

BILAG III

**PRODUKTRESUME,
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vascace Plus og relaterede navne (Se bilag I) 5 mg/12,5 mg filmovertrukne 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 Plus er indiceret til behandling af hypertension hos voksne patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med cilazapril alene.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Dosis af Vascace Plus er én tablet (5,0 mg cilazapril og 12,5 mg hydrochlorthiazid) én gang dagligt. Da indtagelse af føde ikke har nogen klinisk signifikant indvirkning på absorptionen, kan Vascace Plus indtages før eller efter et måltid. Dosis bør altid tages på omtrent samme tidspunkt på dagen. Tabletten må ikke tygges eller knuses og skal altid synkes med et glas vand.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Hvis samtidig behandling med diuretikum er påkrævet hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion, bør et loop-diuretikum i kombination med cilazapril foretrækkes frem for et thiaziddiuretikum. Vascace Plus anbefales derfor ikke til patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.3).

Patienter med levercirrose

Signifikant hypotension kan forekomme hos patienter med levercirrose, som bliver behandlet med standarddoser af ACE-hæmmere. Forsigtig dosistitrering af hver enkelt komponent er derfor nødvendig, hvis patienter med levercirrose har brug for behandling med cilazapril og hydrochlorthiazid (se pkt. 4.4).

Ældre

Kliniske studier viste, at virkning og tolerabilitet af cilazapril og hydrochlorthiazid ved samtidig administration var ens hos ældre og yngre patienter med hypertension, selvom farmakokinetiske data viser, at clearance af begge komponenter var reduceret hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af Vascace Plus hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Derfor anbefales Vascace Plus ikke til denne population.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for cilazapril, andre ACE-hæmmere, hydrochlorthiazid, andre thiaziddiuretika, sulfonamider eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

- Anamnese med angioødem i forbindelse med tidligere behandling med ACE-hæmmer.
- Arvet eller idiopatisk angioødem.
- Nedsat nyrefunktion (kreatininclearance $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) eller anuri.
- 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-hæmmer bør ikke påbegyndes under graviditet. Medmindre fortsat behandling med ACE-hæmmer anses for nødvendig, skal patienter, som planlægger graviditet, skiftes over til antihypertensive regimer, som har en fastslået sikkerhedsprofil for brug under graviditet. Når graviditet konstateres, skal behandling med ACE-hæmmer straks stoppes, og hvis det er relevant, skal anden behandling igangsættes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Der er begrænset erfaring med hydrochlorthiazid under graviditet. Thiazider passerer placenta og kan være forbundet med neonatal gulsot, trombocytopeni og elektrolytforstyrrelser. Reduktion i maternel blodvolumen kan også påvirke den placentale perfusion negativt. Hydrochlorthiazid må ikke bruges mod gestationel ødem, gestationel hypertension eller præ-eklamsi på grund af risikoen for nedsat plasmavolumen og placentar hypoperfusion uden en gavnlig effekt på sygdomsforløbet.

Hydrochlorthiazid må ikke anvendes til behandling af essentiel hypertension hos gravide kvinder undtagen i sjældne tilfælde, hvor ingen anden behandling kan anvendes.

Hypotension

Patienter bør kun starte behandling med Vascace Plus, efter de er blevet stabiliseret med hver komponent i samme dosis som i kombinationspræparatet.

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, som f.eks. ved renovaskulær hypertension eller andre årsager til renal hypoperfusion, natrium- eller væskemangel eller tidligere behandling med andre vasodilatorer. Disse tilstande kan forekomme samtidig, især ved alvorlig hjerteinsufficiens.

Hypotension skal behandles ved at anbringe patienten i rygleje og ved iværksættelse af volumenekspansion. Behandlingen med cilazapril kan fortsætte, når patienten er hydreret, men der bør anvendes en lavere dosis, og behandlingen bør seponeres ved persisterende hypotension.

Patienter i risikogruppe bør påbegynde behandling med cilazapril under lægeligt opsyn og med en lav initialdosis og forsigtig dosistitrering. 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 patienter.

Nedsat nyrefunktion

Vascace Plus er kontraindiceret hos patienter med kreatininclearance $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Hos patienter med let nedsat nyrefunktion skal cilazapril-dosis justeres i henhold til kreatininclearance. Rutinemæssig monitorering af kalium og kreatinin er en del af den sædvanlige kliniske praksis for patienter med nedsat nyrefunktion.

ACE-hæmmere har en veletableret renoprotektiv virkning, men kan forårsage reversibel nedsættelse af nyrefunktionen ved nedsat renal perfusion, uanset om det er forårsaget af bilateral nyrearteriestenose, alvorlig kongestiv hjerteinsufficiens, volumendepletion, hyponatriæmi eller høje doser diuretika, og hos patienter i behandling med NSAID. Forebyggende foranstaltninger omfatter seponering eller midlertidig afbrydelse af diuretikabehandling, iværksættelse af behandling med meget små doser ACE-hæmmer samt forsigtig dosistitrering.

Hos patienter med nyrearteriestenose hjælper aktivering af renin-angiotensin-aldosteron-systemet til at opretholde renal perfusion ved at fremkalde konstriktion af den efferente arteriole. Blokering af

dannelsen af angiotensin II og muligvis også en øget produktion af bradykinin fremkalder effert arterioler vasodilatation, hvilket medfører et fald i det glomerulære filtrationstryk. Hypotension bidrager yderligere til et fald i den renale perfusion (se pkt. 4.4 Hypotension). Som ved andre lægemidler, der virker på renin-angiotensin-systemet, er der en øget risiko for nyreinsufficiens, inklusive akut nyreinsufficiens, hvis patienter med nyrearteriestenose behandles med cilazapril. Der skal derfor udvises forsigtighed hos disse patienter. Hvis der opstår nyreinsufficiens, skal behandlingen seponeres.

