentos kraujotakos sumažėjimo pavojaus hidrochlorotiazido negalima skirti gestacinės edemos, nėštumo hipertenzijos ar preeklampsijos gydymui. Pirminės arterinės hipertenzijos gydymui hidrochlorotiazido negalima skirti nėščioms moterims, išskyrus retus atvejus, kai jokio kito gydymo paskirti neįmanoma.

Žindymo laikotarpis

Kadangi informacijos apie Vascace Plus vartojimą žindymo metu nėra, Vascace Plus yra nerekomenduojamas, ir alternatyvus gydymas vaistu, geriau ištirtu dėl saugumo žindymo metu yra tinkamesnis, ypač žindant naujagimius bei prieš laiką gimusius kūdikius.

Vaisingumas

Fiksuoto cilazaprilio ir hidrochlorotiazido derinio poveikio vaisingumui ikiklinikinių tyrimų neatlikta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Vairuojant ar valdant mechanizmus reikia atsiminti, kad vartojant Vascace Plus netikėtai gali pasireikšti svaigulys ar nuovargis (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausi su vaisto vartojimu susiję nepageidaujami reiškiniai, pastebėti tik AKF inhibitorių vartojusiems pacientams, yra kosulys, odos išbėrimas ir inkstų veiklos sutrikimas. Kosulys dažniau pasireiškia moterims ir nerūkantiems pacientams. Jei pacientas gali pakešti kosulį, tai gydymą verta tęsti. Kai kada padeda dozės sumažinimas. Su gydymu susiję nepageidaujami reiškiniai, dėl kurių reikėjo gydymą nutraukti, pasireiškė mažiau kaip 5 % tik AKF inhibitorių vartojusių pacientų.

Dažniausias su vaistu susijęs nepageidaujamas reiškinys, stebėtas vieną tiazidą vartojusiems pacientams, buvo svaigulys. Atrodo, kad kai kurie biocheminiai ir metabolizmo nukrypimai, susiję su gydymu tiazidiniais diuretikais, kartu vartojant cilazaprilį sumažėja. Su gydymu susiję nepageidaujami reiškiniai, dėl kurių reikėjo gydymą nutraukti, pasireiškė maždaug 0,1 % tik tiazidą vartojusių pacientų.

Nepageidaujamų poveikių bendroji rizika vartojant Vascace Plus yra panaši į stebėtą pacientams, vartojusiems vien tik cilazaprilį.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Žemiau pateiktas nepageidaujamų reakcijų sąrašas yra sudarytas remiantis vieno cilazaprilio ir (arba) kitų AKF inhibitorių, vieno hidrochlorotiazido ir (arba) kitų tiazidų grupės diuretikų bei sudėtinio gydymo klinikinių tyrimų ir vaistų stebėsenos jiems esant rinkoje duomenimis. Apskaičiuotas dažnis yra pacientų, kuriems Vascace Plus klinikinių tyrimų metu buvo pastebėta tam tikra nepageidaujama reakcija, dalis bendrojoje sudėtinėje populiacijoje, kurioje buvo iš viso 1 097 pacientai.

Nepageidaujamos reakcijos, kurios nebuvo pastebėtos Vascace Plus klinikiniuose tyrimuose, tačiau pastebėtos taikant monoterapiją bet kuria veikliąja medžiaga, vartojusiems kitus AKF inhibitorius ar tiazidų grupės diuretikus, arba gautos kaip spontaniniai pranešimai, yra priskirtos dažnio grupei „nedažnos“ ($< 1/100$). Grupei „nedažnos“ priklauso „retos“ (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1000$) ir „labai retos“ ($< 1/10\,000$), kurios gali būti paminėtos ir kitų vaistinių preparatų charakteristikų santraukose.

Dažnio grupės:

Labai dažnos	$\geq 1/10$
Dažnos	nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$
Nedažnos	$< 1/100$

Nepageidaujamos reakcijos į cilazaprilį

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Nedažni

Neutropenija, agranulocitozė, trombocitopenija, anemija.

Imuninės sistemos sutrikimai

Nedažni

Angioneurozinė edema, galinti apimti veidą, lūpas, liežuvį, gerklas ar virškinimo traktą (žr. 4.4 skyrių), anafilaksija (žr. 4.4 skyrių), į vilkligę panašus sindromas (simptomai gali būti vaskulitas, raumenų skausmas, artralgija/artritas, teigiamas antinuklearinių antikūnų tyrimas, padidėjęs eritrocitų nusėdimo greitis, eozinofilija ir leukocitozė).

Nervų sistemos sutrikimai

Dažni

Galvos skausmas

Nedažni

Disgeuzija, smegenų išemija, praeinantis galvos smegenų išemijos priepuolis, išeminis insultas, periferinė neuropatija.

Širdies sutrikimai

Nedažni

Miokardo išemija, krūtinės angina, tachikardija, palpitacijos, miokardo infarktas, aritmijos.

Kraujagyslių sutrikimai

Dažni

Svaigulys.

