

PRILOGA III

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA,
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Vascace Plus in povezana imena (glejte prilogo I) 5 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
[Glejte prilogo I – Izpolni država članica]

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.
[Izpolni država članica.]

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

[Izpolni država članica]

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Vascace Plus je indicirano za zdravljenje hipertenzije pri odraslih bolnikih, pri katerih krvni tlak ni ustrezno urejen samo s cilazaprilom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek zdravila Vascace Plus je ena tableta (5,0 mg cilazaprila in 12,5 mg hidroklorotiazida) enkrat na dan.

Hrana nima klinično pomembnega vpliva na absorpcijo, zato je mogoče zdravilo Vascace Plus vzeti pred jedjo ali po jedi. Odmerek je treba vedno vzeti ob približno istem času. Tablet se ne sme žvečiti ali drobiti in se jih mora vedno zaužiti z nekaj vode.

Bolniki z okvaro ledvic

Kadar je pri bolnikih s hudo okvaro ledvic potrebno sočasno zdravljenje z diuretiki, se za uporabo v kombinaciji s cilazaprilom raje odločimo za diuretik zanke kot za tiazidni diuretik. Uporaba zdravila Vascace Plus pri bolnikih s hudo okvaro ledvic torej ni priporočljiva (glejte poglavje 4.3).

Bolniki s cirozo jeter

Pri bolnikih s cirozo jeter, ki se zdravijo s standardnimi odmerki zaviralcev ACE, lahko pride do hude hipotenzije; če je pri teh bolnikih potrebno zdravljenje s cilazaprilom in hidroklorotiazidom, je treba previdno prilagajati odmerke vsake posamezne učinkovine (glejte poglavje 4.4).

Starejši bolniki

V kliničnih študijah sta bili učinkovitost in prenašanje kombinacije cilazaprila s hidroklorotiazidom podobni pri starejših in pri mlajših bolnikih s hipertenzijo, čeprav farmakokinetični podatki kažejo, da je očistek obeh učinkovin pri starejših zmanjšan (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Zato priporočil za uporabo zdravila Vascace Plus pri tej populaciji ni.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za cilazapril, druge zaviralce ACE, hidroklorotiazid, druge tiazidne diuretike, sulfonamide ali katerokoli sestavino zdravila Vascace Plus.
- Anamneza angioedema med predhodnim zdravljenjem z zaviralci ACE.

- Prirojeni ali idiopatični angioedem.
- Okvara ledvic (očistek kreatinina $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ali anurija.
- Drugo in tretje tromesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nosečnost

Zdravljenja z zaviralci ACE se ne sme uvesti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6). Izkušen s hidroklorotiazidom med nosečnostjo je malo. Tiazidi prehajajo skozi placento in utegnejo biti povezani s pojavom zlatenice, trombocitopenije in motenj ravnovesja elektrolitov pri novorojenčku. Zmanjšanje volumna krvi pri materi ima lahko tudi škodljiv vpliv na placentno perfuzijo. Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati za zdravljenje gestacijskih edemov, gestacijske hipertenzije ali preeklampsije; obstaja namreč tveganje zmanjšane volumna plazme in hipoperfuzije placente, brez ugodnega vpliva na potek bolezni. Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati za zdravljenje esencialne hipertenzije pri nosečnicah, razen v tistih redkih primerih, ko ni mogoče uporabiti nobenega drugega zdravila.

Hipotenzija

Bolniki naj zdravljenje z zdravilom Vascace Plus pričnejo le, če so imeli krvni tlak urejen z uporabo obeh učinkovin v enakih odmerkih kot v sestavljenem zdravilu.

Zaviralci ACE lahko povzročijo hudo hipotenzijo, zlasti na začetku zdravljenja. Hipotenzija po prvem odmerku je najverjetnejša pri bolnikih, ki imajo aktiviran sistem renin-angiotenzin-aldosteron. Takšni so npr. bolniki z renovaskularno hipertenzijo ali drugimi vzroki ledvične hipoperfuzije, pomanjkanjem natrija, hipovolemijo ali predhodnim zdravljenjem z drugimi vazodilatatorji. Te motnje so lahko prisotne hkrati, zlasti pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem.

Hipotenzijo je treba zdraviti tako, da se bolnika poleže in se poskrbi za ekspanzijo volumna. Zdravljenje s cilazaprilom je mogoče nadaljevati, ko je volumen nadomeščen, vendar je treba zdravilo uporabiti v manjšem odmerku. Če se hipotenzija nadaljuje, je treba zdravilo nehati uporabljati.

Pri bolnikih s tveganjem je treba zdravljenje s cilazaprilom začeti pod zdravniškim nadzorstvom, z majhnim začetnim odmerkom in skrbnim prilagajanjem. Če je mogoče, je treba zdravljenje z diuretikom začasno prekiniti.

Podobna previdnost je potrebna pri bolnikih z angino pectoris ali cerebrovaskularno boleznijo, ki jim lahko hipotenzija povzroči ishemijsko miokarda ali možganov.

Okvara ledvic

Zdravilo Vascace Plus je kontraindicirano pri bolnikih z očistkom kreatinina $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Bolnikom z blago okvaro ledvic je treba odmerek cilazaprila prilagoditi glede na očistek kreatinina. Redne kontrole kalija in kreatinina so del normalne zdravstvene oskrbe teh bolnikov.

Zaviralci ACE imajo ugotovljene renoprotektivne učinke, vendar lahko v primeru zmanjšane perfuzije ledvic povzročijo reverzibilno okvaro delovanja ledvic, do česar lahko pride zaradi obojestranske stenoze ledvične arterije, hudega kongestivnega srčnega popuščanja, hipovolemije, hiponatriemije ali velikih odmerkov diuretikov ter pri bolnikih, ki dobivajo nesteroidna protivnetna zdravila. Med preventivnimi ukrepi so ukinitve ali prehodno prenehanje uporabe diuretikov, uvedba zdravljenja z zelo majhnimi odmerki zaviralcev ACE in zelo pazljivo prilagajanje odmerka.

Pri bolnikih s stenozo ledvične arterije lahko aktivacija sistema renin-angiotenzin-aldosteron pomaga vzdrževati perfuzijo ledvic s konstrikcijo eferentne arteriole. Zaradi tega lahko blokada nastajanja angiotenzina II in morda tudi povečano nastajanje bradikina povzročita vazodilatacijo eferentnih arteriol s posledičnim zmanjšanjem tlaka glomerularne filtracije. Hipotenzija dodatno pripomore k

zmanjšanju ledvične perfuzije (glejte poglavje 4.4, "Hipotenzija"). Kot pri drugih zdravilih, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, obstaja pri bolnikih s stenozo ledvične arterije povečano tveganje za insuficienco ledvic, vključno z akutno odpovedjo ledvic. Te bolnike je torej treba zdraviti previdno. Če pride do odpovedi ledvic, je treba zdravljenje prekiniti.

