

BIJLAGE III

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,
ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vascace Plus en verwante namen (zie bijlage I) 5 mg/ 12,5 mg, filmomhulde tabletten
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 tablet bevat: cilazapril 5 mg en hydrochloorthiazide 12,5 mg

Hulpstof(fen):

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vascace Plus is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen hypertensiepatiënten bij wie de bloeddruk niet adequaat onder controle is met cilazapril alleen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De gebruikelijke dosering is 1 tablet Vascace Plus (5,0 mg cilazapril en 12,5 mg hydrochloorthiazide) per dag. Aangezien voedselinname geen klinisch significante invloed heeft op de absorptie, kan Vascace Plus voor of na een maaltijd worden toegediend. De dosis moet elke dag steeds op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen. De tabletten mogen niet gekauwd of vernalen worden en moeten altijd met water worden doorgeslikt.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Als gelijktijdige behandeling met diuretica vereist is bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, moet bij gebruik in combinatie met cilazapril de voorkeur worden gegeven aan een lisdiureticum boven een thiazidediureticum. Daarom wordt Vascace Plus niet aanbevolen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Patiënten met levercirrose

Aangezien significante hypotensie kan optreden bij patiënten met levercirrose die worden behandeld met standaarddoseringen ACE-remmers, moet de dosering van de individuele componenten voorzichtig worden aangepast als patiënten met levercirrose moeten worden behandeld met cilazapril en hydrochloorthiazide (zie rubriek 4.4).

Ouderen

In klinische studies waren de werkzaamheid en de tolerantie van cilazapril en hydrochloorthiazide bij gelijktijdige toediening vergelijkbaar bij oudere en jongere patiënten met hypertensie, hoewel farmacokinetische data laten zien dat de klaring van beide componenten bij oudere patiënten was verminderd (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en de werkzaamheid bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar werden niet onderzocht. Daarom wordt Vascace Plus niet aanbevolen voor toediening bij deze populatie.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor cilazapril, andere ACE-remmers, hydrochloorthiazide, andere thiazidediuretica, sulfonamiden of hulpstoffen van Vascace Plus.
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem bij vroegere behandeling met ACE-remmers.
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem
- Nierinsufficiëntie (creatinineklaring $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) of anurie
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zwangerschap

Gedurende zwangerschap dient niet gestart te worden met behandeling met ACE-remmers. Tenzij voortgezette behandeling met ACE remmers essentieel is, dienen patiënten die zwanger willen worden overgezet te worden naar een alternatieve behandeling met antihypertensiva, die een bewezen veiligheidsprofiel hebben tijdens zwangerschap. Als zwangerschap vastgesteld wordt, dient de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestopt te worden en indien noodzakelijk dient een alternatieve therapie opgestart te worden. (zie rubrieken 4.3 en 4.6). Er is beperkte ervaring met hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap. Thiaziden passeren de placenta en kunnen neonatale icterus, trombopenie en elektrolytenstoornissen veroorzaken. Een vermindering van het bloedvolume van de moeder kan ook een negatieve invloed hebben op de placentaire perfusie. Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie gezien het risico op verminderd plasmavolume en placentaire hypoperfusie zonder gunstig effect op het verloop van de ziekte. Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt bij de behandeling van essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen, tenzij (in zeldzame gevallen) er geen andere behandeling kan worden gebruikt.

Hypotensie

Patiënten mogen de behandeling met Vascace Plus pas starten nadat ze zijn gestabiliseerd op de individuele componenten toegediend in dezelfde dosering als in het combinatiepreparaat.

ACE-remmers kunnen ernstige hypotensie veroorzaken, vooral bij de start van de behandeling. Hypotensie bij de eerste dosis treedt gemakkelijker op bij patiënten bij wie het renine-angiotensine-aldosteronsysteem geactiveerd is, zoals bij renovasculaire hypertensie of andere oorzaken van renale hypoperfusie, natrium- of volumedepletie of een vroegere behandeling met vasodilatoren. Die aandoeningen kunnen samen voorkomen, vooral bij ernstig hartfalen.

Hypotensie moet worden behandeld door de patiënt in liggende houding te leggen en door volume-expansie. Cilazapril mag worden voortgezet na vochttoediening, maar moet in een lagere dosering worden toegediend of worden stopgezet als de hypotensie aanhoudt.

Risicopatiënten moeten de behandeling met cilazapril starten onder medisch toezicht, met een lage startdosering en een zorgvuldige verhoging van de dosering. Indien mogelijk moet de behandeling met diuretica tijdelijk worden stopgezet.

Dezelfde voorzichtigheid is geboden bij patiënten met angina pectoris of cerebrovasculair lijden, bij wie hypotensie myocard- of hersenischemie kan veroorzaken.

Nierinsufficiëntie

Vascace Plus is gecontra-indiceerd bij patiënten met een creatinineklaring $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie moet de dosering van cilazapril worden aangepast op geleide van de creatinineklaring. Routinemonitoring van kalium en creatinine hoort bij de normale medische praktijk bij patiënten met nierinsufficiëntie.

ACE-remmers hebben nierbeschermende effecten, maar kunnen reversibele nierinsufficiëntie veroorzaken in het kader van een verminderde nierdoorbloeding, ongeacht of die te wijten is aan bilaterale nierarteriestenose, ernstig congestief hartfalen, volumedepletie, hyponatriëmie of een hoge

dosering diuretica, en bij patiënten die een behandeling krijgen met NSAID's. Preventieve maatregelen zijn de diuretica staken of tijdelijk stopzetten, de behandeling starten met een zeer lage dosering van de ACE-remmer en de dosering zeer voorzichtig verhogen.

Bij patiënten met een nierarteriestenose helpt activering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem om de nierdoorbloeding op peil te houden door constrictie van de efferente arteriole. Blokkade van de vorming van angiotensine II en mogelijk ook een verhoogde vorming van bradykinine veroorzaken een vasodilatatie van de efferente arterioli, waardoor de glomerulaire filtratiedruk daalt. Hypotensie draagt verder bij tot het verlagen van de nierdoorbloeding (zie rubriek 4.4 Hypotensie). Zoals bij andere agentia die het renine-angiotensine-systeem beïnvloeden, is er een verhoogd risico op nierinsufficiëntie, inclusief nierfalen, als patiënten met een nierarteriestenose behandeld worden met cilazapril. Voorzichtigheid is daarom geboden bij deze patiënten. Als nierfalen optreedt, dient de behandeling gestopt te worden.

