

ANHANG III
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS,
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vascace Plus und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 5 mg/12,5 mg Filmtabletten
[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.
[ist national auszufüllen]

3. DARREICHUNGSFORM

[ist national auszufüllen]

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vascace Plus ist für die Behandlung von Hypertonie bei erwachsenen Patienten indiziert, deren Blutdruck durch Cilazapril allein nicht adäquat kontrolliert werden kann.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die Dosis von Vascace Plus beträgt einmal täglich 1 Tablette (entsprechend 5,0 mg Cilazapril und 12,5 mg Hydrochlorothiazid).

Da die Nahrungsaufnahme keinen wesentlichen klinischen Einfluss auf die Resorption hat, kann die Einnahme von Vascace Plus unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Die Dosis sollte immer etwa zur gleichen Tageszeit eingenommen werden. Die Tablette darf nicht zerkaut oder zerkleinert werden und sollte immer mit einem Schluck Wasser eingenommen werden.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Wenn eine begleitende Diuretikum-Therapie bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nötig ist, sollte eher ein Schleifendiuretikum als ein Thiaziddiuretikum in Kombination mit Cilazapril verwendet werden. Deshalb ist Vascace Plus nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung empfohlen (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Leberzirrhose

Da bei Patienten mit Leberzirrhose, die mit Standarddosierungen von ACE-Hemmern behandelt werden, eine signifikante Hypotonie auftreten kann ist eine vorsichtige Dosistitration jedes einzelnen Bestandteils erforderlich, wenn bei diesen Patienten eine Behandlung mit Cilazapril und Hydrochlorothiazid erforderlich sein sollte (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

In klinischen Studien war die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cilazapril und Hydrochlorothiazid bei gleichzeitiger Verabreichung bei älteren und jüngeren hypertensiven Patienten gleich, obwohl die pharmakokinetischen Daten zeigen, dass die Clearance beider Wirkstoffe bei älteren Patienten geringer ist (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde nicht untersucht. Deshalb ist die Anwendung von Vascace Plus bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Cilazapril, andere ACE-Hemmer, Hydrochlorothiazid, andere - Thiaziddiuretika, Sulfonamide oder einen der sonstigen Bestandteile von Vaspace Plus
- Anamnestisch bekanntes angioneurotisches Ödem, infolge einer früheren ACE-Hemmer-Therapie
- Erblich oder idiopathisch angioneurotisches Ödem
- Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) oder Anurie
- 2. und 3. Trimenon in der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwangerschaft

Die Einnahme von ACE-Hemmern darf während einer Schwangerschaft nicht begonnen werden. Sofern eine fortgesetzte Behandlung mit ACE-Hemmern nicht als unverzichtbar beurteilt wird, sollten Patientinnen, die planen schwanger zu werden, auf alternative blutdrucksenkende Behandlungsoptionen mit erwiesener Anwendungssicherheit während der Schwangerschaft umgestellt werden. Bei nachgewiesener Schwangerschaft muss die Behandlung mit ACE-Hemmern sofort beendet werden und eine alternative Behandlung sollte begonnen werden, sofern diese zweckmäßig ist (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6). Es gibt bisher nur begrenzte Erfahrungen mit Hydrochlorothiazid während der Schwangerschaft. Thiazide passieren die Plazenta und können mit neonatalem Ikterus, Thrombozytopenie und Abnormalität der Elektrolyte verbunden sein. Eine Reduktion des Blutvolumens der Mutter kann auch nachteilig auf die Plazentadurchblutung wirken. Hydrochlorothiazid darf nicht bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder Präeklampsie eingesetzt werden wegen des Risikos des verringerten Plasmavolumens und der plazentalen Minderdurchblutung, ohne einen vorteilhaften Effekt auf den Verlauf der Erkrankung zu haben. Hydrochlorothiazid darf nicht für die Behandlung von essentieller Hypertonie bei Schwangeren verwendet werden, außer in seltenen Fällen, bei denen keine andere Therapie angewendet werden kann.

Hypotonie

Patienten sollten die Therapie mit Vaspace Plus erst beginnen, nachdem sie auf jeden Bestandteil bei gleicher Dosierung wie im kombinierten Produkt eingestellt wurden.

ACE-Hemmer können besonders zu Beginn der Behandlung eine schwere Hypotonie auslösen. Eine Hypotonie nach der ersten Dosis tritt am wahrscheinlichsten bei Patienten mit aktiviertem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System auf, wie zum Beispiel bei renovaskulärer Hypertonie oder anderen Fällen von Hypoperfusion der Nieren, Natrium- oder Volumen-Mangel oder vorheriger Behandlung mit anderen Vasodilatoren. Diese Bedingungen können nebeneinander bestehen, besonders bei schwerer Herzinsuffizienz.

Eine Hypotonie sollte durch die Lagerung des Patienten in Rückenlage und der Erhöhung des Volumens behandelt werden. Cilazapril kann den Patienten nach substituiertem Volumen wieder verabreicht werden, jedoch sollte es in einer geringeren Dosis gegeben oder bei Fortbestehen der Hypotonie sollte die Behandlung unterbrochen werden.

Bei Risikopatienten sollte die Behandlung mit Cilazapril unter medizinischer Aufsicht, mit einer niedrigen Anfangsdosis und einer vorsichtigen Titration begonnen werden. Nach Möglichkeit sollte eine Diuretikum-Therapie zeitweise unterbrochen werden.

Die gleiche Vorsicht sollte man walten lassen bei Patienten mit Angina pectoris oder zerebrovaskulärer Verschlusskrankheit, bei denen Hypotonie eine myokardiale oder zerebrale Ischämie bewirken kann.

Nierenfunktionsstörung

Vaspace Plus ist bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ kontraindiziert. Bei Patienten mit einer leichten Nierenfunktionsstörung sollte die Dosierung von Cilazapril entsprechend

der Kreatinin-Clearance angepasst werden. Eine routinemäßige Überwachung von Kalium und Kreatinin ist Teil der normalen medizinischen Praxis bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung.

ACE-Hemmer haben einen bekannten nierenschützenden Effekt, aber sie können eine reversible Beeinträchtigung der Nierenfunktion im Rahmen einer reduzierten Nierendurchblutung bewirken, wegen bilateraler Nierenarterienstenose, schwerer Herzinsuffizienz, Volumen-Mangel, Hyponatriämie oder hoher Dosen an Diuretika, und bei jenen Patienten, die eine Behandlung mit nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAID) erhalten. Präventive Maßnahmen umfassen das völlige oder vorübergehende Absetzen von Diuretika, den Beginn der Therapie mit sehr geringen Dosen an ACE-Hemmern und eine vorsichtige Dosistitration.

Bei Patienten mit Nierenarterienstenose hilft die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, durch eine herbeigeführte Verengung der efferenten Arteriole, eine Nierendurchblutung zu erhalten. Folglich führt die Blockade der Angiotensin-II-Bildung, und möglicherweise auch ein Anstieg der Bildung von Bradykinin, zu einer efferenten Arteriektasie, resultierend in einer Reduktion des glomerulären Filtrationsdrucks. Eine Hypotonie trägt ferner zu einer Reduktion der Nierenperfusion bei (siehe Abschnitt 4.4 unter „Hypotonie“). Wie auch bei anderen Arzneimitteln die eine Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System haben, besteht ein erhöhtes Risiko einer Niereninsuffizienz, inklusive akutem Nierenversagen, wenn Patienten mit Nierenarterienstenose mit Cilazapril behandelt werden. Deshalb ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten. Wenn ein Nierenversagen auftritt, sollte die Behandlung unterbrochen werden.

