

LISA III

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE, PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vascace Plus ja sarnased nimetused (vt I lisa) 5 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.
[Täidetakse riiklikult]

3. RAVIMVORM

[Täidetakse riiklikult]

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Vascace Plus on näidustatud hüpertensiooni raviks täiskasvanud patsientidel, kellel tsilasapriili monoterapia ei anna piisavat tulemust.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Vascace Plus'i annus on üks tablett (5,0 mg tsilasapriili ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi) üks kord ööpäevas.

Kuna toit ei avalda kliiniliselt olulist toimet ravimi imendumisele, võib ravimit Vascace Plus manustada kas enne või pärast sööki. Annus tuleb alati manustada umbes samal ajal. Tablette ei tohi närida ega purustada ning need tuleb alati neelata koos veega.

Neerukahjustusega patsiendid

Kui raske neerukahjustusega patsiendid vajavad samaaegset diureetilist ravi, soovitatakse koos tsilasapriiliga kasutada pigem lingudiureetikumi kui tiasiiddiureetikumi. Seetõttu ei ole raske neerukahjustuse korral ravimi Vascace Plus kasutamine soovitatav (vt lõik 4.3).

Maksatsirroosiga patsiendid

Maksatsirroosiga patsientidel, keda ravitakse AKE-inhibiitorite standardannustega ja kes vajavad ravi tsilasapriili ja hüdroklorotiasiidiga, tuleb iga üksikkomponendi annust ettevaatlikult tiitrida, kuna võib esineda olulist hüpotensiooni (vt lõik 4.4).

Eakad patsiendid

Kliinilistes uuringutes olid samaaegselt manustatud tsilasapriili ja hüdroklorotiasiidi efektiivsus ja talutavus sarnased nii eakatel kui noorematel hüpertensiivsetel patsientidel, kuigi farmakokineetilised andmed näitavad, et eakatel patsientidel on mõlema komponendi kliirens aeglustunud (vt lõik 5.2).

Lapsed

Ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta pole tõestatud, mistõttu ravimit Vascace Plus ei soovitata nendele patsientidele manustada.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus tsilasapriili, teiste AKE-inhibiitorite, hüdroklorotiasiidi, teiste tiasiiddiureetikumide, sulfoonamiidide või ravimi Vascace Plus ükskõik millise abiaine suhtes.
- Angioödeemi esinemine varasema AKE-inhibiitorite kasutamise korral.

- Pärilik või idiopaatiline angioödeem.
- Neerukahjustus (kreatiniini kliirens $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) või anuuria.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Rasedus

Ravi AKE-inhibiitoritega ei tohi alustada raseduse ajal. Välja arvatud juhul, kui AKE-inhibiitorravi jätkamist peetakse hädavajalikuks, tuleb rasedust planeerivate patsientide hüpertensioonivastane ravim vahetada sellise ravimi vastu, mille ohutus raseduse ajal on tõestatud. Raseduse kindlakstegemisel tuleb ravi AKE-inhibiitoritega otsekohe lõpetada ja vajadusel alustada sobivat alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.6). Hüdroklorotiasiidi kasutamisega raseduse ajal on vähe kogemusi. Tiasiidid läbivad platsentabarjääri ja võivad põhjustada vastsündinu-kollatõbe, trombotsütopeeniat ja elektrolüütide tasakaalu häireid. Ema veremahu vähenemine võib halvendada ka platsentaperfusiooni.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada rasedusturse, rasedushüpertensiooni või preeklampsia raviks, kuna esineb plasmamahu vähenemise ja platsenta hüpoperfusiooni oht, ilma, et ravim avaldaks haigust leevendavat toimet. Hüdroklorotiasiidi ei tohi rasedatel naistel hüpertensiooni raviks kasutada, välja arvatud harvadel juhtudel, kus ühtegi teist ravimit ei saa kasutada.

Hüpotensioon

Patsiendid võivad ravi Vascace Plus'iga alustada ainult pärast seda, kui nende vererõhk on stabiliseeritud kombinatsioonravimiga samades kogustes üksikkomponentide manustamisega.

AKE-inhibiitorid võivad põhjustada rasket hüpotensiooni, eriti ravi alguses. Kõige suurema tõenäosusega tekib esimese annuse manustamisega hüpotensioon patsientidel, kelle reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteem on aktiveerunud, näiteks renovaskulaarse hüpertensiooni või muude neeru hüpoperfusiooni põhjustavate tegurite tõttu, soolade taseme alanemise või intravaskulaarse ruumala tühjenemise tõttu või varasema ravi tõttu vasodilaatoritega. Nimetatud sümptomid võivad esineda koos, eriti raske südamepuudulikkuse korral.

Hüpotensiooni tekkimisel tuleb patsient panna selili lamama ja suurendada plasmamahtu. Plasmamahu stabiliseerumisel võib tsilasapriili manustamist jätkata, kuid kasutada tuleb madalat annust ja hüpotensiooni püsimisel ravi lõpetada.

Riskirühma kuuluvad patsiendid peavad ravi tsilasapriiliga alustama arstliku järelevalve all, kasutades madalat algannust ja ettevaatlikku tiitrimist. Võimaluse korral tuleb diureetikumide manustamine ajutiselt katkestada.

Samasuguseid ettevaatusabinõusid tuleb kasutada stenokardia või tserebrovaskulaarhaigusega patsientide korral, kellel võib hüpotensiooni tõttu tekkida müokardi või peajuisheemia.

Neerukahjustus

Vascace Plus on vastunäidustatud patsientidele kelle kreatiniini kliirens on $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Neerukahjustusega patsientidel tuleb tsilasapriili annust kohandada vastavalt kreatiniini kliirensile.

Nende patsientide korral tuleb vastavalt tavapärasele kliinilisele praktikale kaaliumi ja kreatiniini taset rutiinselt jälgida.

AKE-inhibiitorite kasutamisel on tähendatud neere kaitsvat toimet, kuid võivad põhjustada pöörduvaid neerutalitluse häireid nendel, kellel esineb vähenenud renaalne perfusioon, mis on tingitud kas bilateraalse neeruarteri stenoosist, tõsisest kongestiivsest südamepuudulikkusest, intravaskulaarse ruumala tühjenemisest, hüponatreemiast või diureetikumide suurtest annustest, ja nendel, keda ravitakse NSAIDidega. Profülaktilise meetmena võib lõpetada või ajutiselt katkestada diureetikumide manustamise, alustada ravi väga väikese AKE-inhibiitori annusega ja tiitrida ettevaatlikult.

