

LIITE III

**VALMISTEYHTEENVETO,
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vascace Plus ja muut kauppanimet (ks. liite I) 5 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
[Ks. liite I – täytetään kansallisesti]

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.
[täytetään kansallisesti]

3. LÄÄKEMUOTO

[täytetään kansallisesti]

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vascace Plus on tarkoitettu hypertension hoitoon aikuisille, joiden verenpaine ei ole riittävässä hoitotasapainossa käytettäessä silatsapriilia monoterapiana.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Vascace Plus -valmisteen annos on 1 tabletti vuorokaudessa (5,0 mg silatsapriilia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia).

Koska ruoka ei vaikuta kliinisesti merkittävästi imeytymiseen, Vascace Plus voidaan ottaa ennen ateriaa tai sen jälkeen. Annos tulee aina ottaa samaan aikaan vuorokaudesta. Tabletteja ei saa pureskella tai murskata. Tabletit on nieltävä nesteen kanssa.

Munuaisten vajaatoiminta

Potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta ja jotka käyttävät silatsapriilia, tulee samanaikainen diureettihoito toteuttaa mieluummin loop-diureeteilla kuin tiatsididiureeteilla. Näin ollen Vascace Plus -valmistetta ei suositella näille potilaille (ks. kohta 4.3).

Maksakirroosi

Maksakirroosipotilailla, joita hoidetaan tavanomaisilla ACE:n estäjien annoksilla, voi esiintyä merkittävää hypotensiota. Siksi tämän lääkeyhdistelmän molempien lääkeaineiden huolellista annostitrausta tarvitaan, jos näitä potilaita hoidetaan silatsapriililla ja hydroklooritiatsidilla (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät

Kliinisissä tutkimuksista saadut tulokset samanaikaisesti annostelluiden silatsapriilin ja hydroklooritiatsidin tehosta ja siedettävyydestä iäkkäillä olivat samanlaiset kuin nuorilla verenpainepotilailla, vaikka farmakokineettisen tiedon mukaan molempien lääkeaineiden puhdistuma vähenee iäkkäillä potilailla (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Vascace Plus -valmistetta ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille, sillä sen tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu näissä potilasryhmissä.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys silatsapriilille, muille ACE:n estäjille, hydroklooritiatsidille, muille tiatsididiureeteille, sulfonamideille tai jollekin Vascace Plus -valmisteen apuaineelle.
- Aikaisemman ACE:n estäjähoidon aikana esiintynyt angioedeema.
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema.
- Munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min/1,73 m²) tai anuria.
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Raskaus

ACE:n estäjien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos ACE:n estäjiä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden aikana on vain vähän kokemusta. Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan ja voi aiheuttaa vastasyntyneelle ikterusta, trombosytopeniaa ja elektrolyytitasapainon häiriöitä. Äidin veritilavuuden pieneneminen voi vaikuttaa haitallisesti istukan perfuusioon. Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää turvotuksen tai kohonneen verenpaineen hoitoon raskauden aikana tai raskausmyrkytyksen hoitoon, sillä se voi aiheuttaa plasmatilavuuden pientymistä ja istukan verenkierron heikkenemistä ilman, että se vaikuttaisi suotuisasti hoidettavan sairauden kulkuun. Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon raskauden aikana paitsi niissä harvoissa tilanteissa, joissa muut hoidot eivät ole mahdollisia.

Hypotensio

Vascace Plus -hoito tulee aloittaa potilaille vasta sitten, kun heitä on ensin hoidettu vakiintuneesti valmisteen molemmilla aineosilla samoilla annoksilla kuin mitä yhdistelmävalmiste sisältää.

ACE:n estäjät voivat aiheuttaa vaikeaa hypotensiota etenkin hoidon alussa. Ensimmäisen annoksen jälkeistä hypotensiota ilmenee todennäköisimmin potilailla, joiden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä on aktivoitunut, kuten potilailla, joilla on renovaskulaarinen hypertensio tai muu munuaisten hypoperfuusiolle altistava tekijä, neste- tai suolavajaus, aiempi hoito muilla vasodilataattoreilla. Nämä voivat esiintyä myös samanaikaisesti etenkin vaikeassa sydämen vajaatoiminnassa.

Hypotensio hoidetaan asettamalla potilas selinmakuulle ja lisäämällä suonensisäistä nestetilavuutta. Silatsapriilin antamista voidaan jatkaa, kun potilaan nestetilavuus on korjattu, mutta annoksen tulee olla pienempi. Jos hypotensio jatkuu, silatsapriilin antaminen on keskeytettävä.

Riskiryhmään kuuluvien potilaiden silatsapriilihoito tulee aloittaa lääkärin valvonnassa pienillä annoksilla ja annosta huolellisesti titrat. Mikäli mahdollista, diureettihoito keskeytetään väliaikaisesti.

Varovaisuutta on noudatettava myös potilailla, joilla on angina pectoris tai aivoverisuonisairaus, koska heille hypotensio voi aiheuttaa sydänlihaski- tai aivoiskemian.

Munuaisten vajaatoiminta

Vascace Plus -valmiste on vasta-aiheinen potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min/1,73 m². Jos potilaalla on lievä munuaisten vajaatoiminta, silatsapriilin annos säädetään kreatiniinipuhdistuman mukaan. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kalium- ja kreatiniinipitoisuuksia tulee seurata säännöllisesti normaalin hoitokäytännön mukaisesti.

ACE:n estäjillä on munuaisia suojaavia vaikutuksia, mutta ne voivat aiheuttaa korjaantuvaa munuaisten toiminnan heikkenemistä tilanteissa, joissa munuaisten perfuusio on alentunut molemminpuolisen munuaisvaltimon ahtauman, vaikean kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan, vähentyneen nestetilavuuden, hyponatremian tai suuriannoksisen diureettihoidon vuoksi, sekä

tulehduskipulääkkeitä käytävillä potilailla. Sitä voidaan ehkäistä lopettamalla tai keskeyttämällä diureettihoido, aloittamalla ACE:n estäjähoito hyvin pienillä annoksilla sekä titraamalla annos huolellisesti.

Munuaisvaltimon ahtaumaa sairastavilla potilailla reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktivoituminen ylläpitää munuaisperfuusiota aiheuttamalla viejäsuonen supistumista. Angiotensiini II:n muodostumisen estyminen sekä mahdollisesti myös bradykiniinin muodostumisen lisääntyminen aiheuttaa viejäsuonen laajenemista, mikä alentaa glomeruluksen filtraatiopainetta. Hypotensio heikentää edelleen munuaisperfuusiota (ks. kohta 4.4 ”Hypotensio”). Kuten muillakin reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavilla lääkeaineilla, myös silatsapriililla hoidettavilla munuaisvaltimon ahtaumaa sairastavilla potilailla on suurentunut munuaisten vajaatoiminnan riski (mukaan lukien äkillinen munuaisten vajaatoiminta). Varovaisuutta on noudatettava näiden potilaiden hoidossa. Jos munuaisten vajaatoimintaa ilmaantuu, hoito on lopetettava.

