

BILAGA III
PRODUKTRESUMÉ,
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vascace Plus och associerade namn (se bilaga I) 5 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.
[Kompletteras nationellt]

3. LÄKEMEDELFORM

[Kompletteras nationellt]

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vascace Plus är indicerat för behandling av hypertoni hos vuxna patienter som ej uppnår tillräcklig blodtryckskontroll med enbart cilazapril.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen av Vascace Plus är en tablett (5,0 mg cilazapril och 12,5 mg hydroklortiazid) som administreras en gång dagligen.

Eftersom intag av föda inte har någon kliniskt signifikant påverkan på absorptionen kan Vascace Plus administreras före eller efter måltid. Dosen bör alltid tas vid ungefär samma tidpunkt på dagen.

Tabletterna får inte tuggas eller krossas och ska alltid sväljas tillsammans med vatten.

Patienter med nedsatt njurfunktion

När samtidig behandling med diuretika är nödvändig hos patienter med starkt nedsatt njurfunktion är ett loopdiuretikum snarare än ett tiaziddiuretika att föredra vid användning tillsammans med cilazapril. Vascace Plus rekommenderas därför inte till patienter med starkt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3).

Patienter med levercirros

På grund av att betydande hypotoni kan förekomma hos patienter med levercirros som behandlas med standarddosering med ACE-hämmare, krävs försiktig dositering av varje enskild komponent om patienter med levercirros behöver behandling med cilazapril och hydroklortiazid (se avsnitt 4.4).

Äldre

I kliniska studier har effekt och tolerabilitet av cilazapril och hydroklortiazid som administrerats samtidigt varit likvärdig hos både äldre och yngre patienter med hypertoni, även om farmakokinetiska data visar att clearance av båda komponenterna var nedsatt hos äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Därför rekommenderas inte Vascace Plus till denna patientgrupp.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot cilazapril, andra ACE-hämmare, hydroklortiazid, andra tiaziddiuretika, sulfonamider eller mot något hjälpämne i Vascace Plus.
- Angioödem i anamnesen, förknippad med tidigare behandling med ACE-hämmare.

- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem.
- Nedsatt njurfunktion (kreatininclearance $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) eller anuri.
- Andra eller tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Graviditet

Behandling med ACE-hämmare bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med ACE-hämmare avbrytas direkt och, om lämpligt bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6). Det finns begränsad erfarenhet med hydroklortiazid under graviditet. Tiazider passerar placenta och kan förknippas med neonatal gulsot, trombocytopeni och elektrolytrubbningar. Minskningar i moderns blodvolym kan också påverka placentaperfusionen negativt. Hydroklortiazid ska inte användas mot graviditetsödem, graviditetshypertoni eller preeklampsi på grund av risken för minskad plasmavolym och hypoperfusion i placenta utan gynnsam effekt på sjukdomsförloppet. Hydroklortiazid bör inte användas som behandling av essentiell hypertoni hos gravida kvinnor förutom i sällsynta situationer då ingen annan behandling kan användas.

Hypotoni

Patienter bör påbörja behandling med Vascace Plus först efter att de har stabiliserats på varje komponent givet med samma dos som den kombinerade produkten.

ACE-hämmare kan orsaka allvarlig hypotoni, särskilt när behandlingen påbörjas. Det är mest sannolikt att första-dos hypotoni förekommer hos patienter vars renin-angiotensin-aldosteronsystem är aktiverat, såsom vid renovaskulär hypertoni eller andra orsaker till renal hypoperfusion, salt- eller vätskebrist, eller tidigare behandling med andra vasodilaterande läkemedel. Dessa tillstånd kan samexistera, särskilt vid svår hjärtsvikt.

Hypotoni bör behandlas genom att placera patienten i liggande ställning och genom volymökning. När patientens vätskebrist är behandlad kan cilazaprillbehandlingen fortsätta, men ska ges med en längre dos eller avbrytas om hypotonin kvarstår.

Riskpatienter ska starta behandlingen med cilazaprill under medicinsk övervakning med en låg begynnelsesdos och noggrann titrering. Om möjligt bör behandling med diuretika avbrytas temporärt.

Liknande försiktighetsåtgärder ska vidtas för patienter med angina pectoris eller cerebrovaskulär sjukdom hos vilka hypotoni kan orsaka myokard eller cerebral ischemi.

Nedsatt njurfunktion

Vascace Plus är kontraindicerat till patienter med kreatininclearance $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Hos patienter med mild njurfunktionsnedsättning bör cilazaprildosen justeras i enlighet med kreatininclearance. Rutinkontroll av kalium och kreatinin utgör del av normal medicinsk praxis för patienter med nedsatt njurfunktion.

ACE-hämmare har erkänt njurskyddande effekter, men kan orsaka reversibel försämring av njurfunktionen vid minskad renal perfusion oavsett om det beror på bilateral njurartärstenos, svår kronisk hjärtsvikt, vätskebrist, hyponatremi eller höga doser med diuretika och hos dem som behandlas med NSAID. Förebyggande åtgärder omfattar avbrytande eller tillfälligt utsättande av diuretika, påbörjande av behandling med mycket små doser med ACE-hämmare och noggrann dositering.

Hos patienter med njurartärstenos kan aktivering av renin-angiotensin-aldosteronsystemet hjälpa till att bibehålla den renala perfusionen genom att orsaka sammandragning av den efferenta arteriolen. Blockering av bildandet av angiotensin II, och troligen också en ökning i bildandet av bradykinin, orsakar efferent arteriölär vasodilatation som resulterar i minskat glomerulärt filtrationstryck. Hypotoni bidrar dessutom till en minskad renal perfusion (se avsnitt 4.4 "Hypotoni"). Som för andra

medel som verkar på renin-angiotensinsystemet, finns en ökad risk för njurinsufficiens, inkluderande akut njursvikt, när patienter med njurartärstenos behandlas med cilazapril. Därför bör försiktighet iaktas hos dessa patienter. Om njursvikt inträffar bör behandlingen avbrytas.

Överkänslighet/angioödem

Angioödem har förknippats med ACE-hämmare med en rapporterad incidens om 0,1%-0,5%.