Overfølsomhed/angioødem

Angioødem har været rapporteret ved behandling med ACE-hæmmere med en incidens på 0,1-0,5 %. Angioødem forårsaget af ACE-hæmmere kan vise sig ved 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 behandlingsstart. Risikoen for angioødem synes at være større hos sorte patienter end hos ikke-sorte. Patienter med angioødem i anamnesen, som ikke er relateret til ACE-hæmmere, kan have en større risiko.

Anafylaksi

Hæmodialyse

Anafylaksi 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 en anden klasse af antihypertensivum til disse patienter.

Aferese af lavdensitetslipoproteiner (LDL-kolesterol)

Patienter, som får ACE-hæmmere under LDL-aferese med dextransulfat, har oplevet livstruende anafylaksi. 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 er i behandling 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 leverfunktionsforstyrrelser hos patienter i behandling med cilazapril, som f.eks. forhøjede leverværdier ved leverfunktionstest (aminotransferaser, bilirubin, basisk fosfatase, gamma-glutamyltransferase (gamma-GT)) og kolestatisk hepatitis med eller uden nekrose. Patienter, som udvikler gulsot eller markant forhøjede leverenzymmer, skal stoppe behandlingen med Vasace Plus og have passende medicinsk opfølgning.

Hos patienter med levercirrose (men uden ascites), som har behov for antihypertensiv behandling, skal behandling med cilazapril påbegyndes ved en lav dosis og med stor forsigtighed, da der kan forekomme signifikant hypotension (se pkt. 4.2). Cilazapril anbefales ikke til patienter med ascites. Anvendelse af thiazider til patienter med cirrose kan forårsage hepatisk encefalopati på grund af mindre ændringer i væske- og elektrolytbalancen.

Neutropeni

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

Serumelektrolytter

Elektrolytter og nyrefunktion bør monitoreres hos alle patienter, som får Vasace Plus.

ACE-hæmmere kan forårsage hyperkaliæmi på grund af suppression 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), kan der dog forekomme hyperkaliæmi.

Thiazider øger kaliumudskillelsen og kan forårsage hypokaliæmi. Hypokaliæmi kan også forekomme hos patienter som får Vascace Plus, om end i mindre grad end set hos patienter, som får thiazid-monoterapi. Thiazider kan også forårsage hyponatriæmi og dehydrering. Risikoen for hyponatriæmi er større hos kvinder, hos patienter med hypokaliæmi eller lavt natrium/væskeindtag samt hos ældre. Thiazider kan formindske calciumudskillelsen via urinen og forårsage stigning af serum-calcium og bør seponeres før udførelse af parathyreoideafunktionstest.

Diabetes

Administration af ACE-hæmmere til patienter med diabetes kan forstærke den blodglucosesænkende effekt af orale hypoglykæmiske stoffer eller insulin, især hos patienter med nedsat nyrefunktion. Thiazider kan nedsætte den blodglucosesænkende effekt af orale hypoglykæmiske stoffer eller insulin og fremprovokere diabetes hos risikopatienter. Glucosekoncentrationen skal monitoreres omhyggeligt under igangsættelse af behandling med hvert aktivt stof i Vascace Plus.

Andre metaboliske sygdomme

Thiazider kan øge serum-urinsyre og fremprovokere akut arthritis urica. Vascace Plus bør derfor anvendes med forsigtighed hos patienter med arthritis urica i anamnesen.

Vascace Plus bør anvendes med forsigtighed hos patienter med porfyri.

Operation/anæstesi

Anæstetika med blodtrykssænkende 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 hjertesygdomme (f.eks. mitralstenose, aortastenose, hypertrofisk kardiomyopati), da det kardiale output ikke kan øges for at kompensere for systemisk vasodilatation, og der er risiko for svær hypotension.

Lactoseintolerans

På grund af indhold af lactosemonohydrat bør Vascace Plus ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form for arvelig lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose-galactosemalabsorption.

Etnicitet

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktioner hovedsageligt relateret til cilazapril

Lithium

Der er rapporteret reversible stigninger i serum-lithium og lithiumtoksicitet 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 ved ACE-hæmmere. Anvendelse af cilazapril sammen med lithium anbefales ikke, og hvis kombinationen anses for nødvendig, skal lithiumkoncentrationen monitoreres omhyggeligt.

Andre antihypertensiva

En additiv effekt kan observeres, når Vascace Plus 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. Kombination 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-diuretikum)

Tidligere behandling med høje doser diuretika kan medføre volumendepletion 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 at påbegynde behandlingen med en lav cilazapril-dosis.

