

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM(ER),
STYRKE(R), INDGIVELSESVej(E), ANSØGER(E), INDEHAVER(E) AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE(R) I MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat</u> <u>EU</u>	<u>Indehaver af</u> <u>markedsførings-tilladelse</u>	<u>SærNavn</u> <u>Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Østrig	Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, A - 1211 VienNa Østrig	Inhibace "Roche" 0,5 mg - Filmtabletten	0,5 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Østrig	Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, A - 1211 VienNa Østrig	Inhibace "Roche" 2,5 mg - Filmtabletten	2,5 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Østrig	Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, A - 1211 VienNa Østrig	Inhibace "Roche" 5 mg - Filmtabletten	5 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Belgien	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgien	Inhibace	0,5 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Belgien	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgien	Inhibace	5 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Bulgarien	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bulgarien	Inhibace	1 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Bulgarien	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bulgarien	Inhibace	2,5 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u> <u>EU</u>	<u>Indehaver af</u> <u>markedsførings-tilladelse</u>	<u>SærNavn</u> <u>Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Bulgarien	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bulgarien	Inhibace	5 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Tjekkiet	Roche s.r.o. Dukelskyh hrdinu 567/52 170 00 / Praha 7 Tjekkiet	Inhibace 2.5 mg	2,5 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Tjekkiet	Roche s.r.o. Dukelskyh hrdinu 567/52 170 00 / Praha 7 Tjekkiet	Inhibace 5 mg	5 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Frankrig	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie Frankrig	Justor 0.5 mg	0,5 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Frankrig	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie Frankrig	Justor 1 mg	1 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat EU</u>	<u>Indehaver af markedsførings-tilladelse</u>	<u>SærNavn Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Frankrig	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie Frankrig	Justor 2.5 mg	2,5 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Tyskland	Dynorm 0,5	0,5 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Tyskland	Dynorm 1,0	1 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Tyskland	Dynorm 2,5	2,5 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Tyskland	Dynorm 5,0	5 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Grækenland	Roche (Hellas) SA 4, AlamaNas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Grækenland	Vasace	0,5 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Grækenland	Roche (Hellas) SA 4, AlamaNas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Grækenland	Vasace	1 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat EU</u>	<u>Indehaver af markedsførings-tilladelse</u>	<u>SærNavn Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Grækenland	Roche (Hellas) SA 4, AlamaNas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Grækenland	Vascace	2,5 mg	Filmoverttrukne tabletter	Oral anvendelse
Grækenland	Roche (Hellas) SA 4, AlamaNas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Grækenland	Vascace	5 mg	Filmoverttrukne tabletter	Oral anvendelse
Ungarn	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Ungarn	Inhibace	1 mg	Filmoverttrukne tabletter	Oral anvendelse
Ungarn	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Ungarn	Inhibace	2,5 mg	Filmoverttrukne tabletter	Oral anvendelse
Ungarn	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Ungarn	Inhibace	5 mg	Filmoverttrukne tabletter	Oral anvendelse
Irland	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Storbritannien	Vascace	0,5 mg	Filmoverttrukne tabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat EU</u>	<u>Indehaver af markedsførings-tilladelse</u>	<u>SærNavn Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Irland	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Storbritannien	Vascace	1 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Irland	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Storbritannien	Vascace	2,5 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Irland	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Storbritannien	Vascace	5 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Italien	Roche S.p.A Via G.B Stucchi 110 20052/Monza Italien	Inibace	1 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Italien	Roche S.p.A Via G.B Stucchi 110 20052/Monza Italien	Inibace	5 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Luxembourg	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgien	Inhibace	0,5 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat EU</u>	<u>Indehaver af markedsførings-tilladelse</u>	<u>SærNavn Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Luxembourg	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgien	Inhibace	5 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Holland	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Holland	Vascase 0,5	0,5 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Holland	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Holland	Vascase 2,5	2,5 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Holland	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Holland	Vascase 5	5 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Polen	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Polen	Inhibace	0,5 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Polen	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Polen	Inhibace	1 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Polen	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Polen	Inhibace	2,5 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Polen	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Polen	Inhibace	5 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat EU</u>	<u>Indehaver af markedsførings-tilladelse</u>	<u>SærNavn Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Portugal	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada NacioNal 249-1 2720-413 / Amadora Portugal	Inibace	1 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Portugal	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada NacioNal 249-1 2720-413 / Amadora Portugal	Inibace	2,5 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Portugal	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada NacioNal 249-1 2720-413 / Amadora Portugal	Inibace	5 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Spanien	Roche Farma S.A. Eucalipto nº 33 28016 / Madrid Spanien	Inhibace	1 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Spanien	Roche Farma S.A. Eucalipto nº 33 28016 / Madrid Spanien	Inhibace	2,5 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Spanien	Roche Farma S.A. Eucalipto nº 33 28016 / Madrid Spanien	Inhibace	5 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Storbritannien	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Storbritannien	Vasace	0,5 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u> <u>EU</u>	<u>Indehaver af</u> <u>markedsførings-tilladelse</u>	<u>SærNavn</u> <u>Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Storbritannien	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Storbritannien	Vascace	1 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Storbritannien	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Storbritannien	Vascace	2,5 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse
Storbritannien	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Storbritannien	Vascace	5 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral anvendelse

BILAG II

**FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF
PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL FREMLAGT AF EMEA**

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF VASCACE OG TILKNYTTET NAVNE (SE BILAG I)

Det aktive stof i Vascace tabletter er cilazapril. Cilazapril tilhører gruppen af angiotensinkonverterende enzymhæmmere (ACE-hæmmere). ACE-hæmmere hæmmer virkningen af angiotensinkonverterende enzym, hvilket også nedsætter produktionen af angiotensin II, som er et kraftigt vasokonstriktorpeptid.

Vascace blev medtaget på den liste over produkter, for hvilke produktresuméerne skulle harmoniseres, som CMD(h) havde udarbejdet i henhold til artikel 30, stk. 2, i direktiv 2001/83/EF med senere ændringer.

Følgende punkter blev harmoniseret.

Punkt 4.1 - Terapeutiske indikationer

▪ Behandling af hypertension

Virkningen af cilazapril til behandling af hypertension er blevet dokumenteret i adskillige kliniske undersøgelser sponsoreret af Roche. De demografiske data bekræfter virkningen hos patienter med forskellig alder, køn og vægt, der lider af mild til moderat primær hypertension. Langtidsvirkningen af cilazapril (anvendt alene eller i kombination med et andet lægemiddel) er også blevet godkendt i de fleste EU-lande. CHMP var af den opfattelse, at specificeringen af hypertension (essentiell eller, ifølge den opdaterede definition, primær) og graden (mild eller moderat) burde udelades. Selv om ACE-hæmmere sænker blodtrykket ved alle former for hypertension, er virkningen forskellig, eftersom de er mindre effektive hos patienter med lav-renin hypertension.

CHMP var af den opfattelse, at renovaskulær hypertension ikke burde medtages som en uafhængig indikation, eftersom indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke var i stand til at underbygge den med sine egne kliniske data. Det betyder dog ikke, at brugen af cilazapril automatisk er kontraindiceret til alle former for renovaskulær hypertension. Der er relativt begrænset evidensbaseret information til rådighed om behandlingen af renovaskulær hypertension med ACE-hæmmere (navnlig med cilazapril), men man kan ikke se bort fra, at mange eksperter betragter ACE-hæmmere som effektive midler til at behandle denne tilstand. Den specifikke doseringsanbefaling for renovaskulær hypertension er medtaget i doseringsinstruktionerne for patienter med nedsat nyrefunktion i punkt 4.2.

Det er dog også særdeles velkendt, at ACE-hæmmere kan have en alvorlig indvirkning på nyrefunktionen, navnlig i tilfælde af nedsat renal perfusion.

På baggrund af CHMP's anbefaling godkendes følgende ordlyd, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde foreslået:

"Vascace er indiceret til behandling af hypertension."

▪ Behandling af kronisk hjerteinsufficiens (CHF)

Der er ikke fremlagt nogen data for samlet overlevelse, kardiovaskulær morbiditet og hyppigheden af kardiovaskulær hospitalsindlæggelse af patienter behandlet med cilazapril for CHF.

I svaret fra indehaveren af markedsføringstilladelsen henvises der til de resultater, der er opnået med andre ACE-hæmmere, og det anføres, at de har haft en gavnlig terapeutisk virkning hos patienter med kronisk hjerteinsufficiens. De fleste ACE-hæmmere (f.eks. captopril, cilazapril, enalapril, ramipril, perindopril, trandolapril og benazepril) viste sig at have en gavnlig virkning på målbare og intermediære resultater hos patienter med kronisk hjerteinsufficiens. Tilsvarende kan disse resultater også ekstrapoleres for cilazapril, hvor ACE-hæmmernes gavnlige virkninger på CHF kan betragtes som en klassevirkning.

