

ANEKS III

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vascace Plus i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 5 mg+12,5 mg tabletki powlekane
[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.
[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Vascace Plus jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane cylazaprylem stosowanym w monoterapii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka Vascace Plus to jedna tabletka (5,0 mg cylazaprylu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu) podawana raz na dobę.

Vascace Plus można przyjmować przed jedzeniem lub po jedzeniu, ponieważ spożycie posiłku nie wywiera istotnego klinicznie wpływu na wchłanianie. Vascace Plus należy przyjmować codziennie mniej więcej o tej samej porze. Nie należy żuć ani rozkruszać tabletek, należy połykać tabletkę popijając wodą.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, wymagających jednoczesnego podawania leków moczopędnych, zaleca się stosowanie z cylazaprylem diuretyków pętlowych zamiast diuretyków tiazydowych.

W związku z tym, nie zaleca się stosowania Vascace Plus u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z marskością wątroby

U pacjentów z marskością wątroby wymagających leczenia cylazaprylem i hydrochlorotiazydem, wymagane jest ostrożne zwiększanie dawki poszczególnych substancji czynnych, ze względu na możliwość wystąpienia znacznego niedociśnienia u pacjentów z marskością wątroby leczonych standardowymi dawkami inhibitorów ACE (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych wykazano, że skuteczność i tolerancja leczenia skojarzonego cylazaprylem i hydrochlorotiazydem były podobne u pacjentów w podeszłym wieku, jak i u młodszych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, chociaż dane farmakokinetyczne wykazują u pacjentów w podeszłym wieku zmniejszony klirens obu substancji czynnych (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Z tego powodu, nie zaleca się podawania Vascace Plus w tej grupie wiekowej.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na cylazapryl, inne inhibitory ACE, hydrochlorotiazyd, inne diuretyki tiazydowe, sulfonamidy lub którykolwiek składnik produktu Vascace Plus
- Przebyty obrzęk naczynioruchowy po leczeniu inhibitorami ACE
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy
- Zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) lub bezmocz
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE podczas ciąży. U pacjentek planujących ciążę należy zastosować inny lek przeciwnadciśnieniowy o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba że uznaje się, że kontynuacja leczenia inhibitorem ACE jest konieczna. W razie potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie inhibitorów ACE oraz, w razie konieczności, rozpocząć stosowanie innego leku (patrz punkty 4.3. i 4.6). Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania hydrochlorotiazydu podczas ciąży. Tiazydy przenikają przez łożysko i mogą wiązać się z wystąpieniem żółtaczk, małopłytkowości i zaburzeń elektrolitowych u noworodka. Zmniejszenie objętości krwi u matki także może mieć niekorzystny wpływ na perfuzję łożyska. Hydrochlorotiazydu nie należy stosować w obrzęku ciążowym, nadciśnieniu ciążowym lub stanie przedrzucawkowym z powodu ryzyka zmniejszenia objętości osocza i hipoperfuzji łożyska, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby. Hydrochlorotiazydu nie należy stosować w leczeniu nadciśnienia pierwotnego u ciężarnych, z wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których nie można zastosować innego leczenia.

Niedociśnienie tętnicze

Leczenie Vascace Plus można rozpocząć wyłącznie u pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego podczas podawania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

Inhibitory ACE mogą powodować ciężkie niedociśnienie tętnicze, szczególnie na początku leczenia. Prawdopodobieństwo wystąpienia niedociśnienia po podaniu pierwszej dawki produktu jest największe u pacjentów z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron, tak jak w przypadku nadciśnienia nerkowo-naczyniowego lub innych przyczyn hipoperfuzji nerek, niedoboru sodu lub objętości wewnątrznaczyniowej lub wcześniejszego leczenia innymi lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne. Wszystkie te stany mogą współistnieć, zwłaszcza w przypadku ciężkiej niewydolności serca.

W razie wystąpienia niedociśnienia pacjenta należy położyć na plecach i uzupełnić objętość płynów. Podawanie cylazaprylu można kontynuować po uzupełnieniu objętości wewnątrznaczyniowej, lecz w razie utrzymywania się niedociśnienia należy zmniejszyć dawkę produktu lub przerwać jego stosowanie.

U pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka leczenie cylazaprylem należy rozpoczynać pod nadzorem medycznym, od małej dawki początkowej i ostrożnie ją zwiększać. Jeśli to możliwe, należy tymczasowo przerwać stosowanie leków moczopędnych.

Podobną ostrożność należy zachować u pacjentów z dusznicą bolesną lub chorobą mózgowo-naczyniową, u których niedociśnienie tętnicze może spowodować niedokrwienie mięśnia sercowego lub mózgu.

Zaburzenie czynności nerek

Stosowanie Vascace Plus jest przeciwwskazane u pacjentów z klirens kreatyniny mniejszym niż $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek dawkowanie

cylazaprylu należy dostosować do klirensu kreatyniny. U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek kontrola stężenia potasu i kreatyniny jest częścią standardowego postępowania medycznego.

Inhibitory ACE posiadają ustalone działanie nefroprotekcyjne, ale mogą powodować odwracalne zaburzenia czynności nerek w przypadku zmniejszonej perfuzji nerek, niezależnie od tego, czy było to spowodowane obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych, ciężką zastoinową niewydolnością serca, niedoborem objętości wewnątrznaczyniowej, hiponatremią czy podawaniem dużych dawek leków moczopędnych lub leków z grupy NLPZ. Działania zapobiegawcze obejmują odstawienie lub tymczasowe przerwanie stosowania leków moczopędnych, rozpoczęcie leczenia inhibitorami ACE od bardzo małych dawek oraz ostrożne zwiększanie ich dawki.

U pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej, pobudzenie układu renina-angiotensyna-aldosteron pomaga w utrzymaniu perfuzji nerek poprzez zwężenie tętniczek odprowadzających. Tym samym, zahamowanie powstawania angiotensyny II i potencjalnie także zwiększone powstawanie bradykininy powoduje rozszerzenie tętniczek odprowadzających, skutkując zmniejszeniem ciśnienia przesączania kłębuszkowego. Niedociśnienie przyczynia się do dalszego zmniejszania perfuzji nerek (patrz punkt 4.4 Niedociśnienie tętnicze). Tak jak w przypadku innych substancji działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, istnieje zwiększone ryzyko niewydolności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek, gdy pacjenci ze zwężeniem tętnicy nerkowej są leczeni cylazaprylem. Z tego powodu, u tych pacjentów należy zachować ostrożność. Jeśli wystąpi niewydolność nerek, należy przerwać leczenie.