Angioödem på grund av ACE-hämmare kan uppträda som återkommande episoder av ansiktssvullnad, som försvinner när läkemedlet sätts ut, eller som akut orofaryngealt ödem och luftvägsobstruktion, som kräver akutbehandling och kan vara livshotande. En annan form av angioödem är angioödem av tarmarna, vilken brukar uppkomma inom de första 24-48 timmarna efter att behandlingen påbörjats. Risken för angioödem tycks vara större hos svarthyade än hos icke svarthyade patienter. Patienter som tidigare haft angioödem, utan samband med ACE-hämmare, kan löpa ökad risk för angioödem vid behandling med ACE-hämmare.

Anafylaxi

Hemodialys

Anafylaxi har förekommit hos patienter som behandlats med ACE-hämmare vid användning av högpermeabla dialysmembran (t ex AN 69). Till dessa patienter bör man överväga att använda ett annat dialysmembran eller ett blodtryckssänkande medel från en annan läkemedelsklass.

Aferes med low density lipoprotein (LDL)

Livshotande anafylaxi har förekommit hos patienter som fått ACE-hämmare vid LDL-aferes med dextransulfat. Detta kan undvikas genom att göra ett tillfälligt uppehåll i behandlingen med ACE-hämmare före varje aferes.

Hyposensibilisering

Anafylaktiska reaktioner kan förekomma hos patienter som behandlas med ACE-hämmare och som genomgår hyposensibilisering med geting- eller bigift. Cilazapril måste sättas ut innan hyposensibiliseringsbehandlingen startar och ska inte ersättas med en β -blockerare.

Leversjukdomar

Enstaka fall av leverfunktionsstörningar, så som förhöjda levervärden (transaminaser, bilirubin, alkaliskt fosfat, gamma GT) och kolestatisk hepatit med eller utan nekros har rapporterats hos patienter som behandlats med cilazapril. Patienter som utvecklar ikterus eller kraftigt förhöjda leverenzymnivåer ska avbryta behandlingen med Vascace Plus och erhålla lämplig medicinsk uppföljning.

Hos patienter med levercirros (utan ascites) som behöver behandling mot hypertoni, bör cilazaprilbehandlingen startas med en låg dos och med stor försiktighet på grund av att betydande hypotoni kan inträffa (se avsnitt 4.2). Hos patienter med ascites rekommenderas inte cilazapril. Användning av tiazider hos patienter med cirros kan utlösa hepatisk encefalopati till följd av små förändringar i vätske- och elektrolytbalansen.

Neutropeni

I sällsynta fall har neutropeni och agranulocytos rapporterats i samband med både tiazider och ACE-hämmare, särskilt hos patienter med njursvikt eller kollagen vaskulär sjukdom samt hos dem som får immunsuppressiv behandling. Regelbundna kontroller av leukocyter rekommenderas hos dessa patienter.

Serumelektrolyter

Elektrolyter och njurfunktion ska kontrolleras hos alla patienter som får Vascace Plus.

ACE-hämmare kan orsaka hyperkalemi på grund av suppression av aldosteron. Effekten är vanligtvis inte signifikant hos patienter med normal njurfunktion. Hos patienter med nedsatt njurfunktion och/eller hos patienter som behandlas med kaliumsupplement (inkluderande saltersättningsmedel), kan emellertid hyperkalemi uppkomma.

Tiazider ökar utsöndringen av kalium och kan orsaka hypokalemi. Hypokalemi kan också uppkomma hos patienter som får Vascace Plus, men i mindre omfattning än vad som sett hos patienter som fått tiazider i monoterapi. Tiazider kan också orsaka hyponatremi och dehydrering. Risken för hyponatremi är större hos kvinnor, patienter med hypokalemi eller lågt intag av natrium och hos äldre. Tiazider kan minska urinutsöndringen av kalcium och leda till ökning av kalcium i serum och bör sättas ut innan paratyreoideafunktionen kontrolleras.

Diabetes

Vid administrering av ACE-hämmare till diabetespatienter kan den blodglukossänkande effekten av perorala antidiabetika eller insulin förstärkas, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Tiazider kan motarbeta den blodglukossänkande effekten av perorala antidiabetika eller insulin och kan utlösa diabetes hos riskpatienter. Glukosnivån bör följas noggrant under den inledande behandlingen med varje komponent av Vascace Plus.

Andra metabola sjukdomar

Tiazider kan förhöja urinsyranivåerna i serum och kan framkalla akut gikt. Därför bör Vascace Plus användas med försiktighet till patienter med gikt i anamnesen.

Vascace Plus ska användas med försiktighet till patienter med porfyri.

Kirurgi/anestesi

Anestesimedel med blodtryckssänkande effekter kan orsaka hypotoni hos patienter som får ACE-hämmare. Hypotonin kan korrigeras genom volymökning.

Aortastenosis/hypertrofisk kardiomyopati

ACE-hämmare bör ges med försiktighet till patienter med obstruktiv hjärtsjukdom (t ex mitralisklaffstenos, aortastenosis, hypertrofisk kardiomyopati), eftersom hjärtminutvolymen inte kan öka för att kompensera för systemisk vasodilatation och det finns en risk för allvarlig hypotoni.

Laktosintolerans

På grund av att laktosmonohydrat finns i tabletterna bör patienter med något av följande ärftliga tillstånd inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Etnicitet

ACE-hämmare är mindre effektiva på att sänka blodtrycket hos patienter med svart hudfärg. Dessa patienter löper också en högre risk att få angioödem.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner främst relaterade till cilazapril

Litium

Reversibla öknings av serumlitiumkoncentrationer och toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium och ACE-hämmare. Samtidig användning av tiaziddiuretika kan öka risken för litiumtoxicitet och förstärka den redan ökade risken för litiumtoxicitet med ACE-hämmare.

Användning av cilazapril tillsammans med litium rekommenderas inte, men om kombinationen visar sig vara nödvändig, bör noggrann kontroll av serumlitiumnivåer göras.

Andra blodtryckssänkande medel

Om Vascace Plus ges i kombination med andra blodtryckssänkande medel kan en additiv effekt ses.

Kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement eller saltersättningsmedel som innehåller kalium

Även om serumkalium vanligtvis förblir inom normala gränser kan hyperkalemi förekomma hos vissa patienter som behandlas med cilazapril. Kaliumsparande diuretika (t ex spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumsupplement eller saltersättningsmedel som innehåller kalium kan leda till avsevärda höjningar av serumkalium. Därför rekommenderas inte kombination med cilazapril och ovan nämnda

läkemedel (se avsnitt 4.4). Om samtidig användning är indicerad på en påvisad hypokalemi, bör de användas med försiktighet och regelbunden kontroll av serumkalium.