På baggrund af dataene fra cilazaprilundersøgelser, der blev foretaget som led i det kliniske udviklingsprogram for Vascace, de offentliggjorte data om ACE-hæmmernes terapeutiske virkning på

CHF og retningslinjerne fra European Society of Cardiology godkendte CHMP følgende ordlyd, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde foreslået for denne indikation:

"Vascace er indiceret til behandling af kronisk hjerteinsufficiens."

Punkt 4.2 - Dosering og indgivelsesmåde

▪ Behandling af hypertension

CHMP var af den opfattelse, at det burde nævnes, at angiotensin escape-fænomenet (aktivering af renin-angiotensinsystemet og øget aktivitet i det sympatiske system) kan optræde (og blev observeret) hos patienter behandlet med ACE-hæmmere som monoterapi (Roig e, et al Eur. Heart J 2000: 21, 53-57). Til disse patienter anbefales en lavere startdosis (0,5 mg), og behandlingen bør indledes under lægeligt opsyn.

På baggrund af CHMP's anbefaling godkendtes følgende ordlyd, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde foreslået:

"Hypertension: Initialdosen er 1 mg/dag. Blodtrykket bør måles, og doseringen bør justeres individuelt ud fra blodtryksresponsen. Det sædvanlige dosisinterval for Vascace er 2,5 mg - 5,0 mg dagligt."

Patienter med et stærkt aktiveret renin-angiotensin-aldosteronsystem (navnlig salt- og/eller volumendepletering, kardial dekomensation eller svær hypertension) kan opleve et for kraftigt fald i blodtrykket efter initialdosen. Til disse patienter anbefales en lavere startdosis på 0,5 mg, og behandlingen bør indledes under lægeligt opsyn."

Hypertensive patienter, som får diuretika: Hvis det er muligt, bør diuretikummet seponeres 2-3 dage inden initiering af behandling med Vascace for at mindske sandsynligheden for symptomatisk hypotension. Diuretikumbehandlingen kan om nødvendigt genoptages senere. Den anbefalede startdosis til disse patienter er 0,5 mg én gang dagligt."

▪ Behandling af kronisk hjerteinsufficiens

Dosisanbefalingen følger princippet om "dosering efter symptomlindring", som ikke er almindelig klinisk praksis. Eftersom der ikke er nogen resultatundersøgelser, som viser en bestemt gavnlig dosis til de fleste patienter, og eftersom indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke har kunnet give en bedre doseringsvejledning baseret på f.eks. farmakokinetiske/farmakodynamiske data, var CHMP dog af den opfattelse, at følgende ordlyd, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde foreslået, var acceptabel.

Tillægsbehandling med digitalis og diuretika understøttes ikke af den aktuelle evidens for ACE-hæmmere og de kliniske vejledningsdokumenter om behandling af CHF. Derfor var CHMP af den opfattelse, at digitalis ikke nødvendigvis bør nævnes, eftersom samtidig behandling med digitalis til generel brug (som basisbehandling) ikke anbefales i dag.

CHMP godkendte følgende ordlyd, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde foreslået:

"Kronisk hjerteinsufficiens: Behandling med Vascace bør initieres med en anbefalet startdosis på 0,5 mg én gang dagligt under nøje lægeligt opsyn. Denne dosis bør opretholdes i ca. 1 uge. Hvis denne dosis er veltolereret, kan den øges til 1,0 mg eller 2,5 mg med ugentlige intervaller og ud fra patientens kliniske status. Den maksimale daglige dosis for disse patienter er 5,0 mg. Doseringsanbefalingen for cilazapril ved kronisk hjerteinsufficiens er baseret på virkningerne på symptomforbedringen snarere end på data, der viser, at cilazapril reducerer morbiditet og mortalitet hos denne patientgruppe (se punkt 5.1)."

Tidspunkt for indtagelse af medicin og måltider

Selv om undersøgelsen af Carlsen et al (Carlsen JE, Buchmann M, Hoeglund C, Pellinen T, Honkanen T, Sørensen OH, et al., 24-hour antihypertensive effect of oral cilazapril? A placebo-controlled study evaluating 1, 2.5 and 5mg once daily. Clin Drug Invest. 1995;10 (4):221-227), rejste spørgsmålet om,

hvorvidt en doseringsplan med én daglig dosis er tilstrækkelig ved hypertension, fremlagde indehaveren af markedsføringstilladelsen ingen yderligere redegørelse for resultaterne af denne undersøgelse sammenlignet med de andre undersøgelser, der er foretaget af cilazapril. Eftersom dette er en enkelt undersøgelse, der giver divergerende resultater i den henseende, stillede CHMP ikke yderligere spørgsmål til dette emne.

Doseringsplanen med én daglig dosis, der gives før eller efter et måltid, som foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen, blev anset for at kunne godkendes af CHMP.

Særlige populationer

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde resultaterne af en åben, ikke-sammenlignende dosisjusteringsundersøgelse hos ældre med ukompliceret essentiel hypertension for at underbygge doseringsregimen til ældre patienter med hypertension.

CHMP godkendte følgende ordlyd, som indehaveren af markedsføringstilladelsen have foreslået for ældre og pædiatriske populationer:

"Ældre med hypertension: Behandling med Vascace bør initieres med en dosis på mellem 0,5 og 1,0 mg én gang dagligt. Herefter skal vedligeholdelsesdosen tilpasses til den individuelle tolerabilitet, respons og kliniske status.

Ældre med kronisk hjerteinsufficiens: Den anbefalede startdosis for Vascace 0,5 mg skal følges nøje.

Børn: Sikkerhed og virkning hos børn er ikke fastlagt. Derfor anbefales det ikke at give cilazapril til børn."

Efter fremsendelsen af den originale dokumentation foretog Roche ingen yderligere undersøgelser af patienter med nedsat leverfunktion. Under en omhyggelig litteratursøgning, som dækker tidsperioden frem til november 2009, blev der kun identificeret en enkelt publikation, som beskrev en forsøgsjournal for en patient med diabetisk nefropati og cirrotisk ascites. På grund af det store antal mulige kliniske situationer for cirrosepatienters vedkommende er der tilstande, hvor patienterne kræver en nøje overvåget behandling med cilazapril. Cilazapril anbefales dog ikke til cirrosepatienter med ascites.

For patienter med nedsat leverfunktion godkendte CHMP følgende ordlyd, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde foreslået.

"Levercirrose: Hos patienter med levercirrose (men uden ascites), som kræver behandling af hypertension, skal cilazapril doseres med stor forsigtighed og med en maksimal dosis på 0,5 mg dagligt, ledsaget af omhyggelig monitorering af blodtrykket, eftersom der kan opstå signifikant hypotension."

Til patienter med nedsat nyrefunktion var doseringsanbefalingerne baseret på data fra en række Roche-undersøgelser og offentliggjorte kliniske undersøgelser. Nedsatte doser er nødvendige til patienter med nedsat nyrefunktion, afhængigt af deres kreatininclearance.

Doseringsplanen for patienter med nedsat nyrefunktion, som anbefalet af indehaveren af markedsføringstilladelsen, blev anset for acceptabel af CHMP:

"Patienter med nedsat nyrefunktion: Nedsatte doser er nødvendige til patienter med nedsat nyrefunktion, afhængigt af deres kreatininclearance (se punkt 4.4). Følgende doseringsplan anbefales:

Tabel 1: Anbefalet doseringsplan for patienter med nedsat nyrefunktion

Kreatininclearance	Initialdosis Vascace	Maksimaldosis Vascace
>40 ml/min.	1 mg én gang dagligt	5 mg én gang dagligt
10-40 ml/min.	0,5 mg én gang dagligt	2,5 mg én gang dagligt
<10 ml/min.	Anbefales ikke	

Hvis patienten også har renovaskulær hypertension, er der en forhøjet risiko for svær hypotension og nedsat nyrefunktion. Hos disse patienter bør behandlingen indledes under nøje lægeligt opsyn med lave doser og omhyggelig dosistitrering. Eftersom behandling med diuretika kan være en medvirkende faktor, bør en sådan behandling seponeres, og nyrefunktionen skal monitoreres under de første ugers behandling med Vascace.

Resultater af kliniske undersøgelser har vist, at cilazaprilclearance var forbundet med kreatininclearance hos patienter med kronisk hjerteinsufficiens. Den særlige dosis anbefaling bør således følges hos patienter, der både har kronisk hjerteinsufficiens og nedsat nyrefunktion."

Punkt 4.3 - Kontraindikationer

På baggrund af CHMP's anbefaling godkendtes følgende ordlyd, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde foreslået:

"Overfølsomhed over for cilazapril, over for et eller flere af hjælpestofferne eller over for andre ACE-hæmmere.

Angioødem i anamnesen i forbindelse med tidligere behandling med en ACE-hæmmer

Hereditært eller idiopatisk angioødem

Graviditet i andet og tredje trimester (se punkt 4.4 og 4.6)"

Punkt 4.4 - Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Med nogle få undtagelser bygger det videnskabelige grundlag for den foreslåede tekst i punkt 4.4 på gennemgangen af utilsigtede hændelser i forbindelse med ACE-hæmmere, der er nævnt i følgende tekster: Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions 2006 and the Martindale: The Complete Drug Reference 36.