Overgevoeligheid/angio-oedeem

ACE-remmers kunnen angio-oedeem veroorzaken (gerapporteerde incidentie van 0,1%-0,5%). Dat angio-oedeem kan zich uiten als recidiverende episoden van zwelling van het gezicht, die verdwijnen na stopzetting van de ACE-remmer, of als acuut orofaryngeaal oedeem en luchtwegobstructie, die een spoedbehandeling vergen en levensbedreigend kunnen zijn. Een variëteit vorm is angio-oedeem van de darmen, dat meestal optreedt binnen 24-48 uur na de start van de behandeling. Het risico op angio-oedeem blijkt groter te zijn bij Afro-Amerikanen dan bij niet-Afro-Amerikanen. Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem dat niet werd veroorzaakt door ACE-remmers, kunnen een hoger risico lopen.

Anafylaxie

Hemodialyse:

Anafylaxie is opgetreden bij patiënten die werden gedialyseerd met high-fluxmembranen (bv. AN69) en ACE-remmers kregen. Bij dergelijke patiënten moet worden overwogen om een ander type dialysemembraan of een andere klasse antihypertensiva te gebruiken.

LDL (low density lipoproteins)-afereze:

Er zijn gevallen van levensbedreigende anafylaxie gerapporteerd bij patiënten die ACE-remmers kregen tijdens LDL-afereze met dextraansulfaat. Dit kan worden vermeden door de ACE-remmer voor elke afereze tijdelijk te onderbreken.

Desensibilisatie:

Anafylactoïde reacties kunnen optreden bij patiënten die een desensibilisatiekuur krijgen met wespen- of bijengif terwijl ze een ACE-remmer gebruiken. Cilazapril moet dan worden stopgezet voorafgaand aan de start van de desensibilisatiekuur en mag niet worden vervangen door een β -blokker.

Leverstoornissen

Er werden geïsoleerde gevallen van leverfunctiestoornissen zoals verhoogde waarden van leverfunctietests (transaminasen, bilirubine, alkalische fosfatase, gamma-GT) en cholestatische hepatitis met of zonder necrose gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met cilazapril. Patiënten die een icterus of een sterke stijging van de leverenzymen ontwikkelen, moeten Vascace Plus stopzetten en geschikte medische follow-up krijgen.

Bij patiënten met levercirrose (maar zonder ascites) die moeten worden behandeld wegens hypertensie moet cilazapril worden gestart in een lage dosering en met de grootste voorzichtigheid omdat significante hypotensie kan optreden (zie rubriek 4.2). Bij patiënten met ascites wordt cilazapril niet aanbevolen.

Het gebruik van diuretica bij patiënten met cirrose kan hepatische encefalopathie uitlokken als gevolg van lichte veranderingen in de vocht- en elektrolytenhuishouding.

Neutropenie

Zelden werden neutropenie en agranulocytose beschreven in samenhang met thiaziden of ACE-remmers, vooral bij patiënten met nierinsufficiëntie of een vasculaire collageenziekte en bij patiënten die een immunosuppressieve behandeling kregen. Bij dergelijke patiënten wordt periodieke monitoring van het aantal leukocyten aanbevolen.

Serumelektrolyten

De elektrolyten en de nierfunctie moeten worden gemonitord bij alle patiënten die Vascace Plus krijgen.

ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken door onderdrukking van aldosteron. Het effect is gewoonlijk niet significant bij patiënten met een normale nierfunctie. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie en/of patiënten die kaliumsupplementen innemen (met inbegrip van een vervangingszout), kan echter hyperkaliëmie optreden.

Thiaziden verhogen de kaliumexcretie en kunnen hypokaliëmie veroorzaken. Hypokaliëmie kan ook optreden bij patiënten die Vascace Plus krijgen, hoewel in mindere mate dan bij patiënten die thiaziden in monotherapie krijgen. Thiaziden kunnen ook hyponatriëmie en uitdroging veroorzaken. Het risico op hyponatriëmie is hoger bij vrouwen, patiënten met hypokaliëmie of een lage inname van natrium/opgeloste stoffen en bij ouderen. Thiaziden kunnen de urinaire calciumexcretie verlagen en een verhoging van het serumcalciumgehalte veroorzaken en moeten worden stopgezet voor het uitvoeren van tests van de bij schildklierfunctie.

Diabetes

Toediening van ACE-remmers aan patiënten met diabetes kan het bloedglucoseverlagend effect van orale antidiabetica en insuline potentiëren, vooral bij patiënten met nierinsufficiëntie. Thiaziden kunnen het bloedglucoseverlagend effect van orale antidiabetica en insuline tegengaan en kunnen diabetes uitlokken bij risicopatiënten. De glucosespiegels moeten zorgvuldig worden gemonitord tijdens de start van de behandeling met elke component van Vascace Plus.

Andere metabole stoornissen

Thiaziden kunnen het serumurinezuurgehalte verhogen en een acute jichtaanval uitlokken. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van Vascace Plus bij patiënten met een voorgeschiedenis van jicht.

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van Vascace Plus bij patiënten met porfyrie.

Chirurgie/anesthesie

Anesthetica met bloeddrukverlagende effecten kunnen hypotensie veroorzaken bij patiënten die ACE-remmers krijgen. Hypotensie in dat kader kan worden gecorrigeerd door volume-expansie.

Aortastenose/hypertrofische cardiomyopathie

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van ACE-remmers bij patiënten met obstructieve hartaandoeningen (bv. mitraalstenose, aortastenose, hypertrofische cardiomyopathie) omdat het hartdebiet niet kan stijgen ter compensatie van systemische vasodilatatie, zodat er een risico is op ernstige hypotensie.

Lactose-intolerantie

Gezien de aanwezigheid van lactosemonohydraat mogen patiënten met hereditaire problemen van galactose-intolerantie, Laplactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dit geneesmiddel niet innemen.

Etniciteit

ACE-remmers zijn minder doeltreffend als antihypertensiva bij patiënten met een zwarte huidskleur. Die patiënten lopen ook een hoger risico op angio-oedeem.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties voornamelijk gerelateerd aan Cilazapril:

Lithium

Reversibele verhoging van serum lithiumspiegels en toxiciteit zijn gerapporteerd gedurende gelijktijdig gebruik van lithium en ACE-remmers. Gelijktijdig gebruik van thiazide diuretica kan het risico van lithium toxiciteit verhogen en versterkt het al verhoogde risico op lithium toxiciteit door ACE-remmers.

Het gebruik van cilazapril met lithium wordt niet aanbevolen, maar als de combinatie noodzakelijk blijkt te zijn, dient een nauwkeurige monitoring van de serum lithium spiegels plaats te vinden.

Andere antihypertensiva

Een additief effect kan worden waargenomen als Vascace Plus wordt toegediend in combinatie met andere antihypertensiva.

Kaliumsparende diuretica, kalium supplementen of kalium bevattende zoutvervangers

Hoewel serum kalium gewoonlijk binnen normale grenzen blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij enkele patiënten, die behandeld worden met cilazapril. Kalium sparende diuretica (b.v. spironolacton, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kalium bevattende zoutvervangers kunnen leiden tot significante verhoging van serum kaliumspiegels. Daarom wordt een combinatie van cilazapril met de hierboven genoemde middelen niet aanbevolen (zie rubriek 4.4) Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is in verband met aangetoonde hypokaliëmie, dienen ze voorzichtig gebruikt te worden met het frequent monitoren van het serum kalium.