Nedažni

Hipotenzija, priklausanti nuo kūno padėties hipotenzija (žr. 4.4 skyrių). Hipotenzijos simptomai gali būti alpimas, silpnumas, svaigulys ir matymo sutrikimai.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Dažni

Kosulys.

Nedažni

Dusulys, bronchospazmas, rinitas, intersticinė plaučių liga, bronchitas, sinusitas.

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni

Pykinimas

Nedažni

Sausumas burnoje, aftinis stomatitas, sumažėjęs apetitas, viduriavimas, vėmimas, liežuvio uždegimas, pankreatitas.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Nedažni

Nenormalūs kepenų veiklos tyrimų rezultatai (tarp jų transaminazės, bilirubinas, šarminė fosfatazė, gama GT), cholestazinis hepatitas su arba be nekrozės.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Nedažni

Bėrimas, makulopapulinis išbėrimas, į žvynelinę panašus dermatitas, žvynelinė (paūmėjimas), paprastoji kerpligė, eksfoliacinis dermatitas, dilgėlinė, daugiaformė eritema, *Stevens-Johnson* sindromas, toksinė epidermio nekrolizė, pūslinis pemfigoidas, pūslinė, Kapoši sarkoma, vaskulitas/purpura, jautrumo šviesai reakcijos, nuplikimas, onicholizė.

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Nedažni

Mėšlungis, raumenų skausmas, sąnarių skausmas.

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Nedažni

Inkstų veiklos sutrikimas, ūminis inkstų nepakankamumas (žr. 4.4 skyrių), padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje, padidėjęs šlapalo kiekis kraujyje, hiperkaliemija, hiponatremija, proteinurija, nefrozinis sindromas, nefritas.

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai

Nedažni

Lytinė disfunkcija, ginekomastija.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažni

Nuovargis

Nedažni

Padidėjęs prakaitavimas, kraujo priplūdimas į kaklą ir veidą, bendras silpnumas, miego sutrikimas.

Nepageidaujamos reakcijos į hidrochlorotiazidą

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Nedažni

Trombocitopenija, hemolizinė anemija, kaulų čiulpų nepakankamumas, neutropenija.

Imuninės sistemos sutrikimai

Nedažni

Padidėjusio jautrumo reakcijos (angioneurozinė edema, anafilaksija), į vilkligę panašus sindromas.

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Nedažni

Hipokaliemija, hiponatremija, hipochloremija, hipomagnemija, hiperkalcemija, hipokalciurija, hipovolemija/dehidracija, metabolinė alkalozė, hiperglikemija, hiperurikemija, podagra, hipercholesterolemija (padidėjęs bendrojo, MTL ir LMTL cholesterolio kiekis), hipertrigliceridemija.

Psichikos sutrikimai

Nedažni

Miego sutrikimas, depresija.

Nervų sistemos sutrikimai

Dažni

Svaigulys.

Nedažni

Sumišimo būklė.

Akių sutrikimai

Nedažni

Sumažėjęs ašarų kiekis, matymo pablogėjimas, ksantopsija.

Širdies sutrikimai

Nedažni

Aritmija

Kraujagyslių sutrikimai

Nedažni

Hipotenzija.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Nedažni

Intersticinis pneumonitas, ūminė plaučių edema.

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni

Pykinimas

Nedažni

Sausumas burnoje, sialoadenitas, sumažėjęs apetitas, pankreatitas.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Nedažni

Cholestazinė gelta.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Nedažni

Bėrimas, jautrumas šviesai, pseudoporfirija, vaskulitas odoje.

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Nedažni

Mėšlungis.

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Nedažni

Intersticinis nefritas, inkstų veiklos sutrikimas.

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai

Nedažni

Lytinė disfunkcija.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažni

Nuovargis

Kai kurių nepageidaujamų reiškinių aprašymas

Hipotenzija ir priklausanti nuo kūno padėties hipotenzija gali pasireikšti pradedant gydymą ar didinant dozę, ypač rizikos faktorių turintiems pacientams (žr. 4.4 skyrių).

Inkstų veiklos sutrikimas ar ūminis inkstų nepakankamumas labiau tikėtinas pacientams, kuriems yra sunkus širdies nepakankamumas, inkstų arterijų stenozę, jau esantys inkstų sutrikimai arba skysčių trūkumas (žr. 4.4 skyrių).

Smegenų išemijos reiškiniai, praeinantis galvos smegenų išemijos priepuolis ar išeminis insultas, susijęs su AKF inhibitorių vartojimu, buvo pastebėtas retai ir yra sietinas su hipotenzija, pasireiškusia smegenų kraujagyslių liga sergantiems pacientams. Panašiai ir miokardo išemija gali būti susijusi su hipotenzija, pasireiškusia koronarine širdies liga sergantiems pacientams.

Vascace Plus vartojantiems pacientams, nors ir rečiau, nei vartojantiems vien tik tiazidų, gali pasireikšti hipokaliemija.