Som anbefalet af CHMP, har indehaveren af markedsføringstilladelsen tilføjet en yderligere advarsel med hensyn til brugen af cilazapril hos patienter med high-grade nyrearteriestenose, der har nedsat nyrefunktion, i underpunktet om "Nedsat nyrefunktion" i punkt 4.4. Advarslen om anafylaksi hos dialysepatienter, der får ACE-hæmmere, er medtaget i et separat underpunkt i punkt 4.4, "Anafylaksi".

CHMP anbefalede ligeledes, at cilazapril initieres ved en lavere dosis hos patienter med levercirrose (men uden ascites), eftersom der er risiko for signifikant hypotension. Hos patienter med ascites anbefales cilazapril ikke.

Hvad graviditet angår, accepterede indehaveren af markedsføringstilladelsen at følge den ordlyd, der var godkendt i henhold til anbefalingen fra CHMP's arbejdsgruppe vedrørende lægemiddelovervågning (PhVWP) for dette punkt.

Punkt 4.5 - Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

De vigtigste mulige interaktioner (farmakokinetiske, farmakodynamiske eller toksiske) er blevet medtaget i den harmoniserede etikettering, eftersom disse lægemidler ofte ordineres sammen med cilazapril eller andre ACE-hæmmere, og et videnskabeligt rationale er tilgængeligt. Efter anmodning fra CHMP blev interaktioner med andre lægemidler (diuretika, tricykliske antidepressiva, nyrepåvirkninger fra nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler, sympatomimetika, antidiabetika og guld) ligeledes medtaget i det harmoniserede produktresumé, sådan som det er tilfældet med de andre repræsentanter for lægemiddelklassen.

Punkt 4.6 - Graviditet og amning

På baggrund af anbefalingen fra CHMP's arbejdsgruppe vedrørende lægemiddelovervågning accepterede indehaveren af markedsføringstilladelsen følgende ordlyd:

"Brugen af ACE-hæmmere såsom cilazapril anbefales ikke under det første trimester af graviditeten (se punkt 4.4). Brugen af ACE-hæmmere såsom cilazapril er kontraindiceret under det andet og tredje trimester af graviditeten (se punkt 4.3 og 4.4).

Epidemiologisk evidens med hensyn til risikoen for teratogenicitet efter eksponering for ACE-hæmmere under graviditetens første trimester har ikke været entydige, men en mindre stigning i risikoen kan ikke udelukkes. Medmindre fortsat behandling med ACE-hæmmere skønnes nødvendig, skal patienter, der planlægger graviditet, skifte til alternativ antihypertensiv behandling med en velkendt sikkerhedsprofil for anvendelse under graviditet. Når graviditeten konstateres, skal behandling med ACE-hæmmere øjeblikkeligt ophøre, og alternativ behandling skal om nødvendigt igangsættes.

Eksponering for ACE-hæmmere under andet og tredje trimester medfører kendt human føtotoksicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnion, forsinket forbening af kraniet) og neonatal toksicitet (nyreinsufficiens, hypotension, hyperkaliæmi). Såfremt en eksponering med ACE-hæmmere har fundet sted fra andet trimester af graviditeten, anbefales ultralydsundersøgelse af nyrefunktionen og kraniet. Spædbørn, hvis mor har taget ACE-hæmmere, skal følges nøje med henblik på hypotension (se også punkt 4.3 og 4.4).

Da der ikke foreligger nogen oplysninger om sikkerheden af cilazapril under amning, frarådes brugen af cilazapril, og alternativ behandling med bedre sikkerhedsprofiler under amning skal foretrækkes, navnlig ved amning af nyfødte eller for tidligt fødte spædbørn."

Punkt 4.7 - Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

På baggrund af CHMP's anbefaling og anbefalingerne i vejledningen vedrørende produktresuméer med hensyn til punkt 4.7 godkendtes den ordlyd, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde foreslået.

Punkt 4.8 - Bivirkninger

Alle bivirkninger (ADR), som er nævnt i virksomhedens referencesikkerhedsoplysninger, Core Data Sheet (CDS), blev medtaget. Yderligere bivirkninger, som er nævnt i lokale produktresuméer, men ikke i CDS, blev medtaget, hvis der var tilstrækkelige referencer. I de fleste tilfælde stammer referencerne fra:

- Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions 2006.
- Martindale: The Complete Drug Reference 36.

Den harmoniserede liste over bivirkninger stammede fra kliniske undersøgelser og data efter markedsføringen i forbindelse med cilazapril og/eller andre ACE-hæmmere.

MedDRA-systemorganklassen (SOC) og foretrukne termer (PT) er anvendt, hvor det er hensigtsmæssigt.

Punkt 4.9 - Overdosering

På baggrund af CHMP's anbefaling godkendtes følgende foreslåede ordlyd:

"Der er begrænsede data til rådighed om overdosering hos mennesker. Symptomer i forbindelse med overdosering af ACE-hæmmere kan omfatte hypotension, kredsløbschok, elektrolytforstyrrelser, nyreinsufficiens, hyperventilation, takykardi, palpitationer, bradykardi, svimmelhed, angst og hoste.

Den anbefalede behandling af overdosering er intravenøs infusion af natriumkloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %). Hvis der opstår hypotension, bør patienten placeres i chokstilling. Behandling med angiotensin II-infusion og/eller intravenøse katekolaminer kan, hvis dette er tilgængeligt, også overvejes.

Pacemakerbehandling er indiceret ved behandlingsresistent bradykardi. Vitale tegn, serumelektrolytter og kreatininkoncentrationer skal monitoreres løbende.

Hvis det er indiceret, kan cilazaprilat, som er den aktive form af cilazapril, fjernes fra det systemiske kredsløb ved hjælp af hæmodialyse (se punkt 4.4)."

Punkt 5.1 - Farmakodynamiske egenskaber

CHMP var af den opfattelse, at den ordinerende læge skal gøres opmærksom på, at der kun er påvist symptomatiske fordele i kliniske undersøgelser med cilazapril ved hjersteinsufficiens, og at der ikke er nogen morbiditets- og mortalitetsresultater til rådighed, eftersom der ikke er foretaget resultatundersøgelser med cilazapril ved kronisk hjersteinsufficiens.

På baggrund af de tilgængelige oplysninger og under hensynstagen til CHMP's anbefalinger accepterede indehaveren af markedsføringstilladelsen følgende angivelse for dette punkt i underpunktet om "Kronisk hjersteinsufficiens":

"Der er ikke foretaget nogen kliniske undersøgelser, som viser cilazaprils virkning på morbiditet og mortalitet ved hjersteinsufficiens."

Punkt 5.3 - Prækliniske sikkerhedsdata

På baggrund af anbefalingen fra CHMP's arbejdsgruppe vedrørende lægemiddelovervågning accepterede indehaveren af markedsføringstilladelsen følgende ordlyd:

"Prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker baseret på konventionelle undersøgelser af generel farmakologi, toksicitet ved gentagen dosering, genotoksicitet og karcinogenicitet.

Det er dog blevet påvist, at ACE-hæmmere som klasse har negative virkninger på den sene fosterudvikling, der resulterer i fosterdød og medfødte defekter, som navnlig vedrører kraniet. Føtotoksicitet, intrauterin væksthæmning og patent ductus arteriosus er ligeledes blevet rapporteret. Det menes, at disse udviklingsmisdannelser skyldes dels ACE-hæmmernes direkte virkning på det føtale renin-angiotensinsystem og dels iskæmi som følge af moderens hypotension samt en reduktion af den føtale-placentale blodgennemstrømning og tilførslen af ilt og næringsstoffer til fosteret."

BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGGSSEDDEL

Ud fra følgende betragtninger:

- formålet med indbringelsen var at harmonisere produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen,
- produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde foreslået, blev vurderet på baggrund af den fremsendte dokumentation og den faglige drøftelse i udvalget,

har CHMP anbefalet ændringen af de markedsføringstilladelser, for hvilke produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremgår af bilag III for Vascace og tilknyttede navne (se bilag I).

BILAG III

PRODUKTRESUME, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Note: Dette produktresumé, etikettering og indlægsseddel er den gyldige version på tidspunktet for Kommissionens beslutning.

Efter Kommissionens beslutning vil medlemslandets kompetente myndighed i samarbejde med referencemedlemslandet opdatere produktinformationen som påkrævet. Dette produktresumé, etikettering og indlægsseddel repræsenterer derfor ikke nødvendigvis den gældende tekst.

PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vascace og tilhørende navne (Se bilag I) 0,5 mg filmovertukne tabletter
Vascace og tilhørende navne (Se bilag I) 1 mg filmovertukne tabletter
Vascace og tilhørende navne (Se bilag I) 2,5 mg filmovertukne tabletter
Vascace og tilhørende navne (Se bilag I) 5 mg filmovertukne tabletter
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.
[Udfyldes nationalt]

3. LÆGEMIDDELFORM

[Udfyldes nationalt]

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Vascace er indiceret til behandling af hypertension.