Neeruarteri stenoosiga patsientidel aitab reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi aktiveerumine säilitada renaalset perfusiooni, põhjustades eferentse arteriooli ahenemist. Seega, angiotensiin II sünteesi blokaad ja võimalik, et ka bradükiniini sünteesi suurenemine põhjustavad eferentse arteriooli

laienemist, mis vähendab glomerulaarse filtratsiooni rõhku. Hüpotensioon süvendab renaalse perfusiooni vähenemist (vt lõik 4.4 'Hüpotensioon'). Nagu ka teiste reniin-angiotensiini süsteemi mõjutavate ravimite puhul, on tsilasapriiliga ravi saavatel neeruarteri stenoosiga patsientidel suurem risk neerupuudulikkuse, kaasa arvatud ägeda neerupuudulikkuse tekkeks. Seetõttu peab nende patsientide ravimisel olema ettevaatlik. Neerupuudulikkuse tekkimisel tuleb ravi katkestada.

Ülitundlikkus/angioödeem

AKE-inhibiitoritega on seostatud angioödeemi esinemist sagedusega 0,1 – 0,5 %. AKE-inhibiitorite põhjustatud angioödeem esineb näoturse korduvate episoodidena, mis taanduvad ravi lõpetamisel, või ägeda orofarüingealse turse ja hingamisteede ahenemisena, mis nõuab erakorralist ravi ja võib olla eluohtlik. Teine vorm on soole angioödeem, mis esineb suurema tõenäosusega ravi esimese 24 – 48 tunni jooksul. Angioödeemi esinemise tõenäosus tundub olevat suurem mustanahalistel patsientidel kui mittemustanahalistel. Suuremas osas võivad olla patsiendid, kellel on esinenud AKE-inhibiitoritega mitteseotud angioödeemi.

Anafülaksia

Hemodialüüs

AKE-inhibiitoreid võtvatel patsientidel, kellele teostatakse dialüüsi kõrgefektiivsete membraanidega (nt AN 69), on esinenud anafülaksiat. Selliste patsientide korral tuleb kaaluda teist tüüpi dialüüsimembraani kasutamist või teise klassi hüpertensiooniravimite kasutamist.

Madala tihedusega lipoproteiinide (LDL) aferees

Patsientidel, kes manustasid AKE-inhibiitoreid ajal, kui neile teostati LDL-afereesi dekstraansulfaadiga, esines eluohtlikku anafülaksiat. Selle vältimiseks tuleb enne iga afereesi AKE-inhibiitori võtmine ajutiselt katkestada.

Desensibiliseerimine

Patsientidel, kes saavad AKE-inhibiitori manustamise ajal desensibiliseerivat ravi herilase või mesilase mürgiga, võib esineda anafülaktiline reaktsioon. Enne desensibiliseeriva ravi alustamist tuleb ravi tsilasapriiliga lõpetada ja seda ei tohi asendada β -blokaatoriga.

Maksahäired

Tsilasapriili manustavatel patsientidel on registreeritud maksatalitluse häirete üksikuid juhte, näiteks suurenenud väärtusi maksafunktsiooni testides (transaminaasid, bilirubiin, aluseline fosfataas, gamma-glutamüül-transpeptidaas) ja nekroosiga või ilma nekroosita esinenud kolestaatilist hepatiiti. Patsiendid, kellel tekib ikterus või esineb maksaensüümide taseme märkimisväärne tõus, peavad ravimi Vascace Plus võtmise lõpetama ja neid tuleb seejärel jätta vastava arstliku järelevalve alla.

Maksatsirroosiga (kuid ilma astsiidita) patsientidel, kes vajavad hüpertensiooni ravi, tuleb ravi tsilasapriiliga alustada väikese annusega ja väga ettevaatlikult, kuna võib esineda olulist hüpotensiooni (vt lõik 4.2). Astsiidiga patsientidel ei ole tsilasapriili manustamine soovitatav.

Tiasiidide kasutamine maksatsirroosiga patsientidel võib põhjustada maksa entsefalopaatiat, mis on tingitud vedelike ja elektrolüütide taseme väikestest tasakaaluhäiretest.

Neutropeenia

Harvadel juhtudel on nii tiasiidide kui ka AKE-inhibiitoritega seostatud neutropeenia ja agranulotsütoosi teket, eriti neerupuudulikkuse või kollageen-vaskulaarse haigusega patsientidel ja nendel, kes saavad immuunsupressiivset ravi. Sellistel patsientidel on soovitatav regulaarselt leukotsüütide taset mõõta.

Seerumi elektrolüüdid

Kõikidel ravimit Vascace Plus manustavatel patsientidel tuleb jälgida elektrolüütide taset ja neerufunktsiooni.

AKE-inhibiitorid võivad põhjustada hüperkaleemiat, kuna pärsvad aldosterooni vabanemist. Normaalse neerutalitlusega patsientidel ei ole see toime tavaliselt märkimisväärne. Kuid neerutalitluse

häiretega ja/või kaaliumilisandeid (sealhulgas soolaasendajaid) võtvatel patsientidel võib tekkida hüperkaleemia.

Tiasiidid suurendavad kaaliumi eritamist ja võivad põhjustada hüpokaleemiat. Ka ravimit Vascace Plus võtvatel patsientidel võib esineda hüpokaleemiat, kuid vähemal määral kui seda on täheldatud tiasiidi monoterapiat saavatel patsientidel. Tiasiidid võivad põhjustada ka hüponatreemiat ja dehüdratatsiooni. Hüponatreemia tekkeoht on suurem naistel, patsientidel, kellel esineb hüpokaleemia või kes tarbivad vähe naatriumi/vedelikke, ja eakatel. Tiasiidid võivad vähendada kaltsiumi eritumist uriiniga ja põhjustada seerumi kaltsiumitaseme tõusu, mistõttu tuleb ravimi võtmine enne kõrvalkilpnäärme talitluse mõõtmist katkestada.

Diabeet

AKE-inhibiitorite manustamine diabeedipatsientidele võib võimendada suukaudsete hüpoglükeemiliste ravimite või insuliini vere glükoositaset alandavat toimet, eriti neerukahjustusega patsientidel. Tiasiidid võivad avaldada suukaudsete hüpoglükeemiliste ravimite või insuliini vere glükoositaset alandavale toimele vastupidist toimet ja võivad riskirühma patsientide diabeeti süvendada. Ravi alustamisel ravimi Vascace Plus iga komponendiga tuleb hoolikalt glükoosi taset jälgida.

Teised ainevahetushäired

Tiasiidid võivad suurendada seerumi kusihaape taset ja süvendada ägedat podagra. Seega tuleb ravimit Vascace Plus kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel on podagrat esinenud.

Porfüüriat põdevatele patsientidele tuleb ravimit Vascace Plus ettevaatlikult manustada.

Operatsioon/anesteesia

Vererõhku alandava toimega anesteetikumid võivad AKE-inhibiitoreid võtvatel patsientidel hüpotensiooni põhjustada. Hüpotensiooni raviks võib antud juhul kasutada plasmamahu suurendamist.