Überempfindlichkeit/angioneurotisches Ödem

Angioneurotische Ödeme wurden mit ACE-Hemmern mit einer gemeldeten Inzidenz von 0,1 – 0,5 % in Verbindung gebracht. Ein angioneurotisches Ödem infolge von ACE-Hemmern kann auftreten als rezidive Episode einer Gesichtsschwellung, welche nach Absetzen verschwindet, oder als akutes oropharyngeales Ödem und Atemwegsobstruktion, welche einer Notfallbehandlung bedarf und lebensbedrohlich sein kann. Eine Variation ist das angioneurotische Ödem des Darms, welches dazu neigt, innerhalb der ersten 24 – 48 Stunden der Behandlung aufzutreten. Das Risiko für ein angioneurotisches Ödem ist bei dunkelhäutigen Patienten größer als bei nicht dunkelhäutigen. Patienten mit einem angioneurotischen Ödem in der Anamnese können unabhängig von ACE-Hemmern ein größeres Risiko haben.

Anaphylaxie

Hämodialyse

Anaphylaxien traten bei Patienten auf, die mit High-Flux-Membranen (z.B. AN 69) dialysiert wurden und ACE-Hemmer erhielten. Es sollten bei solchen Patienten andere Arten von Dialysemembranen oder andere Klassen an antihypertensiven Substanzen in Betracht gezogen werden.

LDL(Lipoproteine niedriger Dichte)-Apherese

Bei Patienten, die ACE-Hemmer während einer LDL-Apherese mit Dextransulfat erhielten, sind lebensbedrohliche Anaphylaxien aufgetreten. Dies kann durch ein vorübergehendes Absetzen der ACE-Hemmer-Therapie vor jeder Apherese vermieden werden.

Desensibilisierung

Anaphylaktische Reaktionen traten bei Patienten auf, die sich einer Desensibilisierungstherapie mit Wespen- und Bienengift unterzogen, während sie ACE-Hemmer erhielten. Cilazapril muss vor Beginn der Desensibilisierungstherapie abgesetzt werden und sollte nicht durch einen β -Blocker ersetzt werden.

Leberfunktionsstörungen

Einzelne Fälle von Leberfunktionsstörungen, wie z.B. erhöhte Werte in Leberfunktionstests (Transaminasen, Bilirubin, alkalische Phosphatase, γ -GT) und cholestatische Hepatitis mit oder ohne Nekrose wurden bei Patienten berichtet, die mit Cilazapril behandelt wurden. Patienten, die einen Ikterus oder deutlich erhöhte Leberenzyme entwickeln, sollten die Einnahme von Vasace Plus nicht fortsetzen und eine geeignete medizinische Behandlung erhalten.

Bei Patienten mit Leberzirrhose (jedoch ohne Aszites), die eine blutdrucksenkende Therapie benötigen, sollte die Behandlung mit Cilazapril bei niedrigerer Dosierung und unter besonderer Vorsicht erfolgen, da ein starker Blutdruckabfall auftreten kann (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit Aszites wird die Anwendung von Cilazapril nicht empfohlen.

Der Einsatz von Thiaziden bei Patienten mit Zirrhose kann eine hepatische Enzephalopathie auslösen, die aus einer geringen Änderung des Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewichts resultiert.

Neutropenie

Selten werden Neutropenien und Agranulozytosen sowohl mit Thiaziden als auch mit ACE-Hemmern in Verbindung gebracht, besonders bei Patienten mit Nierenversagen oder vaskulärer Kollagenose, und bei jenen Patienten, die eine immunsuppressive Therapie erhielten. Eine regelmäßige Kontrolle der Leukozytenzahl wird bei solchen Patienten empfohlen.

Serumelektrolyte

Elektrolyte und Nierenfunktion sollten bei allen Patienten, die Vaspace Plus erhalten, überwacht werden.

ACE-Hemmer können eine Hyperkaliämie bewirken, da sie die Ausscheidung von Aldosteron verhindern. Die Wirkung ist normalerweise bei Patienten mit uneingeschränkter Nierenfunktion nicht bedeutsam. Allerdings kann es bei Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion und/oder bei Patienten, die Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salz-Ersatzstoffe) einnehmen, zu einer Hyperkaliämie kommen.

Thiazide erhöhen die Kaliumausscheidung und können eine Hypokaliämie bewirken. Eine Hypokaliämie kann auch bei Patienten auftreten, die Vaspace Plus erhalten, wenngleich in einem geringeren Ausmaß als bei Patienten, die eine Thiazid-Monotherapie erhalten. Thiazide können auch eine Hyponatriämie und Dehydrierung bewirken. Das Risiko einer Hyponatriämie ist größer bei Frauen, bei Patienten mit Hypokaliämie oder geringer Natrium-/Flüssigkeitsaufnahme und älteren Patienten. Thiazide können die Urincalciumausscheidung verringern und bewirken einen Anstieg des Serumcalciumspiegels und sollten abgesetzt werden, bevor Tests zur Nebenschilddrüsenfunktion durchgeführt werden.

Diabetes

Die Gabe von ACE-Hemmern an Patienten mit Diabetes kann den blutzuckerreduzierenden Effekt von oralen hypoglykämischen Substanzen oder Insulin potenzieren, besonders bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung. Thiazide können den blutzuckerreduzierenden Effekt von oralen hypoglykämischen Substanzen oder Insulin beeinflussen und bei Risikopatienten Diabetes auslösen. Der Blutzuckerspiegel sollte während des Beginns der Behandlung mit jedem Bestandteil von Vaspace Plus sorgfältig überwacht werden.

Andere Stoffwechselkrankheiten

Thiazide können den Serumharnsäurespiegel erhöhen und eine akute Gicht auslösen. Deshalb sollte Vaspace Plus mit Vorsicht bei Patienten mit einer anamnestisch bekannten Gicht angewendet werden.

Vaspace Plus sollte mit Vorsicht bei Patienten mit Porphyrie angewendet werden.

Chirurgie/Anästhesie

Anästhetika mit blutdrucksenkendem Effekt können bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, eine Hypotonie bewirken. Unter diesen Gegebenheiten kann die Hypotonie durch Volumenerhöhung korrigiert werden.

Aortenstenose/hypertrophische Kardiomyopathie

ACE-Hemmer sollten bei Patienten mit obstruktiven Herzerkrankungen (z.B. Mitralstenose, Aortenstenose, hypertrophische Kardiomyopathie) mit Vorsicht angewendet werden, da die Herzleistung nicht erhöht werden kann, um die systemische Vasodilatation auszugleichen, und das Risiko einer schweren Hypotonie besteht.

Laktoseintoleranz

Wegen des Hilfsstoffs Laktosemonohydrat sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galaktoseintoleranz, Lapp-Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Ethnizität

ACE-Hemmer sind bei dunkelhäutigen Patienten weniger wirksam als Antihypertensiva. Diese Patienten haben auch ein höheres Risiko für ein Angioödem.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hauptsächlich mit Cilazapril zusammenhängende Wechselwirkungen

Lithium

Reversible Anstiege der Serum-Lithium-Konzentrationen und der Toxizität wurden während der gleichzeitigen Gabe von Lithium mit ACE-Hemmern berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Thiaziddiuretika kann das Risiko einer Lithiumtoxizität erhöhen und das bereits erhöhte Risiko der Lithiumtoxizität durch ACE-Hemmer steigern. Die Anwendung von Cilazapril mit Lithium wird nicht empfohlen. Sollte sich jedoch die Kombination als notwendig erweisen, muss der Lithiumspiegel überwacht werden.

Andere Antihypertensiva

Ein verstärkender Effekt kann beobachtet werden, wenn Vasace Plus in Kombination mit anderen Antihypertensiva verabreicht wird.

Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzstoffe

Obwohl der Serum-Kalium-Wert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann eine Hyperkaliämie bei einigen Patienten auftreten, die mit Cilazapril behandelt werden. Kaliumsparende Diuretika (z.B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzstoffe können zu einem signifikanten Anstieg des Serum-Kaliums führen. Deshalb wird die Kombination von Cilazapril mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn die gleichzeitige Anwendung aufgrund einer bewiesenen Hypokaliämie angezeigt ist, sollte sie mit Vorsicht und unter regelmäßiger Kontrolle des Serum-Kaliums angewendet werden.

Diuretika (Thiazid- oder Schleifendiuretika)

Eine Vorbehandlung mit Diuretika in hoher Dosierung kann zu einem Volumenmangel und damit bei Beginn der Cilazapril Therapie zum Risiko einer Hypotonie führen (siehe Abschnitt 4.4). Die blutdrucksenkenden Wirkungen können durch Absetzen des Diuretikums, durch Volumenerhöhung oder Salzzufuhr oder durch einen Behandlungsbeginn mit Cilazapril in niedriger Dosierung gemildert werden.

Trizyklische Antidepressiva/Antipsychotika/Anästhetika/Narkotika

Die gleichzeitige Anwendung bestimmter Anästhetika, trizyklischer Antidepressiva und Antipsychotika zusammen mit ACE-Hemmern kann zu einem weiteren Blutdruckabfall führen (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAID) inklusive Acetylsalicylsäure ≥ 3 g pro Tag

Wenn ACE-Hemmer gleichzeitig mit nicht-steroidalen Antiphlogistika (z.B. Acetylsalicylsäure bei entzündungshemmendem Dosierungsprofil, COX-2-Hemmer und nicht-selektive NSAIDs) verabreicht werden, kann eine Abschwächung des antihypertensiven Effekts auftreten. Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und NSAIDs kann zu einem erhöhten Risiko der Verschlechterung der Nierenfunktion, inklusive eines möglichen akuten Nierenversagens, und der Erhöhung des Serum-Kaliums führen, besonders bei Patienten mit einer schlechten vorbestehenden Nierenfunktion. Die Kombination sollte besonders bei älteren Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Patienten sollten ausreichend mit Flüssigkeit versorgt werden und eine Überwachung der Nierenfunktion nach Beginn einer gleichzeitigen Therapie, und danach periodisch, sollte in Erwägung gezogen werden.

Sympathomimetika

Sympathomimetika können die blutdrucksenkenden Wirkungen von ACE-Hemmern abschwächen.

Antidiabetika

Die Ergebnisse epidemiologischer Studien weisen darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Antidiabetika (Insuline, orale hypoglykämische Wirkstoffe) zu einer erhöhten Blutzuckersenkung mit dem Risiko einer Hypoglykämie führen kann. Die Wahrscheinlichkeit dieser Ereignisse scheint während der ersten Wochen der Kombinationsbehandlung und bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion erhöht zu sein.

Gold

Nitritoidreaktionen (Symptome beinhalten Gesichtsrötung, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie) wurden selten bei Patienten mit injizierbarer Gold-Therapie (Natriumaurothiomalat) und gleichzeitiger ACE-Hemmer-Therapie berichtet.

Andere

Klinisch nicht bedeutsame Wechselwirkungen wurden beobachtet, wenn Cilazapril und Digoxin, Nitrate, Kumarin, Antikoagulationsstoffe und H₂-Rezeptorenblocker gleichzeitig verabreicht wurden.

Hauptsächlich mit Hydrochlorothiazid zusammenhängende Wechselwirkungen

Digoxin

Da es unter der Behandlung mit Vasace Plus zu einer Thiazid-induzierten Hypokaliämie kommen kann, die das Risiko einer Arrhythmie unter einer Digoxin-Therapie erhöhen kann, wird empfohlen, die Plasmakaliumspiegel zu kontrollieren.

Arzneimittel, die Torsades de pointes induzieren könnten

Aufgrund des Risikos einer Hypokaliämie sollte Hydrochlorothiazid mit Vorsicht angewendet werden, wenn ein Patient gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt wird, die Torsades de pointes induzieren können, z.B.:

- Antiarrhythmika der Klasse Ia (z.B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid)
- Antiarrhythmika der Klasse III (z.B. Amiodaron, Sotalol, Defetilid, Ibutilid)
- Bestimmte Antipsychotika (z.B. Thioridazin, Chlorpromazin, Trifluoperazin, Sulpirid, Tiaprid, Haloperidol, Droperidol)
- andere Arzneimittel (z.B. Bepridil, Cisaprid, Diphemanil, Halofantrin, Ketanserin, Pentamidin, Terfenadin)

Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien

Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien sollten wegen der möglichen Verstärkung und Verlängerung der muskelrelaxierenden Wirkung nicht gleichzeitig angewendet werden.

Kalziumsalze und Vitamin D

Die gleichzeitige Anwendung von Hydrochlorothiazid und Vitamin D oder Kalziumsalzen kann den Anstieg des Serumkalziums verstärken.

Colestyramin/Colestipol

Colestyramin und Colestipol verringern die Resorption von Hydrochlorothiazid.

Anticholinergika

Die gleichzeitige Anwendung von Anticholinergika (z.B. Atropin, Biperiden) kann die Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid wegen der reduzierten gastrointestinalen Mobilität und verringerten Magenentleerung erhöhen.

Amantidin

Die gleichzeitige Anwendung von Amantidin und Hydrochlorothiazid kann mögliche Nebenwirkungen von Amantidin verstärken.

Zytotoxische Arzneimittel (z.B. Methotrexat, Cyclophosphamid)

Die gleichzeitige Anwendung von Hydrochlorothiazid und zytotoxischen Arzneimitteln kann die Elimination des Zytostatikums reduzieren und daher das Risiko der Entwicklung einer Myelodepression erhöhen.

Iodhaltige Kontrastmittel

Bei einer durch Hydrochlorothiazid induzierten Dehydratation besteht ein erhöhtes Risiko einer akuten Nierenfunktionsstörung, insbesondere wenn höhere Dosen iodhaltiger Kontrastmittel verabreicht werden.

Cyclosporin

Die gleichzeitige Anwendung von Cyclosporin und Hydrochlorothiazid kann das Risiko der Entwicklung einer Hyperurikämie und gichtartiger Komplikationen erhöhen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von ACE-Hemmern wie Cilazapril wird während des 1. Trimenons der Schwangerschaft nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von ACE-Hemmern wie Cilazapril ist während des 2. und 3. Trimenons der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Die epidemiologische Evidenz bezüglich des Risikos der Teratogenität nach der Anwendung von ACE-Hemmern während des 1. Trimenons der Schwangerschaft war nicht überzeugend; jedoch kann ein kleiner Anstieg des Risikos nicht ausgeschlossen werden. Sofern eine Fortsetzung der ACE-Hemmer-Therapie nicht als essentiell erachtet wird, sollten Patienten, die eine Schwangerschaft planen, auf eine andere antihypertensive Behandlung mit bekanntem Sicherheitsprofil für die Schwangerschaft umgestellt werden. Wenn eine Schwangerschaft diagnostiziert wird, sollte die Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich beendet werden und, falls angebracht, eine andere Therapie begonnen werden.

Es ist bekannt, dass eine Exposition gegenüber einer ACE-Hemmer-Therapie während des 2. und 3. Trimenons der Schwangerschaft beim Menschen zu einer Fetotoxizität (reduzierte Nierenfunktion, Oligohydramnie, Retardierung des Schädelknochenwachstums) und einer neonatalen Toxizität (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) führt. Sollte die Exposition gegenüber ACE-Hemmern ab dem 2. Trimenon der Schwangerschaft aufgetreten sein, wird eine Ultraschalluntersuchung der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Kleinkinder, deren Mütter ACE-Hemmer genommen haben, sollten genau auf Hypotonie beobachtet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit Hydrochlorothiazid während der Schwangerschaft. Thiazide passieren die Plazenta und können neonatalen Ikterus, Thrombozytopenie und Abnormalität der Elektrolyte hervorrufen. Eine Reduktion des Blutvolumens der Mutter kann auch nachteilig auf die Plazentadurchblutung wirken. Hydrochlorothiazid sollte wegen des Risikos des verringerten Plasmavolumens und der plazentalen Minderdurchblutung nicht bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder Präeklampsie eingesetzt werden, ohne einen vorteilhaften Effekt auf den Verlauf der Erkrankung zu haben. Hydrochlorothiazid darf nicht für die Behandlung von essentieller Hypertonie bei Schwangeren verwendet werden, außer in seltenen Fällen, in denen keine andere Therapie angewendet werden kann.