Preobčutljivost/angioedem

Poročali so o povezanosti zaviralcev ACE z angioedemom, in sicer z incidenco od 0,1 do 0,5 %. Angioedem zaradi zaviralcev ACE se lahko kaže s ponavljajočim se otekanjem obraza, ki po prenehanju uporabe mine, ali kot akuten orofaringealen edem in obstrukcija dihal, ki zahteva nujno zdravljenje in je lahko smrtno nevarna. Druga oblika je črevesni angioedem, ki se ponavadi pojavi v prvih 24 do 48 urah po zdravljenju. Kot kaže, je tveganje angioedema večje pri bolnikih črne rase kot pri ostalih bolnikih. Tveganje je morda večje pri bolnikih z anamnezo angioedema, nepovezanega z zaviralci ACE.

Anafilaksa

Hemodializa

Anafilaksa se je pojavila pri bolnikih, dializiranih z visokopretočnimi membranami (npr. AN 69), ki so dobivali zaviralce ACE. Pri takšnih bolnikih pride v poštev uporaba drugačne vrste dializne membrane ali druge skupine antihipertenzivov.

Afereza lipoproteinov majhne gostote (LDL)

Pri bolnikih, ki so dobivali zaviralce ACE, se je med aferezo LDL z dekstranovim sulfatom pojavila smrtno nevarna anafilaksa. To je mogoče preprečiti z začasno prekinitvijo uporabe zaviralca ACE pred vsako aferezo.

Desenzibilizacija

Anafilaktične reakcije se lahko pojavijo pri bolnikih, pri katerih poteka desenzibilizacijsko zdravljenje s strupom os ali čebel in ki medtem prejemajo zaviralec ACE. Pred začetkom desenzibilizacijskega zdravljenja je treba cilazapril nehati uporabljati in se ga ne sme nadomestiti z blokatorjem β .

Bolezni jeter

Opisani so bili posamezni primeri motenega delovanja jeter, npr. zvišanje vrednosti jetrnih funkcijskih testov (transaminaz, bilirubina, alkalne fosfataze, gama-GT) in holestatski hepatitis z nekrozo ali brez nje. Bolniki, ki dobivajo cilazapril in se jim pojavi ikterus ali občutno zvišanje jetrnih encimov, morajo nehati uporabljati zdravilo Vascace Plus in potrebujejo ustrezno zdravniško spremljanje.

Bolnikom s cirozo jeter (a brez ascitesa), ki potrebujejo zdravljenje hipertenzije, je treba cilazapril uvesti v manjšem odmerku in zelo previdno, ker se lahko pojavi izrazita hipotenzija (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih z ascitesom uporaba cilazaprila ni priporočljiva.

Uporaba tiazidnih diuretikov pri bolnikih s cirozo lahko zaradi manjših sprememb v ravnotežju tekočin in elektrolitov povzroči hepatično encefalopatijo.

Nevtropenija

Redko sta bili z zaviralci ACE in tiazidnimi diuretiki povezani nevtropenija in agranulocitoza, zlasti pri bolnikih z odpovedjo ledvic ali kolagensko žilno boleznijo ter pri bolnikih, ki so dobivali imunosupresivno zdravljenje. Takšnim bolnikom je priporočljivo redno kontrolirati število levkocitov.

Serumski elektroliti

Pri vseh bolnikih, ki prejemajo zdravilo Vascace Plus, je treba nadzorovati elektrolite in delovanje ledvic.

Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ta učinek ponavadi ni bistven. Lahko pa se hiperkaliemija pojavi pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic in/ali bolnikih, ki uživajo dodatke kalija (vključno z nadomestki soli).

Tiazidi zvečajo izločanje kalija in lahko povzročijo hipokaliemijo. Le-ta se lahko pojavi tudi pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Vascace Plus, vendar v manjši meri kot pri bolnikih, ki jemljejo tiazide kot monoterapijo. Tiazidi lahko povzročijo tudi hiponatriemijo in dehidracijo. Tveganje za hiponatriemijo je večje pri ženskah, bolnikih s hipokaliemijo ali nizkim vnosom natrija/topljencev, in starejših bolnikih. Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje kalcija z urinom in povečajo koncentracijo kalcija v serumu; zdravljenje z njimi je treba prekiniti pred preiskavami delovanja obščitnic.

Sladkorna bolezen

Uporaba zaviralcev ACE pri sladkornih bolnikih lahko poveča učinek peroralnih antidiabetikov ali insulina na znižanje glukoze v krvi; to še zlasti velja za bolnike z okvaro ledvic. Tiazidi lahko oslabijo učinek peroralnih antidiabetikov ali insulina na znižanje glukoze v krvi in lahko povzročijo diabetes pri bolnikih s tveganjem. Med zdravljenjem z vsako posamezno učinkovino v zdravilu Vascace Plus je treba natančno kontrolirati koncentracijo glukoze.

Druge presnovne motnje

Tiazidi lahko povzročijo zvečanje koncentracij sečne kisline v krvi in akutni napad protina. Zaradi tega je treba zdravilo Vascace Plus pri bolnikih z anamnezo protina uporabljati previdno.

Zdravilo Vascace Plus je treba uporabljati previdno pri bolnikih s porfirijo.

Operacije/anestezija

Anestetiki s hipotenzivnim učinkom lahko pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, povzročijo hipotenzijo. Hipotenzijo je v teh okoliščinah mogoče odpraviti z ekspanzijo volumna.

Aortna stenoza/hipertrofična kardiomiopatija

Zaviralce ACE je treba previdno uporabljati pri bolnikih z obstruktivnimi boleznimi srca (npr. z mitralno stenozo, aortno stenozo, hipertrofično kardiomiopatijo), ker se jim minutni volumen srca ne more povečati, da bi kompenziral sistemsko vazodilatacijo, in zato obstaja tveganje hude hipotenzije.

Intoleranca za laktozo

Zdravilo vsebuje laktozo monohidrat, zato ga ne smejo jemati bolniki s prirojeno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze.

Etnična pripadnost

Zaviralci ACE so kot antihipertenzivi manj učinkoviti pri bolnikih črne rase. Ti bolniki imajo tudi večje tveganje angioedema.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije, večinoma povezane s cilazaprilom

Litij

Med sočasno uporabo litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnih zvečanjih serumskih koncentracij litija ter njegovih toksičnih učinkov. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov lahko zveča tveganje za toksične učinke litija in še dodatno poveča že tako večje tveganje za toksične učinke litija pri uporabi zaviralcev ACE.

Uporaba cilazaprila z litijem ni priporočljiva, če pa je sočasna uporaba nujno potrebna, je treba serumske koncentracije litija skrbno spremljati.

Drugi antihipertenzivi

Če je zdravilo Vascace Plus uporabljeno v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili, se lahko pojavi aditiven učinek.