Yliherkkyys/angioedeema

Angioedeemaa on esiintynyt ACE:n estäjiä käyttävillä. Sen ilmaantuvuus on ollut 0,1 - 0,5 %. ACE:n estäjähoidosta johtuva angioedeema voi ilmetä toistuvina kasvojen turvotuksena, joka häviää kun hoito lopetetaan, tai akuuttina suun ja nielun turvotuksena ja hengitysteiden ahtautumisena, mikä vaatii välitöntä hoitoa ja voi olla hengenvaarallinen. Toinen muoto on suoliston angioedeema, joka ilmenee yleensä 24 - 48 tunnin sisällä hoidon aloittamisesta. ACE:n estäjät näyttävät aiheuttavan enemmän angioedeemaa mustaihoisilla kuin ei-mustaihoisilla potilailla. Potilailla, joilla on ollut aikaisemmin ACE-estäjähoitosta riippumatonta angioedeemaa, voi olla suurentunut angioedeeman riski.

Anafylaksia

Hemodialyysi

Anafylaksiaa on ilmennyt dialyysipotilailla, joiden hemodialyysissa käytetään hyvin läpäiseviä dialyysikalvoja (esim. AN 69) ja jotka saavat ACE:n estäjiä. Tällaisille potilaille tulisi käyttää toisenlaista hemodialyysikalvoa tai jotain muuta verenpainelääkettä.

LDL-afereesi

Hengenvaarallista anafylaksiaa on esiintynyt ACE:n estäjähoitoa saavilla potilailla, jotka saivat LDL-afereesihoitoa dekstraanisulfaattilla. Tämä voidaan välttää keskeyttämällä väliaikaisesti ACE:n estäjien käyttö ennen jokaista afereesihoitokertaa.

Siedätyshoito

Anafylaktisia reaktioita voi esiintyä siedätyshoitoa pistäismyrkkyyä vastaan saavilla potilailla ACE:n estäjähoidon aikana. Silatsapriilihoito tulee keskeyttää ennen siedätyshoidon aloittamista, ja sitä ei saa korvata β -salpaajalla.

Maksasairaudet

Yksittäisiä maksan toimintahäiriötapauksia, kuten suurentuneita arvoja maksan toimintaa mittaavissa kokeissa (transaminaasit, bilirubiini, alkalinen fosfataasi, gamma-GT), ja kolestaattista maksatulehdusta, johon voi liittyä nekroosi, on raportoitu silatsapriililla hoidetuilla potilailla. Jos potilaalle kehittyä keltaisuutta tai maksaentsyymiarvot nousevat huomattavasti, Vasace Plus -hoito on lopetettava ja potilaan terveydentilaa seurattava asianmukaisesti.

Maksakirroosipotilaille (ilman askitesta), joiden hypertensio vaatii hoitoa, silatsapriilihoito tulee aloittaa pienemmällä annoksella ja suurta varovaisuutta noudattaen, koska merkittävää hypotensiota voi esiintyä (ks. kohta 4.2). Jos potilaalla on askites, silatsapriilia ei suositella.

Tiatsidien käyttöön liittyvät vähäisetkin neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöt voivat laukaista hepaattisen enkefalopatian maksakirroosipotilailla.

Neutropenia

Tiatsidien ja ACE:n estäjien käytön yhteydessä on harvoin esiintynyt neutropeniaa ja agranulosytoosia, etenkin potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt tai joilla on sidekudossairauteen liittyviä verisuonimuutoksia sekä potilailla, joita hoidetaan

immunosuppressiivisilla lääkeaineilla. Veren kuvan valkosolujen säännöllistä seuranta suositellaan näille potilaille.

Seerumin elektrolyytit

Kaikkien Vasace Plus -valmistetta saavien potilaiden elektrolyyttejä ja munuaisten toimintaa on seurattava.

ACE:n estäjät voivat aiheuttaa hyperkalemiaa, sillä ne estävät aldosteronin vapautumista. Vaikutus ei yleensä ole merkittävää potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali. Hyperkalemiaa voi kuitenkin esiintyä potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt ja/tai potilailla, jotka käyttävät kaliumlisä (suolankorvikkeet mukaan lukien).

Tiatsidit lisäävät kaliumin eritystä ja voivat aiheuttaa hypokalemiaa. Hypokalemiaa voi esiintyä myös Vasace Plus -valmistetta saavilla potilailla, vaikkakin vähemmässä määrin kuin mitä on havaittu potilailla, jotka käyttävät ainoastaan tiatsideja. Tiatsidit voivat myös aiheuttaa hyponatremiaa ja dehydraatiota. Hyponatremian riski on suurempi naisilla, hypokalemiaa sairastavilla potilailla tai potilailla, jotka saavat vähänatriumisia liuoksia sekä iäkkäillä. Tiatsidit voivat vähentää kalsiumin eritystä virtsaan ja aiheuttaa seerumin kalsiumarvojen nousuja. Tiatsidilääkitys on keskeytettävä ennen lisäkilpirauhastoiminnan tutkimuksia.

Diabetes

ACE:n estäjien käyttö diabetespotilailla voi tehostaa suun kautta otettavien verensokeria laskevien lääkeaineiden tai insuliinin vaikutusta varsinkin munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla. Tiatsidihoito voi heikentää oraalisten diabeteslääkkeiden tai insuliinin verensokeria laskevaa vaikutusta ja saattaa riskipotilailla laukaista diabeteksen. Näiden potilaiden veren glukoosipitoisuutta tulee seurata huolellisesti aloitettaessa hoitoa Vasace Plus -valmisteen sisältämällä lääkeaineilla.

Muut metaboliset häiriöt

Tiatsidit voivat aiheuttaa hyperurikemiaa ja laukaista akuutin kihdin. Siksi Vasace Plus -valmistetta on käytettävä varoen potilailla, joilla on aikaisemmin ollut kihti.

Vasace Plus -valmistetta on käytettävä varoen porfyriapotilailla.

Leikkaus/anestesia

Hypotensiota voi esiintyä ACE:n estäjähoitoa saavilla potilailla, joita hoidetaan verenpainetta laskevilla anesteeteilla. Jos hypotensiota ilmenee, voidaan tilanne korjata nesteytyksellä.

Aorttastenoosi/hypertrofinen kardiomyopatia

ACE:n estäjiä tulee käyttää varoen, jos potilaalla on obstruktiivinen sydänsairaus (esim. mitraalistennoosi, aorttastenoosi, hypertrofinen kardiomyopatia), koska sydämen minuuttitulavuus ei voi lisääntyä kompensoidakseen systeemistä vasodilataatiota. Tämä lisää hypotensioriskiä.

Laktoosi-intoleranssi

Valmisteen sisältämän laktoosimonohydraatin vuoksi potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Etninen tausta

ACE:n estäjien verenpainetta laskeva teho on vähäisempi mustaihoisilla potilailla kuin muilla. Myös angioedeeman vaara on suurempi näillä potilailla.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Enimmäkseen silatsapriiliin liittyvät yhteisvaikutukset

Litium

Seerumin litiumpitoisuuksien palautuvaa suurenemista ja toksisuutta on havaittu litiumin ja ACE:n estäjien samanaikaisen käytön yhteydessä. ACE:n estäjien ja tiatsididiureettien samanaikainen käyttö

saattaa suurentaa litiumpitoisuutta entisestään ja lisätä litiumin toksisuusriskiä. Silatsapriilin ja litiumin samanaikaista käyttöä ei suositella, mutta jos molempia lääkkeitä pidetään välttämättömänä, tulee seerumin litiumpitoisuutta seurata huolella.