Aordi stenoos/hüpertroofilise kardiomiopaatia

Obstruktiivsete südamehäiretega (nt mitraalstenoosi, aordi stenoosi, hüpertroofilise kardiomiopaatia) patsientidel tuleb AKE-inhibiitoreid kasutada ettevaatlikult, kuna südame minutimaht ei saa süsteemse vasodilatsiooni kompenseerimiseks suureneda, mistõttu esineb tõsise hüpotensiooni risk.

Laktoositalumatus

Laktoosmonohüdraadi sisalduse tõttu ei tohi päriliku galaktoositalumatuse, Lapp-laktaasi puudulikkuse või glükoosi-galaktoosi imendumishäiretega patsiendid seda ravimit võtta.

Rahvuskuluvus

AKE-inhibiitorid avaldavad nõrgemat hüpertensioonivastast toimet mustanahalistele patsientidele. Nendel patsientidel on ka suurem angioödeemi tekkerisk.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Põhiliselt tsilasapriiliga seotud koostoimed

Liitium

Liitiumi ja AKE-inhibiitorite samaaegsel kasutamisel on kirjeldatud seerumi liitiumisisalduse ja liitiumi toksilisuse pöörduvat suurenemist. Tiasiiddiureetikumide samaaegsel kasutamisel võib suureneda liitiumi toksilisuse risk ja veelgi tõusta AKE-inhibiitorite toimet juba suurenenud risk. Tsilasapriili ei ole soovitatav kasutada koos liitiumiga, ent kui see kombinatsioon osutub vajalikuks, tuleb hooliga kontrollida seerumi liitiumisisaldust.

Teised hüpertensioonivastased ravimid

Kui ravimit Vascace Plus manustada koos teiste hüpertensioonivastaste ravimitega, võib esineda aditiivne toime.

Kaaliumisäästvad diureetikumid, kaaliumipreparaadid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad
Kuigi seerumi kaaliumisisaldus püsib tavaliselt normi piirides, võib mõnedel tsilasapriiliga ravi saavatel patsientidel tekkida hüperkaleemia. Kaaliumisäästvad diureetikumid (nt spironolaktoon, triamtereen või amiloriid), kaaliumipreparaadid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad võivad põhjustada seerumi kaaliumisisalduse olulist suurenemist. Seetõttu ei soovitata tsilasapriili kasutada kombinatsioonis ülalnimetatud ravimitega (vt lõik 4.4). Kui samaaegne kasutamine on näidustatud hüpokaleemia esinemise tõttu, tuleb neid ravimeid kasutada ettevaatlikult ning sageli kontrollida seerumi kaaliumisisaldust.

Diureetikumid (tiasiid- või lingudiureetikumid)

Eelnev ravi suurtes annustes diureetikumidega võib põhjustada vedelikumahu vähenemist ja hüpotensiooni riski, kui alustatakse ravi tsilasapriiliga (vt lõik 4.4). Hüpotensiivset toimet aitab vähendada diureetikumi ärajätmine, vedelikumahu suurendamine või soola manustamine või ravi alustamine tsilasapriili väikese annusega.

Tritsüklilised antidepressandid/antipsühhootikumid/anesteetikumid/narkootilised preparaadid

Teatud anesteetikumide, tritsükliliste antidepressantide ja antipsühhootikumide samaaegsel kasutamisel koos AKE-inhibiitoritega võib vererõhk veelgi langeda (vt lõik 4.4).

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVAd), sh aspiriin annuses ≥ 3 g/päevas

AKE-inhibiitorite manustamisel koos mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega (nt atsetüülsalitsüülhappe põletikuvastastes annustes, COX-2 inhibiitorid ja mitteselektiivsed MSPVAd) võib tekkida hüpertensioonivastase toime nõrgenemine. AKE-inhibiitorite ja MSPVAd samaaegsel manustamisel võib suurened neerufunktsiooni languse, kaasa arvatud võimaliku ägeda neerupuudulikkuse risk, ning suurened seerumi kaaliumisisaldus, eriti olemasoleva neerufunktsiooni langusega patsientidel. Selle kombinatsiooni manustamisel peab olema ettevaatlik, eriti eakatel patsientidel. Patsientidele tuleb manustada piisavalt vedelikku ning kaaluda neerufunktsiooni kontrolli samaaegse ravi alustamise järgselt ning seejärel regulaarsete ajavahemike järel.

Sümpatomimeetikumid

Sümpatomimeetikumid võivad vähendada AKE-inhibiitorite hüpertensioonivastast toimet.

Diabeediravimid

Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et AKE-inhibiitorite ja diabeediravimite (insuliinide, suukaudsete hüpopglükeemiliste ravimite) samaaegne manustamine võib põhjustada veresuhkru taset langetava toime tugevnemist koos hüpopglükeemia riskiga. Ilmnes, et see fenomen tekib suurema tõenäosusega kombineeritud ravi esimestel nädalatel ja neerukahjustusega patsientidel.

Kullapreparaadid

Süstitavaid kullapreparaate (naatriumaurotiomaalat) ja AKE-inhibiitoreid samaaegselt saanud patsientidel on harva kirjeldatud nitritoidseid reaktsioone (mille sümptomiteks on näo õhetus, iiveldus, oksendamine ja hüpotensioon).

Teised ravimid

Tsilasapriili samaaegsel manustamisel digoksiini, nitraatide, kumariinitüüpi antikoagulantide ja H₂-retseptori blokaatoritega olulisi koostoimeid ei täheldatud.

Põhiliselt hüdroklorotiasiidiga seotud koostoimed

Digoksiin

Kuna ravi ajal Vascace Plus'iga võib tekkida tiasiididest tingitud hüpokaleemia, mille tagajärjel võib suurened digoksiinraviga seotud südame rütmihäirete risk, on soovitatav kaaliumi plasmakontsentratsiooni jälgimine.

Ravimpreparaadid, mis võivad esile kutsuda torsades de pointes'i tekke

Hüpokaleemia riski tõttu tuleb hüdroklorotiasiidi ettevaatlikult manustada patsiendile, kes saab samaaegselt ravimeid, mis võivad esile kutsuda *torsades de pointes*'i tekke, näiteks:

- Ia klassi antiarütmikumid (nt kinidiin, hüdrokinidiin, disopüramiid);
- III klassi antiarütmikumid (nt amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid);
- mõned psühhoosivastased ravimid (nt tioridasiin, kloorpromasiin, trifluoperasiin, sulpiriid, tiapriid, haloperidool, droperidool);
- muud ravimid (nt bepridiil, tsisapriid, difemaniil, halofantriin, ketanseriin, pentamidiin, terfenadiin).