Diuretika (tiazider eller loopdiuretika)

Tidigare behandling med höga doser diuretika kan förorsaka vätskebrist och leda till hypotoni vid behandlingsstart med cilazapril (se avsnitt 4.4). Den hypotensiva effekten kan reduceras genom att diuretikabehandlingen avbryts, genom volymökning eller saltintag eller genom att cilazaprilbehandlingen inleds med låga doser.

Tricykliska antidepressiva/antipsykotika/anestetika/narkotika

Bruk av vissa anestetiska läkemedel, tricykliska antidepressiva och antipsykotika tillsammans med ACE-hämmare kan ge ytterligare minskning av blodtrycket (se avsnitt 4.4).

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) inklusive acetylsalicylsyra ≥ 3 g/dag

När ACE-hämmare ges samtidigt med NSAID-preparat (t ex acetylsalicylsyra vid antiinflammatoriska doser, COX-2 hämmare och icke-selektiva NSAID) kan den antihypertensiva effekten försvagas. Samtidig användning av ACE-hämmare och NSAID kan leda till en ökad risk för försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt och en ökning av kalium i serum, särskilt hos patienter med redan nedsatt njurfunktion. Kombinationen bör ges med försiktighet, särskilt hos äldre. Patienterna ska vara adekvat hydrerade och man bör överväga uppföljning av njurfunktionen efter insättandet av samtidig behandling och regelbundet därefter.

Sympatomimetika

Sympatomimetika kan minska den antihypertensiva effekten av ACE-hämmare.

Antidiabetika

Epidemiologiska studier antyder att samtidig användning av ACE-hämmare och antidiabetika (insulin, perorala hypoglykemiska medel) kan ge en ökad blodglukossänkande effekt och därmed risk för hypoglykemi. Detta fenomen tycktes vara mer sannolikt förekommande under de första veckorna av kombinerad behandling och hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Guld

Nitritoida reaktioner (symtomen inkluderar ansiktsrodnad, illamående, kräkning och hypotoni) har rapporterats i sällsynta fall hos patienter efter injektion av guld (natriumaurotiomalat) och samtidig behandling med ACE-hämmare.

Andra läkemedel

Inga kliniskt signifikanta interaktioner observerades när cilazapril administrerades tillsammans med digoxin, nitrater, kumarin, antikoagulantia och H₂-receptorblockerare.

Interaktioner främst relaterade till hydroklortiazid

Digoxin

Eftersom tiazid-inducerad hypokalemi kan förekomma under behandling med Vascace Plus, vilket kan öka risken för arytmi förknippad med digoxinbehandlingen, rekommenderas kontroll av serumkaliumnivåerna.

Läkemedel som kan framkalla torsade de pointes

På grund av risken för hypokalemi bör hydroklortiazid ges med försiktighet när en patient samtidigt behandlas med läkemedel som kan framkalla torsade de pointes såsom:

- Klass Ia antiarytmika (t ex kinidin, hydrokinidin, disopyramid)
- Klass III antiarytmika (t ex amiodaron, sotalol, defetilid, ibutilid)
- Vissa antipsykotiska läkemedel (t ex tioridazin, klorpromazin, trifluoperazin, sulpirid, tiaprid, haloperidol, droperidol)
- Övriga läkemedel (t ex bepridil, cisaprid, difemanil, halofantrin, ketanserin, pentamidin, terfenadin)

Icke-polariserande muskelrelaxantia

Icke-polariserande muskelrelaxantia bör inte ges samtidigt på grund av möjlig intensifiering och förlängning av den muskelavslappande effekten.

Kalciumsalter och vitamin D

Samtidig behandling med hydroklortiazid och vitamin D eller med kalciumsalter kan förstärka ökningen av serumkalcium.

Kolestyramin/kolestipol

Kolestyramin och kolestipol kan minska absorptionen av hydroklortiazid.

Antikolinergika

Samtidig användning med antikolinergika (t ex atropin, biperiden) kan öka biotillgängligheten för hydroklortiazid på grund av minskad gastrointestinal motilitet och minskad ventrikeltömning.

Amantidin

Samtidig behandling med amantidin och hydroklortiazid kan öka risken för biverkningar av amantidin.

Cytostatika (t ex metotrexat, cyklofosfamid)

Samtidig behandling med hydroklortiazid och cytostatika kan minska elimineringen av det cytostatiska läkemedlet och därmed öka risken för att utveckla myelodepression.

Jodinhållande kontrastmedel

I fall av dehydrering inducerad av hydroklortiazid finns en ökad risk för akut nedsatt njurfunktion, särskilt när högre doser av jodinhållande kontrastmedel administreras.

Ciklosporin

Samtidig behandling med ciklosporin och hydroklortiazid kan öka risken för att utveckla hyperurikemi och giktliknande komplikationer.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Användning av ACE-hämmare såsom cilazapril rekommenderas inte under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Användning av ACE-hämmare såsom cilazapril är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, en något ökad risk kan inte uteslutas. Om inte fortsatt behandling med anses vara nödvändig, bör patienter som planerar att bli gravid gå över till alternativa blodtryckssänkande behandlingar med fastställd säkerhetsprofil för användning under graviditet. När graviditet diagnostiseras bör behandling med ACE-hämmare avbrytas omedelbart och, om det är lämpligt, en alternativ behandling inledas.

Det är känt att exponering för ACE-hämmare under andra och tredje trimestern inducerar human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi). Om exponering för ACE-hämmare skett efter graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle. Spädbarn vars mödrar har tagit ACE-hämmare bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Det finns begränsad erfarenhet med hydroklortiazid under graviditet. Tiazider passerar placenta och kan förknippas med neonatal gulsot, trombocytopeni och elektrolytrubbningar. Minskningar i moderns blodvolym kan också påverka placentaperfusionen negativt. Hydroklortiazid ska inte användas mot graviditetsödem, graviditetshypertoni eller preeklampsi på grund av risken för minskad plasmavolym och hypoperfusion i placenta utan gynnsam effekt på sjukdomsförloppet. Hydroklortiazid bör inte

användas som behandling av essentiell hypertoni hos gravida kvinnor förutom i sällsynta situationer då ingen annan behandling kan användas.