Muut verenpainelääkkeet

Muiden verenpainelääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa voimistaa Vasace Plus -valmisteen verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät ja kaliumia sisältävät suolavalmisteen

Vaikka seerumin kaliumpitoisuus yleensä pysyy normaalirajoissa, hyperkalemiaa voi esiintyä joillakin silatsapriililla hoidetuilla potilailla. Kaliumia säästävät diureetit (esim. spironolaktoni, triamtereeni tai amiloridi), kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolavalmisteen saattavat suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta huomattavasti. Silatsapriilin yhteiskäyttöä edellä mainittujen lääkkeiden kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4). Mikäli potilaalla on hypokalemia ja näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö on siten aiheellista, tulee käytössä noudattaa varovaisuutta ja seerumin kaliumpitoisuutta seurata säännöllisesti.

Diureetit (tiatsidit tai loop-diureetit)

Aikaisempi diureettien käyttö suurina annoksina saattaa silatsapriilihoitoa aloitettaessa aiheuttaa nestevajausta ja hypotensiota (ks. kohta 4.4). Verenpainetta alentavaa vaikutusta voidaan lievittää diureettihoidon lopettamisella, lisäämällä nesteen tai suolan saantia tai aloittamalla silatsapriilihoito pienellä annoksella.

Trisykliset masennuslääkkeet/antipsykootit/anesteetit/narkootiset aineet

Samanaikainen ACE:n estäjien ja tiettyjen anesteettien, trisyklisten masennuslääkkeiden ja psykoosilääkkeiden käyttö saattaa voimistaa verenpaineen laskua (ks. kohta 4.4).

Tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet) mukaan lukien aspiriini ≥ 3 g päivässä

ACE:n estäjän verenpainetta alentava vaikutus saattaa vähentyä, kun ACE:n estäjiä ja NSAID-lääkkeitä (asetyylisalisyylihappo tulehduslääkeannoksena, COX 2-estäjät tai ei-selektiiviset NSAID-lääkkeet) annetaan samanaikaisesti. Samanaikainen ACE:n estäjien ja NSAID-lääkkeiden käyttö saattaa huonontaa munuaisten toimintaa, mukaan lukien mahdollinen akuutti munuaisten vajaatoiminta, sekä lisätä seerumin kaliumpitoisuutta erityisesti potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Erityisesti iäkkäillä potilailla näiden lääkkeiden yhteiskäyttöä on seurattava tarkasti. Potilaat tulee olla riittävästi nesteytettyjä ja munuaisten toimintaa seurattava yhteiskäytön aloituksen jälkeen ja sen jälkeen määräjain.

Sympatomimeetit

Sympatomimeetit saattavat heikentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Diabeteslääkkeet

Samanaikainen ACE:n estäjien ja diabeteslääkkeiden (insuliinit, suun kautta otettavat verensokeria alentavat lääkkeet) käyttö näyttäisi epidemiologisten tutkimusten perusteella lisäävän verensokeria alentavaa vaikutusta ja muodostaa siten hypoglykemiariskin. Tätä ilmiötä on havaittu etenkin ensimmäisten tämän yhdistelmän käyttöviikkojen aikana ja potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Kulta

Samanaikaisesti injektoitavaa kultaa (natriumaurotiomalaatti) ja ACE:n estäjiä saaneilla potilailla on harvoin raportoitu nitritoidisia reaktioita, joiden oireina ovat olleet kasvojen punoitus, pahoinvointi, oksentelu ja hypotensio.

Muut

Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei todettu, kun silatsapriilia käytettiin yhdessä digoksiinin, nitraattien, kumariiniantikoagulanttien ja H₂-reseptorin salpaajien kanssa.

Enimmääkseen hydroklooritiatsidiin liittyvät yhteisvaikutukset

Digoksiini

Tiatsidien aiheuttamaa hypokalemiaa voi esiintyä Vasce Plus -valmistetta saavilla potilailla, mikä voi digoksiinia samanaikaisesti käyttävillä potilalla edistää rytmihäiriöiden ilmaantumista. Plasman kaliumpitoisuuksia suositellaan seurattavan huolella.

Lääkevalmisteet, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa (torsades de pointes)

Hypokalemiariskin vuoksi hydroklooritiatsidia on annettava potilaalle varoen, jos häntä samanaikaisesti hoidetaan lääkkeellä, joka voi altistaa kääntyvien kärkien takykardialle:

- luokan Ia rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi)
- luokan III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi)
- tietyt antipsykootit (esim. tioridatsiini, klooripromatsiini, trifluoperatsiini, sulpiridi, tiapridi, haloperidoli, droperidoli)
- muut (esim. bepridiili, sisapridi, difemaniili, halofantriini, ketanseriini, pentamidiini, terfenadiini).

Nondepolarisoivat lihasrelaksantit

Nondepolarisoivia lihasrelaksanteja ei saa antaa samanaikaisesti, koska lihasrelaksantin vaikutus saattaa voimistua ja pidentyä.

Kalsiumsuolat ja D-vitamiini

D-vitamiinin tai kalsiumsuolojen samanaikainen käyttö hydroklooritiatsidin kanssa voi lisätä seerumin kalsiumpitoisuutta.

Kolestyramiini/kolestipoli

Kolestyramiini ja kolestipoli vähentävät hydroklooritiatsidin imeytymistä.

Antikolinergit

Samanaikainen antikolinergien (esim. atropiini, biperideeni) käyttö voi lisätä hydroklooritiatsidin hyötyosuutta, koska ruoansulatuselimistön motiliteetti vähenee ja mahan tyhjenemisnopeus hidastuu.

Amantadiini

Amantadiinin ja hydroklooritiatsidin samanaikainen käyttö voi lisätä amantadiinin mahdollisia haittavaikutuksia.

Solunsalpaajat (esim. metotreksaatti, syklofosfamidi)

Solunsalpaajien ja hydroklooritiatsidin samanaikainen käyttö saattaa vähentää solunsalpaajien eliminaatiota ja sen seurauksena voimistaa niiden luuydintä lamaavia vaikutuksia.

Jodia sisältävät varjoaineet

Jos potilaalla on diureeteista aiheutuvaa nestevajausta, hänellä on lisääntynyt akuutin munuaisten vajaatoiminnan vaara, etenkin jodia sisältävän varjoaineen suurten annosten yhteydessä.

Siklosporiini

Samanaikainen siklosporiinihoito saattaa suurentaa hyperurikemian ja kihtityyppisten komplikaatioiden vaaraa.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

ACE:n estäjien kuten silatsapriilin käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). ACE:n estäjien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois Ellei jatkettua hoitoa pidetä

välttämättömänä ja nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus ACE:n estäjille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut ACE:n estäjille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt ACE:n estäjiä, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden aikana on vain vähän kokemusta. Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan ja voi aiheuttaa vastasyntyneelle ikterusta, trombosytopeniaa ja elektrolyytitasapainon häiriöitä. Äidin veritilavuuden pieneneminen voi vaikuttaa haitallisesti istukan perfuusioon. Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää turvotuksen tai kohonneen verenpaineen hoitoon raskauden aikana tai raskausmyrkytyksen hoitoon, sillä se voi aiheuttaa plasmatilavuuden pientymistä ja istukan verenkierron heikkenemistä ilman, että se vaikuttaisi suotuisasti hoidettavan sairauden kulkuun. Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon raskauden aikana paitsi niissä harvoissa tilanteissa, joissa muut hoidot eivät ole mahdollisia.