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, dodatki kalija in nadomestki soli, ki vsebujejo kalij

Čeprav serumske koncentracije kalija ponavadi ostanejo v normalnih območjih, lahko pri nekaterih bolnikih, zdravljenih s cilazaprilom, pride do hiperkaliemije. Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, triemteren ali amilorid), dodatki kalija ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko povzročijo pomembna zvečanja serumskih koncentracij kalija. Sočasna uporaba cilazaprila z

omenjenimi zdravili torej ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Če je sočasna uporaba indicirana zaradi potrjene hipokaliemije, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati serumske koncentracije kalija.

Diuretiki (tiazidni diuretiki ali diuretiki zanke)

Predhodno zdravljenje z velikimi odmerki diuretikov lahko ob uvedbi zdravljenja s cilazaprilom povzroči hipovolemijo in tveganje hipotenzije (glejte poglavje 4.4). Hipotenzivne učinke je mogoče zmanjšati s prenehanjem uporabe diuretika, povečanjem volumna ali uživanjem soli, ali z uvedbo zdravljenja s cilazaprilom z majhnim odmerkom.

Triciklični antidepresivi/antipsihotiki/anestetiki/narkotiki

Sočasna uporaba določenih anestetikov, tricikličnih antidepresivov in antipsihotikov z zaviralci ACE lahko dodatno zniža krvni tlak (glejte poglavje 4.4).

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), vključno z acetilsalicilno kislino ≥ 3 g/dan

Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE in nesteroidnih protivnetnih zdravil (npr. acetilsalicilna kislina v protivnetnih odmerkih, zaviralci COX-2 in neselektivna NSAID) lahko pride do zmanjšanja antihipertenzivnega učinka. Sočasna uporaba zaviralcev ACE in NSAID lahko zveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z morebitno akutno odpovedjo ledvic, ter zveča serumske koncentracije kalija, še posebej pri bolnikih, ki imajo že od prej poslabšano delovanje ledvic. To kombinacijo zdravil je treba uporabljati previdno, še posebej pri starejših bolnikih. Bolniki morajo uživati zadosti vode, treba je razmisliti o nadzorovanju delovanja jeter po uvedbi sočasnega zdravljenja ter občasno med zdravljenjem.

Simpatikomimetiki

Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivne učinke zaviralcev ACE.

Antidiabetiki

Epidemiološke študije kažejo, da lahko sočasna uporaba zaviralcev ACE in antidiabetikov (insulina, peroralnih antidiabetičnih zdravil) poveča učinek teh zdravil na znižanje glukoze v krvi in s tem tveganje hipoglikemije. To je verjetneje v prvih tednih kombiniranega zdravljenja in pri bolnikih z okvaro ledvic.

Zlato

Pri bolnikih, ki so sočasno prejemali zdravljenje z zlatom v parenteralni obliki (natrijev avrotiomalat) ter zaviralci ACE, so redko poročali o nitritoidnih reakcijah (simptomi vključujejo pordevanje obraza, navzeo, bruhanje in hipotenzijo).

Drugo

Med sočasno uporabo cilazaprila in digoksina, nitratov, kumarinskih antikoagulantov in H₂ antagonistov niso ugotovili klinično pomembnih medsebojnih delovanj.

Interakcije, večinoma povezane s hidroklorotiazidom

Digoksin

Ker lahko med zdravljenjem z zdravilom Vascace Plus pride do hipokaliemije, povzročene s tiazidi, kar lahko zveča tveganje za aritmijo, povezano z zdravljenjem z digoksinom, je priporočljivo spremljanje plazemskih koncentracij kalija.

Zdravila, ki lahko povzročijo torsades de pointes

Zaradi tveganja hipokaliemije je treba hidroklorotiazid uporabljati previdno, kadar se bolnik sočasno zdravi s katerim od zdravil, ki lahko povzročijo torsades de pointes, kot so:

- antiaritmiki razreda Ia (npr. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid)
- antiaritmiki razreda III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- nekateri antipsihotiki (npr. tioridazin, klorpromazin, trifluoperazin, sulpirid, tiaprid, haloperidol, droperidol)
- druga zdravila (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, halofantrin, ketanserin, pentamidin, terfenadin)

Nedepolarizirajoči mišični relaksanti

Nedepolarizirajočih mišičnih relaksantov se ne sme uporabljati sočasno, saj lahko pride do povečanja in podaljšanja relaksantnega učinka na mišice.

Kalcijeve soli in vitamin D

Sočasna uporaba hidroklorotiazida in vitamina D ali kalcijevih soli lahko zveča serumske koncentracija kalcija.

Holestiramin/olestipol

Holestiramin in holestipol zmanjšata absorpcijo hidroklorotiazida.

Antiholinergiki

Sočasna uporaba antiholinergikov (npr. atropin, biperiden) lahko zveča biološko razpoložljivost hidroklorotiazida zaradi zmanjšane mobilnosti prebavil in upočasnjene praznjenja želodca.

Amantadin

Sočasna uporaba amantadina in hidroklorotiazida lahko okrepi morebitne neželene učinke amantadina.

Citotoksična zdravila (npr. metotreksat, ciklofosamid)

Sočasna uporaba hidroklorotiazida in citotoksičnih zdravil lahko zmanjša izločanje citotoksičnega zdravila in posledično zveča tveganje za razvoj depresije kostnega mozga.

Kontrastna sredstva, ki vsebujejo jod

V primeru dehidracije zaradi hidroklorotiazida obstaja večje tveganje akutne okvare ledvic, zlasti med uporabo večje količine kontrastnih sredstev, ki vsebujejo jod.

Ciklosporin

Sočasna uporaba ciklosporina in hidroklorotiazida lahko zveča tveganje za razvoj hiperurikemije in zapletov, povezanih s protinom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba zaviralcev ACE, kot je cilazapril, ni priporočljiva v prvem tromesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.4). Uporaba zaviralcev ACE, kot je cilazapril, je kontraindicirana v drugem in tretjem tromesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki glede tveganja za teratogenost po izpostavljenosti zaviralcem ACE v prvem tromesečju nosečnosti niso dokončni; vendar pa majhnega povečanja tveganja ni mogoče izključiti. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost zaviralcem ACE v drugem in tretjem tromesečju lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija). V primeru izpostavljenosti zaviralcem ACE od drugega tromesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic. Otroke, katerih matere so prejemale zaviralce ACE, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Izkušenj s hidroklorotiazidom med nosečnostjo je malo. Tiazidi prehajajo skozi placento in utegnejo biti povezani s pojavom zlatenice, trombocitopenije in motenj ravnovesja elektrolitov pri novorojenčku. Zmanjšanje volumna krvi pri materi ima lahko tudi škodljiv vpliv na placentno perfuzijo. Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati za zdravljenje gestacijskih edemov, gestacijske hipertenzije ali preeklampsije; obstaja namreč tveganje zmanjšane volumna plazme in hipoperfuzije

placente, brez ugodnega vpliva na potek bolezni. Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati za zdravljenje esencialne hipertenzije pri nosečnicah, razen v tistih redkih primerih, ko ni mogoče uporabiti nobenega drugega zdravila.