Amning

Eftersom ingen information finns tillgänglig angående användning av Vascace Plus under amning rekommenderas inte detta läkemedel och alternativa behandlingar med bättre fastställd säkerhetsprofil för användning under amning är att föredra, särskilt när nyfödda och prematura spädbarn ammas.

Fertilitet

Prekliniska studier avseende effekten på fertilitet har inte genomförts med den fasta kombinationen av cilazapril och hydroklortiazid.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

När fordon framförs eller maskiner används, bör det tas i beaktande att yrsel och trötthet ibland kan förekomma vid behandling med Vascace Plus (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste läkemedelsrelaterade biverkningarna som observerats hos patienter som får ACE-hämmare som monoterapi är hosta, hudutslag och njurpåverkan. Hosta är vanligare hos kvinnor och icke-rökare. Där patienten kan tolerera hostan kan det vara befogat att fortsätta behandlingen. I vissa fall kan minskning av dosen hjälpa. Behandlingsrelaterade biverkningar som lett till att behandlingen avbryts förekommer hos färre än 5% av patienterna som får ACE-hämmare som monoterapi.

Den vanligaste läkemedelsrelaterade biverkningen som observerats hos patienter som får tiaziddiuretika som monoterapi är yrsel. Vissa biokemiska och metabola abnormaliteter i samband med tiaziddiuretika tycks minska vid samtidig administrering med cilazapril. Behandlingsrelaterade biverkningar som leder till att behandlingen avbryts förekommer hos cirka 0,1% av patienterna som får tiazider som monoterapi.

Den totala risken för biverkningar på grund av behandling med Vascace Plus är likvärdig med vad som har observerats hos patienter som får cilazapril som monoterapi.

Lista med biverkningar

Följande lista med biverkningar kommer från kliniska prövningar och data som samlats in efter marknadsintroduktionen, och omfattar biverkningar som sett hos patienter som fått behandling med cilazapril och/eller andra ACE-hämmare ensamt, hydroklortiazid och/eller andra tiaziddiuretika ensamt, samt hos dem som fått kombinerad behandling. Den uppskattade frekvensen är baserad på andelen patienter som rapporterat varje biverkning under kliniska prövningar med Vascace Plus, som inkluderat en population om 1097 patienter. Biverkningar som inte observerats under kliniska prövningar med Vascace Plus men som har rapporterats i samband med monoterapi med de enskilda komponenterna eller med andra ACE-hämmare och tiaziddiuretika eller från rapporter efter marknadsintroduktionen är klassificerade som ”mindre vanliga” (<1/100). Frekvensen ”mindre vanlig” innefattar ”sällsynta” ($\geq 1/10\ 000$ och <1/1000) och ”mycket sällsynta” (<1/10 000), vilka kan användas i vissa produktresuméer för andra produkter.

Frekvensområdena är följande:

Mycket vanliga	$\geq 1/10$
Vanliga	$\geq 1/100$ och < 1/10
Mindre vanliga	< 1/100

Biverkningar för cilazapril

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanliga

Neutropeni, agranulocytos, trombocytopeni, anemi

Immunsystemet

Mindre vanliga

Angioödem (kan innefatta ansiktet, läpparna, tungan, larynx eller mag-tarmkanalen) (se avsnitt 4.4), anafylaxi (se avsnitt 4.4), lupusliknande syndrom (symtomen kan inkludera vaskulit, myalgi, artralgi/artrit, positivt test på ANA, förhöjd sänka, eosinofili och leukocytos)

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga

Huvudvärk

Mindre vanliga

Dysgeusi, cerebral ischemi, transitorisk ischemisk attack, ischemisk stroke, perifer neuropati

Hjärtat

Mindre vanliga

Myokardischemi, angina pectoris, takykardi, palpitationer, hjärtinfarkt, arytm

Blodkärl

Vanliga

Yrsel

Mindre vanliga

Hypotoni, postural hypotoni (se avsnitt 4.4). Symtom på hypotoni inkluderar synkope, svaghet, yrsel och synstörningar.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga

Hosta

Mindre vanliga

Dyspné, bronkospasm, rinit, interstitiell lungsjukdom, bronkit, sinuit

Magtarmkanalen

Vanliga

Illamående

Mindre vanliga

Muntorrhet, aftös stomatit, minskad aptit, diarré, kräkningar, glossit, pankreatit

Lever och gallvägar

Mindre vanliga

Onormala leverfunktionsvärden (inklusive transaminaser, bilirubin, alkaliskt fosfatas, gamma GT), kolestatisk hepatit med eller utan nekros

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga

Hudutslag, makulopapulösa utslag, psoriasisliknande dermatit, psoriasis (förvärrad), lichen planus, exfoliativ dermatit, urtikaria, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, bullös pemfigoid, pemfigus, Kaposi sarkom, vaskulit/purpura, fotosensitivitetsreaktioner, alopeci, onykolys

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga

Muskelkramper, myalgi, artralgi

Njurar och urinvägar

Mindre vanliga

Nedsatt njurfunktion, akut njursvikt (se avsnitt 4.4), förhöjt serumkreatinin, förhöjt blodurea, hyperkalemi, hyponatremi, proteinuri, nefrotiskt syndrom, nefrit

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mindre vanlig

Sexuell dysfunktion, gynekomasti

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga

Trötthet

Mindre vanliga

Ökad svettning, rodnad, asteni, sömnstörningar

Biverkningar för hydroklortiazid

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanliga

Trombocytopeni, hemolytisk anemi, benmärgsdepression, neutropeni

Immunsystemet

Mindre vanliga

Överkänslighet (angioödem, anafylaxi), lupusliknande syndrom

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga

Hypokalemi, hyponatremi, hypokloremi, hypomagnesemi, hyperkalcemi, hypokalciuri, hypovolemi/dehydrering, metabolisk alkalos, hyperglykemi, hyperuikemi, gikt, hyperkolesterolemi (förhöjt LDL- och VLDL-kolesterol), hypertriglyceridemi.