Imetys

Koska ei ole olemassa tietoa Vascace Plus -valmisteen käytöstä imetyksen aikana, Vascace Plus -valmisteen käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosenä syntyneiden rintaruokintaa.

Fertiliteetti

Silatsapriiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmävalmisteella ei ole tehty prekliinisiä tutkimuksia vaikutuksesta fertiliteettiin.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ajettaessa ja koneita käytettäessä tulee ottaa huomioon, että Vascace Plus -hoidon aikana voi joskus esiintyä huimausta ja väsymystä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

ACE:n estäjiä monoterapiana käytävillä potilailla yleisimpiä lääkeaineesta johtuvia haittatapahtumia ovat yskä, ihottuma ja munuaisten toimintahäiriö. Yskä on yleisempää naisilla ja tupakoimattomilla henkilöillä. Jos potilaan yskä ei ole häiritsevää, hoidon jatkaminen voi olla perusteltua. Joissakin tapauksissa annoksen pienentämisestä voi olla apua. Hoidon lopettamista edellyttäviä haittatapahtumia ilmenee alle 5 %:lla ACE:n estäjiä monoterapiana käyttävistä potilaista.

Yleisin lääkeaineesta johtuva haittatapahtuma tiatsideja monoerapiana käytävillä potilailla on huimaus. Samanaikainen silatsapriiilin käyttö näyttää lieventävän eräitä tiatsididiureetteihin liittyviä biokemiallisia ja metabolisia häiriöitä. Hoidon lopettamista edellyttäviä haittatapahtumia ilmenee noin 0,1 %:lla tiatsideja monoterapiana käyttävistä potilaista.

Vascace Plus –valmisteen haittavaikutusten kokonaisriski on samanlainen kuin mitä on todettu silatsapriilia moniterapiana saavilla potilailla.

Haittavaikutusluettelo

Seuraava haittavaikutusluettelo perustuu kliinisistä tutkimuksista saatuihin kokemuksiin ja markkinoille tulon jälkeiseen seurantaan pelkästään silatsapriililla ja/tai muilla ACE:n estäjillä, hydroklooritiatsidilla ja/tai muilla tiatsididiureeteilla sekä niillä jotka saivat yhdistelmähoitoa. Esiintyvyyden arviointi perustuu raportoitujen haittavaikutusten määrään Vascace Plus -valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 1097 potilasta. Haittavaikutukset, joita ei ilmennyt kliinisissä tutkimuksissa, mutta joita on raportoitu monoterapiassa muilla ACE:n estäjillä tai tiatsididiureeteilla tai markkinoille tulon jälkeen, on luokiteltu ”melko harvinaiseksi” (< 1/100). Luokka ”melko harvinaiset” sisältää haittavaikutusluokat ”harvinaiset” ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1000) ja ”hyvin harvinaiset” (< 1/10 000), joita saattaa esiintyä muiden valmisteiden valmisteyhteenvedoissa.

Esiintyvyydenluokat ovat:

Hyvin yleiset	$\geq 1/10$
Yleiset	$\geq 1/100$, < 1/10
Melko harvinaiset	< 1/100

Silatsapriilin haittavaikutukset

Veri ja imukudos

Melko harvinainen

Neutropenia, agranulosytoosi, trombosytopenia, anemia

Immuunijärjestelmä

Melko harvinainen

Angioedeema (voi kohdistua kasvoihin, huuliin, kieleen, nieluun tai ruoansulatuskanavaan) (ks. kohta 4.4), anafylaksia (ks. kohta 4.4), lupuksen kaltainen oireyhtymä (oireita voivat olla vaskuliitti, myalgia, artralgia/artriitti, positiiviset tumavasta-aineet, kohonnut lasko, eosinofilia ja leukosytoosi)

Hermosto

Yleinen

Päänsärky

Melko harvinainen

Makuhäiriö, aivoiskemia, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, iskeeminen aivohalvaus, perifeerinen neuropatia

Sydän

Melko harvinainen

Sydänlihaskemia, angina pectoris, takykardia, sydämentykytys, sydäninfarkti, rytmihäiriö

Verisuonisto

Yleinen

Huimaus

Melko harvinainen

Hypotensio, posturaalinen hypotensio (ks. kohta 4.4). Hypotension oireita voivat olla pyörtyminen, voimattomuus, huimaus ja näön heikkeneminen.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleinen
Yskä

Melko harvinainen

Dyspnea, bronkospasmi, riniitti, interstitiaalinen keuhkosairaus, bronkiitti, sinuiitti

Ruoansulatuselimistö

Yleinen
Pahoinvointi

Melko harvinainen

Suun kuivuminen, aftainen suutulehdus, ruokahalun väheneminen, ripuli, oksentelu, glossiitti, haimatulehdus

Maksa ja sappi

Melko harvinainen

Poikkeavuudet maksan toimintakokeiden tuloksissa (mukaan lukien transaminaasit, bilirubiini, alkalinen fosfataasi, gamma-GT), kolestaattinen maksatulehdus, johon voi liittyä nekroosi

Iho ja ihonalainen kudokset

Melko harvinainen

Ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, psorinkaltainen ihotulehdus, psoriaasi (sen paheneminen), jäkälätauti, eksfoliatiivinen dermatiitti, urtikaria, eryteema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, rakkulainen pemfigoidi, pemfigus, Kaposin sarkooma, vaskuliitti/purppura, valoyliherkkyysreaktiot, alopesia, kynnen irtoaminen

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinainen

Lihaskouristukset, myalgia, artralgia

Munuaiset ja virtsatie

Melko harvinainen

Munuaisten toiminnan heikentyminen, akuutti munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4), seerumin kreatiniinipitoisuuden suureneminen, veren ureapitoisuuden suureneminen, hyperkalemia, hyponatremia, proteinuria, nefroottinen oireyhtymä, nefriitti

Sukupuolielimet ja rinnat

Melko harvinainen

Impotenssi, gynekomastia

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen
Väsymys

Melko harvinainen

Voimakas hikoilu, punastelu, astenia, unihäiriö

Hydroklooritiatsidin haittavaikutukset

Veri ja imukudos

Melko harvinainen

Trombosytopenia, hemolyyttinen anemia, luuytimen toimintahäiriö, neutropenia

Immuunijärjestelmä

Melko harvinainen

Yliherkkyys (angioedeema, anafylaksia), lupuksenkaltainen oireyhtymä

Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt

Melko harvinainen

Hypokalemia, hyponatremia, hypokloremia, hypomagnesemia, hyperkalsemia, vähentynyt kalsiumin eritys virtsaan, hypovolemia/kuivuminen, metabolinen alkaloosi, hyperglykemia, hyperurikemia, kihti, hyperkolesterolemia (kohonnut kokonais-, LDL- ja VLDL-kolesteroli), hypertriglyseridemia.