Dojenje

Ker informacije o uporabi zdravila Vascace Plus med obdobjem dojenja niso na voljo, uporaba tega zdravila med dojenjem ni priporočljiva. Zaželeno so alternativna antihipertenzivna zdravljenja z boljše uveljavljenim varnostnim profilom, zlasti med dojenjem novorojenčka ali nedonošenčka.

Plodnost

Predkliničnih študij o vplivu na plodnost s fiksno kombinacijo cilazaprila in hidroklorotiazida niso izvedli.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

V primeru vožnje in upravljanja s stroji je treba upoštevati, da se med zdravljenjem z zdravilom Vascace Plus lahko občasno pojavita omotica in utrujenost (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE kot monoterapijo, so najpogostejši neželeni učinki, ki jih je mogoče pripisati zdravilu, kašelj, izpuščaj na koži in moteno delovanje ledvic. Kašelj je pogostejši pri ženskah in nekadilcih. Če bolnik kašelj prenaša, je zdravljenje smiselno nadaljevati. V nekaterih primerih lahko koristi zmanjšanje odmerka. Z zdravljenjem povezani neželeni učinki, ki so dovolj hudi, da zahtevajo prenehanje zdravljenja, se pojavijo pri manj kot 5 % bolnikov, ki prejemajo zaviralce ACE kot monoterapijo.

Pri bolnikih, ki prejemajo tiazidne diuretike kot monoterapijo, je najpogostejši neželeni učinek, ki ga je mogoče pripisati zdravilu, omotica. Kaže, da se nekatere biokemijske in presnovne nenormalnosti, ki so povezane z uporabo tiazidnih diuretikov, ob sočasni uporabi cilazaprila ublažijo. Z zdravljenjem povezani neželeni učinki, ki so dovolj hudi, da zahtevajo prenehanje zdravljenja, se pojavijo pri približno 0,1 % bolnikov, ki prejemajo tiazidne diuretike kot monoterapijo.

Celokupno tveganje za pojav neželenih učinkov zaradi zdravljenja z zdravilom Vascace Plus je podobno kot pri bolnikih, ki so cilazapril prejemali kot monoterapijo.

Tabelarični seznam neželenih učinkov

Naslednji seznam neželenih učinkov je pridobljen iz kliničnih preskušanj in podatkov iz obdobja trženja ter vključuje neželene učinke, opažene pri bolnikih, ki so prejemali cilazapril in/ali druge zaviralce ACE kot monoterapijo, hidroklorotiazid in/ali druge tiazidne diuretike kot monoterapijo, ter pri tistih, ki so prejemali kombinirano zdravljenje. Ocene pogostnosti temeljijo na deležu bolnikov, pri katerih se je pojavil posamezen neželen učinek med kliničnimi preskušanji z zdravilom Vascace Plus, ki so v celoti zajela kombinirano populacijo 1.097 bolnikov. Neželeni učinki, ki jih niso ugotovili v kliničnih preskušanjih z zdravilom Vascace Plus, ampak so bili opisani v povezavi z monoterapijo s katerokoli učinkovino v zdravilu ali z drugimi zaviralci ACE ali tiazidnimi diuretiki ali evidentirani na podlagi poročil o primerih v obdobju trženja, so opredeljeni kot "občasni" ($< 1/100$). Kategorija "občasni" vključuje kategoriji "redki" ($\geq 1/10.000$ in $< 1/1.000$) in "zelo redki" ($< 1/10.000$), ki sta lahko uporabljene v povzetkih glavnih značilnosti drugih zdravil.

Kategorije pogostnosti so:

zelo pogosti	$\geq 1/10$
pogosti	$\geq 1/100$ in $< 1/10$
občasni	$< 1/100$

Neželeni učinki, povezani s cilazaprilom

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

občasni

nevtropenija, agranulocitoza, trombocitopenija, anemija

Bolezni imunskega sistema

občasni

angioedem (lahko zajame obraz, ustnice, jezik, grlo ali prebavila) (glejte poglavje 4.4), anafilaksa (glejte poglavje 4.4), lupusu podobni sindrom (med simptomi so lahko vaskulitis, mialgija, artralgija/artritis, pozitivna protijedrna protitelesa, večja hitrost sedimentacije eritrocitov, eozinofilija in levkocitoza)

Bolezni živčevja

pogosti

glavobol

občasni

disgevizija, možganska ishemija, tranzitorna ishemična ataka, ishemična možganska kap, periferna nevropatija

Srčne bolezni

občasni

ishemija miokarda, angina pectoris, tahikardija, palpitacije, miokardni infarkt, aritmije

Žilne bolezni

pogosti

omotica

občasni

hipotenzija, posturalna hipotenzija (glejte poglavje 4.4); med simptomi hipotenzije so lahko sinkopa, šibkost, omotica in okvara vida

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

pogosti

kašelj

občasni

dispneja, bronhospazem, rinitis, intersticijska bolezen pljuč, bronhitis, sinuzitis

Bolezni prebavil

pogosti

navzea

občasni

suha usta, aftozni stomatitis, zmanjšanje apetita, driska, bruhanje, glositis, pankreatitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

redki

nenormalni testi delovanja jeter (vključno s transaminazami, bilirubinom, alkalno fosfatazo, gama-GT), holestatski hepatitis z nekrozo ali brez nje

Bolezni kože in podkožja

občasni

izpuščaj, makulopapulozen izpuščaj, psoriaziformni dermatitis, psoriza (poslabšanje), lihen planus, eksfoliativni dermatitis, urtikarija, multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, bulozni pemfigoid, pemfigus, Kaposijev sarkom, vaskulitis/purpura, fotosenzibilnostne reakcije, alopecija, oniholiza

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

občasni

mišični krči, mialgija, artralgijs

Bolezni sečil

občasni

okvara ledvic, akutna odpoved ledvic (glejte poglavje 4.4), zvišanje kreatinina v krvi, zvišanje sečnine v krvi, hiperkaliemija, hiponatriemija, proteinurija, nefrotski sindrom, nefritis

Motnje reprodukcije in dojk

občasni

impotenca, ginekomastija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

pogosti

utrujenost

občasni

čezmerno znojenje, zardevanje, astenija, motnje spanja

Neželeni učinki, povezani s hidroklorotiazidom

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

občasni

trombocitopenija, hemolitična anemija, odpoved kostnega mozga, nevtropenija

Bolezni imunskega sistema

občasni

preobčutljivost (angioedem, anafilaksa), lupusu podobni sindrom

Presnovne in prehranske motnje

občasni

hipokaliemija, hiponatriemija, hipokloremija, hipomagneziemija, hiperkalciemija, hipokalciurija, hipovolemija/dehidracija, metabolična alkaloz, hiperqlikemija, hiperurikemija, protin, hiperholesterolemija (povečan celotni, LDL in VLDL holesterol), hipertrigliceridemija