Hiponatremijos atsiradimo pavojus yra didesnis moterims, pacientams, kuriems yra hipokaliemija ar kurie per mažai gauna natrio ar jo tirpalų, bei senyviems pacientams.

Elektrolitų balansą ir inkstų veiklą reikia stebėti visiems Vascace Plus vartojantiems pacientams.

Galvos skausmas yra dažnai pastebėtas nepageidaujamas reiškinys, nors galvos skausmo dažnis placebo vartojusių pacientų grupėje yra didesnis, lyginant su vartojusiais cilazaprilį ir hidrochlorotiazidą.

Nepageidaujamų reakcijų į cilazaprilį, pasireiškiančių sudėtinį gydymą (cilazaprilium ir hidrochlorotiazidu) gaunantiems pacientams, dažnis gali skirtis nuo vieno cilazaprilį vartojančių pacientų. Priežastys gali būti šios: (a) skirtumai tarp tikslinių grupių, gydytų Vascace Plus ir Vascace, (b) skirtingos cilazaprilio dozės ir (c) specifiniai sudėtinio gydymo poveikiai.

4.9 Perdozavimas

Duomenų apie perdozavimo poveikį žmonėms yra nedaug.

Su AKF inhibitorių perdozavimu susiję simptomai gali būti hipotenzija, kraujotakos šokas, elektrolitų pusiausvyros sutrikimai, inkstų veiklos nepakankamumas, hiperventiliacija, tachikardija, palpitacijos, bradikardija, svaigulys, nerimas ir kosulys.

Polinkį turintiems pacientams (pvz., esant prostatos hiperplazijai) hidrochlorotiazido perdozavimas gali sukelti ūminį šlapimo susilaikymą.

Rekomenduojamas Vascace Plus perdozavimo gydymas yra natrio chlorido 9 mg / ml (0,9 %) tirpalo infuzija į veną. Jei krenta kraujospūdis, pacientą reikia guldyti į šoko poziciją. Jei įmanoma, reikia apsvarstyti, ar nevertėtų gydyti angiotenzino II ir (arba) katecholaminų infuzija į veną.

Gydymui atsparios bradikardijos atvejais reikia panaudoti širdies stimuliatorių. Reikia nuolat stebėti gyvybinius požymius bei elektrolitų ir kreatinino koncentraciją serume.

Jei reikia, cilazaprilatą, veikliąją cilazaprilio formą, iš sisteminės kraujotakos galima pašalinti hemodialize (žr. 4.4 skyrių).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antihipertenziniai, AKF inhibitoriai ir diuretikai, ATC kodas – C09BA08

Veikimo mechanizmas

Vascace Plus yra cilazaprilio ir hidrochlorotiazido derinys. Jame cilazaprilio ir hidrochlorotiazido kraujospūdį mažinantys poveikiai, papildydami vienas kitą, didesnei padidėjusį kraujospūdį turinčių pacientų daliai turėjo pakankamą poveikį ir mažino kraujospūdį labiau, lyginant su atskiromis veikliosiomis medžiagomis.

Cilazaprilis paverčiamas veikliu metabolitu cilazaprilatu, specifiniu ilgai veikiančiu angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriumi, kuris slopina renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą, neleidamas neaktyviam angiotenzinui I virsti stipriu vazokonstriktoriumi angiotenzinu II. Vartojant rekomenduojamomis dozėmis arterine hipertenzija sergančių pacientų organizme cilazaprilio poveikis trunka iki 24 valandų.

Hidrochlorotiazidas yra tiazidų grupės diuretikas, kuris, slopindamas natrio reabsorbciją inkstų žievės kanalėlių skiedžiamajame segmente didinančias medžiagas, veikia kaip skysčius išskiriantis ir kraujospūdį mažinantis vaistinis preparatas. Jis didina natrio ir chlorido jonų ir, mažesniu laipsniu, kalio ir magnio jonų išsiskyrimą išsiskyrimą su šlapimu, o tai padidina diurezę, kuri ir sumažina hipertenziją. Šio vaistinio preparato vartojimas didina plazmos renino aktyvumą ir aldosterono sekreciją, dėl ko kraujo serume sumažėja kalio koncentracija.

Klinikiniai veiksmingumo tyrimai

Su Vascace Plus atlikti tyrimai įrodė, kad cilazaprilio ir hidrochlorotiazido derinys, vieną kartą per parą vartotas įvairiomis dozėmis, lyginant su placebo sumažino sistolinį ir diastolinį kraujospūdį 24 valandas po dozės pavartojimo tiek, kad tai buvo ir statistiškai, ir kliniškai reikšminga. Įvairios derinio dozės sąlygojo didesnę kraujospūdžio sumažėjimą, lyginant su bet kuria iš dviejų šio vaisto veikliųjų medžiagų atskirai. Pacientams, kuriems monoterapija 5 mg cilazaprilio doze buvo neveiksminga, pridėjus mažą, 12,5 mg vieną kartą per parą, hidrochlorotiazido dozę, atsakas į gydymą reikšmingai pagerėjo. Derinys buvo veiksmingas nepriklausomai nuo amžiaus, lyties ir rasės.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgėrus Vascace Plus cilazaprilis gerai absorbuojamas ir suskaldant esterinimo reakcijos būdu greitai paverčiamas aktyvia forma - cilazaprilatu. Remiantis išskyrimo su šlapimu duomenimis, cilazaprilato biologinis prieinamumas nuo išgerto cilazaprilio sudaro maždaug 60 %. Didžiausia cilazaprilato koncentracija plazmoje laipsniškai pasiekama per 2 valandas po pavartojimo.