Vascace er indiceret til behandling af kronisk hjerteinsufficiens.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Vascace skal indtages én gang dagligt. Da indtagelse af føde ikke har nogen klinisk signifikant indvirkning på absorptionen, kan Vascace indtages før eller efter et måltid. Dosis bør altid tages på omtrent samme tidspunkt på dagen.

Hypertension: Den initiale dosis er 1 mg/dag. Blodtrykket bør måles, og dosis skal justeres individuelt ud fra blodtryksrespons. Det normale dosisinterval for Vascace er 2,5-5,0 mg én gang dagligt.

Patienter med et kraftigt aktiveret renin-angiotensin-aldosteron-system (især salt- og/eller volumenudtømming, kardiell dekomensation eller svær hypertension) kan opleve et stort fald af blodtryk efter den initiale dosis. En lavere startdosis på 0,5 mg én gang dagligt anbefales til disse patienter, og behandlingen skal igangsættes under lægeligt opsyn.

Hypertensive patienter, som får diuretika: Hvis det er muligt, bør diuretika seponeres 2-3 dage inden påbegyndelse af behandling med Vascace for at nedsætte risikoen for symptomatisk hypotension. Diuretika kan genoptages senere, hvis det er nødvendigt. Den anbefalede startdosis hos disse patienter er 0,5 mg én gang dagligt.

Kronisk hjerteinsufficiens: Behandling med Vascace bør påbegyndes ved en anbefalet startdosis på 0,5 mg én gang dagligt under nøje lægeligt opsyn. Denne dosis skal opretholdes i ca. 1 uge. Hvis denne dosis er veltolereret, kan den med ugentlige intervaller og i henhold til patientens kliniske status øges til 1,0 mg eller 2,5 mg. Den maksimale daglige dosis for disse patienter er 5,0 mg. Anbefalingerne for dosering af cilazapril ved kronisk hjerteinsufficiens er baseret på effekten på symptomatisk forbedring, snarere end på data, der viser at cilazapril reducerer morbiditet og mortalitet hos denne patientgruppe (se pkt. 5.1).

Patienter med nedsat nyrefunktion: Nedsættelse af dosis er påkrævet hos patienter med nedsat nyrefunktion, afhængigt af deres kreatininclearance (se pkt. 4.4). Følgende doseringsplaner anbefales:

Tabel 1: Anbefalet doseringsplan for patienter med nedsat nyrefunktion

Kreatininclearance	Initial dosis af Vascace	Maksimal dosis af Vascace
> 40 ml/min	1 mg én gang dagligt	5 mg én gang dagligt
10-40 ml/min	0,5 mg én gang dagligt	2,5 mg én gang dagligt
< 10 ml/min	Anbefales ikke	

Hvis der også er renovaskulær hypertension, er der en øget risiko for alvorlig hypotension og nyreinsufficiens. Hos disse patienter bør behandlingen påbegyndes under nøje lægeligt opsyn med lave doser og forsigtig dosistitrering. Da behandling med diuretika kan være en medvirkende faktor, bør de seponeres, og nyrefunktionen bør monitoreres i de første uger af behandlingen med Vascace.

Resultater fra kliniske forsøg viste, at clearance af cilazaprilat korrelerede med kreatininclearance hos patienter med kronisk hjerterinsufficiens. Den særlige doseringsanbefaling bør derfor følges hos patienter med kronisk hjerterinsufficiens med nedsat nyrefunktion.

Levercirrose: Hos patienter med levercirrose (men uden ascites), som har behov for behandling for hypertension, bør cilazapril doseres med stor forsigtighed og ikke overstige 0,5 mg/dag ledsaget af nøje monitorering af blodtrykket, da der kan forekomme signifikant hypotension.

Ældre personer med hypertension: Behandling med Vascace bør påbegyndes ved en dosis mellem 0,5 og 1,0 mg én gang dagligt. Derefter skal vedligeholdelsesdosen tilpasses den enkeltes tolerabilitet, respons og kliniske status.

Ældre personer med kronisk hjerterinsufficiens: Den anbefalede startdosis for Vascace på 0,5 mg skal følges nøje.

Børn: Sikkerhed og virkning hos børn er ikke fastslået. Der er derfor ingen anbefaling for administration af cilazapril hos børn.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for cilazapril eller over for et eller flere af hjælpestofferne eller over for andre ACE-hæmmere.

Angioødem i anamnesen i forbindelse med tidligere behandling med ACE-hæmmer.

Hereditært eller idiopatisk angioødem.

Andet og tredje trimester af graviditet (se pkt. 4.4 og 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Graviditet

Behandling med ACE-hæmmere bør ikke påbegyndes under graviditet. Medmindre fortsat behandling med ACE-hæmmere anses for nødvendig, skal patienter, som planlægger graviditet, skiftes over til andre antihypertensive behandlinger, som har en fastslået sikkerhedsprofil for brug ved graviditet. Når der konstateres graviditet, skal behandling med ACE-hæmmere straks stoppes, og hvis det er relevant, skal anden behandling igangsættes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Hypotension

ACE-hæmmere kan forårsage alvorlig hypotension, især ved behandlingens start. Hypotension i forbindelse med første dosis er mest sandsynlig hos patienter med et aktiveret renin-angiotensin-aldosteron-system, f.eks. ved renovaskulær hypertension eller andre årsager til renal hypoperfusion,

natrium- eller volumenudtømmning eller tidligere behandling med andre vasodilatorer. Disse tilstande kan forekomme samtidig, især ved alvorlig hjerterinsufficiens.

Hypotension bør behandles ved at anbringe patienten i rygleje og ved iværksættelse af volumenekspansion. Behandlingen med cilazapril kan fortsætte, når patienten er volumen-repleteret, men bør dog gives ved en lavere dosis, eller seponeres ved persisterende hypotension.

Patienter i risikogruppen bør påbegynde behandlingen med cilazapril under lægeligt opsyn ved en lav initial dosis og forsigtig titrering. Hvis det er muligt, bør diuretisk behandling afbrydes midlertidigt.

Der skal udvises lignende forsigtighed hos patienter med angina pectoris eller cerebrovaskulær sygdom, da hypotension kan medføre myokardieiskæmi eller cerebral iskæmi hos disse personer.

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med nedsat nyrefunktion bør doseringen af cilazapril justeres i henhold til kreatininclearance (se pkt. 4.2). Rutinemæssig monitorering af kalium og kreatinin er en del af den sædvanlige medicinske praksis for disse patienter.

ACE-hæmmere har bekræftet renoprotektiv virkning, men kan forårsage reversibel nedsættelse af nyrefunktionen ved nedsat nyreperfusion, uanset om det er forårsaget af bilateral renal arteriestenose, alvorlig kongestiv hjerterinsufficiens, volumenudtømmning, hyponatriæmi eller høje doser diuretika, og hos patienter i behandling med NSAID'er. Forebyggende foranstaltninger omfatter seponering eller midlertidig afbrydelse af diuretika, iværksættelse af behandling med meget små doser ACE-hæmmere samt forsigtig dosistitrering.

Hos patienter med renal arteriestenose hjælper aktivering af renin-angiotensin-aldosteron-systemet til at opretholde nyreperfusion ved at fremkalde konstriktion af den efferente arteriole. Blokering af dannelsen af angiotensin II og muligvis også en øget produktion af bradykinin fremkalder efferent arteriolær vasodilation, hvilket medfører et fald i det glomerulære filtrationstryk. Hypotension bidrager yderligere til et fald i nyreperfusionen (se pkt. 4.4 Hypotension). Som med andre forbindelser, der virker på renin-angiotensin-systemet, er der en øget risiko for nyreinsufficiens inklusive akut nyreinsufficiens, når patienter med renal arteriestenose behandles med cilazapril. Der skal derfor udvises forsigtighed hos disse patienter. Hvis nyreinsufficiens opstår, bør behandlingen seponeres.

Overfølsomhed/angioødem

Angioødem har været forbundet med ACE-hæmmere med en rapporteret incidens på 0,1-0,5 %. Angioødem forårsaget af ACE-hæmmere kan komme til udtryk som tilbagevendende episoder med ansigtshævelse, som fortager sig efter seponering, eller som akut orofaryngealt ødem og luftvejsobstruktion, som kræver akut behandling, og som kan være livstruende. En variant er angioødem i tarmen, som sædvanligvis forekommer inden for de første 24-48 timer efter behandling. Risikoen for angioødem synes at være større hos sorte patienter end hos ikke-sorte patienter. Patienter med angioødem i anamnesen, som ikke er relateret til ACE-hæmmere, kan have en større risiko.

Anafylakse

Hæmodialyse: Anafylakse er forekommet hos patienter i dialyse med high flux-membraner (f.eks. AN 69), som fik ACE-hæmmere. Det skal overvejes at bruge en anden type dialysemembran eller anden klasse af antihypertensiva til disse patienter.