Psihiatrične motnje

občasni
motnje spanja, depresija

Bolezni živčevja

pogosti
omotica

občasni
stanje zmedenosti

Očesne bolezni

občasni
zmanjšano solzenje, okvara vida, ksantopsija

Srčne bolezni

občasni
aritmija

Žilne bolezni

občasni
hipotenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

občasni
intersticijski pnevmonitis, akutni pljučni edem

Bolezni prebavil

pogosti
navzea

občasni
suha usta, sialoadenitis, izguba apetita, pankreatitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

redki
holestatska zlatenica

Bolezni kože in podkožja

občasni
izpuščaj, fotosenzitivnost, psevdoporfirija, kožni vaskulitis

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

občasni
mišični krči

Bolezni sečil

občasni

intersticijski nefritis, okvara ledvic

Motnje reprodukcije in dojk

občasni
impotenca

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

pogosti
utrujenost

Opis izbranih neželenih dogodkov

Hipotenzija in posturalna hipotenzija se lahko pojavita na začetku zdravljenja ali po povečanju odmerka, zlasti pri bolnikih s tveganjem (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic in akutna odpoved ledvic sta verjetnejši pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem, stenozo ledvične arterije, že prej obstoječimi boleznimi ledvic ali hipovolemijo (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z osnovno cerebrovaskularno boleznijo so primeri ishemije možganov, tranzitorne ishemične atake in ishemične možganske kapi, ki so bili v redkih primerih opisani med uporabo zaviralcev ACE, lahko povezani s hipotenzijo. Podobno je lahko pri bolnikih z osnovno ishemično boleznijo srca s hipotenzijo povezana ishemija miokarda.

Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Vascace Plus, lahko pride do hipokaliemije, vendar manj pogosto kot pri bolnikih, ki prejemajo tiazidne diuretike kot monoterapijo.

Tveganje za hiponatriemijo je večje pri ženskah, bolnikih s hipokaliemijo ali nizkim vnosom natrija/topljencev, in starejših bolnikih.

Pri vseh bolnikih, ki prejemajo zdravilo Vascace Plus, je treba nadzorovati elektrolite in delovanje ledvic.

Glavobol je pogosto poročan neželeni dogodek, čeprav je bila incidenca glavobola večja pri bolnikih, ki so prejeli placebo, kot pri tistih, ki so prejeli cilazapril in hidroklorotiazid.

Pogostnost neželenih učinkov, povezanih s cilazaprilom, pri bolnikih, ki prejemajo kombinirano zdravljenje (cilazapril in hidroklorotiazid), se lahko razlikuje od tiste pri bolnikih, ki prejemajo monoterapijo s cilazaprilom. Razlogi so lahko naslednji: (i) razlike med ciljnim populacijami, ki so jih zdravili z zdraviloma Vascace Plus in Vascace, (ii) razlike v odmerku cilazaprila in (iii) specifični učinki kombiniranega zdravljenja.

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatkov o prevelikem odmerjanju pri človeku je malo.

Med simptomi, povezanimi s prevelikim odmerjanjem zaviralcev ACE, so lahko hipotenzija, cirkulacijski šok, elektrolitske motnje, odpoved ledvic, hiperventilacija, tahikardija, palpitacije, bradikardija, omotica, anksioznost in kašelj.

Pri dovzetnih bolnikih (npr. tistih s hiperplazijo prostate) lahko preveliko odmerjanje hidroklorotiazida povzroči akutni zastoj urina.

Priporočeno zdravljenje prevelikega odmerjanja zdravila Vascace Plus je intravensko infundiranje 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida. Če se pojavi hipotenzija, je bolnika treba položiti v

položaj za šok. V poštev pride tudi zdravljenje z infuzijo angiotenzina II in/ali intravenska uporaba kateholaminov, če je na voljo.

V primeru bradikardije, odporne proti zdravljenju, je indiciran srčni spodbujevalnik. Neprekinjeno je treba kontrolirati vitalne znake ter koncentracijo elektrolitov in kreatinina v serumu.

Cilazaprilat, aktivno obliko cilazaprila, je mogoče iz obtoka odstraniti s hemodializo, če je to potrebno (glejte poglavje 4.4).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihipertenzivi; zaviralci angiotenzinske konvertaze in diuretiki; oznaka ATC: C09BA08

Mehanizem delovanja

Zdravilo Vascace Plus je kombinacija cilazaprila in hidroklorotiazida. Antihipertenzivni učinki kombinacije cilazaprila in hidroklorotiazida so aditivni, kar vodi do višjega deleža bolnikov, ki se ustrezno odzovejo na zdravljenje, ter tudi do večjega znižanja krvnega tlaka v primerjavi z uporabo posameznih učinkovin.

Cilazapril se pretvori v aktivni presnovek, cilazaprilat, ki je specifičen dolgodelujoč zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE), ki zavira sistem renin-angiotenzin-aldosteron. S tem zavre pretvorbo neaktivnega angiotenzina I v angiotenzin II, ki je močan vazokonstriktor. V priporočenih odmerkih učinek cilazaprila pri hipertenzivnih bolnikih ponavadi traja 24 ur.

Hidroklorotiazid je tiazidni diuretik, ki deluje kot učinkovina za izločanje tekočine in zniževanje krvnega tlaka, tako da zavira snovi, ki zvečajo tubulno reabsorpcijo natrija v segmentu ledvične skorje, kjer se urin razredčuje. Zveča izločanje natrija in klorida ter v manjši meri kalija in magnezija z urinom ter tako zvečuje diurezo in deluje antihipertenzivno. Uporaba te učinkovine zveča aktivnost plazemskega renina ter izločanje aldosterona, kar vodi do zmanjšanja serumskih koncentracij kalija.

Klinične študije/študije učinkovitosti

Študije z zdravilom Vascace Plus so pokazale, da jemanje kombinacije cilazaprila in hidroklorotiazida enkrat na dan v različnih odmerkih zniža sistolični in diastolični krvni tlak v primerjavi s placebom; učinek se v statistično značilni in klinično pomembni meri ohrani 24 ur po odmerjanju. Kombinacija učinkovin v različnih odmerkih je povzročila večje znižanje krvnega tlaka kot uporaba katerekoli od posameznih učinkovin. Pri bolnikih, ki se ne odzivajo na monoterapijo s 5 mg cilazaprila na dan, dodatek hidroklorotiazida v nizkem odmerku 12,5 mg enkrat na dan znatno izboljša odziv na zdravljenje. Kombinacija je učinkovita ne glede na starost, spol in raso.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Cilazapril se po peroralni uporabi zdravila Vascace Plus učinkovito absorbira in se z estrsko cepitvijo hitro spremeni v aktivno obliko, cilazaprilat. Na podlagi podatkov o pojavljanju v urinu je biološka uporabnost cilazaprilata iz peroralno zaužitega cilazaprila približno 60 %. Največja koncentracija cilazaprilata v plazmi je dosežena v 2 urah po zaužitju.