Reakcje nadwrażliwości/ obrzęk naczynioruchowy

Leczenie inhibitorami ACE wiąże się z występowaniem obrzęku naczynioruchowego z częstością 0,1-0,5%. Obrzęk naczynioruchowy wywołany stosowaniem inhibitorów ACE może objawiać się nawracającymi epizodami obrzęku twarzy, które ustępują po odstawieniu leku lub ostrym obrzękiem jamy ustnej i gardła oraz niedrożnością dróg oddechowych, które wymagają nagłej pomocy i mogą zagrażać życiu. Obrzęk naczynioruchowy jelit jest odmianą, mającą tendencję do występowania w ciągu pierwszych 24-48 godzin leczenia. Ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego wydaje się być większe u pacjentów rasy czarnej, w porównaniu do pacjentów innych ras. Pacjenci z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie niezwiązanym ze stosowaniem inhibitorów ACE mogą być w grupie zwiększonego ryzyka.

Anafilaksja

Hemodializa

U pacjentów dializowanych z użyciem błon filtracyjnych o dużej przepuszczalności (np. AN 69), leczonych inhibitorami ACE obserwowano reakcje anafilaktyczne. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie błon dializacyjnych innego rodzaju lub produktów przeciwnadciśnieniowych z innych grup.

Afereza lipoprotein o małej gęstości (LDL)

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE, podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu obserwowano reakcje anafilaktyczne zagrażające życiu. Reakcjom tym można zapobiec poprzez czasowe odstawienie inhibitorów ACE przed każdą aferezą.

Leczenie odczulające

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego, np. jadem os lub pszczoł występowały reakcje anafilaktyczne. Przed rozpoczęciem leczenia odczulającego należy odstawić cylazapryl i nie zastępować go beta-adrenolitykiem.

Zaburzenia dotyczące wątroby

U pacjentów leczonych cylazaprylem opisywano pojedyncze przypadki zaburzeń czynności wątroby, takie jak zwiększenie wartości badań czynności wątroby (aminotransferaz, bilirubiny, fosfatazy alkalicznej, GGTP) i cholestatyczne zapalenie wątroby z martwicą lub bez martwicy.

U pacjentów, u których wystąpiła żółtaczką lub znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać stosowanie Vascace Plus i rozpocząć odpowiednie leczenie.

U pacjentów z marskością wątroby (bez wodobrzusza), którzy wymagają leczenia nadciśnienia, leczenie cylazaprylem należy rozpocząć od małej dawki i z zachowaniem szczególnej ostrożności, ze względu na ryzyko znacznego niedociśnienia (patrz punkt 4.2). Nie zaleca się stosowania cylazaprylu u pacjentów z wodobrzuszem.

Stosowanie tiazydów u pacjentów z marskością wątroby może przyspieszać encefalopatię wątrobową, wynikającą z niewielkich zmian równowagi wodno - elektrolitowej.

Neutropenia

Leczenie zarówno tiazydami jak i inhibitorami ACE było rzadko związane z neutropenią i agranulocytozą, szczególnie u pacjentów z niewydolnością nerek lub kolagenozą naczyń oraz u pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne. Zaleca się okresowe oznaczanie liczby leukocytów u tych pacjentów.

Stężenie elektrolitów w surowicy

U wszystkich pacjentów przyjmujących Vascace Plus należy monitorować stężenie elektrolitów w surowicy i czynność nerek.

Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to nie jest zazwyczaj istotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednakże u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek i (lub) u pacjentów przyjmujących suplementy potasu (również substytuty soli) może wystąpić hiperkaliemia.

Tiazydy zwiększają wydalanie potasu i mogą powodować hipokaliemię. Hipokaliemia może również wystąpić u pacjentów otrzymujących Vascace Plus, chociaż jej ryzyko jest mniejsze niż u pacjentów otrzymujących tiazydy w monoterapii. Tiazydy mogą również powodować hiponatremię i odwodnienie. Ryzyko hiponatremii jest większe u kobiet, pacjentów z hipokaliemią lub przyjmujących małą ilość sodu/soli i u osób w podeszłym wieku. Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem i powodować zwiększenie stężenia wapnia w surowicy, więc należy je odstawić przed wykonaniem badań czynności przytarczyc.

Cukrzyca

Stosowanie inhibitorów ACE u pacjentów z cukrzycą może nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny, szczególnie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Tiazydy mogą osłabiać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny oraz mogą przyspieszać pojawienie się cukrzycy u pacjentów z grupy ryzyka. Należy ściśle monitorować stężenie glukozy podczas rozpoczynania leczenia każdym ze składników Vascace Plus.

Inne zaburzenia metaboliczne

Tiazydy mogą zwiększać stężenie kwasu moczowego w osoczu i wywoływać ostrą dnę. Dlatego należy ostrożnie stosować Vascace Plus u pacjentów z dną moczanową w wywiadzie.

Vascace Plus należy ostrożnie stosować u pacjentów z porfirią.

Zabiegi chirurgiczne / znieczulenie

Środki znieczulające, o działaniu zmniejszającym ciśnienie tętnicze, mogą powodować niedociśnienie tętnicze u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego spowodowanego tym mechanizmem, można je skorygować poprzez zwiększenie objętości wewnątrznaczyniowej.

Zwężenie aorty / kardiomiopatia przerostowa

Inhibitory ACE należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory serca (np. zwężeniem zastawki dwudzielnej, zwężeniem aorty, kardiomiopatią przerostową), ponieważ pojemność minutowa serca nie może się zwiększyć, aby wyrównać skutki rozszerzenia naczyń krwionośnych, co może powodować ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego.

Nietolerancja laktozy

Ze względu na zawartość laktozy jednowodnej, produktu nie mogą przyjmować pacjenci z dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp czy zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy.

Rasa

Inhibitory ACE są mniej skuteczne jako leki przeciwnadciśnieniowe u pacjentów rasy czarnej. U tych pacjentów występuje również większe ryzyko obrzęku naczynioruchowego

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje związane głównie z cylazaprylem

Lit

Podczas jednoczesnego stosowania litu z inhibitorami ACE zgłaszano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i objawy toksyczności. Jednoczesne stosowanie diuretyków tiazydowych może zwiększyć ryzyko wystąpienia toksyczności litu oraz zwiększyć już istniejące ryzyko toksyczności litu, wynikające z podania inhibitorów ACE.

Nie zaleca się stosowania cylazaprylu z litem, lecz jeśli takie skojarzenie okaże się konieczne, należy uważnie monitorować stężenie litu w surowicy.

Inne produkty przeciwnadciśnieniowe

Stosując Vascace Plus w skojarzeniu z innymi produktami przeciwnadciśnieniowymi można oczekiwać działania addytywnego.