Tricykliske antidepressiva/antipsykotika/anæstetika

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

Non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er) herunder acetylsalicylsyre ≥ 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 den antihypertensive virkning nedsættes. Samtidig anvendelse af ACE-hæmmer og NSAID kan medføre en øget risiko for forværring af nyrefunktionen, inklusive mulig akut nyreinsufficiens og en stigning i serumkalium, især hos patienter med allerede eksisterende nedsat nyrefunktion. Kombinationen skal administreres med forsigtighed, især hos ældre. Patienterne skal være tilstrækkeligt hydrerede, og det 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, orale hypoglykæmiske midler) kan medføre en øget blodglucosesænkende effekt med risiko for hypoglykæmi. Risikoen for dette fænomen synes 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

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

Interaktioner hovedsageligt relateret til hydrochlorthiazid

Digoxin

Thiazid-induceret hypokaliæmi kan forekomme under behandling med Vascace Plus. Det kan øge risikoen for arytmier ved digoxin-behandlingen. Derfor tilrådes monitorering af kaliumkoncentrationen i plasma.

Lægemidler som kan inducere torsades de pointes

På grund af risikoen for hypokaliæmi skal hydrochlorthiazid administreres med forsigtighed, når en patient samtidig er i behandling med lægemidler, som kan inducere torsades de pointes såsom:

- Klasse Ia antiarytmika (f.eks. quinidin, hydroquinidin, disopyramid)

- Klasse III antiarytmika (f.eks. amiodaron, sotalol, defetilid, ibutilid)
- Visse antipsykotika (f.eks. thioridazin, chlorpromazin, trifluoperazin, sulpirid, tiaprid, haloperidol, droperidol)
- Andre lægemidler (f.eks. bepridil, cisaprid, diphemanil, halofantrin, ketanserin, pentamidin, terfenadin).

Ikke-polariserende muskelrelaksantia

Ikke polariserende muskelrelaksantia bør ikke administreres samtidig, pga. eventuel forøgelse og forlængelse af den muskelafslappende effekt.

Calciumsalte og D-vitamin

Samtidig administration af hydrochlorthiazid og D-vitamin eller calciumsalte kan forøge stigningen i serumcalcium.

Colestyramin/colestipol

Colestyramin og colestipol nedsætter absorptionen af hydrochlorthiazid.

Antikolinerge lægemidler

Samtidig anvendelse af antikolinerge lægemidler (f.eks. atropin, biperiden) kan øge biotilgængeligheden af hydrochlorthiazid pga. nedsat gastrointestinal mobilitet og nedsat gastrisk tømningshastighed.

Amantadin

Samtidig administration af amantadin og hydrochlorthiazid kan øge eventuelle bivirkninger fra amantadin.

Cytotoksiske lægemidler (f.eks. methotrexat, cyclophosphamid)

Samtidig administration af hydrochlorthiazid og cytotoksiske lægemidler kan nedsætte eliminationen af det cytotoksiske lægemiddel og dermed øge risikoen for udvikling af knoglemarvsdepression.

Iodholdige kontrastmidler

I tilfælde af dehydrering induceret af hydrochlorthiazid er der en øget risiko for akut forringelse af nyrefunktionen, især hvis der administreres store doser iodholdigt kontrastmiddel.

Ciclosporin

Samtidig administration af ciclosporin og hydrochlorthiazid kan øge risikoen for udvikling af hyperurikæmi og arthritis urica-lignende komplikationer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Brug af ACE-hæmmere såsom cilazapril anbefales ikke under det første trimester af graviditeten (se pkt. 4.4). Brug af ACE hæmmere som cilazapril er kontraindiceret under andet og tredje trimester af graviditeten (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 af risikoen ikke udelukkes. Medmindre fortsat behandling anses for nødvendig, skal patienter, som planlægger graviditet, skiftes over til antihypertensive regimer med en fastslået sikkerhedsprofil ved brug under graviditet. Når graviditet konstateres, skal behandling med ACE-hæmmer straks stoppes og anden behandling igangsættes, hvis det er relevant.

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

Der er begrænset erfaring med hydrochlorthiazid under graviditet. Thiazider passerer placenta og kan være forbundet med neonatal gulsot, trombocytopeni og elektrolytforstyrrelser. Reduktion i maternel blodvolumen kan også påvirke den placental perfusion negativt. Hydrochlorthiazid må ikke bruges mod gestationelt ødem, gestationel hypertension eller præ-eklamsi på grund af risikoen for nedsat plasmavolumen og placental hypoperfusion uden en gavnlig effekt på sygdomsforløbet. Hydrochlorthiazid må ikke anvendes til behandling af essentiel hypertension hos gravide kvinder undtagen i sjældne tilfælde, hvor ingen anden behandling kan anvendes.

Amning

Da der ikke foreligger nogen oplysninger om brugen af Vascace Plus under amning, anbefales lægemidlet ikke. Andre regimer med en bedre fastslået sikkerhedsprofil under amning er at foretrække, især ved amning af nyfødte og for tidligt fødte spædbørn.

Fertilitet

Prækliniske studier af effekten på fertilitet blev ikke udført med den fastlagte kombination af cilazapril og hydrochlorthiazid.

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 kan forekomme lejlighedsvis svimmelhed og træthed under behandlingen med Vascace Plus (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigste lægemiddelrelaterede bivirkninger, som er observeret hos patienter, som får ACE-hæmmer som monoterapi, er hoste, udslæt og påvirkning af nyrefunktionen. Hoste forekommer oftere hos kvinder og ikke-rygere. Hvis patienten kan tolerere hosten, kan det være fornuftigt at fortsætte behandlingen. I nogle tilfælde kan dosisnedsættelse hjælpe. Behandlingsrelaterede bivirkninger, der resulterer i seponering af behandlingen, forekommer hos færre end 5 % af de patienter, som får ACE-hæmmer som monoterapi.