Psykiatriset häiriöt

Melko harvinainen

Unihäiriö, masennus

Hermosto

Yleinen

Huimaus

Melko harvinainen

Sekavuustila

Silmät

Melko harvinainen

Vähentynyt kyynelvuoto, näön hämärtyminen, keltaisena näkeminen

Sydän

Melko harvinainen

Rytmihäiriö

Verisuonisto

Melko harvinainen

Hypotensio

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen

Interstitiaalinen keuhkosairaus, akuutti keuhkoedeema

Ruoansulatuselimistö

Yleinen

Pahoinvointi

Melko harvinainen

Suun kuivuminen, sylkirauhastulehdus, ruokahalun väheneminen, haimatulehdus

Maksa ja sappi

Melko harvinainen

Kolestaattinen ikterus

Iho ja ihonalainen kudος

Melko harvinainen

Ihottuma, valoherkkyys, pseudoporfyria, ihon vaskuliitti.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinainen

Lihaskouristukset

Munuaiset ja virtsatie

Melko harvinainen

Interstitiaalinen nefriitti, munuaisten toiminnan heikentyminen.

Sukupuolielimet ja rinnat

Melko harvinainen

Seksuaalinen toimintahäiriö

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen

Väsymys

Tiettyjen haittatapahtumien kuvaus

Hypotensiota ja posturaalista hypotensiota voi esiintyä hoitoa aloitettaessa tai annosta suurennettaessa, etenkin riskiryhmään kuuluvilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Munuaisten toiminnan heikentyminen ja akuutti munuaisten vajaatoiminta ovat todennäköisempiä potilailla, joilla on vaikea sydämen vajaatoiminta, munuaisvaltimon ahtauma, munuaissairaus tai vähentynyt nestetilavuus (ks. kohta 4.4).

ACE:n estäjien käytön yhteydessä harvoin raportoidut aivoiskemia, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö ja iskeeminen aivohalvaus voivat johtua hypotensiosta, jos potilaalla on aivoverisuonisairaus. Vastaavasti sydänlihaskemia voi johtua hypotensiosta, jos potilaalla on iskeeminen sydänsairaus.

Hypokalemiaa voi esiintyä Vascace Plus -valmistetta saavilla potilailla, vaikkakin vähemmässä määrin kuin mitä on havaittu potilailla, jotka käyttävät tiatsideja monoterapiana.

Hyponatremian riski on suurempi naisilla, hypokalemiaa sairastavilla potilailla tai potilailla, jotka saavat vähänatriumisia liuoksia sekä iäkkäillä.

Kaikkien Vascace Plus -valmistetta saavien potilaiden elektrolyyttejä ja munuaisten toimintaa on tarkkailtava.

Päänsärkyä raportoidaan yleisenä haittatapahtumana, vaikka päänsäryn esiintyvyys on suurempi plaseboa saaneilla kuin silatsapriilia + hydroklooritiatsidia saaneilla potilailla.

Silatsapriiliin liittyvien haittavaikutusten esiintyvyys yhdistelmähoitoa (silatsapriili + hydroklooritiatsidi) saaneilla potilailla voi erota silatsapriilia monoterapiana saaneiden haittavaikutusten esiintyvyydestä. Syinä voi olla (i) Vaspace Plus- ja Vaspace-valmisteilla hoidettujen potilaiden eroavuudet, (ii) silatsapriilin annoserot sekä (iii) yhdistelmähoidon erityisvaikutukset.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta ihmisillä on vain vähän tietoa.

ACE:n estäjien yliannostukseen liittyviä oireita voivat olla hypotensio, verenkiertosokki, elektrolyyttihäiriöt, munuaisten vajaatoiminta, hyperventilaatio, takykardia, sydämentykytys, bradykardia, huimaus, ahdistuneisuus ja yskä.

Esim. eturauhasen liikakasvulle altistuneille potilaille hydroklooritiatsidin yliannostus voi aiheuttaa akuuttia virtsaumpea.

Yliannostuksen hoidoksi suositellaan fysiologista natriumkloridiliuosta 9 mg/ml (0,9 %) infuusiona laskimoon. Jos kehittyy hypotensio, potilas tulee asettaa sokkiasentoon. Angiotensiini II infuusiota ja/tai katekoliamiinien antamista laskimoon voidaan harkita, jos niitä on saatavilla.

Vaikeahoitoisessa bradykardiassa tulee käyttää sydämentahdistinta. Elintoimintoja, seerumin elektrolyyttejä ja kreatiniinipitoisuuksia tulee seurata jatkuvasti.

Tarvittaessa silatsapriilin aktiivinen muoto, silatsapriilaatti, voidaan poistaa verenkierrosta hemodialyysillä (ks. kohta 4.4).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ACE:n estäjät ja diureetit, ATC-koodi: C09BA08

Vaikutusmekanismi

Vaspace Plus -valmiste on silatsapriilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmävalmiste. Silatsapriilin ja hydroklooritiatsidin vaikutukset ovat yhdessä annettuna additiiviset. Yhdistelmähoidolla saavutetaan parempi verenpainetta alentava vaste kuin kummallakaan lääkeaineella yksinään.

Silatsapriili muuttuu aktiiviseksi muodoksi silatsapriilaatiksi, joka on spesifinen pitkävaikutteinen angiotensiinikonvertaasientsyymiin (ACE:n) estäjä, joka salpaa reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää ja siten angiotensiini I:n muuttumista verenpainetta kohottavaksi angiotensiini II:ksi, joka on voimakas vasokonstriktori. Silatsapriilin suositusannoksilla verenpainetta alentava vaikutus säilyy jopa 24 tuntia.

Hydroklooritiatsidi on tiatsididiureetti. Tiatsidit toimivat nesteentoisto- ja verenpainetta alentavina lääkkeinä inhiboimalla aineita, jotka lisäävät natriumin takaisinottoa kokoojaputken kortikaalisesta segmentistä. Se lisää virtsan natriumin ja kloridin erittymistä sekä vähäisemmässä määrin myös kaliumin ja magnesiumin eritystä lisäämällä diureesia ja käynnistäen verenpainetta alentavan vaikutuksen. Hydroklooritiatsidin käyttö voimistaa plasman reniiniaktiivisuutta ja aldosteronin eritystä, minkä seurauksena seerumin kaliumpitoisuus pienenee.

Kliiniset tutkimukset/tutkimukset tehosta

Vaspace Plus -valmisteella tehdyt tutkimukset osoittivat, että silatsapriilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmävalmiste annettuna kerran vuorokaudessa vaihtelevilla annoksilla vähentää tilastollisesti ja kliinisesti merkitsevässä määrin systolista ja diastolista verenpainetta 24 tuntia annostelun jälkeen plaseboon verrattuna. Eri annosten yhdistelmät aiheuttivat merkitsevästi suuremman verenpaineen

laskun kuin kumpikaan lääkeaine yksin käytettynä. Potilaille, jotka eivät saaneet vastetta 5 mg:lla silatsapriilia monoterapiana, saivat lisäksi hydroklooritiatsidia 12,5 mg:n annoksen kerran vuorokaudessa, jolloin hoitovaste parani huomattavasti. Yhdistelmä on tehokas iästä, sukupuolesta ja rodusta riippumatta.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Silatsapriili imeytyy tehokkaasti Vascace Plus -valmisteen oraalisen annostelun jälkeen ja muuttuu nopeasti aktiiviseksi muodoksi silatsapriilaatiksi. Virtsasta tehtyjen analyysien perusteella suun kautta annostellun silatsapriilin sisältämän silatsapriilaatin hyötyosuus on noin 60 %. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2 tunnin kuluessa annostelusta.