Diuretica (thiazide en lisdiuretica)

Voorafgaande behandeling met hoge doses diuretica kunnen resulteren in een volumedepletie en een risico op hypotensie als een behandeling met cilazapril gestart wordt (zie rubriek 4.4). Het hypotensieve effect kan gereduceerd worden door het stoppen van de diuretica, het verhogen van de zoutinname of door het starten van de behandeling met een lage dosis cilazapril.

Tricyclische antidepressiva/antipsychotica/anesthetica/narcotica

Gelijktijdig gebruik van bepaalde anesthetica, tricyclische antidepressiva en antipsychotica met ACE-remmers kan resulteren in een verdere verlaging van de bloeddruk (zie sectie 4.4)

Niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen (NSAID's) inclusief aspirine $\geq 3g/dag$

Als ACE-remmers gelijktijdig toegediend worden met niet-steroidale ontstekingsremmende middelen (b.v. acetylsalicylzuur met ontstekingsremmende dosering, COX-2 remmers en niet selectieve NSAID's) kan een vermindering van het ontstekingsremmend effect optreden. Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en NSAID's kan leiden tot een verhoogd risico op vermindering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen, en een verhoging van de serumkaliumspiegel, vooral bij patiënten met een al slechte nierfunctie. De combinatie dient met de nodige zorg toegediend te worden, vooral bij ouderen. Patiënten dienen voldoende te drinken en er dient aandacht te zijn voor het monitoren van de nierfunctie na het starten van de gecombineerde therapie en daarna periodiek.

Sympathomimetica

Sympathomimetica kunnen het bloeddrukverlagend effect van ACE-remmers verminderen

Antidiabetica

Epidemiologische studies suggereren dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en antidiabetica (insulines orale hypoglykemische stoffen) een verhoogd bloedglucoseverlagend effect op kan treden met een risico op hypoglykemie. Dit fenomeen bleek meer voor te komen tijdens de eerste weken van het gecombineerd gebruik en bij patiënten met nierbeschadigingen.

Goud

Nitritoïde reacties (symptomen zijn o.a. roodheid in het gezicht, misselijkheid, overgeven en hypotensie) zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met goudinjecties (natrium aurothiomaleaat) en gelijktijdige ACE-remmers.

Andere

Er werden geen klinisch significante interacties waargenomen bij gelijktijdige toediening van Vascace Plus en digoxine, nitraten, coumarineanticoagulantia en H₂-receptorantagonisten.

Interactie is voornamelijk gerelateerd aan hydrochloorthiazide

Digoxine

Aangezien thiazide-geïnduceerde hypokaliëmie voor kan komen gedurende de behandeling met Vascace Plus, kan het risico op aritmieën in verband met digoxine therapie verhoogd zijn. Het monitoren van de kaliumspiegel wordt geadviseerd.

Geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen induceren

In verband op het risico op hypokaliëmie, dient hydrochloorthiazide voorzichtig gebruikt te worden als de patiënt gelijktijdig behandeld wordt met geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen veroorzaken, zoals:

- Klasse Ia antiaritmica (b.v. kinidine, hydrokinidine, disopyramide)
- Klasse III antiaritmica (b.v. amiodaron, sotalol, defetilide, ibutilide)
- Sommige antipsychotica (b.v.) thioridazine, chloorpromazine, trifluoperazine, sulpiride, tiapride, haloperidol, droperidol)
- Andere geneesmiddelen (b.v. bepridil, cisapride, difemanil, halofantrine, ketanserine, pentamidine, terfenadine)

Niet-polariserende spierverslappers

Niet-polariserende spierverslappers dienen niet gelijktijdig toegediend te worden, in verband met mogelijke intensivering en verlenging van het spierverslappend effect.

Calcium zouten en vitamine D

Gelijktijdige toediening van hydrochloorthiazide samen met vitamine D of met calciumzouten kan de verhoging van het serumcalcium potentiëren.

Cholestyramine / colestipol

Cholestyramine en colestipol verminderen de absorptie van hydrochloorthiazide

Anticholinergica

Gelijktijdig gebruik van anticholinergica (b.v. atropine, biperiden) kan de biologische beschikbaarheid van hydrochloorthiazide vergroten, door verminderde maagdarmmobiliteit en verminderde lediging van de maag.

Amantadine

Gelijktijdige toediening van amantadine en hydrochlorothiazide kan de mogelijke bijwerkingen van amantadine versterken.

Cytotoxische geneesmiddelen (b.v. methotrexaat, cyclofosfamide)

Gelijktijdige toediening van hydrochloorthiazide en cytotoxische geneesmiddelen kan de eliminatie van het cytotoxische middel verminderen, en dus het risico op het ontwikkelen van myelodepressie verhogen

Jodiumbevattende contrastmiddelen

In het geval van dehydratie veroorzaakt door hydrochlorothiazide is er een verhoogd risico op acute nierbeschadiging, vooral als hogere doses jodiumbevattende contrastmiddelen worden toegediend.

Cyclosporine

Gelijktijdig toedienen van cyclosporine en hydrochloorthiazide kan het risico op het ontwikkelen van hyperuricemie en jichtachtige complicatie vergroten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van ACE-remmers zoals cilazapril wordt niet aanbevolen in het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Het gebruik van ACE-remmers is gecontra-indiceerd gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

De epidemiologische aanwijzingen met betrekking tot het risico op teratogeniteit als gevolg van gebruik van ACE-remmers in het eerste trimester zijn niet overtuigend, hoewel een kleine verhoging van het risico niet uitgesloten kan worden. Patiënten die een zwangerschap plannen, moeten een andere bloeddrukverlagende behandeling krijgen waarvan het veiligheidsprofiel bij gebruik tijdens de zwangerschap bewezen is, tenzij voortzetting van de behandeling essentieel wordt geacht. Als een zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk worden stopgezet en moet indien nodig een andere behandeling worden gestart.

Blootstelling aan ACE-remmers tijdens het tweede en het derde trimester veroorzaakt humane foetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, tragere verbening van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierinsufficiëntie, hypotensie, hyperkaliëmie). Bij blootstelling aan een ACE-remmer tijdens het tweede trimester van de zwangerschap, wordt een echografisch onderzoek van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Zuigelingen van wie de moeders ACE-remmers hebben ingenomen, moeten nauwgezet worden geobserveerd op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Er is beperkte ervaring met hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap. Thiaziden passeren de placenta en kunnen neonatale icterus, trombopenie en elektrolytenstoornissen veroorzaken. Een vermindering van het bloedvolume van de moeder kan ook een negatieve invloed hebben op de placentaire perfusie. Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie, gezien het risico op verminderd plasmavolume en placentaire hypoperfusie zonder gunstig effect op het verloop van de ziekte. Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt bij de behandeling van essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen, behalve (in zeldzame situaties) als er geen andere behandeling kan worden gebruikt.