Mittedepolariseerivad lihasrelaksandid

Mittedepolariseerivaid lihasrelaksante ei tohi samaaegselt manustada lihaseid lõõgastava toime võimaliku tugevnemise ja pikenemise tõttu.

Kaltsiumisoolad ja D-vitamiin

Hüdroklorotiasiidi manustamisel koos D-vitamiini või kaltsiumisooladega võib suureneda seerumi kaltsiumisisalduse tõus.

Kolestüramiin/kolestipool

Kolestüramiin ja kolestipool vähendavad hüdroklorotiasiidi imendumist.

Antikoliinergilised preparaadid

Antikoliinergiliste ravimite (nt atropiini, biperideeni) samaaegsel kasutamisel võib suurened hüdroklorotiasiidi biosaadavus seedetrakti motoorika vähenemise ja aeglustunud mao tühjenemise tõttu.

Amantadiin

Amantadiini ja hüdroklorotiasiidi samaaegsel manustamisel võivad sageneda amantadiini võimalikud kõrvaltoimed.

Tsütotoksilised ravimid (nt metotreksaat, tsüklofosfamiid)

Hüdroklorotiasiidi ja tsütotoksiliste ravimite samaaegsel kasutamisel võib väheneda tsütotoksiliste ravimite eritumine ning selle tagajärjel suurened müelosupressiooni tekkerisk.

Joodi sisaldavad kontrastained

Hüdroklorotiasiidist tingitud dehüdratsiooni korral on suurenenud risk ägeda neerupuudulikkuse tekkeks, eriti kui manustatakse joodi sisaldava kontrastaine suuremaid annuseid.

Tsüklosporiin

Tsüklosporiini ja hüdroklorotiasiidi samaaegsel manustamisel võib suurened risk hüperurikeemia ja podagra sarnaste komplikatsioonide tekkeks.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

AKE-inhibiitorite (nagu tsilasapriili) kasutamine ei ole soovitatav raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). AKE-inhibiitorite (nagu tsilasapriili) kasutamine on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogiline tõendusmaterjal teratogeensuse riski kohta pärast kokkupuudet AKE-inhibiitoritega raseduse esimese trimestri ajal ei ole olnud veenev, siiski ei saa välistada väikest riski suurenemist. Kui ravi jätkamist AKE-inhibiitoritega ei loeta hädavajalikuks, tuleb rasedust planeerivate patsientide hüpertensioonivastane ravim vahetada sellise ravimi vastu, mille ohutus raseduse ajal on tõestatud. Raseduse kindlakstegemisel tuleb ravi AKE-inhibiitoritega koheselt lõpetada ja vajadusel alustada ravi teise ravimiga.

AKE-inhibiitorite manustamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril on põhjustanud embrüotoksilisust (neerutalitluse häireid, oligohüdramnioosi, kolju luustumise pidurdumist) ja vastsündinu toksilisust (neerupuudulikkust, hüpotensiooni, hüperkaleemiat). Kui AKE-inhibiitoreid on võetud raseduse teise trimestri ajal, on soovitatav teha ultraheliuuring neerufunktsiooni ja kolju kontrollimiseks. AKE-inhibiitoreid kasutanud emade vastsündinuid tuleb hoolikalt kontrollida hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Hüdroklorotiasiidi kasutamisega raseduse ajal on vähe kogemusi. Tiasiidid läbivad platsentabarjääri ja võivad põhjustada vastsündinu-kollatõbe, trombotsütopeeniat ja elektrolüütide tasakaalu häireid. Ema veremahu vähenemine võib halvendada ka platsentaperfusiooni. Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada rasedusturse, rasedushüpertensiooni või preeklampsia raviks, kuna esineb plasmamahu vähenemise ja platsenta hüpoperfusiooni oht, ilma, et ravim avaldaks haigust leevendavat toimet. Hüdroklorotiasiidi ei tohi rasedatel naistel hüpertensiooni raviks kasutada, välja arvatud harvadel juhtudel, kus ühtegi teist ravimit ei saa kasutada.

Rinnaga toitmine

Kuna ravimi Vascace Plus kasutamise kohta imetamise ajal andmed puuduvad, ei soovitata ravimit rinnaga toitmise ajal kasutada ja tuleb eelistada selliseid ravimeid, mille ohutus imetamise ajal on paremini tõestatud, eriti kui imetatakse vastsündinut või enneaegset imikut.

Fertiilsus

Tsilasapriili ja hüdroklorotiasiidi fikseeritud kombinatsiooni toimet fertiilsusele ei ole prekliinilistes uuringutes hinnatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Autojuhtimisel ja masinate käsitsemisel tuleb arvestada, et Vascace Plus-ravi ajal võib aeg-ajalt esineda pearinglust ja väsimust (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusomaduste kokkuvõte

Kõige sagedasemad ravimist põhjustatud kõrvaltoimed, mida AKE-inhibiitorite monoterapiat saavatel patsientidel täheldati, on köha, nahalööve ja neerupuudulikkus. Köha esines sagedamini naistel ja mittesuitsetajatel. Kui patsiendi köha on talutav, võib ravi jätkamine olla põhjendatud. Osadel juhtudel võib abi olla annuse vähendamisest. Ravist põhjustatud kõrvaltoimeid, mis on piisavalt tõsised, et ravi lõpetada, esineb vähem kui 5 % AKE-inhibiitorite monoterapiat saavatest patsientidest.

Kõige sagedasem ravimist põhjustatud kõrvaltoime, mida tiasiidi monoterapiat saavatel patsientidel täheldati oli pearinglus. Mõned tiasiiddiureetikumide biokeemilised ja metaboolsed kõrvaltoimed tsilasapriiliga koosmanustamisel nõrgenevad. Ravist põhjustatud kõrvaltoimeid, mis on piisavalt tõsised, et ravi lõpetada, esineb umbes 0,1 % tiasiidi monoterapiat saavatest patsientidest.

Ravimi Vascace Plus raviga kaasnevate kõrvaltoimete üldine risk on sarnane tsilasapriili monoterapiat saavatel patsientidel täheldatuga.