Išgėrus Vascace Plus hidrochlorotiazidas yra greitai absorbuojamas. Didžiausia koncentracija plazmoje pasiekama per 2 valandas po dozės pavartojimo. Remiantis išskyrimo su šlapimu duomenimis, išgerto hidrochlorotiazido biologinis prieinamumas yra maždaug 65 %.

Cilazaprilato ir hidrochlorotiazido AUC vertės, didinant cilazaprilio ir hidrochlorotiazido derinio dozę, didėja proporcingai. Didinant sudėtinės dalies hidrochlorotiazido dozę, cilazaprilato farmakokinetikos parametrai nepakinta. Cilazaprilio ir hidrochlorotiazido vartojimas kartu poveikio nei cilazaprilio, nei hidrochlorotiazido biologiniam prieinamumui nedaro. Vartojant cilazaprilį ir hidrochlorotiazidą kartu su maistu cilazaprilato T_{max} vėluoja iki 1,5 valandos, o C_{max} sumažėja iki 24 %. Tuo metu hidrochlorotiazido T_{max} vėluoja iki 1,4 valandos, C_{max} sumažėja iki 14 %, o abiejų molekulių bendrajam biologiniam prieinamumui poveikio nedaro, vertinant pagal AUC₀₋₂₄ vertes. Tai parodo daromą įtaką abiejų veikliųjų medžiagų absorbcijos greičiui, bet ne jos dydžiui.

Pasiskirstymas

Cilazaprilato pasiskirstymo tūris yra maždaug nuo 0,5 iki 0,7 l/kg. Prie plazmos baltymų jo prisijungia maždaug nuo 25 % iki 30 %.

Prie plazmos baltymų prisijungia iki 65 % hidrochlorotiazido, santykinis pasiskirstymo tūris yra maždaug nuo 0,5 iki 1,1 l/kg.

Eliminacija

Cilazaprilatas pašalinamas per inkstus nepakitęs, jo veiksmingas pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 9 valandos.

Hidrochlorotiazidas pašalinamas per inkstus didžiąja dalimi nepakitęs, jo pusinės eliminacijos laikas yra nuo 7 iki 11 valandų.

Ypatingų pacientų grupių farmakokinetika

Inkstų veiklos sutrikimas

Pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, buvo stebėtos didesnės cilazaprilato koncentracijos plazmoje, lyginant su pacientais, kurių inkstų veikla nesutrikusi, nes vaisto klirensas sumažėja, kai kreatinino klirensas yra mažesnis. Pacientams, kuriems yra terminalinis inkstų nepakankamumas, eliminacija nevyksta, bet hemodializė tam tikru laipsniu sumažina tiek cilazaprilio, tiek cilazaprilato koncentracijas.

Hidrochlorotiazido ekskrecija inkstuose sumažėja pacientams, kurių inkstų veikla yra sutrikusi.

Hidrochlorotiazido klirensas inkstuose yra proporcingai susijęs su kreatinino klirensu. Tai padidina hidrochlorotiazido koncentraciją plazmoje, kuri mažėja lėčiau, nei asmenims, kurių inkstų veikla yra normali.

Senyvi pacientai

Senyvų pacientų, kurių inkstų veikla pagal jų amžių yra normali, kraujo plazmoje cilazaprilato koncentracija gali būti iki 40 % didesnė, o klirensas 20 % mažesnis, lyginant su jaunesniais pacientais. Nedaug duomenų rodo, kad sisteminis hidrochlorotiazido klirensas sumažėja tiek senyvų sveikų savanorių, tiek senyvų arterine hipertenzija sergančių pacientų organizme, lyginant su jaunais sveikais savanoriais.

Kepenų veiklos sutrikimas

Pastebėta, kad kepenų ciroze sergantiems pacientams padidėja koncentracija plazmoje bei sumažėja plazmos ir inkstų klirensas.

Kepenų liga hidrochlorotiazido farmakokinetikos reikšmingai nepaveikia.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksinis poveikis

Ūminis toksinis geriamojo cilazaprilio poveikis yra nedidelis. Vidutinė mirtina dozė žiurkėms, pelėms ir *cynomolgus* genties beždžionėms buvo didesnė už 2000 mg/kg kūno svorio. Cilazaprilio, sušerto kartu su hidrochlorotiazidu, ūminis toksinis poveikis pelėms nepadidėjo.