Stillzeit

Da keine Informationen bezüglich der Anwendung von Vascace Plus während der Stillzeit vorliegen, wird dieses Arzneimittel nicht empfohlen, und eine alternative Behandlung mit besser bekanntem Sicherheitsprofil während der Stillzeit ist zu bevorzugen, besonders während des Stillens von Neugeborenen oder frühgeborenen Säuglingen.

Fertilität

Präklinische Studien zum Effekt auf die Fertilität wurden nicht mit der festen Kombination aus Cilazapril und Hydrochlorothiazid durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder dem Bedienen von Maschinen sollte in Betracht gezogen werden, dass während der Behandlung mit Vascace Plus zeitweiser Schwindel und Müdigkeit auftreten können (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten dem Medikament zuzuschreibenden unerwünschten Nebenwirkungen, die bei Patienten beobachtet wurden, die eine ACE-Hemmer-Monotherapie erhielten, sind Husten, Hautausschlag und Nierenfunktionsstörungen. Husten kommt häufiger bei Frauen und Nichtrauchern vor. In den Fällen, in denen die Patienten den Husten ertragen können, kann ein Fortsetzen der Behandlung sinnvoll sein. In einigen Fällen kann die Reduzierung der Dosis helfen. Behandlungsbezogene unerwünschte Nebenwirkungen, die zur Beendigung der Behandlung führten, traten bei weniger als 5 % der Patienten auf, die eine ACE-Hemmer-Monotherapie erhielten.

Die häufigste dem Medikament zuzuschreibende unerwünschte Nebenwirkung, die bei Patienten beobachtet wurde, die eine Thiazid-Monotherapie erhielten, ist Schwindelgefühl. Einige biochemische und metabolische Abnormalitäten, die mit Thiaziddiuretika verbunden sind, scheinen durch die gleichzeitige Gabe von Cilazapril abgeschwächt zu werden. Behandlungsbezogene unerwünschte Nebenwirkungen, die zur Beendigung der Behandlung führten, traten bei ca. 0,1 % der Patienten auf, die eine Thiazid-Monotherapie erhielten.

Das gesamte Risiko von Nebenwirkungen durch die Behandlung mit Vascace Plus ist gleich zu dem, das bei Patienten beobachtet wurde, die eine Cilazapril-Monotherapie erhielten.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die nachfolgenden Angaben zu den Nebenwirkungen basieren auf den Daten aus klinischen Studien und nach der Markteinführung, und umfassen Nebenwirkungen, die bei Patienten beobachtet wurden, die mit Cilazapril und/oder anderen ACE-Hemmern allein, Hydrochlorothiazid und/oder anderen Thiaziddiuretika allein, und die mit einer Kombinationstherapie behandelt wurden. Die Bewertung der Häufigkeit basiert auf dem Anteil der Patienten, die jede Nebenwirkung während klinischer Studien mit Vascace Plus berichtet haben. Dies ergibt insgesamt eine Anzahl von 1.097 Patienten. Nebenwirkungen, die nicht während einer klinischen Studie mit Vascace Plus beobachtet wurden, aber in Zusammenhang mit einer Monotherapie mit einem der aktiven Bestandteile von Vascace Plus oder mit anderen ACE-Hemmern oder Thiaziddiuretika berichtet worden sind oder sich aus Fallberichten nach Markteinführung ableiten lassen, sind als „Gelegentlich“ (< 1/100) klassifiziert. Die Kategorie „Gelegentlich“ enthält die Kategorien „Selten“ ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000) und „Sehr selten“ (< 1/10.000), welche in einigen Fachinformationen zu anderen Arzneimitteln verwendet werden.

Zur Klassifizierung der Häufigkeit von Nebenwirkungen werden die folgenden Kategorien verwendet:

Sehr häufig	$\geq 1/10$
Häufig	$\geq 1/100$, bis < 1/10
Gelegentlich	< 1/100

Nebenwirkungen von Cilazapril

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich

Neutropenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Anämie

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich

Angioödem (kann das Gesicht, die Lippen, die Zunge, den Kehlkopf oder den Gastrointestinaltrakt umfassen) (siehe Abschnitt 4.4), Anaphylaxie (siehe Abschnitt 4.4), Lupus-ähnliches Syndrom (die Symptome können Vaskulitis, Myalgie, Arthralgie/Arthritis, positive antinukleäre Antikörper, erhöhte Blutsenkung, Eosinophilie und Leukozytose einschließen)

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig

Kopfschmerzen

Gelegentlich

Dysgeusie, zerebrale Ischämie, transitorische ischämische Attacke, ischämischer Schlaganfall, periphere Neuropathie

Herzerkrankungen

Gelegentlich

Myokardischämie, Angina pectoris, Tachykardie, Palpitationen, Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen

Gefäßkrankungen

Häufig

Schwindelgefühl

Gelegentlich

Hypotonie, orthostatische Hypotonie (siehe Abschnitt 4.4). Die Symptome der Hypotonie können Ohnmacht, Schwäche, Schwindelgefühl und Sehbehinderung einschließen.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig

Husten

Gelegentlich

Atemnot, Bronchospasmus, Rhinitis, interstitielle Lungenerkrankung, Bronchitis, Sinusitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig

Übelkeit

Gelegentlich

Trockener Mund, Stomatitis aphthosa, geringerer Appetit, Diarrhö, Erbrechen, Glossitis, Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich

Abnormale Leberfunktionstests (einschließlich Transaminasen, Bilirubin, alkalische Phosphatasen, γ -GT), cholestatische Hepatitis mit oder ohne Nekrose

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich

Ausschlag, makulopapulöser Hautausschlag, psoriasiforme Dermatitis, Psoriasis (Verschlimmerung), Lichen planus, exfoliative Dermatitis, Urtikaria, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, bullöses Pemphigoid, Pemphigus, Kaposi-Sarkom, Vaskulitis/Purpura, Photosensibilität, Alopezie, Onycholyse

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich

Muskelkrämpfe, Myalgien, Arthralgien

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich

Nierenfunktionsstörungen, akutes Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4), Kreatinin im Blut erhöht, Blutharnstoff erhöht, Hyperkaliämie, Hyponatriämie, Proteinurie, nephrotisches Syndrom, Nierenentzündung

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich

Impotenz, Gynäkomastie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig

Müdigkeit

Gelegentlich

Übermäßiges Schwitzen, Hitzewallungen, Asthenie, Schlafstörungen

Nebenwirkungen von Hydrochlorothiazid

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich

Thrombozytopenie, hämolytische Anämie, Knocheninsuffizienz, Neutropenie

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich

Überempfindlichkeit (Angioödem, Anaphylaxie), Lupus-ähnliches Syndrom

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich

Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypochlorämie, Hypomagnesiämie, Hyperkalziämie, Hypokalziurie, Hypovolämie/Dehydration, metabolische Alkalose, Hyperglykämie, Hyperurikämie, Gicht,

Hypercholesterinämie (stark erhöhtes Gesamt-Cholesterin, LDL- und VLDL-Cholesterin),
Hypertriglyzeridämie

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich
Schlafstörung, Depression