Den hyppigste lægemiddelrelaterede bivirkning, som er observeret hos patienter, som får thiazid-monoterapi, er svimmelhed. Nogle biokemiske og metaboliske abnormiteter forbundet med thiazid-diuretika synes at blive svækket ved samtidig administration med cilazapril. Behandlingsrelaterede bivirkninger, der resulterer i seponering af behandlingen, forekommer hos omkring 0,1 % af de patienter, som får thiazid-monoterapi.

Den samlede risiko for bivirkninger ved behandling med Vascace Plus svarer til den, der ses hos patienter, som får cilazapril-monoterapi.

Tabel over bivirkninger

Nedenstående liste over bivirkninger stammer fra kliniske forsøg og post marketing-data og inkluderer bivirkninger set hos patienter, som er blevet behandlet med cilazapril og/eller andre ACE-hæmmere alene, hydrochlorthiazid og/eller andre thiazid-diuretika alene og hos patienter, som har fået kombinationsbehandling. Hyppighedsestimater er baseret på andelen af patienter, som rapporterede de enkelte bivirkninger i kliniske forsøg med Vascace Plus, som omfattede en samlet population på 1.097 patienter. Bivirkninger, som ikke blev observeret i kliniske forsøg med Vascace Plus, men som er rapporteret i forbindelse med monoterapi med de aktive stoffer eller med andre ACE-hæmmere eller thiazid-diuretika, eller som stammer fra post marketing-rapporter, er klassificeret som "ikke almindelige" (< 1/100). Kategorien "ikke almindelig" inkluderer "sjælden" ($\geq 1/10.000$ og < 1/1.000) og "meget sjælden" (< 1/10.000), som kan være anvendt i nogle produktresuméer for andre produkter.

Der er følgende hyppighedskategorier:

Meget almindelig $\geq 1/10$
Almindelig $\geq 1/100$ til $< 1/10$
Ikke almindelig $< 1/100$

Bivirkninger for cilazapril

Blod- og lymfesystem

Ikke almindelig

Neutropeni, agranulocytose, trombocytopeni, anæmi

Immunsystemet

Ikke almindelig

Angioødem (kan involvere ansigtet, læberne, tungen, larynx eller mavetarmkanalen) (se pkt. 4.4), anafylaksi (se pkt. 4.4), lupus-lignende syndrom (symptomerne kan omfatte vasculitis, myalgi, artralgi/arthritis, positive antinukleære antistoffer, forhøjet blodsænkning, eosinofili og leukocytose)

Nervesystemet

Almindelig

Hovedpine

Ikke almindelig

Dysgeusi, cerebral iskæmi, transitorisk cerebral iskæmi, iskæmisk apopleksi, perifer neuropati

Hjerte

Ikke almindelig

Myokardieiskæmi, angina pectoris, takykardi, palpitationer, 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, rinitis, interstitiel lungesygdom, bronkitis, sinusitis

Mave-tarmkanalen

Almindelig

Kvalme

Ikke almindelig

Mundtørhed, aftøs stomatit, nedsat appetit, diarré, opkastning, glossitis, pancreatitis

Lever og galdeveje

Ikke almindelig

Unormale leverfunktionstest (herunder aminotransferaser, bilirubin, basisk fosfatase, gamma-glutamyltransferase (gamma-GT)), kolestatisk hepatitis med eller uden nekrose

Hud og subkutane væv

Ikke almindelig

Udslæt, makulopapuløst udslæt, psoriaform dermatitis, psoriasis (eksacerbationer), lichen planus, eksfoliativ dermatitis, urticaria, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, bulløs pemfigoid, pemfigus, Karposis sarkom, vasculitis/purpura, lysfølsomhedsreaktioner, alopeci, onykolyse

Knogler, led, muskler og bindevæv

Ikke almindelig

Muskelkrampor, myalgi, artralgi

Nyrer og urinveje

Ikke almindelig

Nedsat nyrefunktion, akut nyreinsufficiens (se pkt. 4.4), forhøjet serum-kreatinin, forhøjet serum-carbamid, hyperkaliæmi, hyponatriæmi, proteinuri, nefrotisk syndrom, nefritis

Det reproduktive system og mammae

Ikke almindelig

Seksuel dysfunktion, gynækomasti

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Almindelig

Træthed

Ikke almindelig

Øget svedtendens, rødme, asteni, søvnforstyrrelse

Bivirkninger for hydrochlorthiazid

Blod- og lymfesystem

Ikke almindelig

Trombocytopeni, hæmolytisk anæmi, knoglemarvsdepression, neutropeni

Immunsystemet

Ikke almindelig

Overfølsomhed (angioødem, anafylaksi), lupus-lignende syndrom

Metabolisme og ernæring

Ikke almindelig

Hypokaliæmi, hyponatriæmi, hypochloræmi, hypomagnesiæmi, hypercalcæmi, hypocalcuri, hypovolæmi/dehydrering, metabolisk alkalose, hyperglykæmi, hyperuricæmi, arthritis urica, hyperkolesterolem (øget total, LDL- og VLDL-kolesterol), hypertriglyceridæmi.