Kõrvaltoimete tabuleeritud nimekiri

Järgmine kõrvaltoimete nimekiri on koostatud kliiniliste uuringute ja turustamisjärgsete andmete põhjal, ning sisaldab andmeid kõrvaltoimete kohta, mida on täheldatud ainult tsilasapriili ja/või teiste AKE-inhibiitorite manustamisel, ainult hüdroklorotiasiidi ja/või teiste tiasiiddiureetikumide manustamisel ja kombineeritud ravi saanutel. Esinemissageduste hinnangud põhinevad patsientide osakaalul, kes ravimi Vascace Plus kliiniliste uuringute ajal, mis hõlmas kokku 1097 patsiendist koosnevat kombineeritud populatsiooni, teatasid igast kõrvaltoimest. Kõrvaltoimed, mida ravimi Vascace Plus kliiniliste uuringute ajal ei täheldatud, kuid millest on teatatud kummagi koostisosa

monoteraapia või teiste AKE-inhibiitorite või tiasiiddiureetikumide puhul või registreeritud turustamisjärgsetes haiguslugudes, on klassifitseeritud aeg-ajalt esinevatena ($< 1/100$). Kategooria „aeg-ajalt“ hõlmab „harva” ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1\ 000$) ja „väga harva” ($< 1/10\ 000$) esinevaid kõrvaltoimeid, mis võivad esineda teiste toodete ravimi omaduste kokkuvõttes.

Esinemissageduste kategooriad on järgmised:

Väga sage ($\geq 1/10$)
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)
Aeg-ajalt ($< 1/100$)

Tsilasapriili kõrvaltoimed

Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt

Neutropeenias, agranulotsütoos, trombotsütopeenia, aneemia.

Immuunsüsteemi häired

Aeg-ajalt

Angioödeem (võib haarata nägu, huuli, keelt, kõri või seedetrakti, vt lõik 4.4), anafülaksia (vt lõik 4.4), luupusesarnane sündroom (sümptomid on vaskuliit, müalgia, aralgia/artriit, tuumavastaste antikehade positiivne test, erütrotsüütide settimise suurenemine, eosinofiilia ja leukotsütoos).

Närvisüsteemi häired

Sage

Peavalu

Aeg-ajalt

Düsgeusia, peaaquisheemia, transitoorne isheemiline atakk, isheemiline insult, perifeerne neuropaatia.

Südame häired

Aeg-ajalt

Müokardi isheemia, stenokardia, tahhükardia, palpitatsioonid, müokardi infarkt, arütmia.

Vaskulaarsed häired

Sage

Pearinglus

Aeg-ajalt

Hüpotensioon, posturaalne hüpotensioon (vt lõik 4.4). Hüpotensiooni sümptomid võivad olla sünnikoop, nõrkus, pearinglus ja nägemishäired.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage

Köha

Aeg-ajalt

Düsnoe, bronhospasm, riniit, interstitsiaalne kopsuhaigus, bronhiit, sinusiit.

Seedetrakti häired

Sage
Iiveldus

Aeg-ajalt

Suukuivus, aftyosne stomatiit, isu vähenemine, diarröa, oksendamine, glossiit, pankreatiit.

Maksa ja sapiteede häired

Aeg-ajalt

Kõrvalekalded maksatalitluse testi tulemustes (sh transaminaasid, bilirubiin, aluseline fosfataas, gamma-glutamüül-transpeptidaas), nekroosiga või ilma nekroosita esinev kolestaatiline hepatiit.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt

Lööve, makulopapulaarne lööve, psoriaformne dermatiit, psoriaas (ägenemine), *lichen planus*, eksfoliatiivdermatiit, urtikaaria, multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, põieendpemfigoid, pemfigus, Kaposi sarkoom, vaskuliit/purpura, valgustundlikkusreaktsioonid, alopeetsia, onühhholüüs.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Aeg-ajalt

Lihaskrambid, müalgia, artralgia.

Neerude ja kuseteede häired

Aeg-ajalt

Neerukahjustus, äge neerupuudulikkus (vt lõik 4.4), vere kreatiniinitaseme suurenemine, vere uureataseme suurenemine, hüperkaleemia, hüponatreemia, proteinuuria, nefrootiline sündroom, nefriit.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Aeg-ajalt

Impotentsus, günekomastia

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage

Väsimus

Aeg-ajalt

Ülemäärane higistamine, kuumahood, asteenia, unehäired.

Hüdroklorotiasiidi kõrvaltoimed

Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt

Trombotsütopeenia, hemolüütiline aneemia, luuüdi kahjustused, neutropeenia.

Immuunsüsteemi häired

Aeg-ajalt

Ülitundlikkus (angioödeem, anafülaksia), luupusesarnane sündroom

Ainevahetus- ja toitumishäired

Aeg-ajalt

Hüpokaleemia, hüponatreemia, hüpokloreemia, hüpomagneseemia, hüperkaltseemia, hüpokaltsiuria, hüpovoleemia/dehüdratsioon, metaboolne alkaloos, hüperglükeemia, hüperurikeemia, podagra, hüperkolesteroleemia (suurenenud üldkolesterooli, LDL- ja VLDL-kolesterooli tase), hüpertriglütserideemia.

Psühhiaatrilised häired

Aeg-ajalt

Unehäired, depressioon

Närvisüsteemi häired

Sage

Pearinglus

Aeg-ajalt

Segasus

Silma kahjustused

Aeg-ajalt

Pisaravedeliku vähenemine, nägemishäired, ksantopsia

Südame häired

Aeg-ajalt

Südame rütmihäired

Vaskulaarsed häired

Aeg-ajalt

Hüpotensioon

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt

Interstitsiaalne pneumoonia, äge kopsuturse

Seedetrakti häired

Sage

Iiveldus

Aeg-ajalt

Suukuivus, süljenäärpõletik, isutus, pankreatiit

Maksa ja sapiteede häired

Aeg-ajalt

Kolestaatiline ikterus

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt

Lööve, valgustundlikkusreaktsioonid, pseudoporfüüria, naha vaskuliit

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Aeg-ajalt

Lihaskrambid

Neerude ja kuseteede häired

Aeg-ajalt

Interstitsiaalne nefriit, neerukahjustus

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Aeg-ajalt

Impotentsus

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage

Väsimus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ravi alustamisel või annuse suurendamisel võib eriti riskirühma patsientidel esineda hüpotensiooni ja posturaalset hüpotensiooni (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus ja äge neerupuudulikkus esinevad suurema tõenäosusega raske südamepuudulikkuse, neeruarteri stenoosi, olemasolevate neeruhäirete või plasmamahu vähenemisega patsientidel (vt lõik 4.4).

AKE-inhibiitorite korral harva registreeritud peaaugisheemia, transitoorne isheemiline atakk ja isheemiline insult võivad esineda tserebrovaskulaarhaigusega patsientidel hüpotensiooni tõttu. Samamoodi võib müokardi isheemia hüpotensiooni tõttu esineda isheemilise südamehaigusega patsientidel.

Ravimit Vascace Plus võtvatel patsientidel võib esineda hüperkaleemiat, kuid harvem kui tiasiidi monoterapiat saavatel patsientidel.

Hüponatreemia esinemise oht on suurem naistel, hüpokaleemiat põdevatel või madala naatriumi/vedeliku tarbimisega patsientidel ja eakatel.

Kõikidel ravimit Vascace Plus võtvatel patsientidel tuleb jälgida elektrolüütide taset ja neerufunktsiooni.