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig
Schwindelgefühl

Gelegentlich
Verwirrheitszustand

Augenerkrankungen

Gelegentlich
Tränensekretion vermindert, Sehverschlechterung, Xanthopsie

Herzerkrankungen

Gelegentlich
Arrhythmie

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich
Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich
Interstitielle Lungenerkrankung, akutes Lungenödem

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig
Übelkeit

Gelegentlich
Trockener Mund, Sialadenitis, geringerer Appetit, Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich
Cholestatische Gelbsucht

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich
Ausschlag, Photosensibilität, Pseudoporphyrie, kutane Vaskulitis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich
Muskelkrämpfe

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich
Interstitielle Nephritis, Nierenfunktionsstörungen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich
Impotenz

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig
Müdigkeit

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypotonie und orthostatische Hypotonie können zu Beginn der Behandlung oder bei einer Dosiserhöhung auftreten, besonders bei Risikopatienten (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Nierenfunktionsstörung und akutes Nierenversagen sind wahrscheinlicher bei Patienten mit schwerwiegender Herzinsuffizienz, Nierenarterienstenose, vorbestehenden Nierenfunktionsstörungen oder Volumenverlust (siehe Abschnitt 4.4).

Fälle von zerebraler Ischämie, transitorisch ischämischer Attacke und ischämischem Schlaganfall wurden selten in Verbindung mit ACE-Hemmern berichtet und können in Zusammenhang mit einer Hypotonie bei Patienten mit einer zugrunde liegenden zerebrovaskulären Erkrankung stehen. Gleichermaßen kann eine Myokardischämie in Zusammenhang mit einer Hypotonie bei Patienten mit einer zugrunde liegenden ischämischen Herzerkrankung stehen.

Hyperkaliämie kann bei Patienten auftreten, die Vasace Plus erhalten, wenn auch seltener als bei Patienten, die eine Thiazid-Monotherapie erhalten.

Das Risiko einer Hyponatriämie ist bei Frauen, Patienten mit Hypokaliämie oder geringer Natrium-/Flüssigkeitsaufnahme und älteren Patienten größer.

Elektrolyte und Nierenfunktion sollten bei allen Patienten, die Vasace Plus einnehmen, überwacht werden.

Kopfschmerzen sind eine häufig berichtete Nebenwirkung, obwohl die Inzidenz von Kopfschmerzen bei Patienten, die Placebo erhalten, größer ist, als bei jenen Patienten, die Cilazapril + Hydrochlorothiazid erhalten.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen, die bei Patienten unter einer Kombinationstherapie (Cilazapril + Hydrochlorothiazid) auftreten und die auf Cilazapril zurückzuführen sind, kann sich von derjenigen bei Patienten unter einer Cilazapril-Monotherapie unterscheiden. Die möglichen Gründe dafür sind (i) Unterschiede zwischen den mit Vasace Plus und Vasace behandelten Zielpopulationen, (ii) Unterschiede der Cilazapril-Dosis und (iii) spezifische Effekte der Kombinationstherapie.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur begrenzte Daten zur Überdosierung beim Menschen vor.

Symptome, die mit einer Überdosierung von ACE-Hemmern in Verbindung gebracht werden, können Hypotonie, Kreislaufchock, Elektrolytstörungen, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie, Schwindelgefühl, Angst und Husten umfassen.

Bei prädisponierten Patienten (z.B. mit Prostatahyperplasie) kann eine Überdosierung von Hydrochlorothiazid einen akuten Harnverhalt auslösen.

Die empfohlene Behandlung bei einer Überdosierung von Vascace Plus ist eine intravenöse Infusion einer Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %). Wenn eine Hypotonie auftritt, sollte der Patient in Schocklage gebracht werden. Falls verfügbar, sollte eine Behandlung mit einer Angiotensin-II-Infusion und/oder einer intravenösen Gabe eines Katecholamins in Erwägung gezogen werden.

Eine Therapie mit einem Herzschrittmacher ist bei einer therapieresistenten Bradykardie angezeigt. Vitalzeichen, Serumelektrolyte und Kreatinin-Konzentrationen müssen kontinuierlich überwacht werden.

Falls angezeigt kann Cilazaprilat, die aktive Form von Cilazapril, durch Hämodialyse aus dem Blutkreislauf entfernt werden (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihypertensivum, ACE-Hemmer und Diuretikum, ATC-Code: C09BA08

Wirkungsmechanismus

Vascace Plus ist eine Kombination aus Cilazapril und Hydrochlorothiazid. Die antihypertensiven Effekte von Cilazapril und Hydrochlorothiazid sind in Kombination additiv und führen zu einem höheren Prozentsatz an hypertensiven Patienten mit zufriedenstellendem Ansprechen sowie zu einer stärkeren Blutdrucksenkung, als wenn die Bestandteile einzeln verabreicht werden.

Cilazapril wird zu seinem aktiven Metaboliten, Cilazaprilat, einem spezifischen, langwirkenden Hemmstoff des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE) umgewandelt, welcher das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und dadurch die Umwandlung vom inaktiven Angiotensin I zu Angiotensin II unterdrückt, welches ein potenter Vasokonstriktor ist. In den empfohlenen Dosen hält der Effekt von Cilazapril bei hypertensiven Patienten bis zu 24 Stunden lang an.

Hydrochlorothiazid ist durch die Hemmung von Substanzen, die die tubuläre Rückresorption von Natrium im kortikalen Verdünnungssegment steigern, ein Thiaziddiuretikum mit entwässernder und blutdrucksenkender Wirkung. Es erhöht die Harnausscheidung von Natrium und Chlorid sowie in geringerem Maße die Ausscheidung von Kalium und Magnesium, wodurch die Diurese verstärkt und ein antihypertensiver Effekt ausgeübt wird. Die Anwendung dieses Arzneimittels erhöht die Plasmareninaktivität und Aldosteronausscheidung, was zu einer Verringerung des Serumkaliums führt.

Klinische Prüfungen/Wirksamkeitsstudien

Studien, die mit Vascace Plus durchgeführt wurden, haben gezeigt, dass die Kombination von Cilazapril und Hydrochlorothiazid bei einer einmal täglichen Einnahme bei unterschiedlichen Dosierungen, verglichen mit Placebo, 24 Stunden nach der Einnahme den systolischen und diastolischen Blutdruck in einem sowohl statistisch signifikanten als auch klinisch bedeutsamen Ausmaß senkt. Die Kombination führte bei unterschiedlichen Dosierungen zu einer stärkeren Absenkung des Blutdrucks als die Verabreichung der einzelnen wirksamen Bestandteile von Vascace Plus allein. Bei einem Nicht-Ansprechen der Patienten bei einer 5 mg Cilazapril Monotherapie verbesserte die zusätzliche Gabe von Hydrochlorothiazid bei einer niedrigen Dosis von 12,5 mg einmal täglich das Ansprechen auf die Behandlung wesentlich. Die Kombination ist unabhängig von Alter, Geschlecht und Rasse wirksam.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Cilazapril wird nach oraler Gabe von Vasace Plus effizient absorbiert und rasch durch Esterspaltung in die aktive Form, Cilazaprilat, umgewandelt. Die Bioverfügbarkeit von Cilazaprilat beträgt nach oraler Gabe von Cilazapril gemessen im Urin annähernd 60 %. Die Maximalkonzentration von Cilazaprilat im Plasma stellt sich innerhalb von 2 Stunden nach Verabreichung ein.

Hydrochlorothiazid wird nach oraler Gabe von Vasace Plus rasch absorbiert. Die Maximalkonzentration im Plasma stellt sich innerhalb von 2 Stunden nach Verabreichung ein. Die Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid beträgt nach oraler Gabe gemessen im Urin ca. 65 %.