Psykiska störningar

Mindre vanliga

Sömnsvårigheter, depression

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga
Yrsel

Mindre vanliga
Förvirring

Ögon

Mindre vanliga
Minskat tårflöde, synstörningar, xantopsi

Hjärta

Mindre vanliga
Arytmi

Blodkär

Mindre vanliga
Hypotoni

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga
Interstitiell pneumoni, akut pulmonellt ödem

Magtarmkanalen

Vanliga
Illamående

Mindre vanliga
Muntorrhet, sialoadenit, minskad aptit, pankreatit

Lever och gallvägar

Mindre vanliga
Kolestatisk gulsot

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga
Hudutslag, fotosensitivitetsreaktion, pseudoporfyri, kutan vaskulit

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga
Muskelkramper

Njurar och urinvägar

Mindre vanliga
Interstitiell nefrit, nedsatt njurfunktion

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mindre vanlig
Sexuell dysfunktion

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga
Trötthet

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hypotoni och postural hypotoni kan förekomma i början av behandlingen eller när dosen ökas, särskilt hos riskpatienter (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion och akut njursvikt är vanligare hos patienter med svår hjärtsvikt, njurartärstenos, tidigare njursjukdom eller vätskebrist (se avsnitt 4.4).

Händelserna med cerebral ischemi, transitorisk ischemisk attack och ischemisk stroke som rapporterats i sällsynta fall i samband med ACE-hämmare kan ha samband med hypotoni hos patienter med underliggande cerebrovaskulär sjukdom. På liknande sätt kan myokardischemi ha samband med hypotoni hos patienter med underliggande ischemisk hjärtsjukdom.

Hypokalemi kan förekomma hos patienter som får Vascace Plus, om än mindre vanligt än hos patienter som får tiazider som monoterapi.

Risken för hyponatremi är större hos kvinnor, patienter med hypokalemi eller lågt intag av natrium och hos äldre.

Elektrolyter och njurfunktion bör kontrolleras hos alla patienter som får Vascace Plus.

Huvudvärk är en vanligt rapporterad biverkning, även om incidensen av huvudvärk är högre hos patienter som får placebo än hos patienter som får cilazapril + hydroklortiazid.

Frekvensen av biverkningar som kan hänföras till cilazapril och som förekommer hos patienter som får kombinationsbehandling (cilazapril + hydroklortiazid) kan skilja sig från vad som setts hos patienter som fått cilazapril i monoterapi. Anledningar till detta kan vara (i) skillnader mellan målgruppen som behandlas med Vascace Plus och Vascace, (ii) skillnader i cilazapril dosen, och (iii) specifika effekter med kombinationsbehandlingen.

4.9 Överdoser

Begränsade data är tillgängliga avseende överdosering hos människa.

Symtomen som associeras med överdosering av ACE-hämmare kan inkludera hypotoni, cirkulatorisk chock, elektrolytrubbningar, njursvikt, hyperventilering, takykardi, palpitationer, bradykardi, yrsel, ångest och hosta.

Hos predisponerade patienter (t ex prostatahyperplasi) kan överdos av hydroklortiazid framkalla akut urinretention.

Rekommenderad behandling vid överdosering av Vascace Plus är intravenös infusion av natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%). Om hypotoni uppkommer bör patienten placeras i chockposition. Om tillgängligt kan behandling med angiotensin II infusion och/eller intravenösa katekolaminer också övervägas.

Behandling med pacemaker är indicerat vid terapiresistent bradykardi. Vitala tecken, serumelektrolyter och kreatininkoncentrationer bör kontrolleras regelbundet.

Om indicerat kan cilazaprilat, den aktiva formen av cilazapril, elimineras från kroppen genom hemodialys (se avsnitt 4.4).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antihypertensiv; ACE-hämmare och diuretikum, ATC kod: C09BA08

Verkningsmekanism

Vascace Plus är en kombination av cilazapril och hydroklortiazid. Den blodtryckssänkande effekten av cilazapril och hydroklortiazid i kombination är additiv och leder till att en högre procent av hypertensiva patienter svarar tillfredsställande så väl som en större sänkning av blodtrycket än om varje komponent ges var för sig.

Cilazapril omvandlas till dess aktiva metabolit, cilazaprilat, en specifik, långtidsverkande hämmare av angiotensin converting enzyme (ACE) vilken hämmar renin-angiotensin-aldosteronsystemet och därmed omvandlingen av den inaktiva angiotensin I till angiotensin II, vilken är en potent vasokonstriktor. Vid rekommenderade doser bibehålls effekten av cilazapril hos hypertoni-patienter upp till 24 timmar.

Hydroklortiazid är ett tiaziddiuretikum som verkar som vätskedrivande och blodtryckssänkande medel genom hämning av substanser vilka ökar den tubulära reabsorptionen av natrium i kortikala utspädningssegmentet. Det ökar urinutsöndringen av natrium och klor och, i en mindre grad, utsöndringen av kalium och magnesium vilket ökar diuresen och ger en blodtryckssänkande effekt. Användning av detta medel ökar plasmareninaktiviteten och aldosteronutsöndringen vilket resulterar till en sänkning av serumkalium.

Kliniska studier / effektstudier

Studier som genomförts med Vascace Plus har visat att kombinationen med cilazapril och hydroklortiazid som administrerats en gång dagligen med varierande doser minskar systoliskt och diastoliskt blodtryck jämfört med placebo 24 timmar efter dosering i en omfattning som är både statistiskt signifikant och kliniskt meningsfull. Kombinationen med varierande doser visar större minskning av blodtrycket än någon av de två individuella komponenterna. Hos patienter som inte svarat på 5 mg cilazapril givet som monoterapi, förbättrades behandlingssvaret avsevärt vid tillägg av hydroklortiazid i låg dos om 12,5 mg en gång dagligen. Kombinationen är effektiv oavsett ålder, kön och ras.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Cilazapril absorberas effektivt efter oral administrering av Vascace Plus och omvandlas snabbt genom esterklyvning till den aktiva formen, cilazaprilat. Biotillgängligheten av cilazaprilat från oralt cilazapril är cirka 60%, baserat på data från urinprover. Maximala plasmakoncentrationer av cilazaprilat uppnås konsekvent inom 2 timmar.

Hydroklortiazid absorberas snabbt efter oral administrering av Vascace Plus. Maximala plasmakoncentrationer uppnås inom 2 timmar efter dosering. Biotillgängligheten av hydroklortiazid efter peroral dos är cirka 65% baserat på urinprover.