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas

Chociaż stężenie potasu w surowicy zazwyczaj pozostaje w zakresie wartości prawidłowych, u niektórych pacjentów leczonych cylazaprylem może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amiloryd), suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas mogą powodować znaczne zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Dlatego nie zaleca się stosowania cylazaprylu w skojarzeniu z wyżej wymienionymi produktami (patrz punkt 4.4). Jeśli jednoczesne stosowanie jest wskazane ze względu na wystąpienie hipokaliemii, należy zachować ostrożność oraz często oznaczać stężenie potasu w surowicy.

Leki moczopędne (tiazydowe lub pętłowe)

Rozpoczęcie leczenia cylazaprylem u pacjentów przyjmujących wcześniej duże dawki leków moczopędnych może spowodować hipowolemię i niedociśnienie tętnicze (patrz punkt 4.4). Ryzyko działania hipotensyjnego można zmniejszyć, przerywając podawanie leku moczopędnego, zwiększając ilość przyjmowanych płynów lub soli albo rozpoczynając leczenie małymi dawkami cylazaprylu.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/leki przeciwpsychotyczne/środki znieczulające/opioidy

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i niektórych leków znieczulających, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i leków przeciwpsychotycznych może spowodować dalsze zmniejszenie ciśnienia krwi (patrz punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy ≥ 3 g na dobę

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (tj. kwasu acetylosalicylowego w dawkach przeciwzapalnych, inhibitorów COX-2 i nieselektywnych NLPZ), może dojść do osłabienia działania hipotensyjnego. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i NLPZ może zwiększyć ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym możliwej ostrej niewydolności nerek i zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z wcześniej istniejącą zaburzoną czynnością nerek. Skojarzenie to należy stosować ostrożnie, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni i należy u nich rozważyć obserwację czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego oraz okresowo potem.

Sympatykomimetyki

Sympatykomimetyki mogą osłabiać hipotensyjne działanie inhibitorów ACE.

Leki przeciwcukrzycowe

Badania epidemiologiczne wskazują, że jednoczesne podawanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insulin, doustnych leków hipoglikemizujących) może nasilać działanie hipoglikemizujące z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. To zjawisko jest bardziej prawdopodobne podczas pierwszych tygodni leczenia skojarzonego oraz u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek.

Złoto

U pacjentów jednocześnie leczonych złotem we wstrzyknięciach (tiojabłczanem sodowym złota) oraz inhibitorami ACE rzadko zgłaszano reakcje przypominające objawy jak po podaniu azotanów (do objawów należy zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie tętnicze).

Inne

Nie zaobserwowano żadnych istotnych klinicznie interakcji podczas jednoczesnego stosowania cylazaprylu z digoksyną, azotanami, lekami przeciwzakrzepowymi pochodnymi kumaryny i inhibitorami receptora H₂.

Interakcje związane głównie z hydrochlorotiazylem

Digoksyna

Zaleca się monitorowanie stężenia potasu w surowicy krwi, ze względu na możliwość wystąpienia, podczas leczenia produktem Vascace Plus, hipokaliemii wywołanej stosowaniem tiazydów, co może zwiększać ryzyko wystąpienia arytmii związanej z leczeniem digoksyną.

Produkty lecznicze, które mogą wywołać wielokształtny częstoskurcz komorowy typu „torsades de pointes”

Ze względu na ryzyko wystąpienia hipokaliemii, hydrochlorotiazyd powinien być podawany ostrożnie podczas jednoczesnego leczenia produktami leczniczymi, które mogą wywołać wielokształtny częstoskurcz komorowy typu „torsades de pointes”, takimi jak:

- leki przeciwartymiczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid)
- leki przeciwartymiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid)
- niektóre leki przeciwpsychotyczne (np. tiorydazyna, chlorpromazyna, trifluoroperazyna, sulpiryd, tiapryd, haloperydol, droperydol)
- inne produkty lecznicze (np. beprydyl, cyzapryd, difemanil, halofantryna, ketanseryna, pentamidyna, terfenadyna)

Niedepolaryzujące leki zwiotczające

Nie należy podawać jednocześnie niedepolaryzujących leków zwiotczających, ze względu na możliwość nasilenia oraz wydłużenia działania zwiotczającego mięśnie.

Sole wapnia i witamina D

Jednoczesne podawanie hydrochlorotiazidu z witaminą D lub solami wapnia może powodować zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi.

Kolestyramina/kolestypol

Kolestyramina i kolestypol zmniejszają wchłanianie hydrochlorotiazidu.

Leki przeciwocholinergiczne

Jednoczesne stosowanie leków przeciwocholinergicznych (np. atropina, biperyden) może zwiększać dostępność biologiczną hydrochlorotiazidu, z powodu zmniejszonej perystaltyki oraz zmniejszonego opróżniania żołądka.

Amantadyna

Jednoczesne stosowanie amantadyny z hydrochlorotiazylem może zwiększać możliwe działania niepożądane amantadyny.

Leki cytotoksyczne (np. metotreksat, cyklofosfamid)

Jednoczesne stosowanie hydrochlorotiazidu i leków cytotoksycznych może zmniejszać wydalanie leków cytotoksycznych, zwiększając ryzyko wystąpienia mielosupresji.

Jod zawarty w środkach kontrastujących

W przypadku odwodnienia wywołanego przez hydrochlorotiazyd, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek, w szczególności podczas podawania większej dawki jodu zawartego w środkach kontrastujących.

Cyklosporyna

Jednoczesne stosowanie cyklosporyny oraz hydrochlorotiazydu może zwiększać ryzyko pojawienia się hiperurykemii i powikłań przypominających dnę moczanową.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE, takich jak cylzapryl, w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE, takich jak cylzapryl, jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka teratogenności po narażeniu na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są jednoznaczne; jednakże, niewykluczone jest niewielkie zwiększenie ryzyka. U pacjentek planujących zajście w ciążę należy zastosować inny lek przeciwnadciśnieniowy o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba że uznaje się, że kontynuacja leczenia inhibitorem ACE jest konieczna. W razie potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie inhibitorów ACE oraz, w razie konieczności, rozpocząć stosowanie innego leku.

Stwierdzono, że narażenie na inhibitor ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje u ludzi toksyczne działanie na płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia). W razie wystąpienia narażenia na inhibitor ACE od drugiego trymestru ciąży, zaleca się ultradźwiękowe badanie czynności nerek i budowy czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE, należy dokładnie obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Doświadczenie w stosowaniu hydrochlorotiazydu w trakcie ciąży jest ograniczone. Tiazydy przenikają przez łożysko i mogą być wiązane z wystąpieniem u noworodków żółtaczki okołoporodowej, małopłytkowości i zaburzeń elektrolitowych. Zmniejszenie objętości krwi matki może również wpływać negatywnie na perfuzję łożyska. Hydrochlorotiazydu nie należy stosować w obrzęku ciążowym, nadciśnieniu ciążowym lub stanie przedrzucawkowym z powodu ryzyka zmniejszenia objętości osocza i hipoperfuzji łożyska bez korzystnego wpływu na przebieg choroby. Hydrochlorotiazydu nie należy stosować w leczeniu nadciśnienia pierwotnego u ciężarnych, z wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których nie można zastosować innego leczenia.