Die AUC-Werte für Cilazaprilat und Hydrochlorothiazid stiegen proportional mit steigender Dosierung von Cilazapril und Hydrochlorothiazid in der kombinierten Darreichungsform. Die pharmakokinetischen Parameter von Cilazaprilat sind in Gegenwart einer steigenden Dosierung des Bestandteils Hydrochlorothiazid unverändert. Die gleichzeitige Anwendung von Cilazapril oder Hydrochlorothiazid hat keine Auswirkung auf die Bioverfügbarkeit von Cilazapril und Hydrochlorothiazid. Die Einnahme von Cilazapril und Hydrochlorothiazid mit Nahrung verzögert bei Cilazaprilat T_{\max} um 1,5 Stunden und reduziert C_{\max} um 24 % und verzögert bei Hydrochlorothiazid T_{\max} um 1,4 Stunden und reduziert C_{\max} um 14 %, was keinen Effekt auf die gesamte Bioverfügbarkeit beider Substanzen hat, wie anhand der AUC_{0-24} -Werte abgeschätzt wurde. Dies deutet darauf hin, dass die Einnahme mit Nahrung einen Einfluss auf die Rate, aber nicht auf das Ausmaß der Absorption beider Arzneimittel hat.

Verteilung

Für Cilazaprilat wurde ein Verteilungsvolumen von ungefähr 0,5 bis 0,7 l/kg bestimmt. Die Proteinbindung im Plasma beträgt ungefähr 25 % bis 30 %.

Hydrochlorothiazid bindet zu 65 % an Plasmaproteine; das relative Verteilungsvolumen wurde mit 0,5 bis 1,1 l/kg bestimmt.

Elimination

Cilazaprilat wird unverändert über die Nieren ausgeschieden, mit einer effektiven Halbwertszeit von 9 Stunden.

Hydrochlorothiazid wird größtenteils unverändert über die Nieren ausgeschieden, mit einer Halbwertszeit von 7 bis 11 Stunden.

Pharmakokinetik in besonderen klinischen Situationen

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurde eine höhere Plasmakonzentration an Cilazaprilat beobachtet als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion, da die Arzneimittel-Clearance reduziert ist, wenn die Kreatinin-Clearance verringert ist. Bei Patienten mit einem vollständigen Nierenversagen kommt es zu keiner Elimination, aber eine Hämodialyse reduziert die Konzentration sowohl von Cilazapril als auch von Cilazaprilat um ein limitiertes Maß.

Die renale Ausscheidung von Hydrochlorothiazid ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verringert. Die renale Clearance von Hydrochlorothiazid ist proportional zur Kreatinin-Clearance. Dies führt zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Hydrochlorothiazid, die langsamer abfallen als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten, deren Nierenfunktion normal ist für ihr Alter, kann die Plasmakonzentration von Cilazaprilat um bis zu 40 % höher und die Clearance um 20 % niedriger sein als bei jüngeren Patienten.

Begrenzte Daten lassen darauf schließen, dass die systemische Clearance von Hydrochlorothiazid bei älteren gesunden Freiwilligen und älteren Patienten mit Hypertonie niedriger ist als bei gesunden jungen Freiwilligen.

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leberzirrhose wurde eine erhöhte Plasmakonzentration und eine reduzierte Plasma- und Nieren-Clearance beobachtet.

Lebererkrankungen beeinflussen die Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid nicht signifikant.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität

Die akute Toxizität nach oraler Gabe von Cilazapril ist gering. Die mittlere Letaldosis in Ratten, Mäusen und Cynomolgus-Makaken lag bei mehr als 2000 mg/kg Körpergewicht. Die akute Toxizität nach oraler Gabe von Cilazapril in Mäusen wurde nicht durch die Kombination mit Hydrochlorothiazid verstärkt.

Wie auch von anderen ACE-Hemmern bekannt, war die Niere das primäre Ziel von systemischer Toxizität bei subchronischen und chronischen Toxizitätsstudien mit Cilazapril allein. Die Ergebnisse umfassten erhöhte Plasma-Harnstoff- und Kreatininwerte sowie eine Verdickung der glomerulären Arteriolen, gelegentlich verbunden mit einer Hyperplasie der juxtaglomerulären Zellen. Es wurde gezeigt, dass diese Änderungen reversibel und eine Konsequenz aus der überhöhten pharmakodynamischen Aktivität von Cilazapril sind, die nur bei hohen Vielfachen der therapeutischen Dosen beim Menschen auftreten. Subchronische und chronische Toxizitätsstudien mit Hydrochlorothiazid in Ratten und Hunden lieferten keine erkennbaren Ergebnisse, außer der Veränderung des Elektrolytgleichgewichts (Hypokaliämie). Kombinationsstudien mit Cilazapril und Hydrochlorothiazid führten zu gleichen Ergebnissen, wie mit Cilazapril allein. Die wichtigsten Kombinationseffekte waren die Abschwächung des durch das Thiazid hervorgerufenen Kaliumverlustes und die Abnahme der motorischen Aktivität bei hohen Dosen beim Affen.

Karzinogenität

Es gab keinen Beleg für die Karzinogenität von Cilazapril und keine relevanten Ergebnisse mit Hydrochlorothiazid bei Mäusen und Ratten. Es wurden keine Tests auf Karzinogenität mit dem Kombinationspräparat durchgeführt.

Mutagenität

Cilazapril zeigte keinen mutagenen oder genotoxischen Effekt in verschiedenen Mutagenitätstests, die *in vitro* und *in vivo* durchgeführt wurden. Die Kombination aus Cilazapril und Hydrochlorothiazid rief im Falle einer therapeutischen Behandlung keine relevanten Anzeichen von mutagenem Potenzial hervor.

Reproduktionstoxizität

Studien zum Effekt der peri- und postnatalen Entwicklung und zur Fertilität wurden mit dem Kombinationspräparat nicht durchgeführt.

Teratogenität

Cilazapril zeigte keine Teratogenität in Ratten und Cynomolgus-Makaken. Wie auch von anderen ACE-Hemmern bekannt, wurden Anzeichen von Fetotoxizität bei Ratten beobachtet. Die wichtigsten Ergebnisse waren der erhöhte Präimplantationsverlust und weniger lebensfähige Föten. Diese traten erst bei 50 mg/kg auf, was einem hohen Vielfachen der therapeutischen Dosis beim Menschen entspricht. Eine leicht erhöhte Inzidenz einer Beckendehnung wurde bei Ratten bei 5 mg/kg/Tag beobachtet. Cilazapril hatte keinen Effekt auf die männliche oder weibliche Fertilität bei Ratten. Es gab keinen Nachweis für Teratogenität bei der Kombination aus Cilazapril und Hydrochlorothiazid in Ratten und Mäusen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

[ist national auszufüllen]

6.2 Inkompatibilitäten

[ist national auszufüllen]

6.3 Dauer der Haltbarkeit

[ist national auszufüllen]

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

[ist national auszufüllen]

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

[ist national auszufüllen]

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

{Tel.-Nr.:}

{Fax-Nr.:}

{e-mail:}

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

[ist national auszufüllen]

10. STAND DER INFORMATION

[ist national auszufüllen]

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website des {Name des Mitgliedstaates/Agentur} verfügbar.

ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vascace Plus und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 5 mg/12,5 mg Filmtabletten
[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

Cilazapril/Hydrochlorothiazid

2. WIRKSTOFF(E)

[ist national auszufüllen]

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

[ist national auszufüllen]

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

[ist national auszufüllen]

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen

Packungsbeilage beachten

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

[ist national auszufüllen]

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

[ist national auszufüllen]

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

{Tel.-Nr.:}

{Fax-Nr.:}

{e-mail:}

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

[ist national auszufüllen]

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

[ist national auszufüllen]

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

[ist national auszufüllen]

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

{ART/TYP}

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vascace Plus und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 5 mg/12,5 mg Filmtabletten
[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

Cilazapril/Hydrochlorothiazid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Vascace Plus und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 5 mg/12,5 mg Filmtabletten
[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

Cilazapril/Hydrochlorothiazid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Vascace Plus und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Vascace Plus beachten?
3. Wie ist Vascace Plus einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Vascace Plus aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST VASCACE PLUS UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Vascace Plus ist eine Kombination aus den beiden Wirkstoffen Cilazapril und Hydrochlorothiazid.