Psyriske forstyrrelser

Ikke almindelig
Søvnforstyrrelser, depression

Nervesystemet

Almindelig
Svimmelhed

Ikke almindelig
Forvirringstilstand

Øjne

Ikke almindelig
Øget tåredannelse, synssvækkelse, gulsyn

Hjerte

Ikke almindelig
Arytmier

Vaskulære sygdomme

Ikke almindelig
Hypotension

Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig
Interstitiel pneumoni, akut lungeødem

Mave-tarmkanalen

Almindelig
Kvalme

Ikke almindelig
Mundtørhed, sialoadenitis, appetitløshed, pancreatitis

Lever og galdeveje

Ikke almindelig
Kolestatisk gulsot

Hud og subkutane væv

Ikke almindelig
Udslæt, lysfølsomhed, pseudoporfyri, kutan vasculitis

Knogler, led, muskler og bindevæv

Ikke almindelig
Muskelkramper

Nyrer og urinveje

Ikke almindelig

Interstitiel nefritis, nedsat nyrefunktion

Det reproduktive system og mammae

Ikke almindelig

Seksuel dysfunktion

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Almindelig

Træthed

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

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

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

Cerebral iskæmi, transitorisk iskæmisk attack og iskæmisk apopleksi, 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.

Hypokaliæmi kan forekomme hos patienter, som får Vascace Plus, men sjældnere end hos patienter, som får thiazid-monoterapi.

Risikoen for hyponatriæmi er større hos kvinder, patienter med hypokaliæmi eller lavt natrium/væskeindtag samt hos ældre.

Elektrolytter og nyrefunktion bør monitoreres hos alle patienter, som får Vascace Plus.

Hovedpine er rapporteret som almindelig bivirkning, selvom incidensen af hovedpine er højere hos patienter, som får placebo, end hos dem, som får cilazapril + hydrochlorthiazid.

Hyppigheden for bivirkninger, som tilskrives cilazapril, set hos patienter i kombinationsbehandling (cilazapril + hydrochlorthiazid), kan afvige fra, hvad der er set hos patienter, som er i behandling med cilazapril som monoterapi. Forskellen kan skyldes (1) forskelle i målgrupperne behandlet med Vascace Plus og Vascace, (2) forskelle i cilazapril-dosis og (3) specifikke effekter ved kombinationsbehandling.

4.9 Overdosering

Der foreligger kun begrænsede data for overdosering hos mennesker.

Symptomer forbundet med overdosering af ACE-hæmmere kan omfatte hypotension, cirkulatorisk shock, forstyrrelse af elektrolytbalancen, nyreinsufficiens, hyperventilation, takykardi, palpitationer, bradykardi, svimmelhed, angst og hoste.

Hos prædisponerede patienter (f.eks. med prostatahyperplasi) kan overdosering med hydrochlorthiazid forårsage akut urinretention.

Den anbefalede behandling af overdosering med Vascace Plus består af intravenøs infusion af natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %). Ved hypotension skal patienten placeres i shockposition (Trendelenburgs Leje). 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, serum-elektrolytter og serum-kreatinin skal monitoreres løbende.

Hvis det er indiceret, kan cilazaprilat, den aktive form af cilazapril, fjernes fra kredsløbet ved hæmodialyse (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antihypertensiva; ACE-hæmmere og diuretika, ATC-kode: C09BA08

Virkningsmekanisme

Vascace Plus er en kombination af cilazapril og hydrochlorthiazid. Den antihypertensive effekt af cilazapril og hydrochlorthiazid i kombinationen er additiv og resulterer i en højere procentdel af hypertensive patienter, som responderer tilfredsstillende, samt en større reduktion af blodtrykket, end hvis de aktive stoffer bliver administreret alene.

Cilazapril omdannes til den aktive form, cilazaprilat, en specifik, langtidsvirkende hæmmer af det angiotensinkonverterende enzym (ACE). ACE-hæmmere 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 effekten af cilazapril hos hypertensive patienter i op til 24 timer.

Hydrochlorthiazid er et thiazid-diuretikum, som virker vanddrivende og blodtryksænkende ved at hæmme de stoffer, som øger den tubulære reabsorption af natrium i det kortikale fortyndende segment. Det øger udskillelsen af natrium og chlorid i urinen og i mindre grad udskillelsen af kalium og magnesium og øger derved diuresen og udøver en antihypertensiv effekt. Behandling med dette lægemiddel øger reninaktiviteten i plasma og aldosteronsekretionen, hvilket resulterer i et fald i serumkalium.

Kliniske virkning

Studier udført med Vascace Plus har vist, at sammenlignet med placebo reducerer kombinationen af cilazapril og hydrochlorthiazid administreret én gang daglig i forskellige doser det systoliske og diastoliske blodtryk 24 timer efter dosering i et omfang, som både er statistisk signifikant og klinisk relevant. Ved forskellige doser forårsager kombinationen en større blodtryksænkning end hver af de to aktive stoffer. Hos patienter, som ikke responderer på 5 mg cilazapril administreret som monoterapi, bliver behandlingsresponset forbedret betydeligt ved tillæg af hydrochlorthiazid i en lav dosis på 12,5 mg én gang daglig. Kombinationen er effektiv uanset alder, køn og race.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Cilazapril absorberes effektivt efter oral administration af Vascace Plus og omdannes hurtigt ved esterspaltning til den aktive form, cilazaprilat. Biotilgængeligheden af cilazaprilat fra oral cilazapril er ca. 60 % baseret på urindata. Den maksimale plasmakonzentration af cilazaprilat nås gennemgående inden for 2 timer.

Hydrochlorthiazid absorberes hurtigt efter oral administration af Vasace Plus. Den maksimale plasmakonzentration nås inden for 2 timer. Biotilgængeligheden af hydrochlorthiazid efter oral dosering er ca. 65 % ud fra urindata.