Karmienie piersią

Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa Vascace Plus podczas karmienia piersią, nie zaleca się stosowania tego produktu; zaleca się stosowanie innych leków o lepszym, ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, zwłaszcza podczas karmienia piersią noworodków lub wcześniaków.

Płodność

Brak badań przedklinicznych dotyczących wpływu na płodność skojarzenia cylzaprylu z hydrochlorotiazydem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia czasami zawrotów głowy i zmęczenia, podczas leczenia Vascace Plus (patrz punkty 4.4 i 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej występujących, przypisywanych produktowi zdarzeń niepożądanych, które obserwuje się u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE w monoterapii należy: kaszel, wysypka skórna i zaburzenie czynności nerek. Kaszel występuje częściej u kobiet oraz u osób niepalących. Jeśli pacjent toleruje kaszel, zasadne może być kontynuowanie leczenia. W niektórych przypadkach pomocne może być zmniejszenie dawki. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie na tyle, aby przerwać leczenie, są przyczyną odstawienia produktu u mniej niż 5% pacjentów leczonych inhibitorami ACE w monoterapii.

Najczęstszym, przypisywanym produktowi zdarzeniem niepożądanym, które obserwuje się u pacjentów przyjmujących tiazidy w monoterapii są zawroty głowy. Niektóre biochemiczne i metaboliczne zaburzenia związane z diuretykami tiazydowymi wydają się być osłabiane przez jednoczesne stosowanie cylazaprylu. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie na tyle, aby przerwać leczenie, są przyczyną odstawienia produktu u około 0,1% pacjentów leczonych tiazydami w monoterapii.

Sumaryczne ryzyko działań niepożądanych spowodowanych leczeniem Vascace Plus jest podobne do ryzyka obserwowanego u pacjentów leczonych cylazaprylem w monoterapii.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu na rynek obserwowano następujące działania niepożądane związane ze stosowaniem samego cylazaprylu i (lub) innych inhibitorów ACE, samego hydrochlorotiazidu i (lub) innych diuretyków tiazydowych oraz związane ze stosowaniem leczenia skojarzonego. Szacunkowe dane dotyczące częstości występowania działań niepożądanych są oparte na odsetku pacjentów zgłaszających każde działanie niepożądane podczas badań klinicznych Vascace Plus, w których wzięło udział w sumie 1 097 pacjentów. Działania niepożądane, które nie były obserwowane podczas badań klinicznych Vascace Plus, lecz były zgłaszane w przypadku stosowania jednego ze składników produktu w monoterapii lub w przypadku stosowania innych inhibitorów ACE lub innych diuretyków tiazydowych lub pochodzące z raportów otrzymanych w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, zostały sklasyfikowane jako „niezbyt często” ($<1/100$). Kategoria „niezbyt często” zawiera kategorię „rzadko” ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$) i „bardzo rzadko” ($<1/10\ 000$), które mogą pojawiać się w niektórych Charakterystykach innych produktów leczniczych.

Działania niepożądane zostały uporządkowane według następujących kategorii:

Bardzo często $\geq 1/10$

Często $\geq 1/100$ do $<1/10$

Niezbyt często $<1/100$

Działania niepożądane cylazaprylu

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często

Neutropenia, agranulocytoza, małopłytkowość, niedokrwistość

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często

Obrzęk naczynioruchowy (może obejmować twarz, wargi, język, krtani lub przewód pokarmowy) (patrz punkt 4.4), anafilaksja (patrz punkt 4.4), zespół toczniopodobny (objawy mogą obejmować zapalenie naczyń, ból mięśni, ból stawów/ zapalenie stawów, dodatnie miano przeciwciał przeciwjądrowych, podwyższone OB, eozynofilię i leukocytozę)

Zaburzenia układu nerwowego

Często
Ból głowy

Niezbyt często
Zaburzenia smaku, niedokrwienie mózgu, przemijający napad niedokrwienny, udar niedokrwienny, neuropatia obwodowa

Zaburzenia serca

Niezbyt często
Niedokrwienie mięśnia sercowego, dusznica bolesna, częstoskurcz, kołatanie serca, zawał mięśnia sercowego, arytmia

Zaburzenia naczyniowe

Często
Zawroty głowy

Niezbyt często
Niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne (patrz punkt 4.4). Objawy niedociśnienia mogą obejmować omdlenia, osłabienie, zawroty głowy i zaburzenia widzenia.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często
Kaszel

Niezbyt często
Duszność, skurcz oskrzeli, nieżyt nosa, śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok

Zaburzenia żołądka i jelit

Często
Nudności

Niezbyt często
Suchość błony śluzowej jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, zmniejszony apetyt, biegunka, wymioty, zapalenie języka, zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często
Nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych (w tym aminotransferaz, bilirubiny, fosfatazy alkalicznej, GGTP), cholestatyczne zapalenie wątroby z martwicą lub bez martwicy

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często
Wysypka, wysypka grudkowo-plamkowa, łuszczykowe zapalenie skóry, łuszczyca (zaostrenie), liszaj płaski, złuszczone zapalenie skóry, pokrzywka, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, zespół Lyella, pemfigoid pęcherzowy, pęcherzyca, mięsak Kaposiego, zapalenie naczyń/plamica, reakcje uczulenia na światło, łysienie, oddzielanie się paznokcia od łożyska

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często
Kurcze mięśni, ból mięśni, ból stawów

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często
Zaburzenie czynności nerek, ostra niewydolność nerek (patrz punkt 4.4), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, hiperkaliemia, hiponatremia, białkomocz, zespół nerczycowy, zapalenie nerek

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często
Impotencja, ginekomastia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często
Zmęczenie

Niezbyt często
Nadmierna potliwość, nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy), osłabienie, zaburzenia snu

Działania niepożądane hydrochlorotiazydu

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często
Małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczna, zaburzenia czynności szpiku kostnego, neutropenia

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często
Nadwrażliwość (obrzęk naczynioruchowy, anafilaksja), zespół toczniopodobny

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często
Hipokaliemia, hiponatremia, hipochloremia, hipomagnezemia, hiperkalcemia, hipokalcemia, hipowolemia/odwodnienie, zasadowica metaboliczna, hiperglikemia, hiperurykemia, dna moczanowa, hipercholesterolemia (zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego, LDL i VLDL), hipertriglicerydemia

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często
Zaburzenia snu, depresja