Hidroklorotiazid se po peroralni uporabi zdravila Vascace Plus hitro absorbira. Največja koncentracija v plazmi je dosežena v 2 urah po zaužitju. Na podlagi podatkov o pojavljanju v urinu je biološka uporabnost peroralno zaužitega hidroklorotiazida približno 65 %.

Vrednosti AUC za cilazaprilat in hidroklorotiazid naraščajo sorazmerno z naraščanjem odmerkov cilazaprila in hidroklorotiazida v kombiniranem zdravilu. Farmakokinetični parametri cilazaprilata se

v prisotnosti naraščajočih odmerkov hidroklorotiazida ne spremenijo. Sočasna uporaba cilazaprila s hidroklorotiazidom nima vpliva na biološko uporabnost cilazaprila ali hidroklorotiazida. Jemanje cilazaprila in hidroklorotiazida skupaj s hrano upočasni $T_{\max}$ cilazaprila za 1,5 ure in zmanjša $C_{\max}$ za 24 %. Pri hidroklorotiazidu pa upočasni $T_{\max}$ za 1,4 ure in zmanjša $C_{\max}$ za 14 %, brez vpliva na celokupno biološko uporabnost obeh molekul, kot je bilo ocenjeno z vrednostmi AUC_{0-24} . Kaže torej, da obstaja vpliv na hitrost, vendar ne na obseg absorpcije obeh zdravilnih učinkovin.

Porazdelitev

Za cilazaprilat je volumen porazdelitve približno 0,5 do 0,7 l/kg. Vezava na plazemske beljakovine znaša približno 25 do 30 %.

Hidroklorotiazid se v 65 % veže na plazemske beljakovine; relativni volumen porazdelitve je približno 0,5 do 1,1 l/kg

Izločanje

Cilazaprilat se izloča nespremenjen skozi ledvice, njegov efektivni razpolovni čas je približno 9 ur.

Hidroklorotiazid se izloča večinoma nespremenjen skozi ledvice, njegov razpolovni čas je 7 do 11 ur.

Farmakokinetika v posebnih populacijah

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic je koncentracija cilazaprila v plazmi večja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, ker se z zmanjšanjem očistka kreatinina zmanjša tudi očistek zdravila. Pri bolnikih s popolno odpovedjo ledvic izločanja ni, a hemodializa v majhni meri zmanjša tako koncentracijo cilazaprila kot cilazaprila.

Ledvično izločanje hidroklorotiazida je pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic zmanjšano.

Ledvični očistek hidroklorotiazida je sorazmeren očistku kreatinina. Posledica je večja koncentracija hidroklorotiazida v plazmi, ki se zmanjšuje počasneje kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic.

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih, ki imajo glede na starost normalno delovanje ledvic, je lahko koncentracija cilazaprila v plazmi do 40 % večja, očistek pa 20 % manjši kot pri mlajših bolnikih.

Podatki, ki jih je malo, kažejo, da je sistemski očistek hidroklorotiazida tako pri zdravih kot pri hipertenzivnih starejših bolnikih manjši od tistega pri mladih zdravih prostovoljcih.

Okvara jeter

Pri bolnikih s cirozo jeter so opažali večjo koncentracijo v plazmi in manjši plazemski in ledvični očistek.

Okvara jeter nima bistvenega vpliva na farmakokinetiko hidroklorotiazida.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost

Akutna peroralna toksičnost cilazaprila je majhna. Povprečne letalne doze pri podganah, miših in opicah cynomolgus so bile večje od 2.000 mg/kg telesne mase. Pri miših se akutna peroralna toksičnost cilazaprila zaradi kombinacije s hidroklorotiazidom ni povečala.

Kot pri drugih zaviralcih ACE so bila v študijah subkronične ter kronične toksičnosti s cilazaprilom samim primarna tarča za sistemsko toksičnost ledvica. Med izsledki so bili povečane plazemske koncentracije sečnine ter kreatinina in zadebelitev glomerulnih arteriol, občasno povezana s hiperplazijo jukstaglomerulnih celic. Te spremembe so bile reverzibilne in so posledica pretirane farmakodinamske aktivnosti cilazaprila, do katere pride le pri uporabi visokih večkratnikov terapevtskih odmerkov pri človeku. V študijah subkronične ter kronične toksičnosti s hidroklorotiazidom pri podganah in psih ni bilo pomembnih izsledkov, razen sprememb v ravnotežju elektrolitov (hipokaliemija). V študijah kombinacije cilazaprila in hidroklorotiazida so bili izsledki podobni kot pri samem cilazaprilu. Glavna učinka kombinacije učinkovin sta bila zmanjšanje izgube kalija, povezane z uporabo tiazida, ter zmanjšana motorična aktivnost pri opicah.

Kancerogenost

V raziskavah pri miših in podganah ni bilo dokazov o kancerogenosti cilazaprila in relevantnih izsledkov glede hidroklorotiazida. Študij kancerogenosti z zadevno kombinacijo niso izvedli.

Mutagenost

Cilazapril v različnih *in vitro* ter *in vivo* testih mutagenosti ni pokazal mutagenega ali genotoksičnega učinka. Kombinacija cilazaprila in hidroklorotiazida v primeru zdravljenja ni pokazala relevantnih znakov mutagenega potenciala.

Vpliv na plodnost

Študij o vplivu na peri- in postnatalno obdobje ter na plodnost z zadevno kombinacijo niso izvedli.

Teratogenost

Cilazapril pri podganah in opicah cynomolgus ni bil teratogen. Kot pri drugih zaviralcih ACE so pri podganah opazili znake fetotoksičnosti. Glavni opažanja sta bili povečano število predimplantacijskih izgub in manj donošenih plodov. Do tega je prišlo pri odmerkih 50 mg/kg, kar je visok večkratnik terapevtskih odmerkov pri ljudeh. Pri podganah so pri uporabi odmerkov 5 mg/kg/dan opazili rahlo večjo incidenco dilatacije medenice. Cilazapril pri podganah ni imel vpliva na plodnost samcev in samic. Ni bilo znakov teratogenosti pri uporabi kombinacije cilazaprila in hidroklorotiazida pri podganah in miših.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

[Izpolni država članica.]

6.2 Inkompatibilnosti

[Izpolni država članica.]

6.3 Rok uporabnosti

[Izpolni država članica.]

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

[Izpolni država članica.]

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

[Izpolni država članica.]