Kaip ir tiriant kitus AKF inhibitorius, vieno cilazaprilio sublėtinio ir lėtinio toksinio poveikio tyrimuose pagrindinis sisteminio toksinio poveikio taikinyss buvo inkstai. Tyrimų radiniai buvo padidėjęs šlapalo ir kreatinino kiekis plazmoje bei glomerulų arteriolių susiaurėjimas, kartais susijęs su jukstaglomerulinių ląstelių hiperplazija. Įrodyta, kad šie pokyčiai buvo grįžtami ir kad jie buvo perdėto cilazaprilio farmakodinaminio aktyvumo pasekmė, pasireiškus tik kartotinai vartojus dideles žmogaus terapines dozes. Hidrochlorotiazido sublėtinio ir lėtinio toksinio poveikio tyrimuose su žiurkėmis ir šunimis vertų dėmesio radinių nebuvo, išskyrus elektrolitų balanso pokyčius (hipokaliemija). Cilazaprilio ir hidrochlorotiazido derinio tyrimuose nustatyti panašūs radiniai, kaip ir vieno cilazaprilio tyrimuose. Pagrindiniai derinio poveikiai, skiriant dideles dozes beždžionėms, buvo tiazidų sąlygoto kalio praradimo ir sumažėjusio motorinio aktyvumo.

Kancerogeniškumas

Cilazaprilio kancerogeninio poveikio įrodymų ir susijusių radinių apie hidrochlorotiazidą pelėms ir žiurkėms negauta. Derinio kancerogeninio poveikio tyrimų neatlikta.

Mutageniškumas

Įvairiuose *in vitro* ir *in vivo* atliktuose mutageniškumo tyrimuose cilazaprilio mutageninio ar genotoksinio poveikio nepastebėta. Terapijos cilazaprilio ir hidrochlorotiazido deriniu metu svarbių mutageniškumo galimybės požymių nebuvo.

Vaisingumo pablogėjimas

Derinio poveikio peri- ir postnatalinei elgsenai bei vaisingumui neatlikti.

Teratogeninis poveikis

Cilazaprilis žiurkėms ir *cynomolgus* genties beždžionėms teratogeninio poveikio nedarė. Kaip ir tiriant kitus AKF inhibitorius, žiurkėms buvo pastebėtas toksinis poveikis vaisiui. Svarbiausi radiniai buvo padidėjęs netekčių skaičius preimplantacijos metu ir sumažėjęs gyvybingų vaisių skaičius. Tai pasireiškė sušėrus 50 mg/kg dozė, atitinkančią daug kartų didesnę dozė nei terapinė dozė žmogui. Žiurkėms sušėrus 5 mg/kg per parą dozė šiek tiek padažnėjo dubens išsiplėtimas. Žiurkių patelių ir patinėlių vaisingumui cilazaprilis poveikio neturėjo. Cilazaprilio ir hidrochlorotiazido derinio teratogeninio poveikio žiurkėms ir pelėms įrodymų negauta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

[Užpildoma savo šalyje]

6.2 Nesuderinamumas

[Užpildoma savo šalyje]

6.3 Tinkamumo laikas

[Užpildoma savo šalyje]

6.4 Specialios laikymo sąlygos

[Užpildoma savo šalyje]

6.5 Talpyklės pobūdis, jos turinys

[Užpildoma savo šalyje]

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

[Žr. I priedą (užpildoma savo šalyje)]

{Pavadinimas ir adresas}

{Tel.:}

{Faksas:}

{el. paštas}

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

[Užpildoma savo šalyje]

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

[Užpildoma savo šalyje]

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

[Užpildoma savo šalyje]

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos interneto svetainėje <http://www.vvkt.lt>.

ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Vascace Plus ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 5 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės
[Žr. I priedą (užpildoma savo šalyje)]

cilazaprilis/hidrochlorotiazidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

[Užpildoma savo šalyje]

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

[Užpildoma savo šalyje]

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

[Užpildoma savo šalyje]

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

[Užpildoma savo šalyje]

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

[Užpildoma savo šalyje]

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKU TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS
--

[Žr. I priedą (užpildoma savo šalyje)]

{Pavadinimas ir adresas}

{Tel.:}

{Faksas:}

{el. paštas}

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS
--

[Užpildoma savo šalyje]

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

[Užpildoma savo šalyje]

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

[Užpildoma savo šalyje]

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

[Užpildoma savo šalyje]

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

{POBŪDIS/TIPAS}

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Vascace Plus ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 5 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės
[Žr. I priedą (užpildoma savo šalyje)]

cilazaprilis/hidrochlorotiazidas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

[Žr. I priedą (užpildoma savo šalyje)]

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

PAKUOTĖS LAPELIS

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Vascace Plus ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 5 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės
[Žr. I priedą (užpildoma savo šalyje)]

cilazaprilis/hidrochlorotiazidas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys

1. Kas yra Vascace Plus ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Vascace Plus
3. Kaip vartoti Vascace Plus
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Vascace Plus
6. Kita informacija

1. KAS YRA VASCACE PLUS IR KAM JIS VARTOJAMAS

Vascace Plus sudėtyje yra dvi vaistinės medžiagos, vadinamos cilazaprilium ir hidrochlorotiazidu.