Zaburzenia układu nerwowego

Często
Zawroty głowy

Niezbyt często
Stan splątania

Zaburzenia oka

Niezbyt często

Zmniejszone wydzielanie łez, zaburzenia widzenia, widzenie na żółto

Zaburzenia serca

Niezbyt często

Arytmia

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często

Niedociśnienie tętnicze

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często

Śródmiąższowe zapalenie płuc, ostry obrzęk płuc

Zaburzenia żołądka i jelit

Często

Nudności

Niezbyt często

Suchość błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie ślinianki, zmniejszony apetyt, zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często

Cholestatyczne zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często

Wysypka, reakcje uczulenia na światło, pseudoporfiria, zapalenie naczyń skóry

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często

Kurcze mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często

Śródmiąższowe zapalenie nerek, zaburzenie czynności nerek

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często

Impotencja

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często

Zmęczenie

Opis wybranych działań niepożądanych

Podczas rozpoczynania leczenia lub podczas zwiększania dawki, zwłaszcza u pacjentów z grup ryzyka może pojawić się niedociśnienie i niedociśnienie ortostatyczne (patrz punkt 4.4).

Zaburzenie czynności nerek i ostra niewydolność nerek występują najczęściej u pacjentów z ciężką niewydolnością serca, zwężeniem tętnicy nerkowej, występującymi wcześniej zaburzeniami nerek lub zmniejszeniem objętości płynów krążących (patrz punkt 4.4).

Zdarzenia niedokrwienia mózgu, przemijającego napadu niedokrwinnego i udaru niedokrwinnego, rzadko obserwowane podczas leczenia inhibitorami ACE, mogą być związane z niedociśnieniem u pacjentów z chorobą mózgowo-naczyniową jako chorobą zasadniczą. Podobnie, niedokrwienie mięśnia sercowego może być związane z niedociśnieniem u pacjentów z niedokrwinną chorobą serca jako chorobą zasadniczą.

Hipokaliemia może pojawić się u pacjentów leczonych Vascace Plus, jednakże nie występuje ona tak często jak u pacjentów leczonych tiazydami w monoterapii.

Ryzyko hiponatremii jest większe u kobiet, pacjentów z hipokaliemią lub małą podażą sodu (soli) i u osób w podeszłym wieku.

U wszystkich pacjentów przyjmujących Vascace Plus należy monitorować stężenia elektrolitów i czynność nerek.

Często zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym jest ból głowy, pomimo tego, że częstość jego występowania jest większa u pacjentów przyjmujących placebo, niż u tych otrzymujących cylazapryl+hydrochlorotiazyd.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych przypisywanych cylazaprylowi, występujących u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone (cylazapryl+hydrochlorotiazyd), może się różnić od częstości obserwowanej u pacjentów otrzymujących cylazapryl w monoterapii. Przyczynami mogą być: (i) różnice pomiędzy docelowymi populacjami leczonymi Vascace Plus i Vascace, (ii) różnice w dawce cylazaprylu i, (iii) specyficzne działanie leczenia skojarzonego.

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone.

Objawy przedawkowania inhibitorów ACE to niedociśnienie, wstrząs krążeniowy, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hiperwentylacja, tachykardia, kołatanie serca, bradykardia, zawroty głowy, niepokój i kaszel.

U osób predysponowanych (np. z rozrostem gruczołu krokowego) przedawkowanie hydrochlorotiazydu może spowodować ostre zatrzymanie moczu.

Zalecane leczenie przedawkowania Vascace Plus polega na podaniu 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu we wlewie dożylnym. Jeśli wystąpi niedociśnienie, należy ułożyć pacjenta w pozycji antywstrząsowej. Można również rozważyć wlew angiotensyny II i (lub) dożylnie podanie katecholamin.

W razie bradykardii opornej na leczenie zaleca się wszczepienie rozrusznika serca. Należy stale monitorować parametry życiowe, stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy.

Jeśli wskazane, cylazaprylat, czynna postać cylazaprylu, może być częściowo usunięty z krążenia ogólnego za pomocą hemodializy (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Preparaty złożone zawierające inhibitory konwertazy angiotensyny i diuretyki; kod ATC: C09BA08

Mechanizm działania

Vascace Plus jest produktem leczniczym zawierającym cylazapryl i hydrochlorotiazyd. Działanie przeciwnadciśnieniowe skojarzenia cylazaprylu z hydrochlorotiazydem ma charakter addytywny, co powoduje większy odsetek pacjentów z nadciśnieniem tętniczym reagujących na leczenie, jak i większe zmniejszenie ciśnienia tętniczego niż w przypadku poszczególnych składników stosowanych osobno.

Cylazapryl jest przekształcany do czynnego metabolitu – cylazaprylatu, swoistego, długodziałającego inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE), który hamuje aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron, poprzez zahamowanie przekształcania angiotensyny I w angiotensynę II, substancję silnie obkurczającą naczynia. W zalecanych dawkach działanie cylazaprylu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym utrzymuje się do 24 godzin.

Hydrochlorotiazyd jest diuretykiem tiazydowym, który zmniejsza objętość płynów pozakomórkowych i zmniejsza ciśnienie tętnicze krwi poprzez hamowanie substancji, które zwiększają wchłanianie zwrotne sodu w korowym odcinku ramienia wstępującego pętli nefronu.

Hydrochlorotiazyd zwiększa wydalanie sodu i chlorków oraz w mniejszym stopniu wydalanie potasu i magnezu, przez to zwiększając diurezę i powodując działanie hipotensyjne. Stosowanie hydrochlorotiazydu zwiększa aktywność reninową osocza i wydzielanie aldosteronu, powodując zmniejszenie stężenia potasu w surowicy.

Badania kliniczne/skuteczności

Przeprowadzone badania produktu Vascace Plus wykazały, że w porównaniu z placebo, skojarzenie cylazaprylu i hydrochlorotiazydu podawanych raz na dobę w różnych dawkach, zmniejsza skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi w 24 godziny po podaniu w stopniu, który jest zarówno statystycznie znamieny i klinicznie istotny. Połączenie różnych dawek tych leków zapewnia większe zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi niż którykolwiek z tych dwóch składników zastosowany osobno. U pacjentów nieodpowiadających na 5 mg cylazaprylu stosowanego w monoterapii dodanie hydrochlorotiazydu w małej dawce 12,5 mg raz na dobę znacznie poprawia reakcję na leczenie. Skojarzenie to jest skuteczne niezależnie od wieku, płci i rasy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym produktu Vascace Plus, cylazapryl jest skutecznie wchłaniany i szybko przekształcany w drodze hydrolizy estrów do postaci czynnej – cylazaprylatu. Biodostępność cylazaprylatu powstającego po podaniu doustnym cylazaprylu wynosi około 60%, na co wskazują dane dotyczące odzysku tych substancji w moczu. Maksymalne stężenie cylazaprylatu w osoczu jest osiągane zwykle w ciągu 2 godzin.