AUC-værdier for cilazaprilat og hydrochlorthiazid stiger proportionalt med stigende doser af cilazapril og hydrochlorthiazid i kombinationspræparatet. De farmakokinetiske parametre for cilazaprilat ændres ikke ved stigende doser af hydrochlorthiazid.

Samtidig administration af cilazapril og hydrochlorthiazid har ingen effekt på biotilgængeligheden af hverken cilazapril eller hydrochlorthiazid. Administration af cilazapril og hydrochlorthiazid samtidig med føde forsinker cilazaprilats $T_{\max}$ med 1,5 timer og reducerer $C_{\max}$ med 24 %. Det forsinker hydrochlorthiazids $T_{\max}$ med 1,4 timer og reducerer $C_{\max}$ med 14 % uden effekt på den overordnede biotilgængelighed af de to molekyler, vurderet ud fra AUC₀₋₂₄-værdierne. Dette indikerer, at der er en påvirkning af hastigheden, men ikke på omfanget af absorptionen af de to lægemidler.

Fordeling

Distributionsvolumen for cilazaprilat er blevet bestemt til ca. 0,5-0,7 l/kg. Plasmaproteinbinding er ca. 25-30 %.

Hydrochlorthiazid binder 65 % til plasmaproteiner. Den relative distributionsvolumen er blevet bestemt til 0,5-1,1 l/kg.

Elimination

Cilazaprilat udskilles uomdannet via nyrerne med en effektiv halveringstid på omkring 9 timer.

Hydrochlorthiazid udskilles i stor udstrækning uomdannet via nyrerne med en halveringstid på 7-11 timer.

Farmakokinetik i specielle populationer

Nedsat nyrefunktion

Der observeres højere plasmakonzentrationer af cilazaprilat hos patienter med nedsat nyrefunktion 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.

Den renale udskillelse af hydrochlorthiazid er reduceret hos patienter med nedsat nyrefunktion. Renal clearance af hydrochlorthiazid er proportional med kreatininclearance. Dette resulterer i forhøjede plasmakonzentrationer af hydrochlorthiazid, som aftager langsommere end hos patienter med normal nyrefunktion.

Ældre patienter

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

Begrænsede data antyder, at den systemiske clearance af hydrochlorthiazid er reduceret hos både raske og hypertensive ældre patienter sammenlignet med unge raske frivillige.

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med levercirrose blev der observeret øget plasmakonzentration og nedsat plasmaclearance og renal clearance.

Lever sygdomme påvirker ikke signifikant farmakokinetikken for hydrochlorthiazid.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Toksicitet

Den akutte orale toksicitet af cilazapril er lav. De gennemsnitlige dødelige doser hos rotter, mus og cynomolgusaber var højere end 2.000 mg/kg legemsvægt. Den akutte orale toksicitet af cilazapril hos mus blev ikke forstærket ved kombination med hydrochlorthiazid.

Som for andre ACE-hæmmere er nyrerne det primære mål for systemisk toksicitet i subkroniske og kroniske toksicitetsstudier med cilazapril alene. Disse fund inkluderer øget plasma-carbamid og plasma-kreatinin og fortykkelse af de glomerulære arterioler, sommetider forbundet med hyperplasi i de juxtaglomerulære celler. Disse ændringer er reversible og er konsekvensen af voldsom farmakodynamisk aktivitet af cilazapril, som kun forekommer ved doser, som er mange gange højere end de terapeutiske doser hos mennesker.

Subkroniske og kroniske toksicitetsstudier med hydrochlorthiazid hos rotter og hunde viste ingen påfaldende fund bortset fra ændringer i elektrolytbalancen (hypokaliæmi).

Kombinationsforsøg med cilazapril og hydrochlorthiazid viste tilsvarende fund, som er observeret med cilazapril alene. Den primære effekt af kombinationen var lavere thiazid-induceret kaliumtab og formindsket motorisk aktivitet ved høje doser hos aber.

Karcinogenicitet

Der var ingen evidens for karcinogenicitet af cilazapril og ingen relevante fund med hydrochlorthiazid hos mus og rotter. Der blev ikke udført karcinogenicitetstest for kombinationen.

Mutagenicitet

Cilazapril viste ingen mutagen eller genotoksisk effekt i adskillige mutagenicitetstest, udført *in vitro* og *in vivo*. Kombinationen af cilazapril og hydrochlorthiazid forårsagede ingen relevante tegn på mutagent potentiale ved terapeutisk behandling.

Nedsat fertilitet

Der blev ikke udført studier vedrørende effekten på peri- og postnatal udvikling og på fertilitet for kombinationen.

Teratogenicitet

Cilazapril var ikke teratogent hos rotter og cynomolgusaber. Som for andre ACE-hæmmere blev der observeret tegn på føtotoksicitet hos rotter. De primære fund var stigning i præimplantationstab og færre levedygtige fostre. De forekom kun ved 50 mg/kg svarende til doser, som er mange gange højere end de terapeutiske doser hos mennesker. En anelse højere incidens af bækkenudvidelse blev observeret hos rotter ved 5 mg/kg/dag. Cilazapril har ingen effekt på fertiliteten hos han- og hunrotter. Der var ingen evidens for teratogenicitet for kombinationen af cilazapril og hydrochlorthiazid hos rotter og mus.

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

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[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]

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Lægemiddelstyrelsen hjemmeside www.laegemiddelstyrelsen.dk.

ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vascece Plus og relaterede navne (Se bilag I) 5 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

cilazapril/hydrochlorthiazid

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

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 Plus og relaterede navne (Se bilag I) 5 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

cilazapril/hydrochlorthiazid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Vascace Plus og relaterede navne (Se bilag I) 5 mg/12,5 mg filmovertrukne tabletter
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

cilazapril/hydrochlorthiazid

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 Plus 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 Plus
3. Sådan skal du tage Vascace Plus
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Vascace Plus er en kombination af to slags medicin kaldet cilazapril og hydrochlorthiazid.

Vascace Plus bruges til at behandle for højt blodtryk. De to aktive stoffer arbejder sammen om at sænke dit blodtryk. De bruges sammen, når behandling med den ene ikke er tilstrækkeligt.

Cilazapril tilhører en gruppe lægemidler kaldet ACE-hæmmere (angiotensinkonverterende enzymhæmmere). Medicinen virker ved at afslappe og udvide dine blodkar. Dette hjælper til at sænke blodtrykket. Det gør det også lettere for hjertet at pumpe blodet rundt i kroppen.

Hydrochlorthiazid tilhører en gruppe lægemidler kaldet thiazid-diuretika eller vanddrivende medicin. Det virker ved at øge mængden af urin du producerer. Dette nedsætter blodtrykket.

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

Tag ikke Vascace Plus

- hvis du er allergisk (overfølsom) over for cilazapril, hydrochlorthiazid eller et af de øvrige indholdsstoffer (anført i afsnit 6: Yderligere oplysninger).
- hvis du er allergisk (overfølsom) over for medicin, som ligner Vascace Plus, såsom andre ACE-hæmmere eller thiazid-diuretika eller sulfonamider.
- hvis du har haft en alvorlig bivirkning, som kaldes angioødem efter at have taget en anden ACE-hæmmer, eller lider af arvelig angioødem eller angioødem af ukendt årsag. Symptomerne omfatter hævelse af ansigt, læber, mund eller tunge.
- hvis du har alvorlige nyreproblemer (kreatininclearance mindre end 30 ml/min) eller anuri (hvor du ikke producerer urin).
- hvis du er gravid og mere end 3 måneder henne (det er også bedst af undgå Vascace Plus tidligt i graviditeten – se afsnittet ”Graviditet og amning”).

Tag ikke Vascace Plus, hvis et eller flere af ovenstående punkter gælder for dig. Spørg lægen eller på apoteket, inden du tager Vascace Plus, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Vær ekstra forsigtig med at tage Vascace Plus

Tal med din læge eller apoteket, inden du tager Vascace Plus

- hvis du har et hjerteproblem. Vascace Plus er ikke egnet til personer med visse typer 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 nyrearteriestenose.
- hvis du er i dialyse.
- hvis du for nylig har kastet op eller har haft diarré.
- hvis du får en speciel kost 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 det er planlagt, at du skal opereres (herunder tandkirurgi). Årsagen er, at nogle bedøvelsesmidler kan nedsætte dit blodtryk, så det kan blive for lavt.
- hvis du har væskeophobning i maveregionen (ascites).
- hvis du har sukkersyge (diabetes).
- hvis du har kollagen vaskulær sygdom.
- hvis du får LDL-aferease med dextransulfat.
- hvis du har urinsyreigt
- hvis du har porfyri

Hvis et eller flere af ovenstående punkter gælder for dig, eller hvis du er i tvivl, skal du spørge lægen eller på apoteket, inden du tager Vascace Plus.

Du skal fortælle det til din læge, hvis du tror, at du er (eller kan blive) gravid. Vascace Plus anbefales ikke tidligt i graviditeten 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 tidspunkt (se afsnittene om "Graviditet" og "Amning").

Brug hos børn og unge

Vascace Plus anbefales ikke til børn og unge under 18 år.

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 Plus kan påvirke behandlingen med anden medicin, og anden medicin kan påvirke behandlingen med Vascace Plus.

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

- Anden medicin mod forhøjet blodtryk.
- Medicin kaldet "non-steroide antiinflammatoriske lægemidler" (NSAID'er). Disse inkluderer acetylsalicylsyre, indometacin og ibuprofen.
- Insulin eller andre lægemidler til behandling af diabetes.
- Lithium (til behandling af depression).
- Steroider (såsom hydrocortison, prednisolon og dexamethason) eller andre lægemidler, som undertrykker immunsystemet.
- Kaliumtilskud (inklusive salterstatninger) eller kaliumbesparende diuretika.
- Aldosteron-antagonister.
- Sympatomimetika.
- Bedøvelsesmidler.
- Tricykliske antidepressiva, antipsykotika.
- Guldforbindelser (bruges til behandling af leddegigt).
- Medicin som bruges til at behandle hjertesvigt eller forstyrrelser i hjerterytmen.

- Kalktilskud og vitamin D.
- Colestyramin/colestipol (anvendes til at nedsætte fedtindholdet i blodet).
- Antikolinerge lægemidler.
- Cytotoksiske lægemidler (f.eks. methotrexat, cyclophosphamid).
- Ciclosporin (anvendes til at hindre afstødning af transplanterede organer).
- Kontraststof som indeholder iod (gives til patienter før visse typer af røntgenundersøgelser).

Brug af Vascace Plus sammen med mad og drikke

Vascace Plus kan tages med eller uden mad.

Fortæl din læge eller på apoteket, hvis du tager kosttilskud, som indeholder kalium.