Aferese af lavdensitetslipoproteiner (LDL): Patienter, som får ACE-hæmmere under LDL-aferese med dextransulfat, har oplevet livstruende anafylakse. Dette kan undgås ved at afbryde behandlingen med ACE-hæmmer midlertidigt inden hver aferese.

Desensibilisering: Anafylaktiske reaktioner kan opstå hos patienter, som gennemgår desensibiliseringsbehandling med hvepse- eller bigift, mens de behandles med en ACE-hæmmer. Behandling med cilazapril skal stoppes inden påbegyndelse af desensibiliseringsbehandling og bør ikke erstattes af en betablokker.

Leversygdomme

Der er rapporteret enkelte tilfælde af lidelser relateret til leverfunktionen som f.eks. forhøjede leverværdier ved leverfunktionstest (transaminaser, bilirubin, basisk fosfatase, gamma-GT) og kolestatisk hepatitis med eller uden nekrose. Patienter, som får cilazapril og som udvikler gulsot eller markante forhøjelser af leverenzymen, skal stoppe behandlingen med cilazapril og gennemgå passende medicinsk opfølgning. Hos patienter med levercirrose (men uden ascites), som har behov for antihypertensiv behandling, skal behandling med cilazapril påbegyndes ved en lavere dosis og med stor forsigtighed, da der kan forekomme signifikant hypotension (se pkt. 4.2). Hos patienter med ascites anbefales cilazapril ikke.

Neutropeni

Neutropeni og agranulocytose er i sjældne tilfælde blevet forbundet med ACE-hæmmere, især hos patienter med nyreinsufficiens eller kollagen vaskulær sygdom og patienter, som får immunsuppressiv behandling. Periodisk monitorering af leukocytaltallet anbefales hos disse patienter.

Serumkalium

ACE-hæmmere kan forårsage hyperkaliæmi, fordi de hæmmer frigivelsen af aldosteron. Effekten er som regel ikke signifikant hos patienter med normal nyrefunktion. Hos patienter med nedsat nyrefunktion og/eller patienter, som tager kaliumtilskud (herunder salterstatninger) eller kaliumbesparende diuretika, især aldosteron-antagonister, kan der dog forekomme hyperkaliæmi. Kaliumbesparende diuretika bør bruges med forsigtighed hos patienter, som får ACE-hæmmere, og serumkalium og nyrefunktionen skal monitoreres.

Diabetes

Administration af ACE-hæmmere til patienter med diabetes kan forstærke den blodglucosesænkende effekt af perorale hypoglykæmiske stoffer eller insulin, især hos patienter med nedsat nyrefunktion. Hos disse patienter skal glucoseniveauet monitoreres nøje under igangsættelsen af behandlingen med en ACE-hæmmer.

Operation/anæstesi

Anæstetika med blodtryksænkende effekt kan medføre hypotension hos patienter, som får ACE-hæmmere. Hypotension under disse forhold kan behandles med volumenekspansion.

Aortastenose/hypertrofisk kardiomyopati

ACE-hæmmere skal bruges med forsigtighed hos patienter med obstruktive hjertelidelser (f.eks. mitralstenose, aortastenose, hypertrofisk kardiomyopati), da det kardiale output ikke kan øges for at kompensere for systemisk vasodilation, og der er risiko for svær hypotension.

Laktoseintolerans

På grund af tilstedeværelsen af laktosemonohydrat må patienter med arvelig galaktoseintolerans, Lapp-laktase-mangel eller glukose-galaktose-malabsorption ikke tage dette lægemiddel.

Etnicitet

ACE-hæmmere er mindre effektive som antihypertensiva hos patienter med sort hud. Disse patienter har også en højere risiko for angioødem.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lithium

Der er rapporteret reversible stigninger i lithiumkoncentrationen i serum og toksicitet ved samtidig administration af lithium og ACE-hæmmere. Samtidig anvendelse af thiazid-diuretika kan øge risikoen for lithiumtoksicitet og forstærke den allerede øgede risiko for lithiumtoksicitet med ACE-hæmmere. Anvendelse af cilazapril med lithium anbefales ikke, men hvis kombinationen anses for nødvendig, skal en grundig monitorering af lithiumkoncentrationen udføres.

Andre antihypertensiva

Der kan observeres en additiv effekt, når cilazapril administreres i kombination med andre antihypertensiva.

Kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud eller salterstatninger med kalium

Hyperkaliæmi kan forekomme hos nogle patienter, som behandles med cilazapril, selvom serumkalium normalt forbliver inden for normale værdier. Kaliumbesparende diuretika (for eksempel spironolacton, triamteren eller amilorid), kaliumtilskud eller salterstatninger med kalium kan medføre signifikante stigninger af serumkalium. Kombinationen af cilazapril med de ovennævnte lægemidler anbefales derfor ikke (se pkt. 4.4). Hvis samtidig anvendelse er indiceret på grund af påvist hypokaliæmi skal de anvendes med forsigtighed og med hyppig monitorering af serumkalium.

Diuretika (thiazid eller loop-diuretika)

Tidligere behandling med høje doser diuretika kan medføre volumenudtømmning og risiko for hypotension ved påbegyndelse af behandling med cilazapril (se pkt. 4.4). Den hypotensive effekt kan reduceres ved seponering af det pågældende diuretikum, ved at øge volumen eller saltindtaget eller ved påbegyndelse af behandling med en lav dosis cilazapril.

Tricykliske antidepressiva/antipsykotika/anæstetika/narkotika

Samtidig brug af visse anæstetika, tricykliske antidepressiva og antipsykotika med ACE-hæmmere kan medføre yderligere blodtryksfald (se pkt. 4.4).

Ikke-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er) herunder aspirin ≥ 3 g/døgn

Når ACE-hæmmere administreres samtidig med ikke-steroide antiinflammatoriske lægemidler (for eksempel acetylsalicylsyre i antiinflammatoriske doseringsregimer, COX-2 hæmmere og ikke-selektive NSAID'er) kan der forekomme en svækkelse af den antihypertensive virkning. Samtidig anvendelse af ACE-hæmmere og NSAID'er kan medføre en øget risiko for forværring af nyrefunktionen, inklusive mulig akut nyreinsufficiens og en øgning af serumkalium, især hos patienter med allerede eksisterende dårlig nyrefunktion. Kombinationen skal administreres med forsigtighed, især hos ældre. Patienterne skal være tilstrækkeligt hydrerede, og der skal overvejes at monitorere nyrefunktionen efter påbegyndelse af den samtidige behandling og regelmæssigt derefter.

Sympatomimetika

Sympatomimetika kan nedsætte den antihypertensive effekt af ACE-hæmmere.

Antidiabetika

Epidemiologiske forsøg tyder på, at samtidig administration af ACE-hæmmere og antidiabetika (insuliner, perorale hypoglykæmiske midler) kan medføre en øget blodglukosesænkende effekt med risiko for hypoglykæmi. Sandsynligheden for dette fænomen syntes at være større i de første uger af kombinationsbehandlingen og hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Guld

Der er rapporteret sjældne tilfælde af nitritoide reaktioner (symptomerne omfatter ansigtsrødmen, kvalme, opkastning og hypotension) hos patienter, der får injektioner med guldforbindelser (natriumaurothiomalat) og samtidig behandling med ACE-hæmmere.

Andre

Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikante interaktioner, når cilazapril og digoxin, nitrater, coumarin antikoagulantia og H₂-receptorblokkere blev administreret samtidig.

4.6 Graviditet og amning

Brug af ACE-hæmmere såsom cilazapril anbefales ikke under det første trimester af graviditet (se pkt. 4.4). Brug af ACE-hæmmere såsom cilazapril er kontraindiceret under det andet og tredje trimester af graviditet (se pkt. 4.3 og 4.4).

Epidemiologisk evidens vedrørende risikoen for teratogenicitet efter eksponering for ACE-hæmmere under første trimester af graviditeten er ikke entydig, dog kan en lille øgning i risikoen ikke udelukkes. Medmindre fortsat behandling med ACE-hæmmer anses for nødvendig, skal patienter, som planlægger graviditet, skiftes over til andre antihypertensive behandlinger, som har en fastslået sikkerhedsprofil for brug ved graviditet. Når der konstateres graviditet, skal behandling med ACE-hæmmere straks stoppes, og hvis det er relevant, skal anden behandling igangsættes.

Eksponering for ACE-hæmmere i det andet og tredje trimester kan fremkalde human føtotoxicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, forsinket kranieossifikation) og neonatal toksicitet (nyreinsufficiens, hypotension, hyperkaliæmi). Hvis der har været eksponering for ACE-hæmmere fra det andet trimester af graviditeten, anbefales en ultralydsundersøgelse af nyrefunktionen og kraniet. Spædbørn, hvis mødre har taget ACE-hæmmere, skal monitoreres omhyggeligt for hypotension (se pkt. 4.3 og 4.4).