Peavalu on sageli kirjeldatud kõrvaltoime, kuigi peavalu esinemissagedus on suurem platseebot saanud kui tsilasapriili + hüdroklorotiasiidiga ravitud patsientidel.

Tsilasapriilile omistatavate kõrvaltoimete esinemissagedus kombinatsioonravi (tsilasapriili + hüdroklorotiasidi) saavatel patsientidel võib olla erinev tsilasapriili monoterapiat saavate patsientidega võrreldes. Põhjuseks võivad olla (i) erinevused Vascace Plus'i ja Vascace'iga ravitud sihtpopulatsioonide vahel, (ii) tsilasapriili annuse erinevused ja (iii) kombinatsioonravi spetsiifilised toimed.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise kohta inimestel on andmeid vähe.

AKE-inhibiitorite üleannustamisega seotud sümptomiteks võivad olla hüpotensioon, tsirkulatoorne šokk, elektrolüütide häired, neerupuudulikkus, hüperventilatsioon, tahhükardia, südamepekslemine, bradükardia, pearinglus, ärevus ja kõha.

Eelsoodumusega (nt eesnäärme hüperplaasiaga) patsientidel võib hüdroklorotiasiidi üleannustamine esile kutsuda ägeda uriinipeetuse.

Soovitav ravi Vascace Plus'i üleannustamise korral on naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahuse veenisisene infusioon. Hüpotensiooni tekkimisel tuleb patsient panna šokiasendisse. Võimalusel võib kaaluda ka ravi angiotensiin II infusiooni ja/või intravenoossete katehoolamiinidega.

Ravile allumatu bradükardia korral on näidustatud südamerütmuri kasutamine. Pidevalt tuleb jälgida elulisi näitajaid, seerumi elektrolüüte ja kreatiniini kontsentratsiooni.

Näidustuse olemasolul võib tsilasapriili aktiivse vormi tsilasapriilaadi eemaldada vereringest hemodialüüsi teel (vt lõik 4.4).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: hüpertensioonivastased ravimid, AKE-inhibiitorid ja diureetikumid, ATC-kood: C09BA08

Toimemehhanism

Vascace Plus on tsilasapriili ja hüdroklorotiasiidi kombinatsioon. Tsilasapriili ja hüdroklorotiasiidi hüpertensioonivastane toime on kombineeritud kasutamisel aditiivne, mille tulemusena saavutab rahuldava ravivastuse ja suurema vererõhu languse suurem hulk hüpertensiivseid patsiente kui kummagi komponendi eraldi manustamisel.

Tsilasapriil muudetakse aktiivseks metaboliidiks tsilasapriilaadiks, spetsiifiliseks pika toimeajaga angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoriks, mis pärsib reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi ja seega inaktiivse angiotensiin I muundamist angiotensiin II, mis on tugev vasokonstriktor. Soovitatud annuste kasutamisel püsib tsilasapriili toime hüpertensiivsetel patsientidel kuni 24 tundi.

Hüdroklorotiasiid on tiasiiddiureetikum, millel on vedelikku väljutav ja vererõhku langetav toime. Hüdroklorotiasiid pärsib aineid, mis suurendavad naatriumi tubulaarset reabsorptsiooni kortikaalses dilutsiooni segmendis. Ravim suurendab naatriumi ja kloriidi eritumist uriiniga ning vähemal määral kaaliumi ja magneesiumi eritumist, suurendades seeläbi diureesi ja avaldades hüpertensioonivastast toimet. Selle ravimi kasutamisel suureneb plasma reniini aktiivsus ja aldosterooni sekretsioon, mille tulemusena väheneb seerumi kaaliumisisaldus.

Kliinilised uuringud/tõhususuuringud

Ravimiga Vascace Plus teostatud uuringud on näidanud, et tsilasapriili ja hüdroklorotiasiidi erinevates annustes koosmanustamine üks kord ööpäevas alandab 24 tundi pärast manustamist platseeboga võrreldes statistiliselt ja kliiniliselt olulisel määral süstoolset ja diastoolset vererõhku. Erinevates annustes kombinatsioonravi avaldab suuremat vererõhku alandavat toimet kui kumbki koostisosa eraldi. Patsientidel, kes ei allunud 5 mg tsilasapriiliga teostatud monoteraapiale, parandas hüdroklorotiasiidi madala annuse, 12,5 mg üks kord ööpäevas, lisamine oluliselt ravivastust. Kombinatsioonravi tõhusus ei sõltu vanusest, soost ega rassist.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Tsilasapriil imendub pärast ravimi Vascace Plus suukaudset manustamist hästi ja muundatakse organismis estersideme katkestamise teel kiiresti aktiivseks ühendiks tsilasapriilaadiks. Tsilasapriilaadi biosaadavus suukaudsest tsilasapriilist on uriinis sisalduva koguse järgi umbes 60 %. Maksimalne plasmakontsentratsioon saabub 2 tundi pärast manustamist ja sõltub otseselt annuse suurusel.

Hüdroklorotiasiid imendub kiiresti pärast ravimi Vascace Plus suukaudset manustamist. Maksimalne kontsentratsioon plasmas saabub 2 tunni jooksul pärast manustamist. Hüdroklorotiasiidi biosaadavus pärast suukaudset manustamist on uriinis sisalduva koguse järgi umbes 65%.

Tsilasapriilaadi ja hüdroklorotiasiidi kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) väärtused suurenevad proportsionaalselt tsilasapriili ja hüdroklorotiasiidi annuste suurendamisega kombineeritud ravimvormis. Tsilasapriilaadi farmakokineetilised parameetrid ei muutu hüdroklorotiasiid-komponendi suurenevate annuste juuresolekul. Tsilasapriili ja hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine ei mõjuta tsilasapriili või hüdroklorotiasiidi biosaadavust. Tsilasapriili ja hüdroklorotiasiidi manustamisel koos toiduga on tsilasapriilaadi maksimalse kontsentratsiooni saavutamise aeg 1,5 tundi pikem ja maksimalne plasmakontsentratsioon väheneb 24%. Hüdroklorotiasiidi maksimalse kontsentratsiooni saavutamise aeg on 1,4 tundi pikem ja maksimalne plasmakontsentratsioon väheneb 14%. Sellel puudub aga mõju kummagi komponendi üldisele biosaadavusele (hinnatuna AUC₀₋₂₄ väärtuse järgi), mis näitab, et toit mõjutab küll imendumise kiirust, kuid mitte imendunud kogust.

Jaotumine

Tsilasapriilaadi jaotusmahuks on määratud umbes 0,5 – 0,7 l/kg. Plasmavalkudega seostumise ulatus on umbes 25 - 30 %.