AUC-värden ökar proportionellt för cilazaprilat och hydroklortiazid med ökande doser av cilazapril och hydroklortiazid i den kombinerade doseringsformen. De farmakokinetiska parametrarna av cilazaprilat förändras inte i närvaro av ökande doser av hydroklortiazidkomponenten. Samtidig administrering av cilazapril och hydroklortiazid har ingen effekt på biotillgängligheten av vare sig cilazapril eller hydroklortiazid. Administrering av cilazapril och hydroklortiazid i samband med föda fördröjer $T_{\max}$ för cilazaprilat med 1,5 timme och minskar $C_{\max}$ med 24%. Det fördröjer $T_{\max}$ för

hydroklortiazid med 1,4 timmar och minskar $C_{\max}$ med 14% utan effekt på den övergripande biotillgängligheten av båda molekylerna som utvärderats med AUC_{0-24} -värden. Detta indikerar att det finns en påverkan på hastigheten men inte på graden av absorption av båda läkemedlen.

Distribution

För cilazaprilat har distributionsvolymen fastställts till att vara cirka 0,5 till 0,7 l/kg. Plasmaproteinbindningen är cirka 25% till 30%.

Hydroklortiazid binder till 65% till plasmaproteiner; den relativa distributionsvolymen har fastställts till att vara 0,5 till 1,1 l/kg.

Elimination

Cilazaprilat elimineras oförändrat via njurarna, med en effektiv halveringstid på cirka 9 timmar.

Hydroklortiazid elimineras huvudsakligen i oförändrad form via njurarna med en halveringstid på 7 till 11 timmar.

Farmakokinetik hos särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion observeras högre plasmakoncentrationer av cilazaprilat än hos patienter med normal njurfunktion, eftersom läkemedelsclearance minskar när kreatininclearance är sänkt. Hos patienter med fullständig njursvikt finns ingen elimination men hemodialys minskar koncentrationerna av både cilazapril och cilazaprilat i begränsad omfattning.

Renal utsöndring av hydroklortiazid är reducerad hos patienter med nedsatt njurfunktion. Renalt clearance av hydroklortiazid är proportionerligt förknippat med kreatininclearance. Detta resulterar i förhöjda plasmakoncentrationer av hydroklortiazid, vilken minskar mer långsamt än hos patienter med normal njurfunktion.

Äldre patienter

Hos äldre patienter med normal njurfunktion för sin ålder, kan plasmakoncentrationerna av cilazaprilat vara upp till 40% högre och clearance 20% längre, jämfört med yngre patienter. Begränsade data tyder på att systemiskt clearance av hydroklortiazid är nedsatt hos både friska och äldre patienter med hypertoni jämfört med unga friska frivilliga.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med levercirros ökade plasmakoncentrationerna och sänkt plasma- och renalclearance observerades.

Leversjukdom påverkar inte signifikant farmakokinetiken av hydroklortiazid.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitet

Den akuta orala toxiciteten av cilazapril är låg. Den genomsnittliga dödliga dosen hos råttor, möss och cynomolgusapor var högre än 2000 mg/kg kroppsvikt. Den akuta orala toxiciteten av cilazapril hos möss förstärktes inte genom kombination med hydroklortiazid.

Som för andra ACE-hämmare är njurarna det primära målet för systemisk toxicitet i subkroniska och kroniska toxicitetsstudier med enbart cilazapril. Fynden inkluderade ökade plasmakoncentrationer av urea och kreatinin och förtjockning av de glomerulära arteriolerna, ibland förknippat med hyperplasi av juxtaglomerulära celler. Dessa förändringar visades vara reversibla och är en konsekvens av överdriven farmakodynamisk aktivitet av cilazapril som endast uppkommer vid höga multiplar av terapeutiska humana doser. Subkroniska och kroniska toxicitetsstudier med hydroklortiazid hos råttor och hundar visade inga anmärkningsvärda fynd förutom förändringar i elektrolytbalansen (hypokalemi). Kombinationsstudier med cilazapril och hydroklortiazid orsakade fynd som liknade de som observerats med enbart cilazapril. Den huvudsakliga effekten vid kombination var försvagning av tiazidinducerad förlust av kalium och minskad motorisk aktivitet vid höga doser till apor.

Karcinogenicitet

Det finns inga belägg för att cilazapril är karcinogent och inga relevanta fynd för hydroklortiazid till möss och råttor. Inga tester avseende karcinogenicitet har utförts med kombinationen.

Mutagenicitet

Cilazapril visade inga mutagena eller genotoxiska effekter vid olika mutagenicitetstester som genomförts in vitro och in vivo. Kombinationen med cilazapril och hydroklortiazid gav inga relevanta tecken på en mutagen potential vid fall av terapeutisk behandling.

Försämring av fertilitet

Studier på effekten på peri- och postnatal prestation och på fertiliteten har inte utförts med kombinationen.

Teratogenicitet

Cilazapril var inte teratogent hos råttor och cynomolgusapor. Som för andra ACE-hämmare har tecken på fostertoxicitet observerats hos råttor. De huvudsakliga fynden var ökad preimplantatorisk förlust och färre livskraftiga foster. De förekom endast vid 50 mg/kg motsvarande höga multipla terapeutiska humana doser. En något högre incidens av bäckendilatation observerades hos råttor vid 5 mg/kg/dag. Cilazapril hade ingen effekt på manlig eller kvinnlig fertilitet hos råttor. Det fanns inga belägg för teratogenicitet med kombinationen med cilazapril och hydroklortiazid hos råttor och möss.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

[Kompletteras nationellt]

6.2 Inkompatibiliteter

[Kompletteras nationellt]

6.3 Hållbarhet

[Kompletteras nationellt]

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

[Kompletteras nationellt]

6.5 Förpackningstyp och innehåll

[Kompletteras nationellt]

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

{Namn och adress}

{tel}

{fax}

{e-post}

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

[Kompletteras nationellt]

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

[Kompletteras nationellt]

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Läkemedelsverkets hemsida

MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Vascace Plus och associerade namn (se bilaga I) 5 mg/12,5 mg filmdragerad tablett
[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

cilazapril/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

[Kompletteras nationellt]

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

[Kompletteras nationellt]

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

[Kompletteras nationellt]

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas

Läs bipacksedeln före användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

[Kompletteras nationellt]

Utg. Dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

[Kompletteras nationellt]

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL
--

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

{Namn och adress}

{tel}

{fax}

{e-post}

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

[Kompletteras nationellt]

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Satsnr

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

[Kompletteras nationellt]

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

[Kompletteras nationellt]

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

{FÖRPACKNINGSTYP}

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vascace Plus och associerade namn (se bilaga I) 5 mg/12,5 mg filmdragerad tablett
[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

cilazapril/hydroklortiazid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Vascace Plus och associerade namn (se bilaga I) 5 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

cilazapril/hydroklortiazid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Vascace Plus är och vad det används för
2. Innan du tar Vascace Plus
3. Hur du tar Vascace Plus
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Vascace Plus ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD VASCACE PLUS ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Vascace Plus är en kombination av två läkemedel som kallas cilazapril och hydroklortiazid.