Da der ikke foreligger nogen oplysninger om sikkerheden af cilazapril under amning, anbefales cilazapril ikke. Andre behandlinger med en bedre fastslået sikkerhedsprofil under amning er at foretrække, især ved amning af nyfødte og for tidligt fødte spædbørn.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

I forbindelse med bilkørsel og betjening af maskiner skal der tages højde for, at der lejlighedsvis kan forekomme svimmelhed og træthed, især ved starten af behandlingen (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.8 Bivirkninger

(a) Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige lægemiddelrelaterede bivirkninger, som er observeret hos patienter, som tager ACE-hæmmere, er hoste, udslæt og nyredysfunktion. Hoste forekommer oftere hos kvinder og ikke-rygere. Hvis patienten kan tolerere hosten, kan det være fornuftigt at fortsætte behandlingen. I nogle tilfælde kan en dosisnedsættelse hjælpe.

Behandlingsrelaterede bivirkninger, der er alvorlige nok til at stoppe behandlingen, forekommer hos mindre end 5 % af patienter, som får ACE-hæmmere.

(b) Tabuleret liste over bivirkninger

Følgende liste over bivirkninger stammer fra kliniske forsøg og post marketing-data i forbindelse med cilazapril og/eller andre ACE-hæmmere. Estimer af hyppighederne er baseret på andelen af patienter, som rapporterede hver bivirkning under kliniske forsøg med cilazapril, som omfattede en samlet kombineret population på 7.171 patienter. Bivirkninger, som ikke blev observeret under kliniske forsøg med cilazapril, men som er rapporteret i forbindelse med andre ACE-hæmmere eller stammer fra post marketing-rapporter, klassificeres som sjældne.

Der er følgende hyppighedskategorier:

Meget almindelig	$\geq 1/10$
Almindelig	$\geq 1/100$ og $< 1/10$
Ikke almindelig	$\geq 1/1.000$ og $< 1/100$
Sjælden	$< 1/1.000$

Blod- og lymfesystem

Sjælden

Neutropeni, agranulocytosis, trombocytopeni, anæmi

Immunsystemet

Ikke almindelig

Angioødem (kan involvere ansigtet, læberne, tungen, strubehovedet eller mavetarmkanalen) (se pkt. 4.4)

Sjælden

Anafylakse (se pkt. 4.4)

Lupus-lignende syndrom (symptomerne kan omfatte vasculitis, myalgi, artralgi/arthritis, positive antinukleære antistoffer, forhøjet blodsænkning (*erythrocyte sedimentation rate*), eosinofili og leukocytose)

Nervesystemet

Almindelig

Hovedpine

Ikke almindelig

Dysgeusi

Sjælden

Cerebral iskæmi, transitorisk iskæmisk attack, iskæmisk slagtilfælde

Perifer neuropati

Hjerte

Ikke almindelig

Myokardieiskæmi, angina pectoris, takykardi, hjertebanken

Sjælden

Myokardieinfarkt, arytmier

Vaskulære sygdomme

Almindelig

Svimmelhed

Ikke almindelig

Hypotension, postural hypotension (se pkt. 4.4). Symptomer på hypotension kan omfatte synkope, svaghed, svimmelhed og synsnedsættelse.

Luftveje, thorax og mediastinum

Almindelig

Hoste

Ikke almindelig

Dyspnø, bronkospasmer, rhinitis

Sjælden

Interstitiel lungesygdom, bronkitis, sinusitis

Mavetarmkanalen

Almindelig

Kvalme

Ikke almindelig

Mundtørhed, aftøs stomatit, nedsat appetit, diarré, opkastning

Sjælden

Glossitis, pancreatitis

Lever og galdeveje

Sjælden

Unormal leverfunktionstest (herunder transaminaser, bilirubin, basisk fosfatase, gamma-GT)

Kolestatisk hepatitis med eller uden nekrose

Hud og subkutane væv

Ikke almindelig

Udslæt, makulopapulært udslæt

Sjælden

Psoriaform dermatitis, psoriasis (forværrer), lichen planus, eksfoliativ dermatitis, nældefeber, erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, bulløs pemphigoid, pemfigus, Karposis sarkom, vasculitis/purpura, lysfølsomhedsreaktioner, alopeci, onykolyse

Knogler, led, muskler og bindevæv

Ikke almindelig

Muskelkramper, myalgi, artralgi

Nyrer og urinveje

Sjælden

Nedsat nyrefunktion, akut nyreinsufficiens (se pkt. 4.4), forhøjet blodkreatinin, forhøjet urinkvælstof

Hyperkaliæmi, hyponatriæmi, proteinuri, nefrotisk syndrom, nephritis

Det reproduktive system og mammae

Ikke almindelig

Impotens

Sjælden

Gynækomasti

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Almindelig

Træthed

Ikke almindelig

Øget svedafsondring, rødme, asteni, søvnforstyrrelse

(c) Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hypotension og postural hypotension kan forekomme, når behandlingen påbegyndes, eller dosis øges, især hos patienter i risikogruppen (se pkt. 4.4).

Der er større risiko for nedsat nyrefunktion og akut nyreinsufficiens hos patienter med alvorlig hjerteinsufficiens, renal arteriellenose, præeksisterende nyresygdomme eller volumenudtømming (se pkt. 4.4).

Risikoen for hyperkaliæmi er størst hos patienter med nedsat nyrefunktion og patienter, som tager kaliumbesparende diuretika eller kaliumtilskud.

Hændelser med cerebral iskæmi, transitorisk iskæmisk attack og iskæmisk slagtilfælde, som i sjældne tilfælde er rapporteret i forbindelse med ACE-hæmmere, kan være relateret til hypotension hos patienter med underliggende cerebrovaskulær sygdom. Ligeledes kan myokardieiskæmi være relateret til hypotension hos patienter med underliggende iskæmisk hjertesygdom.

Hovedpine er en almindelig rapporteret bivirkning, selvom hyppigheden af hovedpine er større hos patienter, som får placebo end hos dem, som får ACE-hæmmere.

4.9 Overdosering

Der foreligger kun begrænsede data for overdosering hos mennesker. Symptomer forbundet med overdosering af ACE-hæmmere kan omfatte hypotension, kredsløbshock, forstyrrelse af elektrolytbalancen, nyreinsufficiens, hyperventilation, takykardi, hjertebanken, bradykardi, svimmelhed, angst og hoste.

Den anbefalede behandling af overdosering består af intravenøs infusion af natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %). Ved hypotension skal patienten placeres i shockposition. Hvis det er tilgængeligt, kan behandling med angiotensin II-infusion og/eller intravenøse katekolaminer også overvejes.

Behandling med pacemaker er indiceret ved behandlingsresistent bradykardi. Vitale tegn, serumelektrolytter og kreatininkoncentrationer skal monitoreres løbende.

På indikation kan cilazaprilat, den aktive form af cilazapril, fjernes fra kredsløbet via hæmodialyse (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: ACE-hæmmer, ATC-kode: C09AA08

Virkningsmekanisme

Vascace er en specifik, langtidsvirkende, angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hæmmer, som undertrykker renin-angiotensin-aldosteron-systemet og således konverteringen af det inaktive angiotensin I til angiotensin II, som er en potent vasokonstriktor. Ved de anbefalede doser opretholdes virkningen af Vascace hos hypertensive patienter og patienter med kronisk hjersteinsufficiens i op til 24 timer.

Kliniske studier/effektstudier

Hypertension

Vascace inducerer et fald i det systoliske og diastoliske blodtryk ved både liggende og stående stilling, som regel uden nogen ortostatisk komponent. Det er effektivt ved alle grader af essentiel hypertension samt renal hypertension. Den antihypertensive virkning af Vascace ses som regel inden for den første time efter administration, med en maksimal virkning 3-7 timer efter dosering. Hjerterytmen forbliver sædvanligvis uændret. Der opstår ikke refleks-takykardi, selvom der dog kan forekomme små, klinisk insignifikante ændringer i hjerterytmen. Hos nogle patienter kan blodtryksfaldet mindskes mod slutningen af doseringsintervallet.

Den antihypertensive virkning af Vascace opretholdes under langtidsbehandling. Der er ikke observeret nogen hurtig blodtrykstigning efter pludselig seponering af Vascace.

Hos hypertensive patienter med moderat til alvorligt nedsat nyrefunktion forbliver den glomerulære filtrations-hastighed og den renale blodgennemstrømning generelt uændret med Vascace på trods af et klinisk signifikant blodtryksfald.

I lighed med andre ACE-hæmmere kan den blodtryks-sænkende effekt af Vascace være mindre udtalt hos sorte patienter end hos andre patienter. Der ses dog ikke længere nogen racemæssige forskelle i respons, når Vascace administreres i kombination med hydrochlorothiazid.

Kronisk hjersteinsufficiens

Der er ikke udført kliniske forsøg, som fastslår virkningen af cilazapril på morbiditet og mortalitet ved hjersteinsufficiens.