Graviditet og amning

Graviditet

Du skal fortælle din læge, hvis du tror, at du er (eller kan blive) gravid. Lægen vil normalt råde dig til at stoppe med at tage Vascace Plus, før du bliver gravid, eller så snart du ved, at du er blevet gravid. Lægen vil desuden råde dig til at tage anden medicin i stedet for Vascace Plus. Vascace Plus anbefales ikke tidligt i graviditeten og må ikke tages, hvis du er mere end 3 måneder henne, 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 Plus anbefales ikke til mødre, som ammer, og lægen vil muligvis vælge en anden behandling til dig, hvis du ønsker at amme, især hvis dit barn er nyfødt eller for tidligt født.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du kan blive svimmel, mens du tager Vascace Plus. Sandsynligheden for dette er størst i starten af behandlingen. Hvis du føler dig svimmel, må du ikke køre motorkøretøj eller arbejde med værktøj eller maskiner.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Vascace Plus

Vascace Plus indeholder lactose. Tal med lægen, inden du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

[Udfyldes nationalt]

3. SÅDAN SKAL DU TAGE VASCACE PLUS

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

Den sædvanlige dosis er én tablet daglig.

Sådan skal du tage denne medicin

- Synk hver tablet med et glas vand.
- Du kan tage Vascace Plus på et hvilket som helst tidspunkt på dagen. Du skal dog altid tage det på omtrent samme tid på dagen.
- Du kan tage Vascace Plus inden eller efter et måltid.
- Du må ikke knuse eller tygge tabletterne.

Hvis du har taget for mange Vascace Plus tabletter

Hvis du tager flere Vascace Plus tabletter, end du skal (eller hvis en anden person tager dine Vascace Plus tabletter), skal du straks kontakte en læge eller skadestue. Tag pakningen med. Følgende bivirkninger kan forekomme: Svimmelhed, overfladisk vejrtrækning, kold og klam hud, at være ude af stand til at bevæge sig eller tale eller langsopuls.

Hvis du har glemt at tage Vascace Plus

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

Alvorlige bivirkninger:

Hvis du får en alvorlig reaktion kaldet angioødem, skal du stoppe med at tage Vascace Plus og straks kontakte en læge. Symptomerne kan omfatte:

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

Bivirkninger i blodet i forbindelse med brug af ACE-hæmmere og thiazid-diuretika omfatter:

- Lavt antal røde blodlegemer (anæmi). Symptomerne omfatter træthed, bleghed, hurtige eller uregelmæssige hjerteslag (hjerteranken) og stakåndethed.
- Lavt antal af alle typer hvide blodlegemer. Symptomerne omfatter hyppigere infektioner, f.eks. i munden, tandkødet, halsen og lungerne.
- Lavt antal blodplader i blodet. Symptomerne omfatter tendens til blå mærker og næseblod.

Andre bivirkninger:

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

- Svimmelhed
- Hoste
- Kvalme
- Træthed
- Hovedpine

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

- Lavt blodtryk. Dette kan gøre, at du føler dig svag og 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 puls
- Svaghedsfølelse
- Smerter i brystet
- Vejrtrækningsproblemer, herunder stakåndethed og strammende fornemmelse i brystet
- Løbenæse, stoppet næse og nysen (rhinitis)
- Tør eller hævet mund
- Appetitløshed
- Ændret smagssans
- Diarré og opkastning
- Udslæt (som kan være alvorligt)
- Muskelkramper eller smerter i muskler eller led
- Impotens
- Øget svedtendens
- Rødmen
- Søvnproblemer
- Blodprøver, som viser nedsat antal røde blodlegemer, hvide blodlegemer eller blodplader (anæmi, neutropeni, agranulocytose, trombocytopeni)

- Blodprøver som viser unormale elektrolytniveauer (natrium, kalium, chlorid, magnesium, calcium, hydrogencarbonat) eller øget indhold af glucose, urat, kolesterol og triglycerid.
- Alvorlig allergisk reaktion (anafylaksi)
- Blodmangel til hjernen (cerebral iskæmi), forbigående iskæmisk anfald, iskæmisk slagtilfælde (kan opstå, hvis dit blodtryk bliver for lavt)
- Blodprop i hjertet (kan opstå, hvis dit blodtryk bliver for lavt)
- Uregelmæssig puls
- Interstitiel lungesygdom
- En lidelse, der ligner systemisk lupus erythematosus
- Stikken og prikken eller følelsesløshed i hænder eller fødder
- Hvæsende vejrtrækning
- Følelse af tilstoppethed eller en pulserende smerte bag næsen, kinderne og øjnene (bihulebetændelse)
- Ømhed på tungen
- Betændelse i bugspytkirtlen (pancreatitis). Symptomerne omfatter kraftige mavesmerter, 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 midlertidig)
- Løsning af negl fra neglelejet
- Brystforstørrelse hos mænd
- Depression
- Forvirring
- Tørre øjne
- Gulfarvning af synet

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 Plus efter den udløbsdato (EXP), 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 Plus indeholder:

- Aktive indholdsstoffer: cilazapril og hydrochlorthiazid
- Øvrige indholdsstoffer: ...
[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 Plus ”Roche”

Belgien, Luxembourg: Co-Inhibace

Cypern, Grækenland: Vascace Plus

Tjekkiet, Ungarn, Polen, Spanien: Inhibace Plus

Tyskland: Dynorm Plus

Italien, Portugal: Inhibace Plus

Denne indlægsseddel blev senest godkendt { MM/ÅÅÅÅ }

[Udfyldes nationalt]