Vascace Plus wird zur Behandlung von hohem Blutdruck angewendet. Die beiden Wirkstoffe wirken gemeinsam, um Ihren Blutdruck zu senken. Sie werden gleichzeitig angewendet, wenn die Behandlung mit nur einem von ihnen nicht ausreicht.

Cilazapril gehört zu der Arzneimittelgruppe der sogenannten ACE-Hemmer (Angiotensin Converting Enzyme-Inhibitoren). Es wirkt, indem es die Blutgefäße entspannt und erweitert. Dadurch wird Ihr Blutdruck gesenkt. Außerdem wird es dadurch für Ihr Herz leichter, das Blut durch den Körper zu pumpen.

Hydrochlorothiazid gehört zu der Arzneimittelgruppe der sogenannten Thiaziddiuretika oder Wassertabletten. Es vergrößert die Menge an Wasser (Urin), die Sie produzieren. Dadurch wird Ihr Blutdruck gesenkt.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON VASCACE PLUS BEACHTEN?

Vascace Plus darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Cilazapril, Hydrochlorothiazid oder einen der sonstigen Bestandteile von Vascace Plus sind (siehe Abschnitt 6: Weitere Informationen).
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen andere Arzneimittel sind, die ähnlich zu Vascace Plus sind, wie z.B. andere ACE-Hemmer, andere Thiaziddiuretika oder Sulfonamide.
- wenn Sie nach Einnahme anderer ACE-Hemmer die schwerwiegende Nebenwirkung Angioödem oder angeborenes Angioödem oder ein Angioödem unbekannter Art bekommen haben. Anzeichen dafür sind Schwellungen von Gesicht, Lippen, Mund oder Zunge.

- wenn Sie eine schwere Nierenfunktionsstörung haben (Kreatinin-Clearance geringer als 30 ml/min) oder Sie keinen Urin oder eine zu geringe Urinmenge ausscheiden (Anurie).
- wenn Sie bereits länger als 3 Monate schwanger sind. (Es ist auch besser Vaspace Plus in der frühen Schwangerschaft nicht einzunehmen - siehe Abschnitte zu „Schwangerschaft“ und „Stillzeit“.)

Nehmen Sie Vaspace Plus nicht ein, wenn einer der obigen Punkte für Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Vaspace Plus einnehmen.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Vaspace Plus ist erforderlich

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Vaspace Plus einnehmen,

- wenn Sie ein Herzproblem haben. Vaspace Plus ist für Menschen mit bestimmten Herzkrankheiten nicht geeignet.
- wenn Sie einen Schlaganfall hatten oder Probleme mit der Blutzufuhr zum Gehirn haben.
- wenn Sie an einer schweren Lebererkrankung leiden oder wenn Sie eine Gelbsucht entwickeln.
- wenn Sie nierenkrank sind oder Probleme mit der Blutzufuhr zu den Nieren haben, eine so genannte Nierenarterienstenose.
- wenn Sie zur Dialyse gehen müssen.
- wenn Sie vor kurzem an Erbrechen oder Durchfall litten.
- wenn Sie eine Diät machen, um zu kontrollieren, wie viel Salz (Natrium) Sie zu sich nehmen.
- wenn Sie eine Behandlung zur Reduzierung einer Bienen- oder Wespenstichallergie (Desensibilisierung) planen.
- wenn bei Ihnen eine Operation geplant ist (einschließlich Zahnoperationen). Der Grund ist, dass einige Betäubungsmittel Ihren Blutdruck senken können und er dann zu niedrig werden kann.
- wenn sich in Ihrem Bauch Flüssigkeit ansammelt (Aszites).
- wenn Sie Diabetes haben.
- wenn Sie an einer Kollagenkrankheit leiden.
- wenn Sie mit Dextransulfat eine LDL-Apherese durchmachen.
- wenn Sie Gicht haben.
- wenn Sie an einer Porphyrie leiden.

Wenn einer der obigen Punkte für Sie zutrifft oder wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Vaspace Plus einnehmen.

Sie müssen Ihrem Arzt sagen, wenn Sie glauben, dass Sie schwanger sind (oder werden könnten). Vaspace Plus wird in der frühen Schwangerschaft nicht empfohlen und Vaspace Plus darf nicht eingenommen werden, wenn Sie schon länger als 3 Monate schwanger sind, da es die Gesundheit Ihres Babys ernsthaft schädigen kann, wenn Sie Vaspace Plus in dieser Phase einnehmen (siehe Abschnitte zu „Schwangerschaft“ und „Stillzeit“).

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Vaspace Plus wird nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen.

Bei Einnahme von Vaspace Plus mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel oder pflanzliche Präparate handelt. Der Grund hierfür ist, dass Vaspace Plus die Art und Weise, wie einige Medikamente wirken, beeinträchtigen kann. Einige Arzneimittel können auch die Wirkungsweise von Vaspace Plus beeinträchtigen.

Sagen Sie Ihrem Arzt oder Apotheker vor allem, wenn Sie eines der folgenden Medikamente einnehmen:

- Alle Arzneimittel zur Behandlung von hohem Blutdruck.
- Arzneimittel aus der Gruppe der „nicht-steroidalen Antirheumatika“ (NSAR). Dazu zählen Aspirin, Indometacin und Ibuprofen.
- Insulin oder andere Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes.
- Lithium (zur Behandlung von Depressionen).

- Steroide (wie z.B. Hydrocortison, Prednisolon und Dexamethason) oder andere Arzneimittel, die das Immunsystem schwächen.
- Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salzersatzstoffe) oder kaliumsparende Diuretika.
- Aldosteron-Antagonisten.
- Sympathomimetika.
- Schmerzmittel, Betäubungsmittel.
- Trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika.
- Goldhaltige Arzneimittel (zur Behandlung von rheumatoider Arthritis).
- Arzneimittel zur Behandlung von Herzinsuffizienz oder Herzrhythmusstörungen.
- Calcium-Ergänzungsmittel und Vitamin D.
- Cholestyramin/Colestipol (Arzneimittel zur Senkung des Fettgehalts in Ihrem Blut).
- Anticholinergika.
- Zytotoxische Arzneimittel (z.B. Methotrexat, Cyclophosphamid).
- Cyclosporin (Arzneimittel zur Verhinderung der Abstoßung von Organen nach einer Transplantation).
- Iodhaltige Kontrastmittel (welche Patienten vor bestimmten Röntgenuntersuchungen gegeben werden).

Bei Einnahme von Vascace Plus zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Vascace Plus kann zu oder unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie Nahrungsergänzungsmittel zu sich nehmen, die Kalium enthalten.

Schwangerschaft

Sie müssen Ihrem Arzt sagen, wenn Sie glauben, dass Sie schwanger sind (oder werden könnten). Ihr Arzt wird Ihnen normalerweise raten, die Einnahme von Vascace Plus abzusetzen, bevor Sie schwanger werden oder sobald Sie wissen, dass Sie schwanger sind. Er wird Ihnen dann raten, ein anderes Arzneimittel anstelle von Vascace Plus einzunehmen. Es wird nicht empfohlen, Vascace Plus während der frühen Phase der Schwangerschaft einzunehmen. Vascace Plus darf nicht eingenommen werden, wenn Sie schon länger als 3 Monate schwanger sind, da es die Gesundheit Ihres Babys ernsthaft schädigen kann, wenn Sie Vascace Plus nach dem 3. Monat der Schwangerschaft einnehmen.