Hos patienter med kronisk hjersteinsufficiens er renin-angiotensin-aldosteron-systemet og det sympatiske nervesystem generelt aktiveret, hvilket medfører forstærket systemisk vasokonstriktion og øget natrium- og væskeretention. Ved at undertrykke renin-angiotensin-aldosteron-systemet forbedrer Vascace belastningsforholdene i det svigtende hjerte ved at reducere den systemiske vaskulære modstand (efterbelastning) og det pulmonale kapillære indkilingstryk (præbelastning) hos patienter, som får diuretika og/eller digitalis. Motionstolerancen for disse patienter øges også signifikant. De hæmodynamiske og kliniske effekter opstår øjeblikkeligt og persisterer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Cilazapril absorberes effektivt og konverteres hurtigt til den aktive form, cilazaprilat. Indtagelse af føde umiddelbart inden administration af Vascace forsinkes og nedsætter absorptionen i mindre grad, hvilket er terapeutisk irrelevant. Biotilgængeligheden af cilazaprilat fra oral cilazapril er ca. 60 % baseret på data fra urin. Den maksimale plasmakonzentration nås inden for 2 timer efter administrationen og er direkte relateret til doseringen.

Elimination

Cilazaprilat udskilles uændret af nyrerne med en effektiv halveringstid på 9 timer efter dosering én gang dagligt med Vascace.

Farmakokinetik i specielle populationer

Nedsat nyrefunktion: Hos patienter med nedsat nyrefunktion observeres der højere plasmakoncentrationer af cilazaprilat end hos patienter med normal nyrefunktion, da lægemiddelclearance er nedsat ved lavere kreatininclearance. Der er ingen udskillelse hos patienter med komplet nyreinsufficiens, men hæmodialyse nedsætter i begrænset omfang koncentrationerne af både cilazapril og cilazaprilat.

Ældre patienter: Hos ældre patienter med normal nyrefunktion for deres alder kan plasmakoncentrationen af cilazaprilat være op til 40 % højere og clearance 20 % lavere end hos yngre patienter.

Nedsat leverfunktion: Hos patienter med levercirrose blev der observeret øget plasmakoncentration og nedsat plasmaclearance og renal clearance med en større effekt på cilazapril end dets aktive metabolit cilazaprilat.

Kronisk hjerteinsufficiens: Hos patienter med kronisk hjerteinsufficiens korrelerer clearance af cilazaprilat med kreatininclearance. Dosisjusteringer ud over dem, der anbefales for patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2), burde derfor ikke være nødvendige.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker baseret på konventionelle studier af almen farmakologi, toksicitet ved gentagen dosis, genotoksicitet og karcinogent potentiale. Angiotensinkonverterende enzymhæmmere har som lægemiddelklasse vist sig at fremkalde uønskede effekter på den sene fosterudvikling, hvilket har medført fosterdød og medfødte effekter, især på kraniet. Der er også rapporteret føtotoksicitet, intrauterin væksthæmning og åben ductus arteriosus. Disse udviklingsabnormiteter menes delvist at skyldes en direkte virkning af ACE-hæmmere på fostrets renin-angiotensin-system og delvist iskæmi som følge af maternal hypotension og fald i den føtale-placentale blodgennemstrømning og forsyningen af ilt/næringsstoffer til fostret.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

[Udfyldes nationalt]

6.2 Uforligeligheder

[Udfyldes nationalt]

6.3 Opbevaringstid

[Udfyldes nationalt]

6.4 Særlige opbevaringsforhold

[Udfyldes nationalt]

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

[Udfyldes nationalt]

6.6 Regler for destruktion <og anden håndtering>

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

{tlf}

{fax}

{email}

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

[Udfyldes nationalt]

ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Vascace og tilhørende navne (Se bilag I) 0,5 mg filmovertukne tabletter
Vascace og tilhørende navne (Se bilag I) 1 mg filmovertukne tabletter
Vascace og tilhørende navne (Se bilag I) 2,5 mg filmovertukne tabletter
Vascace og tilhørende navne (Se bilag I) 5 mg filmovertukne tabletter
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

cilazapril

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

[Udfyldes nationalt]

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

[Udfyldes nationalt]

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

[Udfyldes nationalt]

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

[Udfyldes nationalt]

EXP {MM YYYY}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

[Udfyldes nationalt]

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

{tlf}

{fax}

{email}

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

[Udfyldes nationalt]

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

[Udfyldes nationalt]

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**{ART/TYPE}****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Vascace og tilhørende navne (Se bilag I) 0,5 mg filmovertrukne tabletter
Vascace og tilhørende navne (Se bilag I) 1 mg filmovertrukne tabletter
Vascace og tilhørende navne (Se bilag I) 2,5 mg filmovertrukne tabletter
Vascace og tilhørende navne (Se bilag I) 5 mg filmovertrukne tabletter
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

cilazapril

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]
{Navn}

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Vascace og tilhørende navne (Se bilag I) 0,5 mg filmovertrukne tabletter
Vascace og tilhørende navne (Se bilag I) 1 mg filmovertrukne tabletter
Vascace og tilhørende navne (Se bilag I) 2,5 mg filmovertrukne tabletter
Vascace og tilhørende navne (Se bilag I) 5 mg filmovertrukne tabletter
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Cilazapril

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Vascace til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Vascace
3. Sådan skal du tage Vascace
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Vascace indeholder en medicin, som kaldes cilazapril. Det tilhører gruppen af medicin, som kaldes "ACE-hæmmere" (angiotensinkonverterende enzykhæmmere).

Vascace bruges til at behandle følgende:

- Forhøjet blodtryk (hypertension)
- Kronisk (langvarig) hjertesvigt.

medicinen virker ved at afslappe og udvide dine blodkar. Dette hjælper til at sænke blodtrykket. Det gør det også lettere for hjertet at pumpe blod rundt i kroppen, hvis du har kronisk hjerteinsufficiens.

Lægen kan også give dig anden medicin til behandling af din sygdom sammen med Vascace.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE VASCACE

Tag ikke Vascace

- hvis du er allergisk (overfølsom) over for cilazapril eller et af de øvrige indholdsstoffer i Vascace (anført i afsnit 6: Yderligere oplysninger).
- hvis du er allergisk (overfølsom) over for andre ACE-hæmmere. Disse omfatter captopril, enalapril, lisinopril og ramipril.
- hvis du har haft en alvorlig bivirkning, som kaldes angioødem efter at have taget en anden ACE-hæmmer, arvelig angioødem eller angioødem af ukendt årsag. Tegnene omfatter hævelse af ansigtet, læber, mund eller tunge.
- hvis du er gravid og mere end 3 måneder henne (det er også bedst at undgå Vascace tidligt i graviditeten - se afsnit om "Graviditet" og "Amning").

Tag ikke Vascace, hvis et eller flere af ovenstående punkter gælder for dig. Hvis du er usikker, skal du tale med lægen eller apoteket, inden du tager Vascace.

Vær ekstra forsigtig med at tage Vascace

Tal med lægen eller apoteket, inden du tager Vascace

- hvis du har et hjerteproblem. Vascace er ikke egnet til personer med visse typer af hjerteproblemer.
- hvis du har haft et slagtilfælde eller har problemer med blodtilførslen til hjernen.
- hvis du har alvorlige leverproblemer, eller hvis du får gulsot.
- hvis du har nyreproblemer eller har problemer med blodtilførslen til nyrene, hvilket kaldes renal arteriastenose.
- hvis du er i nyredialyse.
- hvis du for nylig har kastet op eller har haft diarré.
- hvis du er på diæt for at kontrollere din indtagelse af salt (natrium).
- hvis du planlægger at få behandling for at mindske din allergi over for bi- eller hvepsestik (desensibilisering).
- hvis du planlægger at gennemgå en operation (herunder tandkirurgi). Årsagen er, at nogle bedøvelsesmidler kan nedsætte dit blodtryk, og det kan blive for lavt.
- hvis du har væskeophobning i maveregionen (ascites).
- hvis du har diabetes.
- hvis du har kollagen vaskulær sygdom.
- hvis du får foretaget LDL-aferease med dextransulfat.

Hvis et eller flere af ovenstående punkter gælder for dig, eller hvis du er usikker, skal du tale med lægen eller apoteket, inden du tager Vascace.

Du skal fortælle det til din læge, hvis du tror, at du er (eller muligvis kan blive) gravid. Vascace anbefales ikke under tidlig graviditet og må ikke tages, hvis du er mere end 3 måneder henne i graviditeten, da det kan forårsage alvorlig skade på barnet, hvis det bruges på dette stadie (se afsnittene om "Graviditet" og "Amning").

Vascace anbefales ikke til børn.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept og naturlægemidler. Grunden er, at Vascace kan påvirke den måde, hvorpå noget medicin virker. Noget medicin kan også påvirke den måde, hvorpå Vascace virker.