Borstvoeding

Aangezien er geen informatie is over het gebruik van Vascace Plus tijdens de periode van borstvoeding, wordt dit product niet aanbevolen en wordt een alternatieve behandeling met een bewezen beter veiligheidsprofiel bij borstvoeding aanbevolen, vooral bij het geven van borstvoeding aan pasgeborenen en te vroeg geboren kinderen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen preklinische studies uitgevoerd om het effect op de vruchtbaarheid te onderzoeken met de vaste combinatie van cilazapril en hydrochlorothiazide.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bij het besturen van een voertuig en het bedienen van machines moet er rekening mee worden gehouden dat af en toe duizeligheid en vermoeidheid kunnen optreden tijdens de behandeling met Vascace Plus (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De frequentste geneesmiddelbijwerkingen die worden waargenomen bij patiënten die ACE-remmers als monotherapie krijgen, zijn hoesten, huiduitslag en nierdisfunctie. Hoesten komt vaker voor bij vrouwen en niet-rokers. Als de patiënt de hoest kan verdragen, kan het redelijk zijn om de behandeling voort te zetten. In sommige gevallen kan het helpen om de dosering te verlagen. Aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen die nopen tot een stopzetting van de behandeling, treden op bij minder dan 5% van de patiënten die ACE-remmers als monotherapie krijgen.

De frequentste geneesmiddelbijwerking die wordt waargenomen bij patiënten die thiaziden als monotherapie krijgen, is duizeligheid. Sommige biochemische en metabole afwijkingen die optreden bij behandeling met thiazidediuretica lijken te verminderen bij gelijktijdige toediening van cilazapril. Aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen die nopen tot een stopzetting van de behandeling, treden op bij ongeveer 0,1% van de patiënten die thiaziden als monotherapie krijgen.

Het totale risico op bijwerkingen als gevolg van behandeling met Vascace Plus is vergelijkbaar met dat bij patiënten die cilazapril-monotherapie krijgen.

Lijst van bijwerkingen

De volgende lijst van bijwerkingen is afgeleid van klinische studies en postmarketinggegevens en omvat de bijwerkingen die werden gezien bij patiënten die een behandeling kregen met cilazapril en/of andere ACE-remmers alleen, hydrochloorthiazide en/of andere thiazidediuretica alleen, en bij patiënten die combinatietherapie kregen. De ramingen van de frequentie zijn gebaseerd op het percentage patiënten dat elke bijwerking heeft gerapporteerd in klinische studies met Vascace Plus met in totaal 1097 patiënten. Bijwerkingen die niet werden waargenomen in klinische studies met Vascace Plus maar wel werden gerapporteerd met een van beide componenten in monotherapie of andere ACE-remmers of thiazidediuretica of die werden gemeld in postmarketingrapporten, worden geclassificeerd als “soms” ($< 1/100$). De categorie “soms” omvat ook “zelden” ($\geq 1/10.000$ en $< 1/1000$) en “zeer zelden” ($< 1/10.000$), die in de SPC van andere producten worden gebruikt.

De frequentiecategorieën zijn als volgt:

Zeer vaak	$\geq 1/10$
Vaak	$\geq 1/100$ en $< 1/10$
Soms	$< 1/100$

Bijwerkingen van cilazapril

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms

Neutropenie, agranulocytose, trombopenie, anemie

Immuunsysteemaandoeningen

Soms

Angio-oedeem (kan het gezicht, de lippen, de tong, de larynx of het maag-darmkanaal aantasten) (zie rubriek 4.4), anafylaxie (zie rubriek 4.4), lupusachtig syndroom (mogelijke symptomen zijn vasculitis, spierpijn, artralgie/artritis, positieve antinucleaire factor, verhoogde bezinkingssnelheid, eosinofilie en leukocytose)

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak

Hoofdpijn

Soms

Dysgeusie, ischemie van de hersenen, transient ischaemic attack, ischemisch CVA, perifere neuropathie

Hartaandoeningen

Soms

Myocardischemie, angina pectoris, tachycardie, hartkloppingen, myocardinfarct, ritmestoornis

Bloedvataandoeningen

Vaak
Duizeligheid

Soms
Hypotensie, posturale hypotensie (zie rubriek 4.4). Mogelijke symptomen van hypotensie zijn syncope, zwakte, duizeligheid en gezichtsstoornissen.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak
Hoest

Soms
Dyspneu, bronchospasme, rhinitis, interstitieel longlijden, bronchitis, sinusitis

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak
Nausea

Soms
Droge mond, afteuze stomatitis, verminderde eetlust, diarree, braken, glossitis, pancreatitis

Lever- en galaandoeningen

Soms
Abnormale leverfunctietest (met inbegrip van transaminasen, bilirubine, alkalische fosfatase, gamma-GT), cholestatische hepatitis met of zonder necrose

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms
Rash, maculopapuleuze rash, psoriasisachtige dermatitis, psoriasis (exacerbatie), lichen planus, exfoliatieve dermatitis, urticaria, erythema multiforme, Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse, bulleus pemfigoïd, Kaposi-sarcoom, vasculitis/purpura, fotosensibilisatiereacties, alopecia, onycholyse

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Soms
Spierkrampen, spierpijn, gewrichtspijn

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms
Verminderde nierfunctie, acute nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4), verhoogd bloedcreatininegehalte, verhoogd bloedureumgehalte, hyperkaliëmie, hyponatriëmie, proteïnurie, nefrotisch syndroom, nefritis

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms
Seksuele disfunctie, gynaecomastie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak

Vermoeidheid

Soms

Overmatig zweten, rood worden, asthenie, slaapstoornis

Bijwerkingen van hydrochloorthiazide

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms

Trombopenie, hemolytische anemie, beenmergfalen, neutropenie

Immuunsysteemaandoeningen

Soms

Overgevoeligheid (angio-oedeem, anafylaxie), lupusachtig syndroom

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms

Hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypochloremie, hypomagnesiëmie, hypercalciëmie, hypocalciurie, hypovolemie/uitdroging, metabole alkalose, hyperglykemie, hyperurikemie, jicht, hypercholesterolemie (verhoogde totale, LDL- en VLDL-cholesterol), hypertriglyceridemie

Psychische stoornissen

Soms

Slaapstoornis, depressie

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak

Duizeligheid

Soms

Verwardheid

Oogaandoeningen

Soms

Verminderde traansecretie, gezichtsstoornis, xanthopsie

Hartaandoeningen

Soms

Aritmie

Bloedvataandoeningen

Soms

Hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms

Interstitiële pneumonitis, acuut longoedeem

Maaqdarmstelselaandoeningen

Vaak
Nausea

Soms
Droge mond, sialoadenitis, verminderde eetlust, pancreatitis

Lever- en gelaandoeningen

Soms
Cholestatische icterus

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms
Rash, fotosensibilisatie, pseudoporfyrie, cutane vasculitis

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms
Spierkrampen

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms
Interstitiële nefritis, verminderde nierfunctie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms
Seksuele disfunctie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak
Vermoeidheid

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hypotensie en posturale hypotensie kunnen optreden bij de start van de behandeling of bij het verhogen van de dosering, vooral bij risicopatiënten (zie rubriek 4.4).