Stillzeit

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie stillen oder mit dem Stillen beginnen wollen. Es wird nicht empfohlen, Vascace Plus einzunehmen, wenn Sie stillen. Ihr Arzt kann eine andere Behandlung für Sie auswählen, wenn Sie stillen möchten, besonders wenn Ihr Kind neugeboren oder frühgeboren ist.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Während der Einnahme von Vascace Plus kann Ihnen schwindlig werden. Dies ist bei Beginn der Behandlung wahrscheinlicher. Wenn Ihnen schwindlig ist, dürfen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Vascace Plus

Vascace Plus enthält Laktose, eine Art von Zucker. Fragen Sie vor der Einnahme dieses Medikaments Ihren Arzt um Rat, wenn Sie an einer Laktose-Intoleranz leiden.

[ist national auszufüllen]

3. WIE IST VASCACE PLUS EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Vascace Plus immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Falls vom Arzt nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis eine Tablette pro Tag.

Einnahme dieses Arzneimittels

- Schlucken Sie jede Tablette mit etwas Wasser.
- Es spielt keine Rolle, zu welcher Tageszeit Sie Vascace Plus einnehmen. Aber Sie sollten die Tabletten immer etwa zur selben Zeit einnehmen.
- Vascace Plus kann vor oder nach den Mahlzeiten eingenommen werden.
- Die Tabletten nicht zerdrücken oder zerkauen.

Wenn Sie eine größere Menge von Vascace Plus eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von Vascace Plus eingenommen haben, als Sie sollten, oder wenn jemand anderes Ihre Vascace Plus Tabletten eingenommen hat, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder suchen Sie sofort ein Krankenhaus auf. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung mit. Die folgenden Wirkungen können auftreten: Schwindel oder Benommenheit, flaches Atmen, kalte und feuchte Haut, nicht bewegen oder sprechen können und ein langsamer oder unregelmäßiger Herzschlag.

Wenn Sie die Einnahme von Vascace Plus vergessen haben

- Wenn Sie die Einnahme von Vascace Plus einmal vergessen haben, überspringen Sie die vergessene Dosis. Nehmen Sie die nächste Dosis dann zum üblichen geplanten Zeitpunkt ein.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis (zwei Tabletten zur selben Zeit) ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Vascace Plus Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen:

Wenn bei Ihnen die schwerwiegende Nebenwirkung mit Namen Angioödem auftritt, setzen Sie Vascace Plus sofort ab und gehen Sie sofort zu einem Arzt. Zu den Anzeichen können gehören:

- Plötzliche Schwellung von Gesicht, Rachen, Lippen oder Mund. Dadurch kann es zu Atem- oder Schluckbeschwerden kommen.

Zu den in Verbindung mit ACE-Hemmern und Thiaziddiuretika gemeldeten Blutkrankheiten gehören:

- Niedrige Anzahl von roten Blutkörperchen (Anämie). Zu den Anzeichen zählen Müdigkeit, blasse Haut, schneller oder unregelmäßiger Herzschlag (Palpitationen) und Kurzatmigkeit.
- Niedrige Anzahl aller Arten von weißen Blutkörperchen. Zu den Anzeichen zählen erhöhte Anfälligkeit für Infektionen, z.B. in Mund, Mundschleimhaut, Rachen und Lungen.
- Niedrige Blutplättchenzahl im Blut. Zu den Anzeichen zählen Nasenbluten und, dass es leicht zu Blutergüssen kommt.

Andere mögliche Nebenwirkungen:

Häufig (kommt bei weniger als 1 von 10 Personen vor)

- Schwindelgefühl
- Husten
- Übelkeit
- Müdigkeit
- Kopfschmerzen

Gelegentlich (kommt bei weniger als 1 von 100 Personen vor)

- Niedriger Blutdruck. Dies kann zu Schwäche, Schwindel oder Benommenheit und auch zu Verschwommensehen und Ohnmacht führen. Eine zu große Absenkung des Blutdrucks kann bei bestimmten Patienten die Wahrscheinlichkeit eines Herzinfarktes oder Schlaganfalls erhöhen.
- Schnellerer Herzschlag
- Schwächegefühl
- Schmerzen im Brustkorb
- Atembeschwerden, einschließlich Kurzatmigkeit und Engegefühl im Brustkorb
- Nasenlaufen oder verstopfte Nase und Niesen (Rhinitis)
- Mundtrockenheit oder geschwollener Mund
- Appetitlosigkeit
- Veränderte Geschmacksempfindung
- Durchfall und Erbrechen
- Hautausschlag (möglicherweise schwer ausgeprägt)
- Muskelkrämpfe oder Schmerzen in Muskeln oder Gelenken
- Impotenz
- Vermehrtes Schwitzen
- Hautrötung
- Schlafschwierigkeiten
- In Blutuntersuchungen wird eine Reduzierung der Anzahl roter Blutkörperchen, weißer Blutkörperchen oder Blutplättchen beobachtet (Anämie, Neutropenie, Agranulozytose und Thrombozytopenie)
- In Blutuntersuchungen werden abnormale Elektrolytspiegel (Natrium, Kalium, Chlorid, Magnesium, Calcium, Bikarbonat) oder erhöhte Glucose-, Harnsäure-, Cholesterin- und Triglyzerid-Spiegel beobachtet
- Eine schwere allergische Reaktion (Anaphylaxie)
- Zerebrale Ischämie, transitorische ischämische Attacke, ischämischer Hirnschlag (kann auftreten, wenn der Blutdruck zu niedrig ist)
- Herzinfarkt (kann auftreten, wenn der Blutdruck zu niedrig ist)
- Unregelmäßiger Herzschlag
- Interstitielle Lungenerkrankung
- Eine Erkrankung, die dem systemischen Lupus erythematodes ähnelt
- Kribbeln oder Taubheit in Händen oder Füßen
- Pfeifendes Atmen
- Völlegefühl oder pochender Schmerz hinter Nase, Wangen und Augen (Sinusitis)
- Wunde Zunge
- Pankreatitis (Entzündung der Bauchspeicheldrüse). Zu den Anzeichen zählen schwere Magenschmerzen, die bis in den Rücken ausstrahlen.
- Veränderungen bei der Leber- oder Nierenfunktion (zeigen sich in Blut- und Urinuntersuchungen)
- Lebererkrankungen, wie z.B. Hepatitis (Entzündung der Leber) oder Leberschädigung
- Schwere Hautreaktionen einschließlich Blasenbildung oder Schälern der Haut
- Erhöhte Lichtempfindlichkeit
- Haarausfall (kann vorübergehend sein)
- Lockerwerden oder Loslösen eines Nagels aus dem Nagelbett
- Brustvergrößerung bei Männern
- Depression
- Verwirrtheit
- Trockene Augen
- Gelbsehen

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST VASCACE PLUS AUFZUBEWAHREN?

[ist national auszufüllen]

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach Verw. bis angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Vascape Plus enthält

- Die Wirkstoffe von Vascape Plus sind Cilazapril und Hydrochlorothiazid
 - Der (Die) sonstige(n) Bestandteil(e) ist (sind)...
- [ist national auszufüllen]

Wie Vascape Plus aussieht und Inhalt der Packung

[ist national auszufüllen]

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}
{Tel.-Nr.:}
{Fax-Nr.:}
{e-mail:}

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

Österreich: Inhibace Plus „Roche“
Belgien, Luxemburg: Co-Inhibace
Zypern, Griechenland: Vascape Plus
Tschechische Republik, Ungarn, Polen, Spanien: Inhibace Plus
Deutschland: Dynorm Plus
Italien, Portugal: Inibace Plus

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im { MM/JJJJ }

[ist national auszufüllen]