Du skal i særdeleshed fortælle det til din lægen eller apoteket, hvis du tager følgende medicin:

- Diuretika (vanddrivende medicin) – se "Forhøjet blodtryk (hypertension)" i afsnit 3: Sådan skal du tage Vascace.
- Medicin mod forhøjet blodtryk.
- Medicin kaldet "non-steroide antiinflammatoriske lægemidler" (NSAID'er). Disse omfatter aspirin, indometacin og ibuprofen.
- Insulin eller andre lægemidler til behandling af diabetes.
- Lithium (til behandling af depression).
- Steroider (som f.eks. hydrokortison, prednisolon og dexamethason) eller andre lægemidler, som undertrykker immunsystemet.
- Kaliumtilskud (inklusive salterstatninger) eller kaliumbesparende diuretika.
- Aldosteron-antagonister.
- Sympatomimetika.
- Anæstetika, narkotika.
- Tricykliske antidepressiva, antipsykotika.
- Guldforbindelser (bruges til at behandle leddegigt).

Brug af Vascace sammen med mad og drikke

Fortæl lægen eller apoteket, hvis du tager kosttilskud, som indeholder kalium.

Graviditet

Du skal fortælle din læge, hvis du tror, at du er (eller muligvis kan blive) gravid. Lægen vil normalt råde dig til at stoppe med at tage Vascace, før du bliver gravid, eller så snart du ved, at du er gravid. Lægen vil desuden råde dig til at tage en anden medicin i stedet for Vascace. Vascace anbefales ikke under tidlig graviditet og må ikke tages, hvis du er mere end 3 måneder henne i graviditeten, da det kan forårsage alvorlig skade på barnet, hvis det bruges efter 3. måned af graviditeten.

Amning

Fortæl din læge, hvis du ammer eller skal til at påbegynde amning. Vascace anbefales ikke til mødre, som ammer, og lægen vil muligvis vælge en anden behandling til dig, hvis du ønsker at amme, især hvis dit spædbarn er nyfødt eller for tidligt født.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du kan blive svimmel, mens du tager Vascace. Sandsynligheden for dette er størst ved starten af behandlingen. Hvis du føler dig svimmel, må du ikke føre motorkøretøj eller bruge værktøj eller maskiner.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Vascace

Vascace indeholder lactose, som er en type sukker. Hvis du ikke kan tåle laktose, skal du tale med din læge, inden du tager dette lægemiddel

[Udfyldes nationalt]

3. SÅDAN SKAL DU TAGE VASCACE

Tag altid Vascace nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Sådan tages dette lægemiddel

- Tag én tablet Vascace hver dag.
- Synk hver tablet med et glas vand.
- Du kan tage Vascace på et hvilket som helst tidspunkt på dagen. Det skal dog altid tages på omtrent samme tid på dagen.
- Vascace kan tages inden eller efter et måltid.

Forhøjet blodtryk (hypertension)

- Den sædvanlige startdosis for voksne er 1 mg pr. dag.
- Din læge vil dernæst øge din dosis, indtil dit blodtryk er under kontrol – den sædvanlige vedligeholdelsesdosis er 2,5 – 5 mg pr. dag.
- Hvis du har problemer med nyrerne, eller hvis du er ældre, kan din læge give dig en lavere dosis.
- Hvis du allerede tager et diuretikum (vanddrivende medicin), kan lægen bede dig om at stoppe med at tage det ca. 3 dage inden, du begynder at tage Vascace. Den sædvanlige startdosis af Vascace er dernæst 0,5 mg pr. dag. Lægen vil øge din dosis, indtil dit blodtryk er under kontrol.

Kronisk hjerteinsufficiens

- Den sædvanlige startdosis er 0,5 mg pr. dag.
- Din læge vil dernæst øge dosis – den sædvanlige vedligeholdelsesdosis er 1 mg - 2,5 mg pr. dag.
- Hvis du har problemer med nyrerne, eller hvis du er ældre, kan lægen vælge at give dig en lavere dosis.
- Hvis du har levercirrose uden væskeophobning i maveregionen (ascites), vil din læge ikke give dig en større dosis end 0,5 mg per dag, og lægen vil monitorere dit blodtryk omhyggeligt.

Hvis du har taget for mange Vascace tabletter

Hvis du tager flere Vascace tabletter, end du skal, eller hvis en anden person tager dine Vascace tabletter, skal du straks tale med en læge eller henvende dig på et hospital. Tag pakningen med. Følgende kan forekomme: Svimmelhed eller følelse af ørhed, overfladisk vejrtrækning, kold og klam hud, at være ude af stand til at bevæge sig eller tale og langsom hjerterytme

Hvis du har glemt at tage Vascace

- Hvis du glemmer at tage en dosis, skal du springe den glemte dosis over. Tag næste dosis som planlagt.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis (to doser på samme tid) som erstatning for en glemte dosis.

Hvis du har yderligere spørgsmål om brugen af denne medicin, skal du spørge din læge eller på apoteket.

4. BIVIRKNINGER

Vascace kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger:

Hvis du oplever en alvorlig reaktion kaldet angioødem, skal du stoppe med at tage Vascace og straks søge læge. Tegnene kan omfatte:

- Pludselig hævelse af ansigtet, halsen, læberne eller munden. Dette kan gøre det svært at trække vejret eller synke.

Blodproblemer i forbindelse med brug af ACE-hæmmere, omfatter:

- Lavt antal røde blodlegemer (anæmi). Tegnene omfatter træthed, bleghed, hurtig eller ujævn hjerterytme (hjerterebank) og stakåndethed.
- Lavt antal af alle typer hvide blodlegemer. Tegnene omfatter øget antal infektioner, f.eks. i munden, tandkødet, halsen og lungerne.
- Lavt antal blodplader i blodet. Tegnene omfatter tendens til blodudtrædninger og næseblod.

Andre mulige bivirkninger:

Almindelig (forekommer hos færre end 1 ud af 10 behandlede)

- Svimmelhed
- Hoste
- Kvalme
- Træthed
- Hovedpine

Ikke almindelig (forekommer hos færre end 1 ud af 100 behandlede)

- Lavt blodtryk. Dette kan få dig til at føle dig svag, svimmel eller ør i hovedet og kan medføre sløret syn og besvimelse. Stort blodtryksfald kan øge risikoen for hjertetilfælde eller slagtilfælde hos visse patienter
- Øget hjerterefrekvens
- Følelse af afkræftethed
- Smerter i brystet
- Vejrtrækningsproblemer, herunder stakåndethed og strammende fornemmelse i brystet
- Løbende næse, stoppet næse og nysen (rhinitis)
- Tør eller hævet mund
- Manglende appetit
- Ændret smagssans
- Diarré og opkastning

- Udslæt (som kan være af alvorlig grad)
- Muskelkramper eller smerter i muskler og led
- Impotens
- Øget svedtendens
- Rødmen
- Søvnproblemer

Sjælden (forekommer hos færre end 1 ud af 1.000 behandlede)

- Blodprøver viser et fald i antallet af røde blodlegemer, hvide blodlegemer eller blodplader (anæmi, neutropeni, agranulocytosis og trombocytopeni).
- En type alvorlig allergisk reaktion (anafylakse)
- Lammelser, talebesvær, bevidstløshed pga. blodprop i hjernen (cerebral iskæmi, transitorisk iskæmisk attack, iskæmisk slagtilfælde kan forekomme hvis blodtrykket bliver for lavt).
- Åndenød, angst, brystsmerter med udstråling til hals eller arme pga. blodprop i hjertet (kan forekomme hvis blodtrykket bliver for lavt).
- Uregelmæssige hjerteslag
- Interstitial lungesygdom
- En lidelse, der ligner systemisk lupus erythematosus (udslæt i ansigt, nyrebetændelse, feber, led- og muskelsmerter pga. bindevævssygdom)
- Stikken og prikken eller følelsesløshed i hænder eller fødder
- Hvæsende vejrtrækning
- En følelse af oppustethed eller en dunkende smerte bag næsen, kinderne og øjnene (sinusitis).
- Ømhed i tungen
- betændelse i bugspytkirtlen (pancreatitis) Tegnene omfatter alvorlige smerter i maven, som breder sig til ryggen
- Ændringer i lever- eller nyrefunktion (ses i blod- og urinprøver)
- Leverproblemer som f.eks. hepatitis (leverbetændelse) eller leverskade
- Alvorlige hudreaktioner, herunder dannelse af blister eller afskalning af huden
- Øget lysfølsomhed
- Hårtab (som kan være midlertidigt)
- Løsning af negl fra neglelejet
- Brystforstørrelse hos mænd

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

[Udfyldes nationalt]

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Vascace efter den udløbsdato, der står på pakningen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Vascace indeholder:

- Det aktive stof i Vascace er cilazapril.
 - Øvrige indholdsstoffer er...
- [Udfyldes nationalt]

Udseende og pakningsstørrelser

[Udfyldes nationalt]

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

{tlf}

{fax}

{email}

Dette lægemiddel er godkendt i EEAs medlemslande under følgende navne:

Østrig: Inhibace "Roche"

Belgien, Bulgarien, Tjekkiet, Ungarn, Luxembourg, Polen, Spanien: Inhibace

Frankrig: Justor

Tyskland: Dynorm

Grækenland, Irland, Storbritannien: Vascace

Italien, Portugal: Inibace

Holland: Vascase

Denne indlægsseddel blev senest godkendt { MM/ÅÅÅÅ }

[Udfyldes nationalt]