Verminderde nierfunctie en acute nierinsufficiëntie treden vaker op bij patiënten met ernstig hartfalen, nierarteriestenose, een vooraf bestaande nieraandoening en volumedepletie (zie rubriek 4.4).

Gevalen van ischemie van de hersenen, transient ischaemic attack en ischemisch CVA, die zelden worden gerapporteerd bij gebruik van ACE-remmers, kunnen te wijten zijn aan hypotensie bij patiënten met een onderliggend cerebrovasculair lijden. Zo kan ook myocardischemie te wijten zijn aan hypotensie bij patiënten met onderliggend ischemisch hartlijden.

Hypokaliëmie kan optreden bij patiënten die Vascace Plus krijgen, hoewel minder vaak dan bij patiënten die thiaziden als monotherapie krijgen.

Het risico op hyponatriëmie is groter bij vrouwen, patiënten met hypokaliëmie en een lage inname van natrium/opgeloste stoffen en bij ouderen.

De elektrolyten en de nierfunctie moeten worden gemonitord bij alle patiënten die Vascace Plus krijgen.

Hoofdpijn is een vaak gemelde bijwerking, hoewel de incidentie van hoofdpijn groter is bij patiënten die een placebo krijgen dan bij degenen die cilazapril + hydrochloorthiazide krijgen.

De frequentie van bijwerkingen toe te schrijven aan cilazapril, die voorkomen bij patiënten die combinatietherapie (cilazapril + hydrochloorthiazide) krijgen, kan afwijken van de frequentie die gezien wordt bij patiënten die cilazapril monotherapie krijgen. Redenen hiervoor kunnen zijn (i) verschillen tussen de doel populatie behandeld met Vascace Plus en Vascace, (ii) verschillen in de dosis cilazapril en (iii) specifieke effecten van de combinatietherapie.

4.9 Overdosering

Beperkte gegevens zijn bekend over overdosering bij de mens.

Symptomen die verband houden met overdosering van ACE-remmers kunnen hypotensie, circulatoire shock, elektrolyten onbalans, nierfalen, hyperventilatie, tachycardie, hartkloppingen, bradycardie, duizeligheid, angsten en hoesten zijn.

Bij patiënten die daar gevoelig voor zijn (bijv. prostaathyperplasie) kan hydrochloorthiazideoverdosering acute urineretentie veroorzaken.

De aanbevolen behandeling van Vascace Plus overdosering is een intraveneuze infusie van natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing. Als hypotensie optreedt, dienen de patiënten in een shock positie geplaatst te worden. Indien beschikbaar kan behandeling met een angiotensine II infuus en/of catecholaminen ook overwogen worden.

Pacemakerbehandeling is geïndiceerd voor therapieresistente bradycardie, vitale functies, serumelektrolytspiegels en creatinineconcentraties dienen continu in de gaten gehouden te worden.

Indien nodig kan cilazapril, de werkzame vorm van cilazapril, uit het lichaam worden verwijderd door hemodialyse (zie rubriek 4.4).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihypertensivum; ACE-remmer en diureticum, ATC-code: C09BA08

Werkingsmechanisme

Vascace Plus is een combinatie van cilazapril en hydrochloorthiazide. De bloeddrukverlagende effecten van cilazapril en hydrochloorthiazide in de combinatie zijn additief waardoor een hoger percentage patiënten met hypertensie goed reageert, inclusief een grotere bloeddrukdaling, dan bij toediening van cilazapril of hydrochloorthiazide in monotherapie. Vascace Plus is zeer doeltreffend bij de behandeling van hypertensie en het effect houdt 24 uur aan.

Cilazapril wordt omgezet tot zijn actieve metaboliet, cilazapril, een specifieke langwerkende remmer van het angiotensineconverterend enzym (ACE), die het renine-angiotensine-aldosteronsysteem onderdrukt en daardoor ook de omzetting van inactief angiotensine I in angiotensine II, een krachtige vasoconstrictor. Bij de aanbevolen dosering houdt het effect van cilazapril bij hypertensiepatiënten gedurende tenminste 24 uur aan.

Hydrochloorthiazide is een thiazide-diureticum, dat werkt als vloeistofuitscheidende en bloeddrukverlagende stof door het verminderen van stoffen die de tubulaire heropname van natrium in het verdunnende segment van de cortex verhogen. Het verhoogt de uitscheiding van natrium en

chloride in de urine en in mindere mate de uitscheiding van kalium en magnesium en verhoogt daardoor de urineuitscheiding en geeft een antihypertensief effect. Het gebruik van deze stof verhoogt de plasmarenineactiviteit en aldosteron-uitscheiding, wat leidt tot een verlaging van serumkalium.

Klinische/werkzaamheidsstudies

In studies met Vascace Plus werd aangetoond dat de combinatie cilazapril en hydrochloorthiazide eenmaal daags in verschillende doseringen de systolische en de diastolische bloeddruk verlaagde in vergelijking met placebo 24 uur na toediening, tot een niveau dat zowel statistisch als klinisch van belang is. De combinatie in verschillende doseringen gaf een sterkere daling van de bloeddruk dan de twee individuele componenten apart. Bij patiënten die niet reageren op 5 mg cilazapril als monotherapie, verbetert de toevoeging van hydrochloorthiazide in een lage dosering van 12,5 mg eenmaal daags de respons op behandeling sterk. De combinatie is doeltreffend ongeacht leeftijd, geslacht en ras.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Cilazapril wordt goed geabsorbeerd na orale toediening van Vascace Plus en wordt door esterklieving snel omgezet in de werkzame vorm, cilazaprilaat. De biologische beschikbaarheid van cilazaprilaat na orale toediening van cilazapril bedraagt ongeveer 60%, te oordelen naar gegevens over de urinaire recuperatie. De maximale plasmaconcentraties van cilazaprilaat worden consistent bereikt binnen 2 uur.

Hydrochloorthiazide wordt na orale toediening van Vascace Plus snel geabsorbeerd. De maximale plasmaconcentraties worden bereikt binnen 2 uur na toediening. De biologische beschikbaarheid van hydrochloorthiazide na een orale dosis is ongeveer 65%, te oordelen naar de urinaire recuperatie.