Hüdroklorotiasiid seotub plasmavalkudega kuni 65 % ulatuses, kusjuures suhteliseks jaotusmahuks on määratud 0,5 – 1,1 l/kg.

Eliminatsioon

Tsilasapriilaat elimineeritakse muutumatul kujul neerude kaudu ja efektiivne poolväärtusaeg on umbes 9 tundi.

Hüdroklorotiasiid elimineeritakse peamiselt muutumatul kujul neerude kaudu ja efektiivne poolväärtusaeg on 7 - 11 tundi.

Farmakokineetika eripopulatsioonides

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel täheldatakse tsilasapriilaadi kõrgemaid plasmakontsentratsioone kui normaalse neerutalitlusega patsientidel, kuna kreatiniini kliirensi madalama taseme korral on ravimi kliirens väiksem. Täieliku neerupuudulikkusega patsientidel eliminatsiooni ei toimu, kuid piiratud ulatuses on võimalik nii tsilasapriili kui ka tsilasapriilaadi kontsentratsiooni vähendada hemodialüüsi abil.

Neerufunktsiooni langusega patsientidel on vähenenud hüdroklorotiasiidi eritumine neerude kaudu. Hüdroklorotiasiidi renaalne kliirens on proportsionaalselt seotud kreatiniini kliirensiga. Selle tulemusena suureneb hüdroklorotiasiidi kontsentratsioon plasmas, mis langeb aeglasemalt kui normaalse neerufunktsiooniga isikutel.

Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel, kelle neerutalitlus on vanuse kohta normaalne, võib tsilasapriilaadi plasmakontsentratsioon olla kuni 40 % kõrgem ja kliirens 20 % väiksem kui noorematel patsientidel. Piiratud andmed näitavad, et hüdroklorotiasiidi süsteemne kliirens on aeglustunud nii tervetel kui hüpertensiivsetel eakatel patsientidel noorte tervete vabatahtlikega võrreldes.

Maksakahjustus

Maksatsirroosiga patsientidel täheldati suuremat plasmakontsentratsiooni ning väiksemat plasma ja renaalset kliirensit.

Maksahaigus ei mõjuta oluliselt hüdroklorotiasiidi farmakokineetikat.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksilisus

Tsilasapriili akuutne toksilisus on madal. Keskmised surmavad annused rottidel, hiirtel ja Jaava makaakidel olid suuremad kui 2000 mg/kg kehakaalu kohta. Tsilasapriili akuutne suukaudne toksilisus hiirtel ei suurenenud hüdroklorotiasiidiga koosmanustamisel.

Nagu teiste AKE-inhibiitorite puhul, olid tsilasapriiliga teostatud subkroonilise ja kroonilise toksilisuse uuringutes süsteemse toksilisuse esmaseks sihtmärgiks neerud. Täheldati suurenenud urea taset plasmas ja kreatiniini väärtusi, glomerulaarsete arterioolide paksenemist, millega aeg-ajalt kaasnes jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasia. Näidati, et nimetatud muutused olid pöörduvad ja tekkisid tsilasapriili liigselt võimendunud farmakodünaamilise aktiivsuse tõttu, mis esineb ainult mitmekordsete inimese terapeutiliste annuste korral. Hüdroklorotiasiidiga teostatud subkroonilise ja kroonilise toksilisuse uuringutes rottidel ja koertel ei täheldatud märgatavaid muutusi peale elektrolüütide tasakaalu muutuse (hüpokaleemia). Kombineeritud uuringud tsilasapriili ja hüdroklorotiasiidiga näitasid sarnaseid mõjusid nagu ainult tsilasapriili korral. Peamised kombinatsioonravi mõjud olid tiasiidist tingitud kaaliumikao ägenemine ja vähenenud motoorne aktiivsus suurte annuste kasutamisel ahvidel.

Kartsinogeensus

Hiirtel ja rottidel tsilasapriili kartsinogeenset toimet ei täheldatud, samuti ei esinenud asjakohaseid leide hüdroklorotiasiidi korral. Kombineeritud ravimitega kartsinogeensuse teste ei teostatud.

Mutageensus

Tsilasapriil ei avaldanud erinevates *in vitro* ja *in vivo* mutageensuse testides mutageenseid ega genotoksilisi toimeid. Tsilasapriili ja hüdroklorotiasiidi kombinatsioon ei põhjustanud terapeutiliste annuste korral olulist mutageenset toimet.

Viljakushäired

Kombineeritud ravimitega peri- ja postnataalse toime ja viljakuse uuringuid ei teostatud.

Teratogeensus

Rottidel ja Jaava makaakidel tsilasapriil teratogeenset toimet ei avaldanud. Nagu teiste AKE-inhibiitorite puhul täheldati rottidel tsilasapriili embrüotoksilist toimet. Peamised leiud olid suurenenud embrüosuremus ja elusloodete arvu vähenemine. Nimetatud mõjusid täheldati ainult 50 mg/kg manustamisel, mis vastab mitmekordsele inimese terapeutilisele annusele. Annuse 5 mg/kg ööpäevas manustamisel esines rottidel veidi suurema sagedusega vaagna laienemist. Tsilasapriil ei mõjutanud emaste ega isaste rottide viljakust. Tsilasapriili ja hüdroklorotiasiidi kombinatsioon rottidel ega hiirtel teratogeensust ei põhjustanud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

[Täidetakse riiklikult]

6.2 Sobimatus

[Täidetakse riiklikult]

6.3 Kõlblikkusaeg

[Täidetakse riiklikult]

6.4 Säilitamise eritingimused

[Täidetakse riiklikult]

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

[Täidetakse riiklikult]

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}

{tel}

{faks}

{e-mail}

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[Täidetakse riiklikult]

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

[Täidetakse riiklikult]

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

[Täidetakse liikmesriigis]

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav {Liikmesriik/Amet} kodulehel

PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLINE KARTONG:****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Vascace Plus ja sarnased nimetused (vt I lisa) 5 mg / 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
[Vt I lisa – täidetakse riiklikul tasandil]

tsilasapriil/hüdroklorotiasiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

[täidetakse riiklikul tasandil]

3. ABIAINED

[täidetakse riiklikul tasandil]

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

[täidetakse riiklikul tasandil]

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

[täidetakse riiklikul tasandil]

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

[täidetakse riiklikul tasandil]

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

[Vt I lisa – täidetakse riiklikul tasandil]

{Nimi ja aadress}

{tel}

{faks}

{e-post}

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[täidetakse riiklikul tasandil]

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

[täidetakse riiklikul tasandil]

15. KASUTUSJUHE

[täidetakse riiklikul tasandil]

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

[täidetakse riiklikul tasandil]

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

{OLEMUS/TÜÜP}

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vascace Plus ja sarnased nimetused (vt I lisa) I 5 mg / 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
[Vt I lisa – täidetakse riiklikul tasandil]

tsilasapriil/hüdroklorotiasiid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

[Vt I lisa – täidetakse riiklikul tasandil]

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblikkusaeg

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. MUU

PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Vascace Plus ja sarnased nimetused (vt I lisa) 5 mg / 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
[Vt I lisa – täidetakse riiklikul tasandil]

tsilasapriil/hüdroklorotiasiid

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Vascace Plus ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Vascace Plusi võtmist
3. Kuidas Vascace Plusi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Vascace Plusi säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON VASCACE PLUS JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Vascace Plus on kahe toimeaine – tsilasapriili ja hüdroklorotiasiidi – kombinatsioon.