Vascace Plus skirtas gydyti dideliu kraujospūdžiu. Dvi veikliosios medžiagos veikia kartu mažindamos Jūsų kraujospūdį. Jos vartojamos kartu, kuomet gydymas vartojant vieną veikliąją medžiagą yra nepakankamas.

Cilazaprilis priklauso vaistų grupei, kuri vadinama „AKF inhibitoriai“ (angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai). Jis veikia taip, kad atpalaiduoja ir išplečia kraujagysles. Tai padeda sumažinti Jūsų kraujospūdį. Be to, širdžiai pasidaro lengviau varinėti kraują po Jūsų kūną.

Hidrochlorotiazidas priklauso vaistų grupei, kuri vadinama „tiazido grupės diuretikai“ arba „šlapimą varančios tabletės“. Jis veikia taip, kad padidina Jūsų organizmo gaminamo vandens (šlapimo) kiekį. Tai sumažina Jūsų kraujospūdį.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT VASCACE PLUS

Vascace Plus vartoti negalima

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) cilazaprilium, hidrochlorotiazidui arba bet kuriai pagalbinei Vascace Plus medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje „Kita informacija“);
- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) kitam panašiam į Vascace Plus AKF inhibitorių grupės vaistui, kitam tiazidų grupės diuretikui ar sulfonamidui;
- jeigu Jums po kitų AKF inhibitorių pavartojimo ar dėl nežinomos priežasties yra anksčiau buvęs sunkus nepageidaujamas poveikis, vadinamas angioneurozine edema, Jums yra įgimta angioneurozinė edema ar nežinomos kilmės angioneurozinė edema. Jos požymis yra veido, lūpų, burnos arba liežuvio patinimas;
- jeigu yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas (kreatinino klirensas mažesnis kaip 30 ml/min) arba anurija (negalite nusišlapinti);
- jeigu Jūs esate ilgiau kaip 3 mėnesius nėščia (nėštumo pradžioje geriau venkite Vascace Plus - žiūrėkite skyrius „Nėštumas“ ir „Žindymas“).

Jei bent viena aukščiau paminėta sąlyga Jums tinka, nevartokite Vascace Plus. Jei kuo nors abejojate, prieš pradėdami vartoti Vascace Plus pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Specialių atsargumo priemonių reikia su Vascace Plus

Prieš pradėdami vartoti Vascace Plus, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku:

- jeigu Jūsų širdies veikla sutrikusi. Vascace Plus negalima vartoti kai kuriomis širdies ligomis sergantiems žmonėms;
- jeigu Jūs esate sirgęs insultu arba jeigu Jūsų smegenų kraujotaka yra sutrikusi;
- jeigu sergate sunkia kepenų liga arba gelta;
- jeigu Jūsų inkstų veikla sutrikusi arba jeigu dėl ligos, vadinamos inkstų arterijų stenozė, inkstuose sumažėja kraujo apytaka;
- jeigu Jums atliekama dializė;
- jeigu neseniai vėmėte arba viduriavote;
- jeigu Jūs ribojate druskos (natrio) kiekį maiste;
- jeigu ketinate gauti gydymą, kuris sumažins Jums alergiją bičių ar vapsvų įgėlimams (desensibilizaciją);
- jeigu ketinate operuotis (įskaitant ir dantų chirurgiją). Tai svarbu, nes kai kurie anestetikai gali Jums sumažinti kraujospūdį, ir jis taps pernelyg žemas;
- jeigu Jums pilve kaupiasi skystis (ascitas);
- jeigu sergate cukriniu diabetu;
- jeigu sergate kraujagyslių kolagenine liga;
- jeigu Jums MTL aferezės yra atliekamos dekstrano sulfatu;
- jeigu sergate podagra;
- jeigu sergate porfirija.

Jei bent viena aukščiau paminėta sąlyga Jums tinka arba jei kuo nors abejojate, prieš pradėdami vartoti Vascace Plus pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jūs privalote pasakyti savo gydytojui, jeigu manote, kad esate (ar galbūt esate) nėščia. Nėštumo pradžioje vartoti Vascace Plus nerekomenduojama, o nuo trečiojo nėštumo mėnesio jį vartoti draudžiama, nes jis gali rimtai pakenkti Jūsų kūdikiui, jei bus vartojamas tuo nėštumo metu (žiūrėkite skyriuose „Nėštumas“ ir „Žindymas“).

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Vascace Plus vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams nerekomenduojama.

Kitų vaistų vartojimas

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto arba augalinius vaistus, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai svarbu, nes Vascace Plus gali pakeisti kitų vaistų veikimą. Be to, kiti vartojami vaistai gali pakeisti Vascace Plus veikimą.