Po podaniu doustnym produktu Vascace Plus hydrochlorotiazyd jest szybko wchłaniany. Maksymalne stężenie w osoczu uzyskuje się w ciągu 2 godzin po podaniu. Biodostępność hydrochlorotiazydu po podaniu doustnym wynosi około 65%, na co wskazują dane dotyczące odzysku tej substancji w moczu.

Wartości AUC zwiększają się proporcjonalnie dla cylazaprylatu i hydrochlorotiazydu wraz ze zwiększającymi się dawkami cylazaprylu i hydrochlorotiazydu w produkcie zawierającym skojarzenie tych leków. Zwiększanie dawek składnika, jakim jest hydrochlorotiazyd, nie powoduje zmiany parametrów farmakokinetycznych cylazaprylatu. Równoczesne stosowanie cylazaprylu i hydrochlorotiazydu nie ma wpływu na biodostępność cylazaprylu ani hydrochlorotiazydu. Podawanie cylazaprylu i hydrochlorotiazydu z pokarmem opóźnia T_{max} cylazaprylatu o 1,5 godziny i zmniejsza jego

C_{max} o 24%, jak też opóźnia T_{max} hydrochlorotiazydu o 1,4 godziny i zmniejsza C_{max} o 14%, bez wpływu na ogólną biodostępność obu tych substancji w ocenie wartości $AUC_{(0-24)}$. To wskazuje na to, że pokarm ma wpływ na szybkość, lecz nie na zakres wchłaniania oby tych substancji.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji dla cylazaprylu określono od około 0,5 do 0,7 l/kg. Wiązanie z białkami osocza wynosi około 25% do 30%.

Hydrochlorotiazyd wiąże się z białkami osocza w 65%; względną objętość dystrybucji określono na 0,5 do 1,1 l/kg.

Eliminacja

Cylazaprylat jest wydalany w postaci niezmienionej przez nerki, ze skutecznym okresem półtrwania wynoszącym około 9 godzin.

Hydrochlorotiazyd jest wydalany głównie w postaci niezmienionej przez nerki, z okresem półtrwania wynoszącym od 7 do 11 godzin.

Farmakokinetyka w szczególnych populacjach

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek obserwuje się większe stężenia cylazaprylatu w osoczu niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, gdyż w przypadku zmniejszonego klirensu kreatyniny zmniejsza się klirens produktu. U pacjentów z całkowitą niewydolnością nerek nie zachodzi eliminacja, ale hemodializa, zmniejsza stężenie zarówno cylazaprylu, jak i cylazaprylatu, choć w ograniczonym stopniu.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek obserwuje się zmniejszone wydalanie hydrochlorotiazydu przez nerki. Nerkowy klirens hydrochlorotiazydu jest wprost proporcjonalny do klirensu kreatyniny. To powoduje zwiększone stężenia hydrochlorotiazydu w surowicy, które zmniejszają się wolniej niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową dla wieku czynnością nerek stężenia cylazaprylatu w osoczu mogą być do 40% większe, a klirens może być o 20% mniejszy niż u pacjentów młodszych. Ograniczone dane wskazują, że klirens układowy hydrochlorotiazydu jest zmniejszony u pacjentów w podeszłym wieku zarówno zdrowych, jak i z nadciśnieniem tętniczym, w porównaniu do młodych, zdrowych ochotników.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z marskością wątroby obserwuje się większe stężenia w osoczu i zmniejszony klirens osoczowy i nerkowy.

Zaburzenia wątroby nie wpływają znacząco na farmakokinetykę hydrochlorotiazydu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność

Ostra toksyczność po podaniu doustnym cylazaprylu jest mała. Średnie dawki letalne u szczurów, myszy i makaków jawańskich wynosiły powyżej 2000 mg/kg masy ciała. Ostra toksyczność u myszy po podaniu doustnym cylazaprylu nie ulegała nasileniu po skojarzeniu z hydrochlorotiazydem.

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE nerki stanowiły główny cel toksyczności układowej w badaniach, dotyczących toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej cylazaprylu stosowanego samodzielnie. Wyniki obejmowały zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu oraz pogrubienie tętniczek kłębuszkowych, czasami w połączeniu z hiperplazją komórek okołokłębkowych. Zmiany te są odwracalne i stanowią konsekwencję nadmiernej aktywności farmakodynamicznej cylazaprylu, występującej wyłącznie w przypadku dawek wielokrotnie większych niż dawki terapeutyczne dla ludzi. Badania z hydrochlorotiazydem na szczurach i psach, dotyczące toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej, nie dały wyraźnych wyników, z wyjątkiem

zmian dotyczących równowagi elektrolitowej (hipokaliemia). Badania dotyczące skojarzonego stosowania cylazaprylu i hydrochlorotiazydu dawały wyniki podobne do obserwowanych w badaniach z cylazaprylem stosowanym w monoterapii. Główne skutki skojarzonego stosowania leków obejmowały zmniejszenie, indukowanej przez tiazyd, utraty potasu oraz zmniejszenie aktywności motorycznej podczas stosowania dużych dawek u małp.

Kancerogenność

Brak dowodów na działanie kancerogenne cylazaprylu i stosownych danych dotyczących stosowania hydrochlorotiazydu u myszy i szczurów. Nie przeprowadzono testów dotyczących działania kancerogennego skojarzenia tych leków.

Mutagenność

Cylazapryl nie wykazywał żadnego działania mutagennego ani genotoksycznego w różnych testach mutagenności prowadzonych *in vitro* i *in vivo*. Skojarzenie cylazaprylu i hydrochlorotiazydu nie powodowało istotnych oznak potencjału mutagennego w przypadku leczenia dawką terapeutyczną.

Zaburzenie płodności

Nie przeprowadzono badań nad wpływem skojarzenia leków na wydolność w okresie około- i poporodowym oraz płodność.