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

{Ime in naslov}

{tel}

{fax}

{e-mail}

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolni država članica]

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

[Izpolni država članica]

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani {Ime države članice/Agencije}

OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Vascace Plus in z njim povezana imena (glejte prilogo I) 5 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
[Glejte prilogo I - Izpolni država članica]

cilazapril/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

[Izpolni država članica]

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

[Izpolni država članica]

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

[Izpolni država članica]

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

[Izpolni država članica]

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

[Izpolni država članica]

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

[Glejte prilogo I - Izpolni država članica]

{Ime in naslov}
{tel}
{fax}
{e-mail}

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[Izpolni država članica]

15. NAVODILA ZA UPORABO

[Izpolni država članica]

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

[Izpolni država članica]

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

{VRSTA/TIP}

1. IME ZDRAVILA

Vascace Plus in z njim povezana imena (glejte prilogo I) 5 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
[Glejte prilogo I - Izpolni država članica]

cilazapril/hidroklorotiazid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Vascace Plus in z njim povezana imena (glejte prilogo I) 5 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
[Glejte prilogo I – Izpolni država članica]

cilazapril/hidroklorotiazid

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Vascace Plus in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Vascace Plus
3. Kako jemati zdravilo Vascace Plus
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Vascace Plus
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO VASCACE PLUS IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo Vascace Plus vsebuje kombinacijo dveh zdravilnih učinkovin, imenovanih cilazapril in hidroklorotiazid.

Zdravilo Vascace Plus se uporablja za zdravljenje visokega krvnega tlaka. Obe zdravilni učinkovini delujeta skupaj in znižata krvni tlak. Skupaj se uporabljata, če zdravljenje s samo eno od njiju ni bilo zadostno.

Cilazapril spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo "zaviralci ACE" (zaviralci angiotenzinske konvertaze). Deluje tako, da sprosti in razširi žile. Tako pomaga znižati krvni tlak. Poleg tega srcu tudi olajša črpanje krvi po telesu.

Hidroklorotiazid spada v skupino zdravil, imenovanih "tiazidni diuretiki" ali "tablete za odvajanje vode". Deluje tako, da poveča nastajanje seča (urina). To zniža krvni tlak.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO VASCACE PLUS

Ne jemljite zdravila Vascace Plus

- če ste alergični (preobčutljivi) na cilazapril, hidroklorotiazid ali katerikoli sestavino zdravila Vascace Plus (glejte poglavje 6: Dodatne informacije).
- če ste alergični (preobčutljivi) na podobna zdravila, kot so zaviralci ACE, drugi tiazidni diuretiki ali sulfonamidi.
- če ste kdaj po jemanju drugih zaviralcev ACE imeli resen neželen učinek, ki ga imenujemo angioedem, ali če ste dedno nagnjeni k angiodemu ali če ste imeli angioedem brez znanega vzroka. Med njegovimi znaki so otekanje obraza, ustnic, ust ali jezika.
- če imate hude težave z ledvicami (očistek kreatinina manjši od 30 ml/min) ali anurijo (ste nezmožni odvajati urin).
- če ste noseči dlje kot 3 mesece. (Bolje je tudi, če se zdravilu Vascace Plus v zgodnji nosečnosti izogibate - glejte poglavji "Nosečnost" in "Dojenje".)

Ne vzemite zdravila Vascace Plus, če kaj od naštetega velja za vas. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete zdravilo Vascace Plus.

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Vascace Plus

Preden vzamete zdravilo Vascace Plus, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom:

- če imate kakšne težave s srcem. Zdravilo Vascace Plus ni primerno za osebe z določenimi vrstami težav s srcem.
- če ste kdaj imeli možgansko kap ali imate težave s prekrvavitvijo možganov.
- če imate hude težave z jetri ali se pri vas pojavi zlatenica.
- če imate težave z ledvicami ali motnjo prekrvitve ledvic, ki jo imenujemo stenoza ledvične arterije.
- če se zdravite z dializo.
- če ste pred kratkim bruhal ali ste imeli drisko.
- če ste na dieti z omejeno količino soli (natrija).
- če imate predvideno zdravljenje proti alergiji na pike čebel ali os (desenzibilizacijo).
- če imate predvideno operacijo (vključno z zobozdravstvenimi posegi). Nekateri anestetiki namreč lahko znižajo krvni tlak, ki zaradi tega lahko preveč pade.
- če se vam v trebuhu kopiči tekočina (ascites).
- če imate sladkorno bolezen.
- če imate kolagensko žilno bolezen.
- če se pripravljate na aferezo LDL z dekstranovim sulfatom.
- če imate protin.
- če imate porfirijo.

Če kaj od naštetega velja za vas ali če niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete zdravilo Vascace Plus.

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči. Uporaba zdravila Vascace Plus v zgodnji nosečnosti ni priporočljiva, ne smete pa ga jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, ker lahko v tej fazi nosečnosti resno škoduje otroku (glejte poglavji "Nosečnost" in "Dojenje").

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Zdravila Vascace Plus ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Jemanje drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. To velja tudi za zdravila rastlinskega izvora. Zdravilo Vascace Plus namreč lahko vpliva na delovanje nekaterih zdravil. Tudi nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Vascace Plus.

Še zlasti morate zdravniku ali farmacevtu povedati, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- kakršnakoli zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka.
- zdravila, imenovana "nesteroidna protivnetna zdravila". Mednje spadajo acetilsalicilna kislina (aspirin), indometacin in ibuprofen.
- insulin ali druga zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni.
- litij (uporablja se za zdravljenje depresije).
- steroidna zdravila (npr. hidrokortizon, prednizolon in deksametazon), ali druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem.
- dodatke, ki vsebujejo kalij (vključno z nadomestki soli) ali diuretike, ki varčujejo s kalijem.
- antagonist aldosterona.
- simpatomimetike.
- anestetike, narkotike.
- triciklične antidepresive, antipsihotike.
- pripravke z zlatom (uporabljajo se za zdravljenje revmatoidnega artritis).
- zdravila za zdravljenje srčnega popuščanja ali motenj srčnega ritma.
- dodatke, ki vsebujejo kalcij in vitamin D.

- holestiramin/kolestipol (uporabljata se za zmanjševanje količine maščob v krvi).
- antiholinergike.
- citotoksična zdravila (npr. metotreksat, ciklofosamid).
- ciklosporin (uporablja se za preprečevanje zavrnitve organov po presaditvi).
- kontrastna sredstva, ki vsebujejo jod (ki jih bolniki dobijo pred določenimi rentgenskimi preiskavami).

Jemanje zdravila Vascace Plus skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Vascace Plus lahko vzamete s hrano ali brez nje.

Zdravniku ali farmacevtu morate povedati, če uporabljate prehranske dodatke, ki vsebujejo kalij.

Nosečnost

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči. Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da nehanje jemati zdravilo Vascace Plus, preden zanosite, ali čim ugotovite, da ste noseči, in vam bo namesto zdravila Vascace Plus svetoval drugo zdravilo. Uporaba zdravila Vascace Plus v zgodnji nosečnosti ni priporočljiva, ne smete pa ga jemati, če ste noseči dlje kot 3 mesece, ker lahko resno škoduje otroku, če se ga uporablja po tretjem mesecu nosečnosti.