Būtinai pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų:

- bet kokią vaistą, mažinantį padidėjusį kraujospūdį;
- vaistą, vadinamą „nesteroidiniu vaistu nuo uždegimo“ (NVNU). Tai gali būti aspirinas, indometacinas ar ibuprofenas;
- insuliną ar kitus vaistus diabetui gydyti;
- ličio preparatus (vartojami depresijai gydyti);
- steroidus (tokius kaip hidrokortizonas, prednizolonas ar deksametazonas) ar kitus vaistus, slopinančius imuninę sistemą;
- kalio turinčius maisto papildus (tarp jų ir valgomosios druskos pakaitalus) ar kalį tausojančius diuretikus;
- aldosterono antagonistus;
- simpatomimetikus;
- anestetikus, narkotikus;
- triciklius antidepresantus, antipsichotikus;
- aukso preparatus (jie vartojami reumatoidiniam artritui gydyti);

- vaistus širdies nepakankamumui ar sutrikusiam širdies ritmui gydyti;
- kalcio turinčius papildus ir vitaminą D;
- cholestiraminą/kolestipolį (jie vartojami riebalų kiekiui kraujyje mažinti);
- anticholinerginius vaistinius preparatus;
- citotoksinius vaistus (pvz., metotreksatą, ciklofosfamidą);
- ciklosporiną (vartojamą sustabdyti organų atmetimą po transplantacijos)
- jodo turinčius kontrastinius preparatus (jie skiriami pacientams prieš tam tikrus rentgenologinius tyrimus).

Vascace Plus vartojimas su maistu ir gėrimais

Vascace Plus gali būti vartojamas su maistu ar be jo.

Jei vartojate kalio turinčius maisto papildus, pasakykite gydytojui ar vaistininkui.

Nėštumas

Jei esate nėščia (arba galite būti nėščia), pasakykite savo gydytojui. Jis greičiausiai patars Jums liautis vartojus Vascace Plus prieš pastojant ar iš karto sužinojus, kad esate nėščia, bei vietoje Vascace Plus paskirs kitą vaistą. Nėštumo pradžioje Vascace Plus vartoti nerekomenduojama, o nuo trečiojo nėštumo mėnesio jį vartoti draudžiama, nes jis gali rimtai pakenkti Jūsų kūdikiui, jei vartosite po trečiojo nėštumo mėnesio.

Žindymo laikotarpis

Jei ketinate žindyti ar jau maitinate krūtimi, pasakykite savo gydytojui. Vascace Plus žindymams vartoti nerekomenduojama, todėl, jei norėsite ir toliau žindyti, gydytojas paskirs Jums kitoki gydymą, ypač jei žindysite naujagimį ar prieš laiką gimusį kūdikį.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vartojant Vascace Plus Jums gali svaigti galva. Tai labiau tikėtina pirmą kartą pradėjus gydymą. Jei jaučiate galvos svaigimą, nevairuokite ir nevaldykite jokių mechanizmų.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Vascace Plus medžiagas

Vascace Plus sudėtyje yra tam tikro cukraus - laktozės. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

[Užpildoma savo šalyje]

3. KAIP VARTOTI VASCACE PLUS

Vascace Plus visada vartokite tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Iprastinė dozė yra viena tabletė kiekvieną dieną.

Šio vaisto vartojimas

- kiekvieną tabletę nurykite užgerdami vandeniu;
- Vascace Plus galite vartoti bet kuriuo paros metu, tačiau kasdien tabletę gerkite maždaug tuo pačiu metu;
- Vascace Plus galima vartoti prieš valgį arba pavalgį;
- tablečių negalima laužyti ir kramtyti.

Pavartojus per didelę Vascace Plus dozę

Jeigu Jūs išgerėte daugiau Vascace Plus, negu paskirta, arba kitas žmogus išgėrė Jums paskirtas Vascace Plus tabletes, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vykite į ligoninę. Pasiimkite kartu vaisto pakuotę. Gali pasireikšti tokie poveikiai: svaigimo ar lengvabūdiškumo jausmas, paviršutiniškas kvėpavimas, šalta ir drėgna oda, negalėjimas judėti ar kalbėti bei retas ar neritmiškas širdies plakimas.

Pamiršus pavartoti Vascace Plus

- Jeigu pamiršote laiku išgerti vaisto dozę, praleiskite ją. Kitą dozę gerkite įprastu metu.
- Negalima vartoti dvigubos dozės (dviejų dozių vienu kartu) norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu turite daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Vascace Plus, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkios reakcijos

Jeigu Jums pasireiškia sunki reakcija, vadinama angioneurozine edema, Vascace Plus nebevartokite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Šios reakcijos požymiai gali būti:

- netikėtas veido, gerklės, lūpų ar burnos patinimas. Tai gali pasunkinti kvėpavimą ar rijimą.