Teratogenność

Cylazapryl nie wykazywał działania teratogennego u szczurów i makaków jawańskich. Podobnie jak w przypadku inhibitorów ACE obserwowano oznaki działania toksycznego na płody u szczurów. Główne wyniki obejmowały zwiększoną liczbę strat ciąży przed implantacją oraz mniejszą liczbę płodów zdolnych do życia i występowały jedynie w przypadku dawki 50 mg/kg, odpowiadającej wielokrotności dawek terapeutycznych u ludzi. W przypadku dawki 5 mg/kg/dobę obserwowano nieco częstsze występowanie rozszerzenia miednicy u szczurów. Cylazapryl nie wpływa na płodność samic i samców szczurów. Brak dowodów na teratogenność skojarzenia cylazaprylu i hydrochlorotiazydu u szczurów i myszy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.3 Okres ważności

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

{tel}

{faks}

{e-mail}

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej {Kraj członkowski, nazwa agencji}

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Vascace Plus i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 5 mg+12,5 mg tabletki powlekane
[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

cylazapryl/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

{tel}

{faks}

{e-mail}

12. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
--

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vascace Plus i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 5 mg+12,5 mg tabletki powlekane
[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]

cylazapryl/hydrochlorotiazyd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Vascace Plus i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 5 mg+12,5 mg tabletki powlekane
[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

cylazapryl/hydrochlorotiazyd

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Vascace Plus i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem Vascace Plus
3. Jak stosować Vascace Plus
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Vascace Plus
6. Inne informacje

1. CO TO JEST VASCACE PLUS I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Vascace Plus jest skojarzeniem dwóch leków o nazwie cylazapryl i hydrochlorotiazyd.

Vascace Plus jest stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego. Dwie substancje czynne współdziałają ze sobą, aby obniżyć ciśnienie tętnicze. Są one stosowane razem, gdy leczenie jedną z tych substancji jest niewystarczające.

Cylazapryl należy do grupy leków nazywanych inhibitorami ACE (inhibitorami konwertazy angiotensyny). Jego działanie polega na rozluźnianiu i rozszerzaniu naczyń krwionośnych. Pomaga to obniżyć ciśnienie tętnicze, jak również ułatwia sercu pompowanie krwi do wszystkich części ciała.

Hydrochlorotiazyd należy do leków nazywanych tiazydowymi lekami moczopędnymi lub diuretykami. Jego działanie polega na zwiększaniu ilości wydalanego moczu. Pomaga to obniżyć ciśnienie tętnicze.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM VASCACE PLUS

Kiedy nie stosować Vascace Plus

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na cylazapryl, hydrochlorotiazyd lub którykolwiek z pozostałych składników Vascace Plus (wymienionych w punkcie 6: Inne informacje).
- jeśli u pacjenta występuje uczulenie (nadwrażliwość) na leki podobne do Vascace Plus, takie jak: inne inhibitory ACE, inne tiazydowe leki moczopędne lub sulfonamidy.
- jeśli po zażyciu innych inhibitorów ACE u pacjenta wystąpiło ciężkie działanie niepożądane nazywane obrzękiem naczynioruchowym albo występuje dziedziczny obrzęk naczynioruchowy lub obrzęk naczynioruchowy o nieznanej przyczynie. Do objawów należy obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej lub języka.

- jeśli u pacjenta stwierdzono ciężką chorobę nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min) lub bezmocz (brak oddawanego moczu).
- po 3 miesiącu ciąży (należy również unikać stosowania leku Vascace Plus we wczesnym okresie ciąży - patrz punkty „Ciąża” i „Karmienie piersią”).

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, nie należy zażywać Vascace Plus. W przypadku wątpliwości, przed zastosowaniem Vascace Plus należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Vascace Plus

Przed zastosowaniem Vascace Plus należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:

- u pacjenta stwierdzono chorobę serca. Vascace Plus nie może być stosowany przez pacjentów z niektórymi chorobami serca.
- u pacjenta wystąpił w przeszłości udar lub zaburzenia dopływu krwi do mózgu.
- u pacjenta stwierdzono poważną chorobę wątroby lub żółtaczkę.
- u pacjenta stwierdzono chorobę nerek lub zaburzenia dopływu krwi do nerek, określane jako zwężenie tętnicy nerkowej.
- pacjent poddawany jest dializoterapii.
- u pacjenta występowały ostatnio wymioty lub biegunka.
- pacjent jest na diecie z małą ilością soli (sodu).
- u pacjenta planowane jest odczulanie na jad pszczoł lub os.
- u pacjenta planowana jest operacja (również stomatologiczna). Niektóre leki znieczulające mogą zmniejszać ciśnienie tętnicze, w wyniku czego może ono być zbyt małe.
- u pacjenta występuje płyn w jamie brzusznej (wodobrzusze).
- u pacjenta występuje cukrzyca.
- u pacjenta stwierdzono kolagenozę naczyń.
- pacjent jest poddawany aferezie lipoprotein o małej gęstości (LDL) z użyciem siarczanu dekstranu.
- u pacjenta występuje dna moczanowa.
- u pacjenta występuje porfiria.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta lub w przypadku wątpliwości, przed zastosowaniem Vascace Plus należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Należy poinformować lekarza o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Nie zaleca się stosowania leku Vascace Plus we wczesnym okresie ciąży i nie wolno go stosować po 3 miesiącu ciąży, ponieważ stosowany w tym okresie może poważnie zaszkodzić dziecku (patrz punkty „Ciąża” i „Karmienie piersią”).

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Nie zaleca się stosowania Vascace Plus u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach. Dotyczy to także leków wydawanych bez recepty oraz leków ziołowych. Jest to spowodowane tym, że Vascace Plus może wpływać na działanie innych leków, a niektóre leki mogą wpływać na działanie Vascace Plus.

W szczególności należy poinformować lekarza lub farmaceutę o stosowaniu któregokolwiek z poniższych leków:

- wszystkie leki stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego.
- leki nazywane niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ). Należy do nich m.in. kwas acetylosalicylowy, indometacyna i ibuprofen.
- insulina lub inne leki stosowane w cukrzycy.
- lit (stosowany w leczeniu depresji).
- leki steroidowe (takie jak hydrokortyzon, prednizolon i deksametazon) lub inne leki hamujące układ immunologiczny.

- suplementy potasu (również substytuty soli) lub leki moczopędne oszczędzające potas.
- antagoniści aldosteronu.
- sympatykomimetyki.
- leki znieczulające, opioidy.
- trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne.
- związki złota (stosowane w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów).
- leki stosowane w niewydolności serca lub zaburzeniach rytmu serca.
- suplementy wapnia i witamina D.
- kolestyramina/kolestypol (stosowane w zmniejszaniu ilości tłuszczów we krwi).
- leki przeciwcholinergiczne.
- leki cytotoksyczne (np. metotreksat, cyklofosfamid).
- cyklosporyna (stosowana w zapobieganiu odrzucania przeszczepionych narządów).
- jod zawarty w środkach kontrastujących (podawanych pacjentom przed niektórymi badaniami radiologicznymi).

Stosowanie Vascace Plus z jedzeniem i piciem

Vascace Plus można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłku.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o zażywaniu suplementów potasu.

Ciąża

Należy poinformować lekarza o podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Lekarz zazwyczaj zaleci przerwanie stosowania leku Vascace Plus przed planowaną ciążą lub natychmiast po potwierdzeniu ciąży oraz zaleci przyjmowanie innego leku zamiast leku Vascace Plus. Nie zaleca się stosowania leku Vascace Plus we wczesnym okresie ciąży i nie wolno go stosować po 3 miesiącu ciąży, ponieważ stosowany w tym okresie może poważnie zaszkodzić dziecku.