Hydroklooritiatsidi imeytyy myös nopeasti Vascace Plus -valmisteen oraalisen annon jälkeen. Huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan kahdessa tunnissa. Oraalisen annon jälkeen hyötyosuus on 65 % virtsaan erittyneen määrän perusteella.

Silatsapriilaatin ja hydroklooritiatsidin AUC-arvot nousevat suhteessa silatsapriili- ja hydroklooritiatsidiannokseen yhdistelmävalmisteesä. Silatsapriilaatin farmakokinetiikka ei muutu hydroklooritiatsidiannoksen noustessa yhdistelmävalmisteesä. Silatsapriilin samanaikainen annostelu hydroklooritiatsidin kanssa ei vaikuta silatsapriilin tai hydroklooritiatsidin hyötyosuuteen. Ruoka lisää silatsapriilaatin T_{max} -arvoa 1,5 tunnilla ja vähentää C_{max} -arvoa 24 %. Vastaavasti hydroklooritiatsidin T_{max} -arvo lisääntyy 1,4 tunnilla ja C_{max} pienenee 14 %. Kummankaan lääkeaineen kokonaishyötyosuus ei muutu 24 tunnin AUC-arvojen perusteella. Näin ollen ruoka vaikuttaa imeytymisnopeuteen mutta ei annoksesta imeytyvään määrään.

Jakautuminen

Silatsapriilaatin jakautumistilavuus on noin 0,5 - 0,7 l/kg. Plasman proteiineihin sitoutuminen tapahtuu noin 25 % - 30 %.

Hydroklooritiatsidi sitoutuu 65 %:sti plasman proteiineihin; suhteellinen jakautumistilavuus on 0,5 - 1,1 l/kg.

Eliminaatio

Silatsapriilaatti eliminoituu muuttumattomana munuaisten kautta ja sen tehokas puoliintumisaika on 9 tuntia.

Hydroklooritiatsidi eliminoituu pääasiassa muuttumattomana munuaisten kautta. Eliminaation puoliintumisaika on 7 - 11 tuntia.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Munuaisten vajaatoiminta

Silatsapriilaatin pitoisuudet plasmassa ovat suuremmat munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali, koska lääkeaineen poistuma on alentunut alhaisemman kreatiniinipuhdistuman vuoksi. Eliminaatiota ei ole ollenkaan potilailla, joiden munuaiset eivät toimi, mutta hemodialyysi alentaa sekä silatsapriilin että silatsapriilaatin pitoisuuksia jossakin määrin.

Potilaan munuaistoiminnan ollessa heikentynyt hydroklooritiatsidin erittyminen munuaisten kautta vähenee. Hydroklooritiatsidin munuaispuhdistuma on verrannollinen kreatiniinin puhdistumaan. Tällöin plasman hydroklooritiatsidipitoisuudet nousevat ja ne laskevat hitaammin verrattuna henkilöihin, joiden munuaistoiminta on normaali.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäillä potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaalilla iänmukaisella tasolla, silatsapriilaatin pitoisuudet plasmassa voivat olla jopa 40 % suurempia ja puhdistuma 20 % pienempi kuin nuoremmilla potilailla.

Rajallisen tiedon mukaan hydroklooritiatsidin systeeminen puhdistuma vähenee sekä terveillä että hypertensiivisillä iäkkäillä potilailla nuoriin terveisiin vapaaehtoiisiin verrattuna.

Maksan vajaatoiminta

Maksakirroosipotilailla todettiin suurentuneita pitoisuuksia plasmassa ja alentunutta plasma- ja munuaispuhdistumaa.

Maksasairaus ei vaikuta merkittävästi hydroklooritiatsidin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksisuus

Suun kautta otetun silatsapriilin akuutti toksisuus on vähäinen. Rotilla, hiirillä ja cynomolgus-apinoilla keskimääräinen tappava annos oli suurempi kuin 2000 mg/kg. Hydroklooritiatsidin lisääminen hoitoon ei lisännyt silatsapriilin akuuttia oraalista toksisuutta hiirillä.

Kuten muidenkin ACE:n estäjien, myös silatsapriilin subkroonisissa ja kroonisissa toksisuustutkimuksissa ensisijainena kohteena oli munuainen. Tutkimustuloksiin kuuluivat kohonneet plasman urea- sekä kreatiniiniarvot, munuaiskerästen arteriolien paksuuntuminen joskus jukstaglomerulaarisolujen hyperplasian kanssa. Näiden muutosten osoitettiin oleva palautuvia ja olevan seurausta silatsapriilin liiallisesta farmakodynaamisesta aktiviteetista, mitä tapahtuu ainoastaan kun annokset olivat moninkertaiset terapeuttisiin humaaniannoksiin verrattuna. Hydroklooritiatsidin rotilla ja koirilla tehdyt subkrooniset ja krooniset toksisuustutkimukset eivät osoittaneet elektrolyyttitasapainon muutosten (hypokalemia) lisäksi merkittäviä löydöksiä. Yhdistelmäutkimukset silatsapriililla ja hydroklooritiatsidilla aiheuttivat samanlaisia tuloksia kuin oli havaittu silatsapriilillä yksinään. Tärkeimmät yhdistelmävaikutukset olivat tiatsidien indusoiman kaliumkadon väheneminen ja suurilla annoksilla apinoiden motorisen aktiivisuuden väheneminen.

Karsinogeenisuus

Näyttöä silatsapriilin karsinogeenisuudesta ei ole. Myöskään hydroklooritiatsidi ei ole osoittautunut karsinogeeniseksi hiirillä ja rotilla tehdyissä tutkimuksissa. Yhdistelmävalmisteella ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Mutageenisuus

Silatsapriili ei ole erilaisissa *in vitro* - ja *in vivo* -mutageenisuustutkimuksissa osoittanut mutageenisia tai genotoksisia vaikutuksia. Silatsapriilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmä ei aiheuttanut relevantteja merkkejä mutageenisuuden mahdollisuudesta terapeuttisessa hoitotapauksessa.

Fertiliteetin heikkeneminen

Yhdistelmävalmisteella ei ole tehty tutkimuksia vaikutuksesta peri- ja postnataaliseen suoriutumiseen ja fertiliteettiin.

Teratogeenisuus

Silatsapriili ei ollut teratogeeninen rotilla ja cynomolgus-apinoilla. Kuten muillakin ACE:n estäjillä, sikiötoksisuuden merkkejä havaittiin rotilla. Tärkeimpiä löydöksiä olivat implantaatiota edeltävien menetysten (pre-implantation loss) lisääntyminen ja elinkykyisten sikiöiden väheneminen. Näitä tapahtui ainoastaan annoksella 50 mg/kg, joka vastaa terapeuttisen humaaniannoksen moninkertaista määrää. Rotilla havaittiin annoksella 5 mg/kg/vrk hieman suurempi esiintyvyys lantion laajentumisessa. Silatsapriililla ei ollut vaikutusta uros- tai naarasrottien fertiliteettiin. Todisteita silatsapriilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän teratogeenisuudesta rotilla ja hiirillä ei ole.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

[täytetään kansallisesti]

6.2 Yhteensopimattomuudet

[täytetään kansallisesti]

6.3 Kestoaika

[täytetään kansallisesti]

6.4 Säilytys

[täytetään kansallisesti]

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

[täytetään kansallisesti]

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

{tel}

{fax}

{e-mail}

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla {jäsenvaltion nimi/kansallinen viranomainen}
kotisivuilta

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vascece Plus ja muut kauppanimet (ks. liite I) 5 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

silatsapriili/hydroklooritiatsidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

[täytetään kansallisesti]

3. LUETTELO APUAINEISTA

[täytetään kansallisesti]

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

[täytetään kansallisesti]

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

{tel}

{fax}

{e-mail}

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

[täytetään kansallisesti]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

[täytetään kansallisesti]

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

{PAKKAUSTYYPPI}

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vascace Plus ja muut kauppanimet (ks. liite I) 5 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

silatsapriili/hydroklooritiatsidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

Vascace Plus ja muut kaupanimet (ks. liite I) 5 mg/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
[Ks. liite I – täytetään kansallisesti]

silatsapriili/hydroklooritiatsidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Vascace Plus on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Vascace Plus -valmistetta
3. Miten Vascace Plus -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Vascace Plus -valmisteen säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ VASCACE PLUS ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Vascace Plus on kahden lääkeaineen, silatsapriilin ja hydroklooritiatsidin, yhdistelmävalmiste.