Vascace Plus används för att behandla högt blodtryck. De två aktiva substanserna verkar tillsammans för att sänka ditt blodtryck. De används tillsammans när behandling med enbart en av substanserna inte är tillräckligt.

Cilazapril tillhör en grupp av läkemedel som kallas ”ACE-hämmare” (Angiotensin Converting Enzyme-hämmare). Det fungerar genom att få dina blodkärl att slappna av och vidga sig. Det hjälper till att sänka ditt blodtryck. Det gör det också enklare för ditt hjärta att pumpa runt blodet i kroppen.

Hydroklortiazid tillhör en grupp av läkemedel som kallas ”tiaziddiuretika” eller ”urindrivande tabletter”. Det fungerar genom att öka mängden vatten (urin) som du producerar. Det gör att ditt blodtryck sänks.

2. INNAN DU TAR VASCACE PLUS

Ta inte Vascace Plus

- om du är allergisk (överkänslig) mot cilazapril, hydroklortiazid eller mot något av övriga innehållsämnen i Vascace Plus (listade i avsnitt 6: Övriga upplysningar).
- om du är allergisk (överkänslig) mot läkemedel som liknar Vascace Plus så som andra ACE-hämmare, andra tiaziddiuretika eller sulfonamider.
- om du har haft en allvarlig biverkning som kallas angioödem efter att ha tagit andra ACE-hämmare, ärftligt angioödem eller angioödem av okänd orsak. Tecken på angioödem är svullnad av ansikte, läppar, mun eller tunga.
- om du har allvarliga njurproblem (kreatininclearance mindre än 30 ml/min) eller anuri (oförmåga att kissa).
- om du är gravid sedan mer än 3 månader. (Det är också bäst att undvika Vascace Plus i början av graviditeten - se avsnitten om ”Graviditet” och ”Amning”).

Ta inte Vascace Plus om något av ovanstående gäller för dig. Om du är osäker, tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Vascace Plus.

Var särskilt försiktig med Vascace Plus

Kontrollera med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Vascace Plus

- om du har problem med hjärtat. Vascace Plus passar inte för personer med vissa typer av hjärtproblem.
- om du har haft stroke eller har problem med blodtillförseln till hjärnan.
- om du har allvarliga leverproblem eller om du får gulsot.
- om du har problem med njurarna eller problem med blodtillförseln till njurarna, kallas artärstenos.
- om du får dialysbehandling.
- om du nyligen har kräcks eller haft diarré.
- om du står på diet för att kontrollera hur mycket salt du får i dig.
- om du planerar behandling för att minska allergi mot bi- eller getingstick (desensibilisering).
- om du planerar att genomgå ett kirurgiskt ingrepp (inklusive tandkirurgi). Det beror på att vissa narkosmedel kan sänka ditt blodtryck och det kan bli för lågt.
- om du har en ansamlig av vätska i buken (ascites).
- om du har diabetes.
- om du har en kollagen kärlsjukdom.
- om du genomgår LDL-aferes med dextransulfat.
- om du har gikt.
- om du har porfyri.

Om något av ovanstående gäller för dig, eller om du är osäker, tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Vascace Plus.

Du måste tala om för din läkare om du tror att du är (eller kan bli) gravid. Vascace Plus rekommenderas inte i början av graviditeten och får inte tas om du är gravid sedan mer än 3 månader, eftersom det kan orsaka allvarlig skada på din baby om det används vid detta stadium (se avsnitten om ”Graviditet” och ”Amning”).

Användning för barn och ungdomar

Vascace Plus rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år.

Intag av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana och naturläkemedel. Detta beror på att Vascace Plus kan påverka hur vissa läkemedel verkar. Vissa läkemedel kan också påverka hur Vascace Plus verkar.

Tala i synnerhet om för din läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel:

- Andra läkemedel som används för att sänka blodtrycket.
- Läkemedel som kallas ”ickesteroida antiinflammatoriska läkemedel” (NSAID). Bland dessa ingår acetylsalicylsyra, indometacin och ibuprofen.
- Insulin eller andra läkemedel som används för att behandla diabetes.
- Litium (används för att behandla depression).
- Steroider (så som hydrokortison, prednisolon och dexametason) eller andra läkemedel som dämpar immunsystemets aktivitet.
- Kaliumtabletter (inklusive saltersättningsmedel) eller kaliumsparande diuretika.
- Aldosteronantagonister.
- Sympatomimetika.
- Bedövningsmedel, narkotiska preparat.
- Tricykliska antidepressiva medel, antipsykotiska medel.
- Guld-preparat (används vid behandling av reumatoid artrit).
- Läkemedel för behandling av hjärtsvikt eller onormal hjärtrytm.
- Kalciumtillskott och vitamin D.

- Kolestyramin/kolestipol (används för att minska fett i ditt blod).
- Antikolinergika.
- Cytostatika (t ex metotrexat, cyklofosfamid).
- Ciklospiroin (används för att förhindra avstötning av organ efter transplantation).
- Kontrastmedel innehållande jod (ges till patienter innan vissa röntgenundersökningar).

Intag av Vascace Plus med mat och dryck

Vascace Plus kan tas med eller utan mat.

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar kosttillskott som innehåller kalium.

Graviditet

Du måste tala om för din läkare om du tror att du är (eller kan bli) gravid. Din läkare bör råda dig att sluta ta Vascace Plus innan du blir gravid, eller så snart som du vet att du är gravid, och råda dig att använda en annan medicin i stället för Vascace Plus. Vascace Plus rekommenderas inte i början av graviditeten och får inte tas om du är gravid sedan mer än 3 månader, då det kan orsaka allvarlig skada på din baby om det tas efter den tredje graviditetsmånaden.