Karmienie piersią

Należy poinformować lekarza o karmieniu piersią lub zamiarze karmienia piersią. Nie zaleca się przyjmowania leku Vascace Plus podczas karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka. Lekarz może zalecić stosowanie innego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas zażywania Vascace Plus mogą wystąpić zawroty głowy. Jest to bardziej prawdopodobne na początku leczenia. Jeśli u pacjenta wystąpią zawroty głowy, nie należy prowadzić pojazdów, posługiwać się narzędziami ani obsługiwać maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach Vascace Plus

Vascace Plus zawiera laktozę, która jest rodzajem cukru. Jeśli u pacjenta występuje nietolerancja laktozy, przed zażyciem tego leku należy skontaktować się z lekarzem.

3. JAK STOSOWAĆ VASCACE PLUS

Vascace Plus należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Stosowanie leku

- Tabletkę należy połknąć, popijając ją wodą.
- Godzina przyjęcia tabletki Vascace Plus nie ma znaczenia. Pomimo to, należy przyjmować tabletkę codziennie o tej samej porze.
- Vascace Plus może być zażywany przed posiłkiem lub po posiłku.
- Nie należy kruszyć ani żuć tabletek.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki Vascace Plus

W przypadku zażycia większej niż zalecana dawki Vascace Plus lub zażycia leku przez inną osobę należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem lub udać się do najbliższego szpitala. Należy

zabrać ze sobą opakowanie leku. Mogą wystąpić następujące objawy: zawroty głowy, uczucie „pustki” w głowie, płytki oddech, zimna i wilgotna skóra, niezdolność poruszania się lub mówienia oraz wolna lub nieregularna czynność serca.

Pominięcie zastosowania Vascace Plus

- W przypadku pominięcia dawki leku należy opuścić pominiętą dawkę. Potem należy zażyć kolejną dawkę o zwykłej porze.
- Nie należy przyjmować dawki podwójnej (dwóch dawek w tym samym czasie) w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Vascace Plus może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one występują.

Ciężkie działania niepożądane:

W razie wystąpienia ciężkiej reakcji zwanej obrzękiem naczynioruchowym należy przerwać stosowanie Vascace Plus i jak najszybciej udać się do lekarza. Do objawów należy:

- nagły obrzęk twarzy, gardła, warg lub jamy ustnej. Obrzęk ten może powodować trudności z oddychaniem lub połykaniem.

Zaburzenia krwi zgłaszane podczas stosowania inhibitorów ACE i tiazydowych leków moczopędnych:

- mała ilość krwinek czerwonych (niedokrwistość). Do objawów należy uczucie zmęczenia, bladość, szybka lub nierówna czynność serca (kołatanie serca) oraz duszność.
- mała ilość wszystkich rodzajów krwinek białych. Do objawów należy zwiększona liczba zakażeń, na przykład jamy ustnej, dziąseł, gardła i płuc.
- mała ilość płytek krwi. Do objawów należy łatwe powstawanie siniaków i krwawienie z nosa.

Inne możliwe działania niepożądane:

Często (występują u mniej niż 1 na 10 osób)

- zawroty głowy
- kaszel
- nudności
- zmęczenie
- ból głowy

Niezbyt często (występują u mniej niż 1 na 100 osób)

- niskie ciśnienie tętnicze. Może to powodować osłabienie, zawroty głowy lub uczucie „pustki” w głowie, niewyraźne widzenie i omdlenia. Nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego u niektórych pacjentów może zwiększać ryzyko zawału serca lub udaru mózgu
- przyspieszona czynność serca
- osłabienie
- ból w klatce piersiowej
- trudności z oddychaniem, w tym duszność i ucisk w klatce piersiowej
- wyciek lub niedrożność nosa i kichanie (nieżyt błony śluzowej nosa)
- suchość lub obrzęk błony śluzowej jamy ustnej
- brak apetytu
- zmiana smaku
- biegunka i wymioty
- wysypka (która może być ciężka)

- kurcze mięśni lub ból mięśni, lub stawów
- impotencja
- nasiloną potliwość
- nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy)
- zaburzenia snu
- wyniki badań krwi wskazujące na zmniejszenie ilości krwinek czerwonych, krwinek białych lub płytek krwi (niedokrwistość, neutropenia, agranulocytoza i małopłytkowość)
- wyniki badań krwi wskazujące na nieprawidłowe stężenia elektrolitów (sodu, potasu, chlorków, magnezu, wapnia, wodorowęglanów) lub zwiększone stężenie glukozy, moczanów, cholesterolu i triglicerydów
- rodzaj ciężkiej reakcji alergicznej (anafilaksja)
- niedokrwienie mózgu, przemijający napad niedokrwieny, udar niedokrwieny (może wystąpić, gdy ciśnienie tętnicze krwi jest zbyt niskie)
- zawał serca mięśniowego (może wystąpić, gdy ciśnienie tętnicze krwi jest zbyt niskie)
- zaburzenia rytmu serca
- śródmiąższowa choroba płuc
- zaburzenie przypominające tocznię rumieniowatą
- mrowienie lub drętwienie rąk lub stóp
- świszczący oddech
- uczucie wypełnienia lub pulsujący ból za nosem, policzkami i oczami (zapalenie zatok)
- podrażnienie języka
- zapalenie trzustki. Do objawów należy silny ból brzucha promieniujący do pleców
- zmiany w pracy nerek lub wątroby (wykazane w badaniach krwi i moczu)
- zaburzenia dotyczące wątroby, takie jak zapalenie lub uszkodzenie wątroby
- ciężkie reakcje skórne, w tym pęcherze lub łuszczenie skóry
- zwiększona wrażliwość na światło
- utrata włosów (która może być tymczasowa)
- poluznienie lub oddzielenie się paznokcia od łożyska
- powiększenie piersi u mężczyzn
- depresja
- stan splątania
- suchość oczu
- widzenie na żółto

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ VASCACE PLUS

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować Vascace Plus po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu po EXP.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera Vascace Plus

- Substancjami czynnymi Vascace Plus są: cylazapryl i hydrochlorotiazyd.
- Inne składniki leku to:....

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Jak wygląda Vascace Plus i co zawiera opakowanie

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

{tel}

{faks}

{e-mail}

Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:

Austria: Inhibace Plus “Roche”

Belgia, Luksemburg: Co-Inhibace

Cypr, Grecja: Vascace Plus

Czechy, Węgry, Polska, Hiszpania: Inhibace Plus

Niemcy: Dynorm Plus

Włochy, Portugalia: Inibace Plus

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]