Vascace Plus -valmistetta käytetään korkean verenpaineen hoitoon. Molemmat vaikuttavat aineet yhdessä alentavat verenpainetta. Niitä käytetään yhdessä, kun hoito yksittäisellä aineella ei ole riittävä.

Silatsapriili kuuluu lääkeryhmään nimeltä ”ACE:n estäjät” (angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjät). Se rentouttaa ja laajentaa verisuonia, mikä auttaa alentamaan verenpainetta. Se myös helpottaa sydäntä pumppaamaan verta elimistösi.

Hydroklooritiatsidi kuuluu lääkeryhmään nimeltä ”tiatsididiureetit” tai ”nesteenoistolääkkeet”. Se vaikuttaa lisäämällä nesteen (virtsan) tuotantoa. Se madaltaa verenpainetta.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT VASCACE PLUS -VALMISTETTA

Älä ota Vascace Plus -valmistetta

- jos olet allerginen (yliherkkä) silatsapriilille, hydroklooritiatsidille tai Vascace Plus -valmisteen jollekin muulle aineelle (jotka mainitaan kohdassa 6, Muuta tietoa)
- jos olet allerginen (yliherkkä) Vascace Plus -valmisteen kaltaisille lääkkeille kuten muille ACE:n estäjille, muille tiatsididiureeteille tai sulfonamidijohdoksille.
- jos sinulla on ollut vakava haittavaikutus nimeltä angioedeema muiden ACE:n estäjien käytön yhteydessä, periytyvä angioedeema tai tuntemattomasta syystä aiheutunut angioedeema. Näiden oireita ovat kasvojen, huulten, suun ja kielen turpoaminen.
- jos sinulla on vaikeita munuaisongelmia (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) tai anuria (virtsaamiskyvyttömyys).
- jos olet ollut raskaana yli 3 kuukautta. (Vascace Plus -valmisteen käyttöä on syytä välttää myös alkuraskauden aikana - ks. kohdat Raskaus ja Imetys).

Älä käytä Vascace Plus -valmistetta, jos jokin yllä mainituista kohdista koskee sinua. Jos olet epävarma, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen Vascace Plus -valmisteen käyttöä.

Ole erityisen varovainen Vascace Plus -valmisteen suhteen

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen Vascace Plus -valmisteen ottamista

- jos sinulla on sydänsairaus. Vascace Plus -valmiste ei sovi tiettyjä sydänsairauksia sairastaville henkilöille.
- jos sinulla on ollut aivohalvaus tai sinulla on aivoverenkierto-ongelmia.
- jos sinulla on vaikea maksasairaus tai sinulle tulee keltaisuutta.
- jos sinulla on munuaissairaus tai munuaisten verenkierto-ongelma, jota kutsutaan munuaisvaltimon ahtaumaksi.
- jos saat dialyysihoitoa.
- jos olet äskettäin oksennellut tai sinulla on ollut ripuli.
- jos noudatat vähäsuolaista ruokavaliota.
- jos aiot mennä hoitoon lievittääksesi allergiaasi mehiläisten tai ampiaisten pistoille (siedätyshoito).
- jos olet menossa leikkaukseen (hammaskirurgia mukaan lukien), koska tietyt nukutus- tai puudutusaineet voivat alentaa verenpainetta, jolloin verenpaine voi laskea liikaa.
- jos sinulla on kerääntynyt nestettä vatsaonteloon (askites).
- jos sinulla on diabetes.
- jos sinulla on sidekudossairauteen liittyviä verisuonimuutoksia
- jos saat LDL-afereesihoitoa dekstraanisulfaatilla
- jos sinulla on kihti
- jos sinulla on porfyria

Jos jokin yllä mainituista koskee sinua tai jos olet epävarma, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen Vascace Plus -valmisteen ottamista.

Kerro lääkärille, jos arvelet olevasi raskaana (tai saatat tulla) raskaaksi. Vascace Plus -valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa. Raskauden ensimmäisen kolmen kuukauden jälkeen käytettynä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi (ks. kohdat Raskaus ja Imetys).

Käyttö lapsille tai nuorille

Vascace Plus -valmisteen käyttöä ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, sekä rohdosvalmisteita, koska Vascace Plus – valmiste voi muuttaa joidenkin lääkkeiden vaikutustapaa. Myös muut lääkkeet voivat muuttaa Vascace Plus -valmisteen vaikutustapaa.

Erityisesti sinun tulee kertoa lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- Muut verenpainelääkkeet.
- Kivun ja tulehduksen lievittämiseen käytetyt lääkkeet (tulehduskipulääkkeet eli NSAID-lääkkeet). Näitä ovat mm. aspiriini, indometasiini ja ibuprofeeni.
- Insuliini tai muut diabeteslääkkeet.
- Litium (masennuslääke).
- Steroideihin kuuluvat lääkkeet (kuten hydrokortisoni, prednisoloni ja deksametasoni) tai muut immuunijärjestelmää lamaavat lääkkeet.
- Kaliumlisät (mukaan lukien suolavalmisteet) tai kaliumia säästävät diureetit
- Aldosteroniantagonistit.
- Sympatomimeetit.
- Nukutuslääkkeet, narkoottiset aineet.
- Trisykliset masennuslääkkeet, psykoosilääkkeet.
- Kultayhdisteet (käytetään nivelreuman hoitoon)

- Sydämen vajaatoiminta- ja rytmihäiriölääkkeet
- Kalsiumlisät ja D-vitamiini
- Kolestyramiini/kolestipoli (veren rasvojen vähentämiseen)
- Antikolinergit
- Solunsalpaajat (esim. metotreksaatti, syklofosfamidi)
- Siklosporiini (elimistön hylkimisreaktion estämiseksi elinsiirron jälkeen)
- Jodia sisältävät varjoaineet (annetaan potilaalle ennen tietynlaisia röntgentutkimuksia).

Vascace Plus -valmisteen otto ruuan ja juoman kanssa

Vascace Plus -valmiste voidaan ottaa joko ruuan kanssa tai ilman.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät kaliumia sisältäviä ravintolisiä.

Raskaus

Kerro lääkärille, jos arvelet olevasi raskaana (tai saatat tulla) raskaaksi. Yleensä lääkäri tuolloin neuvoo sinua lopettamaan Vascace Plus -valmisteen käytön ennen raskautta tai heti kun tiedät olevasi raskaana ja neuvoo käyttämään toista lääkettä Vascace Plus -valmisteen sijasta. Vascace Plus -valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää raskauden kolmen ensimmäisen kuukauden jälkeen, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään kolmannen raskauskuukauden jälkeen.