Kraujo sutrikimai, pastebėti vartojant AKF inhibitorius ir tiazido grupės diuretikus:

- mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius (anemija). Jos požymiai gali būti nuovargis, pablyškusi oda, dažnas ar netolygus širdies plakimas (palpitacijos), dusulys;
- mažas visų rūšių baltųjų kraujo kūnelių skaičius. Jo požymiai gali būti padidėjęs infekcijų skaičius, pavyzdžiui, Jūsų burnoje, dantenose, gerklėje ar plaučiuose;
- mažas trombocitų skaičius kraujyje. Jo požymiai gali būti lengvai atsirandančios kraujosruvos ar kraujavimas iš nosies.

Kiti galimi šalutiniai poveikiai

Dažni (pasireiškia mažiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- galvos svaigimo pojūtis;
- kosėjimas;
- pykinimas;
- nuovargis;
- galvos skausmas.

Nedažni (pasireiškia mažiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- mažas kraujospūdis. Dėl šios priežasties galite jausti nuovargį, svaigimo ar lengvabūdiškumo jausmą, gali sutrikti matymas arba galite nualpti. Perdaug sumažinus kraujospūdį kai kuriems pacientams gali padidėti miokardo infarkto ar insulto pavojus;
- pagreitinėjęs širdies plakimas;
- silpnumo jausmas;
- skausmai krūtinėje;
- kvėpavimo sutrikimai, tarp jų dusulys ir veržimo jausmas krūtinėje;
- sloga ar nosies užgulimas, čiaudulys (rinitas);
- burnos sausumas ar patinimas;
- apetito sumažėjimas;
- skonio jutimo pakitimas;
- viduriavimas ar vėmimas;
- odos bėrimas (kuris gali būti sunkus);
- raumenų spazmai arba raumenų ar sąnarių skausmas;
- impotencija;
- padidėjęs prakaitavimas;
- karščio pylimas;
- miego sutrikimai.
- kraujo tyrimas, rodantis sumažėjusį raudonųjų kraujo kūnelių, baltųjų kraujo kūnelių ar trombocitų skaičių (anemija, neutropenija, agranulocitozė ar trombocitopenija);

- kraujo tyrimas, rodantis nenormalų elektrolitų kiekį (natrio, kalio, chloro, magnio, kalcio, bikarbonato), ar padidėjusį gliukozės, uratų, cholesterolio ir trigliceridų kiekį;
- tam tikra sunki alerginė reakcija (anafilaksija);
- smegenų išemija, praeinantis galvos smegenų išemijos priepuolis, išeminis insultas (tai gali pasireikšti per daug sumažėjus kraujospūdžiui);
- miokardo infarktas (gali pasireikšti per daug sumažėjus kraujospūdžiui);
- nereguliarus širdies plakimas;
- intersticinė plaučių liga;
- į sisteminę raudonąją vilkligę panašus sutrikimas;
- dilgčiojimo, badymo adatėlėmis ar tirpimo jautimas rankose ar kojose;
- švokštimas;
- pilnumo jausmas ar pulsuojančias skausmas už nosies, skruostų ir akių (sinusitas);
- liežuvio skausmas;
- pankreatitas (kasos uždegimas). Jo požymiai gali būti stiprus, į nugarą plintantis pilvo skausmas;
- kepenų ar inkstų veiklos pakitimai, kuriuos parodo kraujo ar šlapimo tyrimai;
- kepenų veiklos sutrikimai, tokie kaip hepatitas (kepenų uždegimas) ar kepenų pažeidimas;
- sunkios odos reakcijos, tarp pūslių odoje ar odos lupimasis;
- padidėjęs jautrumas šviesai;
- plaukų slinkimas, kuris gali būti laikinas;
- nagų praradimas ar atsilupimas nuo nago guolio;
- krūtų padidėjimas vyrams;
- depresija;
- sumišimas;
- akių sausumas;
- iškreiptas geltonos spalvos matymas.

Jeigu pasireiškė sunkūs šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI VASCACE

[Užpildoma savo šalyje]

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant dėžutės po Tinka iki nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Vascace Plus vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. KITA INFORMACIJA

Vascace Plus sudėtis yra

- Veikliosios Vascace Plus medžiagos yra cilazaprilis ir hidrochlorotiazidas.
 - Pagalbinė (-ės) medžiaga (-os) yra...
- [Užpildoma savo šalyje]

Vascace Plus išvaizda ir kiekis pakuotėje

[Užpildoma savo šalyje]

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

[Žr. I priedą (užpildoma savo šalyje)]

{Pavadinimas ir adresas}

{Tel.:}

{Faksas:}

{el. paštas}

Šis vaistinis preparatas yra registruotas šalyse narėse Europos ekonominėje zonoje sekančiais pavadinimais

Austrija: Inhibace Plus „Roche“

Belgija, Liuksemburgas: Co-Inhibace

Kipras, Graikija: Vascace Plus

Čekijos respublika, Vengrija, Lenkija, Ispanija: Inhibace Plus

Vokietija: Dynorm Plus

Italija, Portugalija: Inibace Plus

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas {MMMM-mm}.

[Užpildoma savo šalyje]