Dojenje

Zdravniku morate povedati, če dojite ali če boste v kratkem začeli dojit. Pri doječih materah uporaba zdravila Vascace Plus ni priporočljiva. Če želite dojit, vam zdravnik lahko izbere drugo zdravilo, še posebej če je vaš otrok še novorojenček ali če je bil prezgodaj rojen.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Med zdravljenjem z zdravilom Vascace Plus se vam lahko pojavi omotica. Njen pojav je verjetnejši, ko prvič začnete zdravljenje. Če ste omotični, ne upravljajte vozil ali strojev.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Vascace Plus

Zdravilo Vascace Plus vsebujejo laktozo, ki je vrsta sladkorja. Če ne prenašate laktoze, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

[Izpolni država članica.]

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO VASCACE PLUS

Pri jemanju zdravila Vascace Plus natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Običajen odmerek je 1 tableta vsak dan.

Jemanje tega zdravila

- Tableto pogoltnite z nekaj vode.
- Zdravilo Vascace Plus lahko vzamete kadarkoli v teku dneva, vendar pa ga vedno vzemite ob približno istem času.
- Zdravilo Vascace Plus lahko vzamete pred obrokom ali po njem.
- Tablet ne drobite ali žvečite.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Vascace Plus, kot bi smeli

Če vzamete več zdravila Vascace Plus, kot bi smeli, ali če vaše tablete Vascace Plus vzame kdo drug, se takoj posvetujte z zdravnikom ali pojdite v bolnišnico. S seboj vzemite ovojnino zdravila. Pojavijo se lahko naslednji učinki: omotica ali vrtoglavica, plitvo dihanje, hladna, lepljiva koža, nezmožnost gibanja ali govorjenja in počasno bitje srca.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Vascace Plus

- Če pozabite vzeti odmerek, pozabljeni odmerek preskočite. Potem vzemite naslednji odmerek, ko je čas zanj.
- Ne vzemite dvojnega odmerka (dveh odmerkov hkrati), če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Vascace Plus neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Hudi neželeni učinki:

Če se vam pojavi hud neželeni učinek, ki ga imenujemo angioedem, nehajte jemati zdravilo Vascace Plus in nemudoma poiščite zdravniško pomoč. Med znaki so lahko:

- nenadno otekanje obraza, žrela, ustnic ali ust. To lahko povzroči težave z dihanjem ali požiranjem.

Med spremembami krvi, ki so jih opisali med uporabo zaviralcev ACE in tiazidnih diuretikov, so:

- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija). Med znaki so utrujenost, bleda koža, hitro ali neenakomerno bitje srca (palpitacije) in kratka sapa.
- majhno število vseh vrst belih krvnih celic. Med znaki so številnejše okužbe, npr. v ustih, na dlesnih, v žrelu in v pljučih.
- majhno število krvnih ploščic (trombocitov) v krvi. Med znaki so nagnjenost h krvavitvam in krvavitve iz nosu.

Drugi možni neželeni učinki:

Pogosti (pojavijo se pri manj kot 1 od 10 bolnikov):

- omotica,
- kašelj,
- slabost v želodcu (siljenje na bruhanje),
- utrujenost,
- glavobol.

Občasni (pojavijo se pri manj kot 1 od 100 bolnikov):

- nizek krvni tlak. Zaradi tega se lahko počutite šibki, omotični ali vrtoglav; pojavita se lahko tudi zamegljen vid in vrtoglavica. Čezmerno znižanje krvnega tlaka lahko nekaterim bolnikom poveča možnost srčnega infarkta ali možganske kapi;
- hitrejša bitja srca,
- občutek šibkosti,
- bolečine v prsih,
- težave z dihanjem, vključno s kratko sapo in tiščanjem v prsih,
- izcedek iz nosu ali zamašen nos in kihanje (rinitis),
- suha ali otekla usta,
- pomanjkanje apetita,
- spremenjeno zaznavanje okusov,
- driska in bruhanje,
- izpuščaj na koži (ki je lahko hud),
- mišični krči ali bolečine v mišicah ali sklepih,
- impotenca,
- močnejše znojenje kot ponavadi,
- zardevanje,
- težave s spanjem,

- spremembe izvidov preiskav krvi, ki kažejo zmanjšanje števila rdečih krvnih celic, belih krvnih celic ali krvnih ploščic (anemija, nevtropenija, agranulocitoza in trombocitopenija),
- spremembe izvidov preiskav krvi, ki kažejo nenormalne koncentracije elektrolitov (natrij, kalij, klorid, magnezij, kalcij, bikarbonat) ali zvečano koncentracijo glukoze, urata, holesterola in trigliceridov
- vrsta hude alergijske reakcije (anafilaksa),
- možganska ishemija, tranzitorna ishemična ataka, ishemična kap (do tega lahko pride, če je krvni tlak prenizek)
- srčna kap (do tega lahko pride, če je krvni tlak prenizek)
- nereden srčni utrip
- intersticijska bolezen pljuč
- motnja, podobna sistemskeemu eritematoznemu lupusu,
- mravljinčenje ali omrtnost v dlaneh in stopalih,
- piskajoče dihanje,
- občutek polnosti in kljuvajoče bolečine za nosom, lici in očmi (sinuzitis),
- vnetost jezika,
- pankreatitis (vnetje trebušne slinavke). Med znaki je huda bolečina v zgornjem delu trebuha, ki se širi v hrbet;
- spremenjeno delovanje jeter ali ledvic (kaže se s spremenjenimi izvidi preiskav krvi in urina),
- težave z jetri, npr. hepatitis (vnetje jeter) ali okvara jeter,
- hude kožne reakcije, vključno z nastajanjem mehurjev ali lupljenjem kože,
- večja občutljivost za svetlobo,
- izpadanje las (ki je lahko prehodno),
- zrahljanje nohtov ali njihovo odstopanje z nohtne posteljice,
- povečanje prsi pri moških,
- depresija,
- zmedenost,
- suhe oči,
- rumeni vid.

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA VASCACE PLUS

[Izpolni država članica.]

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Vascace Plus ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pakiranju poleg oznake EXP.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Vascace Plus

- Zdravilni učinkovini v zdravilu Vascace Plus sta cilazapril in hidroklorotiazid.
 - Pomožna snov je/pomožne snovi so ...
- [Izpolni država članica.]

Izgled zdravila Vascace Plus in vsebina pakiranja

[Izpolni država članica.]

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]

{Ime in naslov}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Zdravilo je v državah članicah EGP pridobilo dovoljenje za promet z naslednjimi imeni:

Avstrija: Inhibace Plus „Roche“

Belgija, Luksemburg: Co-Inhibace

Ciper, Grčija: Vascace Plus

Češka, Madžarska, Poljska, Španija: Inhibace Plus

Nemčija: Dynorm Plus

Italija, Portugalska: Inibace Plus

Navodilo je bilo odobreno {MM/LLLL}

[Izpolni država članica]