De AUC-waarden van cilazaprilaat en hydrochloorthiazide stijgen in verhouding tot de dosering van cilazapril en hydrochloorthiazide in het combinatiepreparaat. De farmacokinetische parameters van cilazaprilaat veranderen niet bij verhoging van de dosering van de hydrochloorthiazidecomponent. Gelijktijdige toediening van cilazapril en hydrochloorthiazide heeft geen effect op de biologische beschikbaarheid van cilazapril of hydrochloorthiazide. Toediening van cilazapril en hydrochloorthiazide in aanwezigheid van voedsel verlengt de $T_{\max}$ van cilazaprilaat met 1,5 uur en verlaagt de $C_{\max}$ met 24%. De $T_{\max}$ van hydrochloorthiazide neemt dan toe met 1,4 uur en de $C_{\max}$ daalt met 14% zonder effect op de totale biologische beschikbaarheid van beide geneesmiddelen, te oordelen naar de AUC₀₋₂₄-waarde. Dat wijst erop dat er invloed is op de snelheid, maar niet op de mate van absorptie van beide geneesmiddelen.

Distributie

Het distributievolume van cilazaprilaat bedraagt ongeveer 0,5 tot 0,7 l/kg. De plasma-eiwitbinding bedraagt ongeveer 25% tot 30%.

Hydrochloorthiazide bindt zich voor 65% aan plasmaproteïnen; het relatieve distributievolume bedraagt 0,5 tot 1,1 l/kg.

Eliminatie

Cilazaprilaat wordt in onveranderde vorm door de nieren uitgescheiden met een effectieve halfwaardetijd van ongeveer 9 uur.

Hydrochloorthiazide wordt grotendeels in onveranderde vorm door de nieren uitgescheiden met een halfwaardetijd van 7 tot 11 uur.

Farmacokinetiek in speciale populaties

Nierinsufficiëntie:

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie worden hogere plasmaconcentraties van cilazaprilaat waargenomen dan bij patiënten met een normale nierfunctie doordat de klaring van het geneesmiddel vermindert als de creatinineklaring daalt. Er is geen eliminatie bij patiënten met volledige

nierinsufficiëntie, maar hemodialyse verlaagt de concentraties van cilazapril en cilazaprialaat in beperkte mate.

Renale excretie van hydrochloorthiazide is verminderd bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Renale hydrochloorthiazideklaring verloopt evenredig met de creatinineklaring. Dit resulteert in verhoogde plasmaconcentraties hydrochloorthiazide, die langzamer verminderen dan bij patiënten met een normale nierfunctie.

Oudere patiënten:

Bij oudere patiënten met een voor hun leeftijd normale nierfunctie kunnen de plasmaconcentraties van cilazaprialaat tot 40% hoger zijn en kan de klaring 20% lager zijn dan bij jongere patiënten.

Beperkte gegevens suggereren dat de systemische klaring van hydrochloorthiazide verminderd is bij zowel gezonde als hypertensieve oudere patiënten in verhouding tot jonge gezonde vrijwilligers.

Leverinsufficiëntie:

Bij patiënten met levercirrose werden verhoogde plasmaconcentraties en een verminderde plasma- en renale klaring waargenomen.

Leverziekten hebben geen significant effect op de farmacokinetiek van hydrochloorthiazide.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit

De acute orale toxiciteit van cilazapril is laag. De gemiddelde letale doses bij ratten, muizen en cynomolgusapen waren hoger dan 2000 mg/kg lichaamsgewicht. De acute orale toxiciteit van cilazapril bij muizen nam niet toe in combinatie met hydrochloorthiazide.

Net zoals met andere ACE-remmers waren de nieren het primaire doel van systemische toxiciteit in studies van subchronische en chronische toxiciteit met cilazapril alleen. De bevindingen waren verhoogde plasmaconcentraties van ureum en creatinine en verdikking van de glomerulaire arterioli, soms met hyperplasie van de juxtaglomerulaire cellen. Die veranderingen zijn reversibel en zijn een gevolg van een overmatige farmacodynamische activiteit van cilazapril, die enkel optreedt bij toediening van doses die vele malen hoger zijn dan de doses die worden gebruikt bij de mens. In studies van subchronische en chronische toxiciteit van hydrochloorthiazide bij ratten en honden werden geen duidelijke afwijkingen waargenomen, uitgenomen veranderingen van de elektrolytenhuishouding (hypokaliëmie). In studies met de combinatie van cilazapril en hydrochloorthiazide werden dezelfde bevindingen waargenomen als met cilazapril alleen. De belangrijkste effecten van de combinatie waren vermindering van het door het thiazide veroorzaakte kaliumverlies en verminderde motorische activiteit bij toediening van hoge doses bij apen.

Carcinogeen potentieel

Er waren geen aanwijzingen van een carcinogeen potentieel van cilazapril en geen relevante bevindingen met hydrochloorthiazide bij muizen en ratten. Er werden geen tests van het carcinogene potentieel uitgevoerd met de combinatie.

Mutageniciteit

Cilazapril vertoonde geen mutagene of genotoxische effecten in verschillende in-vitro- en in-vivomutageniciteitstests. De combinatie van cilazapril en hydrochloorthiazide veroorzaakte geen tekenen van een mutageen potentieel die relevant zouden zijn voor de therapeutische behandeling.

Effect op de vruchtbaarheid

Er werden met de combinatie geen studies uitgevoerd naar het effect op de peri- en postnatale prestatie en de vruchtbaarheid.

Teratogeniciteit

Cilazapril was niet teratogeen bij ratten en cynomolgusapen. Net zoals met andere ACE-remmers werden er tekenen van foetotoxiciteit waargenomen bij ratten. De belangrijkste bevindingen waren een hoger verlies voor implantatie en minder levensvatbare foetussen. Dat deed zich enkel voor bij toediening van een dosis van 50 mg/kg, een dosis die vele malen hoger is dan de therapeutische dosis

bij de mens. Een iets hogere incidentie van dilatatie van het bekken werd waargenomen bij ratten bij toediening van 5 mg/kg/dag. Cilazapril had geen effect op de vruchtbaarheid van mannetjes- of wijfjesratten. Er waren geen aanwijzingen van teratogeniciteit met de combinatie van cilazapril en hydrochloorthiazide bij ratten en muizen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

[nationaal te implementeren]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.3 Houdbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

[nationaal te implementeren]

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

[nationaal te implementeren]

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

{tel}

{fax}

{e-mail}

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[nationaal te implementeren]

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

[nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

[nationaal te implementeren]

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van {naam van de lidstaat/naam van het nationaal bureau}

ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

Karton

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vascace Plus en verwante namen (zie bijlage I) 5 mg/12.5 mg filmomhulde tabletten
cilazapril/hydrochloorthiazide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

[nationaal te implementeren]

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[nationaal te implementeren]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

[nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

[nationaal te implementeren]

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring

[nationaal te implementeren]

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

{tel}

{fax}

{e-mail}

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[nationaal te implementeren]

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blisterverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vascace Plus en verwante namen (zie bijlage I) 5 mg/12.5 mg filmomhulde tabletten

cilazapril/hydrochloorthiazide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

LOT

5. OVERIGE

BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR GEBRUIKERS

Vascace Plus en verwante namen (zie bijlage I) 5 mg/12.5 mg filmomhulde tabletten
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

cilazapril/hydrochloorthiazide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel
6. Aanvullende informatie

1. WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

Vascace Plus is een combinatie van 2 geneesmiddelen, cilazapril en hydrochloorthiazide.