Imetys

Kerro lääkärille, jos imetät tai aiot aloittaa imettämisen. Vascace Plus -valmistetta ei suositella käytettäväksi imetyksen aikana ja lääkäri voi valita sinulle toisen hoidon, jos haluat imettää, erityisesti jos lapsesi on vastasyntynyt tai keskonen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Sinulla voi esiintyä huimausta Vascace Plus -hoidon aikana. Tämä on todennäköisempää hoidon alussa. Jos tunnet huimausta, älä aja tai käytä mitään työvälineitä tai koneita.

Tärkeää tietoa Vascace Plus -valmisteen sisältämisestä aineista

Vascace Plus -valmiste sisältää laktoosia, joka on eräs sokeri. Jos sinulla on laktoosi-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

[täytetään kansallisesti]

3. MITEN VASCACE PLUS -VALMISTETTA KÄYTETÄÄN

Käytä Vascace Plus -valmistetta juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Tavallinen annos on yksi tabletti joka päivä.

Lääkkeen ottaminen

- Niele jokainen tabletti veden kanssa.
- Voit ottaa lääkkeen mihin vuorokauden aikaan tahansa. Pyri kuitenkin ottamaan se aina samaan aikaan vuorokaudesta.
- Vascace Plus voidaan ottaa ennen ateriaa tai sen jälkeen.
- Älä murskaa tai pureskele tabletteja

Jos otat enemmän Vascace Plus -valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Vascace Plus -valmistetta kuin sinun pitäisi tai joku muu ottaa Vascace Plus -tabletteja, ota välittömästi yhteys lääkäriin, myrkytystietokeskukseen (p. 09-471 977, vaihde 09-4711) tai mene lähimmän sairaalan ensiapuun. Ota lääkepakkaus mukaasi. Seuraavia oireita voi esiintyä: huimaus tai pyörrytys, pinnallinen hengitys, kylmännihkeä iho, liikunta- tai puhekyvyttömyys ja hidas sydämen syke.

Jos unohtat ottaa Vascace Plus -valmistetta

- Jos unohtat ottaa annoksen, jätä se ottamatta. Ota seuraava annos oikeaan aikaan.
- Älä ota kaksinkertaista annosta (kahta annosta yhtäaikaan) korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Vascace Plus -valmistekin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vaikeat reaktiot:

Jos saat vaikean reaktion nimeltä angioedeema, lopeta Vascace Plus -valmisteen käyttö ja hakeudu välittömästi lääkäriin. Oireita voivat olla:

- Äkillinen kasvojen, nielun, huulten tai suun turpoaminen, mistä voi seurata hengitys- tai nielemisvaikeuksia.

ACE:n estäjien ja tiatsididiureettien käytön aikana esiintyviä verenkuvan muutoksia ovat:

- Punasolujen määrän väheneminen (anemia). Tämän merkkejä ovat väsymys, kalpeus, nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke (sydämentykytys) ja hengästyneisyys.
- Kaikkien valkosolutyyppeiden määrän väheneminen. Tämän merkkejä ovat tulehdusten lisääntyminen esimerkiksi suussa, ikenissä, nielussa ja keuhkoissa.
- Verihiutaleiden määrän väheneminen. Tämän merkkejä ovat mustelmaherkkyys ja nenäverenvuodot.

Muita mahdollisia haittavaikutuksia:

Yleiset (ilmenee alle 1 henkilöllä 10:stä)

- Huimaus
- Yskä
- Pahoinvointi
- Väsymys
- Päänsärky

Melko harvinaiset (ilmenee alle 1 henkilöllä 100:sta)

- Alhainen verenpaine. Tämä voi aiheuttaa heikotusta, huimausta tai pyörrytystä ja johtaa näön sumenemiseen ja pyörtymiseen. Liian alhainen verenpaine voi suurentaa sydänkohtauksen tai aivohalvauksen vaaraa tietyillä potilailla
- Tihentynyt sydämen syke
- Heikottava tunne
- Rintakivut
- Hengitysvaikeudet, mukaan lukien hengenahdistus ja puristava tunne rinnassa
- Nuha tai nenän tukkoisuus ja aivastelu (nenän limakalvon tulehdus)
- Suun kuivuminen tai turpoaminen
- Ruokahaluttomuus
- Makuaistin muutokset
- Ripuli ja oksentelu
- Ihottuma (joka voi olla vaikeaa)
- Lihaskrampit tai lihas- tai nivelkipu
- Impotenssi
- Lisääntynyt hikoilu
- Punastelu

- Uniongelmat
- Verikokeissa ilmenevä punasolujen, valkosolujen tai verihiutaleiden määrän väheneminen (anemia, neutrofiilien puutos, granulosityttien puutos, verihiutaleniukkuus)
- Verikokeissa ilmenevät poikkeavat elektrolyyttipitoisuudet (natrium, kalium, kloridi, magnesium, kalsium, bikarbonaatti) tai kohonnut verensokeri-, virtsahappo-, kolesteroli- tai triglyseridipitoisuudet
- Vaikea allerginen reaktio (anafylaksia)
- Aivojen verenpuute, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, verenpuutteeseen liittyvä aivohalvaus (voi tapahtua, jos verenpaine laskee liian alas)
- Sydäninfarkti (voi tapahtua, jos verenpaine laskee liian alas)
- Epäsäännöllinen sydämensyke
- Interstitiaalinen keuhkosairaus
- SLE:n (systemic lupus erythematosus) kaltainen sairaus
- Käsien tai jalkojen pistely tai puutuminen
- Hengityksen vinkuminen
- Paine tai jomotus nenän, poskien tai silmien takana (poskionteloiden tulehdus)
- Kielen arkuus
- Pankreatiitti (haimatulehdus). Oireena on vaikea vatsakipu, joka säteilee selkään
- Muutokset maksan tai munuaisten toiminnassa (ilmenee veri- ja virtsakokeissa)
- Maksaongelmat, kuten hepatiitti (maksatulehdus) tai maksavaurio
- Vaikeat ihoreaktiot mukaan lukien rakkuloiden muodostuminen iholle tai ihon kuoriutumisen
- Lisääntynyt valoherkkyys
- Hiustenlähtö (joka voi olla ohimenevää)
- Kynnen osittainen tai täydellinen irtoaminen kynsipedistä
- Rintojen suureneminen miehillä
- Masennus
- Sekavuus
- Kuivat silmät
- Esineiden näyttäminen keltaiselta

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

5. VASCACE PLUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMINEN

[täytetään kansallisesti]

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Vascace Plus -valmistetta pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Vascace Plus -valmiste sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat silatsapriili ja hydroklooritiatsidi
- Muut aineet ovat...

[täytetään kansallisesti]

Vascace Plus -lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

[täytetään kansallisesti]

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:

Itävalta: Inhibace Plus ”Roche”

Belgia, Luxemburg: Co-Inhibace

Kypros, Kreikka: Vascace Plus

Tšekki, Unkari, Puola, Espanja: Inhibace Plus

Saksa: Dynorm Plus

Italia, Portugali: Inibace Plus

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi {pvm}

[täytetään kansallisesti]