Amning

Tala om för din läkare om du ammar eller tänker börja amma. Vascace Plus rekommenderas inte till mödrar som ammar. Din läkare kan välja en annan behandling till dig om du önskar amma, särskilt om din baby är nyfödd eller föddes för tidigt.

Körförmåga och användning av maskiner

Du kan känna dig yr när du tar Vascace Plus. Det förekommer oftast i början av behandlingen. Om du känner dig yr, kör inte bil och använd inte verktyg eller maskiner.

Viktig information om några innehållsämnen i Vascace Plus

Vascace Plus innehåller laktos, som är en sockerart. Om du inte tål laktos, bör du tala med din läkare innan du tar denna medicin.

<[Kompletteras nationellt]>

3. HUR DU TAR VASCACE PLUS

Ta alltid Vascace Plus enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Vanlig dos är en tablett dagligen.

Ta detta läkemedel

- Svälj varje tablett med vatten.
- Det spelar ingen roll vilken tid du tar Vascace Plus. Ta det emellertid vid ungefär samma tidpunkt.
- Vascace Plus kan tas före eller efter måltid.
- Krossa eller tugga inte tabletterna.

Om du har tagit för stor mängd av Vascace Plus

Om du tagit mer Vascace Plus än du bör, eller om någon annan tagit dina Vascace Plus-tabletter, tala genast med en läkare eller uppsök sjukhus. Ta med dig läkemedelsförpackningen. Följande symtom kan inträffa: man känner sig yr eller virrig, får yttlig andning, kall och fuktig hud, blir oförmögen att röra sig eller tala samt får långsamma eller oregelbundna hjärtslag.

Om du har glömt att ta Vascace Plus

- Om du glömt att ta en dos, hoppa över den glömda dosen. Ta sedan nästa dos när det är dags.
- Ta inte dubbel dos (två doser på samma gång) för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Vascace Plus orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga reaktioner:

Om du får en allvarlig reaktion som kallas angioödem, sluta ta Vascace Plus och uppsök omedelbart läkare. Tecken på angioödem inkluderar:

- Plötslig svullnad av ansiktet, halsen, läpparna och munnen. Det kan göra att det blir svårt att andas och svälja.

Blodproblem som rapporterats med ACE-hämmare och tiaziddiuretika inkluderar:

- Lågt antal röda blodkroppar (anemi). Tecken inkluderar trötthetskänsla, blek hy, snabba eller oregelbundna hjärtslag (palpitationer) och andfåddhet.
- Lågt antal av alla typer av vita blodkroppar. Tecken på detta inkluderar ökat antal infektioner, t ex i munnen, tandköttet, halsen och lungorna.
- Lågt antal blodplättar. Tecken på detta inkluderar att lätt få blåmärken och näsblödning.

Andra möjliga biverkningar:

Vanliga (förekommer hos färre än 1 av 10 patienter)

- Yrsel
- Hosta
- Illamående
- Trötthetskänsla
- Huvudvärk

Mindre vanliga (förekommer hos färre än 1 av 100 patienter)

- Lågt blodtryck. Det kan göra att du känner dig svag, yr eller virrig och kan leda till dimsyn och svimning. Överdriven sänkning av blodtrycket kan öka risken för hjärtattack eller stroke hos vissa patienter.
- Ökad hjärtfrekvens
- Svaghetskänsla
- Bröstsmärta
- Andningssvårigheter, inkluderande andfåddhet och tryck över bröstet
- Rinnande eller täppt näsa och nysningar (rinit)
- Torr eller svullen mun
- Minskad aptit
- Förändrad smak
- Diarré och kräkning
- Hudutslag (som kan vara allvarliga)
- Muskelkramper eller smärta i muskler och leder
- Impotens
- Ökad svettning
- Rodnad
- Sömnproblem
- Blodprover som visar minskat antal röda blodkroppar, vita blodkroppar eller blodplättar (anemi, neutropeni, agranulocytos och trombocytopeni)

- Blodprover som visar onormala nivåer av elektrolyter (natrium, kalium, klorid, magnesium, kalcium, bikarbonat), eller förhöjda glukos-, urat-, kolesterol- och triglyceridnivåer
- En typ av allvarlig allergisk reaktion (anafylaxi)
- Cerebral ischemi, transitorisk ischemisk attack, ischemisk stroke (kan inträffa om blodtrycket blir för lågt)
- Hjärtinfarkt (kan inträffa om blodtrycket blir för lågt)
- Oregelbundna hjärtslag
- Interstitiell lungsjukdom
- En sjukdom som liknar systemisk lupus erythematosus
- Myrkrypningar eller domningar i händer och fötter
- Väsande andning
- En känsla av täppthet eller en pulserande smärta bakom näsan, kinder och ögon (sinuit).
- Sår på tungan
- Pankreatit (inflammation i bukspottkörteln). Tecken på detta kan inkludera svår smärta i magen som sprider sig mot ryggen
- Förändringar i hur din lever eller njurar fungerar (visas i blodprover och urinprover)
- Leverproblem så som hepatit (inflammation i levern) eller leverskada
- Svår hudreaktion inklusive blåsor och fjällning av huden
- Ökad känslighet mot ljus
- Håravfall (som kan vara tillfällig)
- Nagel som lossnar från nagelbandet
- Förstorade bröst hos män
- Depression
- Förvirring
- Torra ögon
- Synförvrängning av gula färger

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR VASCACE PLUS SKA FÖRVARAS

[Kompletteras nationellt]

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter utg. dat..

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är cilazapril och hydroklortiazid
- Övriga innehållsämnen är ...

[Kompletteras nationellt]

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

[Kompletteras nationellt]

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

{Namn och adress}

{tel}

{fax}

{e-post}

Detta läkemedel är godkänt inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet under namnen:

Österrike: Inhibace Plus ”Roche”

Belgien, Luxemburg: Co-Inhibace

Cypern, Grekland: Vascace Plus

Tjeckien, Ungern, Polen, Spanien: Inhibace Plus

Tyskland: Dynorm Plus

Italien, Portugal: Inibace Plus

Denna bipacksedel godkändes senast {MM/ÅÅÅÅ}

[Kompletteras nationellt]