Vascace Plus wordt gebruikt voor de behandeling van hoge bloeddruk. De twee werkzame stoffen werken samen om uw hoge bloeddruk te verlagen. Ze worden gebruikt als de behandeling met één van de stoffen onvoldoende is.

Cilazapril behoort tot de groep geneesmiddelen die ACE-remmers (Angiotensin Converting Enzyme remmers) genoemd worden. Het werkt door uw bloedvaten te laten ontspannen waardoor ze wijder worden. Dit helpt om uw bloeddruk te verlagen. Tevens maakt dit het makkelijker voor uw hart om het bloed door uw lichaam te pompen.

Hydrochloorthiazide behoort tot de groep geneesmiddelen die 'thiazidediuretica' of 'plaspillen' genoemd wordt. Het werkt door de hoeveelheid water(urine) die geproduceerd wordt te vergroeten. Dit verlaagt uw bloeddruk.

2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U EXTRA VOORZICHTIG ZIJN?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder punt 6.
- U bent allergisch voor vergelijkbare geneesmiddelen als Vascace Plus zoals andere ACE-remmers, andere thiazidediuretica of sulfonamiden
- Als u de ernstige bijwerking 'angio-oedeem' heeft gehad na het gebruik van andere ACE-remmers of als u erfelijk angio-oedeem of angio-oedeem met een onbekende oorzaak heeft. De tekenen hiervan kunnen zijn zwelling van gezicht, lippen, mond of tong.
- Als u ernstige nierproblemen heeft (creatinineklaring minder dan 30 ml/min) of anurie (geen urine kunnen produceren)

- Als u meer dan 3 maanden zwanger bent (Het is beter om Vascace Plus te vermijden vroeger in de zwangerschap – zie ook de hoofdstukjes over "zwangerschap" en "borstvoeding")

Neem Vascace Plus niet in als één of meer van de hierboven vermelde punten op u van toepassing zijn. Als u hier niet zeker van bent, overleg dan met uw arts of apotheker voordat u Vascace Plus inneemt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- Als u een hartprobleem heeft. Vascace Plus is niet geschikt voor mensen die bepaalde hartproblemen hebben.
- Als u een beroerte heeft gehad of problemen heeft met de bloedtoevoer naar uw hersenen.
- Als u ernstige problemen heeft met uw lever of als u geelzucht krijgt.
- Als u problemen heeft met uw nieren of een bepaald probleem heeft met de bloedtoevoer naar uw nieren dat 'nierarteriostenose' heet.
- Als u dialysepatiënt bent.
- Als u kort geleden heeft overgegeven of diarree heeft gehad.
- Als u een zoutarm dieet volgt.
- Als u van plan bent om een behandeling te volgen om uw allergie voor bijen- of wespensteken te verminderen (een desensibilisatiekuur).
- Als u van plan bent om een operatie te ondergaan (dit geldt ook voor een operatie uitgevoerd door een tandarts of kaakchirurg). De reden hiervan is dat sommige verdovingsmiddelen uw bloeddruk kunnen verlagen, waardoor die te laag kan worden.
- Als u een opeenhoping van vocht heeft in uw buik (ascites).
- Als u diabetespatiënt bent.
- Als u een bepaalde bindweefselziekte heeft (collageenvasculaire ziekte).
- Als u LDL-afereze met dextraansulfaat ondergaat.
- Als u jicht heeft
- Als u een aangeboren stoornis in de aanmaak van de rode bloedkleurstof heeft (porfyrie)

Als één of meer van de hierboven vermelde punten op u van toepassing zijn, overleg dan met uw arts of apotheker voordat u Vascace Plus inneemt.

Als u denkt dat u zwanger bent of als u zwanger wilt worden, vertel dit dan aan uw arts. Het gebruik van Vascace Plus wordt niet aanbevolen vroeg in de zwangerschap. Gebruik Vascace Plus niet als u langer dan 3 maanden zwanger bent, omdat het heel schadelijk kan zijn voor uw baby als het in die periode gebruikt wordt (zie de informatie onder 'Zwangerschap' en 'Borstvoeding').

Gebruik bij kinderen en adolescenten

Vascace is niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Vascace Plus nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft. Dit is omdat Vascace Plus de werking van andere geneesmiddelen kan veranderen. De werking van Vascace Plus kan ook veranderd worden door andere geneesmiddelen.

Vertel het altijd aan uw arts of apotheker als u één of meer van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- Geneesmiddelen voor de behandeling van hoge bloeddruk.
- Geneesmiddelen uit de groep van 'niet-steroïdale ontstekingsremmers' (NSAID's). Dit zijn onder meer aspirine, indometacine en ibuprofen.
- Insuline of andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes.
- Lithium (voor de behandeling van depressie).
- Steroïde geneesmiddelen (zoals hydrocortison, prednisolon en dexamethason) of andere middelen die het afweersysteem onderdrukken.
- Kaliumsupplementen (zoals zoutvervangers) of kaliumsparende diuretica.
- Aldosteronantagonisten.
- Sympathomimetica.

- Anesthetica, narcotica.
- Tricyclische antidepressiva, antipsychotica.
- Goudverbindingen (gebruikt om reumatoïde artritis te behandelen).
- Geneesmiddelen om hartfalen of hartritmestoornissen te behandelen
- Calciumsupplementen en vitamine D
- Cholestyramine/colestipol (gebruikt bij het verminderen van de hoeveelheid vet in uw bloed)
- Anticholinergica
- Cytotoxische geneesmiddelen (zoals methotrexaat, cyclofosfamide)
- Cyclosporine (gebruikt om het afstoten van organen na een transplantatie te stoppen)
- Jodiumbevattende contrastmiddelen (worden bij patiënten ingespoten bij bepaalde soorten röntgenonderzoek)

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Vascace Plus mag met of zonder voedsel ingenomen worden.

Vertel het aan uw arts of apotheker als u voedingssupplementen gebruikt die kalium bevatten.

Zwangerschap en borstvoeding

Vertel het uw arts als u denkt dat u zwanger bent of als u zwanger wilt worden. Meestal zal uw arts u vertellen dat u met Vascace Plus moet stoppen voordat u zwanger wordt, of zodra u weet dat u zwanger bent. Uw arts zal u adviseren om een ander geneesmiddel te gebruiken in plaats van Vascace Plus. Vascace Plus wordt niet aanbevolen voor gebruik vroeg in de zwangerschap en mag niet gebruikt worden als u langer dan 3 maanden zwanger bent, omdat het heel schadelijk kan zijn voor uw baby als het gebruikt wordt na de derde maand van de zwangerschap.

Borstvoeding

Vertel het uw arts als u borstvoeding geeft of van plan bent om borstvoeding te geven. Vascace Plus wordt niet aanbevolen voor moeders die borstvoeding geven. Uw arts kan een andere behandeling voor u kiezen als u borstvoeding wilt geven, vooral als uw baby net geboren is of te vroeg geboren werd.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U kunt duizelig worden tijdens het gebruik van Vascace. De kans hierop is groter bij het begin van de behandeling. Als u duizelig wordt, ga dan niet autorijden en gebruik geen gereedschap of machines.

Stoffen in dit middel waarmee u rekening moet houden

Vascace Plus bevat lactose, een soort suiker. Wanneer uw arts u heeft verteld dat u lactose niet kunt verdragen, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. HOE GEBRUIKT U DIT MIDDEL?

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De gebruikelijke dosering is 1 tablet per dag

Hoe neemt u dit middel in?

- Neem elke dag één tablet Vascace Plus in.
- Slik de tablet door met wat water.
- Het maakt niet uit op welk tijdstip u Vascace Plus inneemt, maar het moet wel elke dag rond dezelfde tijd ingenomen worden.
- Vascace mag vóór of na de maaltijd ingenomen worden.
- Breek of kauw de tabletten niet

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u meer Vascace Plus inneemt dan u zou mogen, of als iemand anders uw Vascace Plus tabletten inneemt, vertel dit dan meteen aan een arts of ga meteen naar een ziekenhuis. Neem de tabletverpakking mee. De volgende effecten kunnen optreden: duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd, ondiepe ademhaling, een koude, klamme huid, niet kunnen bewegen of praten, en een trage hartslag.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

- Als u vergeet een dosis in te nemen, sla de vergeten dosis dan over. Neem de volgende dosis op het normale tijdstip.
- Neem geen dubbele dosis (twee doses tegelijk) om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan Vascace Plus bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige reacties:

Als u een ernstige reactie krijgt die bekend is als angio-oedeem, stop dan met het gebruik van Vascace en ga meteen naar een arts. De tekenen hiervan kunnen zijn:

- Plotselinge zwelling van het gezicht, keel, lippen of mond. Hierdoor kunt u problemen krijgen met ademen of slikken.

Bloedproblemen gemeld met ACE-remmers en thiazide-achtige diuretica zijn onder meer:

- Lage aantallen rode bloedcellen (anemie). Dit kan leiden tot vermoeidheid, een bleke huid, een snelle of onregelmatige hartslag (palpitaties), en buiten adem raken.
- Lage aantallen van alle soorten witte bloedcellen. Dit kan leiden tot het vaker voorkomen van infecties, bijvoorbeeld van uw mond, tandvlees, keel en longen.
- Lage aantallen bloedplaatjes. Dit kan leiden tot het sneller krijgen van blauwe plekken en neusbloedingen.

Andere mogelijke bijwerkingen:

Vaak voorkomend (bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Duizeligheid
- Hoest
- Misselijkheid
- Vermoeidheid
- Hoofdpijn

Soms voorkomend (bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Lage bloeddruk. Hierdoor kunt u zich zwak of duizelig voelen of een licht gevoel in uw hoofd krijgen en het kan ook leiden tot wazig zien en flauwvallen. Bij bepaalde patiënten kan een extreme verlaging van de bloeddruk een groter risico geven op een hartinfarct of beroerte
- Versnelde hartslag
- Gevoel van zwakte
- Pijn op de borst
- Ademhalingsproblemen, waaronder kortademigheid en een beklemmend gevoel op de borst
- Een loopneus of verstopte neus met niezen (rhinitis)
- Droge of gezwollen mond
- Geen eetlust

- Verandering in hoe dingen smaken
- Diarree en overgeven
- Huiduitslag (dit kan ernstig zijn)
- Spierkrampen of pijn in uw spieren of gewrichten
- Erectieproblemen
- Meer zweten dan gewoonlijk
- Blozen
- Slaapproblemen
- Bloedtesten die een vermindering van het aantal rode bloedcellen, witte bloedcellen of bloedplaatjes (anemie, neutropenie, agranulocytose en trombocytopenie) laten zien
- Bloedtesten laten afwijkende hoeveelheden zouten zien (natrium, kalium, chloride, magnesium, calcium, bicarbonaat) of verhoogde hoeveelheden glucose, urinezuur, cholesterol en triglyceriden.
- Een soort ernstige allergische reactie (anafylaxie)
- Cerebrale ischemie, TIA (miniberoerte), ischemische beroerte (kan optreden als de bloeddruk te laag wordt)
- Hartinfarct (kan optreden als de bloeddruk te laag wordt)
- Onregelmatige hartslag
- Interstitiële longziekte
- Een aandoening die lijkt op systemische lupus erythematose
- Tintelingen of verminderd gevoel in de handen of voeten
- Piepende ademhaling
- Het gevoel van volzitten of een kloppende pijn achter de neus, wangen en ogen (sinusitis).
- Pijn op de tong
- Pancreatitis (ontsteking van de alvleesklier). Dit kunt u merken aan ernstige pijn in de maag die uitstraalt naar uw rug
- Verandering in de werking van uw lever of nieren (wordt gezien in bloed- en urinetesten)
- Leverproblemen zoals hepatitis (ontsteking van de lever) of leverbeschadiging
- Ernstige huidreacties, met blaren en vervellen van de huid
- Verhoogde gevoeligheid voor licht
- Haaruitval (dit kan tijdelijk zijn)
- Loskomen of afvallen van de nagels
- Het krijgen van borsten bij mannen
- Depressie
- Verwarring
- Droge ogen
- Gele kleur, wazig zien

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

[nationaal te implementeren]

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de verpakking. na EXP

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die niet meer nodig zijn. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn cilazapril en hydrochloorthiazide
- De andere stoffen in dit middel zijn ...[nationaal te implementeren]

Hoe ziet X eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

[nationaal te implementeren]

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[nationaal te implementeren]

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

Oostenrijk: Inhibace Plus “Roche”

België, Luxemburg: Co-Inhibace

Cyprus, Griekenland: Vascace Plus

Tsjechië, Hongarije, Polen, Spanje: Inhibace Plus

Duitsland: Dynorm Plus

Italië, Portugal: Inibace Plus

Deze bijsluiter is goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

[nationaal te implementeren]