Vascace Plusi kasutatakse tõusnud vererõhu raviks. Kaks toimeainet koos kasutatuna aitavad langetada vererõhku. Neid kasutatakse koos juhul, kui nende kasutamine eraldi oli ebapiisav.

Tsilasapriil kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse ACE inhibiitoriteks (angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoriteks). See lõõgastab ja laiendab veresooni, langetab vererõhku ning hõlbustab südame tööd vere pumpamisel organismis.

Hüdroklorotiasiid kuulub tiasiiddiureetikumiteks või vett väljutavateks tablettideks nimetatavate ravimite rühma. Hüdroklorotiasiid suurendab organismis toodetava vee (uriini) teket ja langetab seeläbi vererõhku.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE VASCACE PLUSI VÕTMIST

Ärge võtke Vascace Plusi

- kui te olete allergiline (ülitundlik) tsilasapriili, hüdroklorotiasiidi või Vascace Plusi mõne koostisosa suhtes (vt lõik 6 „Lisainfo“);
- kui te olete allergiline (ülitundlik) Vascace Plusi laadsete ravimite suhtes (teised ACE-inhibiitorid, teised tiasiiddiureetikumid või sulfoonamiidi derivaadid);
- kui teil on pärast teiste ACE-inhibiitorite võtmist esinenud tõsise kõrvaltoimena angioödeem või teil esineb pärilik angioödeem või teadmata põhjusega angioödeem. Sümptomid on näo, huulte, suu ja keele paistetus;
- kui teil on raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) või anuuria (uriinierituse puudumine);

- kui te olete rohkem kui kuuendat kuud rase; (Vascace Plusi võtmist on parem vältida ka raseduse varases staadiumis – vt lõigud „Rasedus” ja “Imetamine“.)

Kui miski eelloetletust kehtib teie puhul, siis ärge võtke Vascace Plusi. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne Vascace Plusi võtmist nõu arsti või apteekriga.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Vascace Plus

Enne Vascace Plusi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on südamehäired. Vascace Plus ei sobi teatud tüüpi südamehäiretega inimestele;
- kui teil on olnud insult või teil on probleeme ajuverevarustusega;
- kui teil on tõsised maksahäired või teil tekib kollatõbi (nahakollasus);
- kui teil on neeruhäired või teil on neerude verevarustuse häire, mida nimetatakse neeruarteri stenoosiks;
- kui teile tehakse neerudialüüsi;
- kui te hiljuti oksendasite või teil oli kõhulahtisus;
- kui te järgite dieeti, milles soola (naatriumi) kogus on piiratud;
- kui plaanite saada ravi, mis vähendab allergiat mesilase ja herilase nõelamise suhtes (desensitisatsioon);
- kui teil on plaanis minna operatsioonile (sealhulgas hambaoperatsioonile). Osad narkoosiks kasutatavad ained võivad langetada vererõhku ja see võib langeda liiga madalale;
- kui teie kõhuõõnde on kogunenud vedelik (astsiid);
- kui teil on suhkurtõbi;
- kui teil on kollageen-vaskulaarne haigus;
- kui teile teostatakse LDL-afereesi dekstraansulfaadiga;
- kui teil on podagra;
- kui teil on porfüüria.

Kui miski eelloetletust kehtib teie puhul või kui te ei ole milleski kindel, pidage enne Vascace Plusi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Te peate arstile ütlema, kui te arvate, et olete rase (või planeerite rasedust). Vascace Plusi ei soovitata võtta raseduse varases staadiumis ega siis, kui te olete üle 3 kuu rase, sest ravim võib selles raseduse staadiumis teie last tõsiselt kahjustada (vt lõigud „Rasedus” ja “Imetamine“).

Kasutamine lastel ja noorukitel

Lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei soovitata Vascace Plusi kasutada.

Võtmine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ja taimseid ravimeid. Selle põhjuseks on Vascace Plusi omadus mõjutada osade ravimite toimimist, samuti võivad mõned ravimid mõjutada Vascace Plusi toimet.

Teavitage kindlasti oma arsti või apteekrit, kui te kasutate mõnda allpool nimetatud ravimist:

- kõik vererõhku langetavad ravimid;
- ravimid, mida nimetatakse mittesteroidseteks põletikuvastasteks aineteks (MSPVA-d). Nende hulka kuuluvad aspiriin, indometatsiin ja ibuprofeen;
- insuliin ja teised diabeediravimid;
- liitium (depressiooni raviks kasutatav ravim);
- steroidid (nt hüdrokortisoon, prednisoloon ja deksametasoon) või teised immuunsüsteemi pärssivad ravimid;
- kaaliumilisandid (sh soolalisandid) või kaaliumi säästvad diureetikumid;
- aldosterooni antagonistid;
- sümpatomimeetikumid;
- anesteetikumid, narkootikumid;
- tritsüklilised antidepressandid, antipsühhootikumid;
- kullaühendid (kasutatakse reumatoidartriidi raviks);

- ravimid, mida kasutatakse südamepuudulikkuse või südame rütmihäirete raviks;
- kaltsiumilisandid ja D-vitamiin;
- kolestüramiin/kolestipool (kasutatakse vere rasvasisalduse vähendamiseks);
- antikolinergilised ravimid;
- tsütotoksilised ravimid (nt metotreksaat, tsüklofosfamiid);
- tsüklosporiin (kasutatakse pärast siirdamist, et vältida elundi äratõukereaktsiooni)
- joodi sisaldavad kontrastained (antakse patsientidele enne teatud tüüpi röntgenuuringuid).

Vascace Plusi võtmine koos toidu ja joogiga

Vascace Plusi võib võtta koos toiduga või ilma.

Kui te võtate kaaliumi sisaldavaid toidulisandeid, rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Rasedus

Te peate arstile ütlema, kui te arvate, et olete rase (või planeerite rasedust). Enne rasestumist või niipea, kui oma rasedusest teada saate, soovib arst teil üldjuhul Vascace Plusi võtmine lõpetada ja manustada Vascace Plusi asemel teist ravimit. Vascace Plusi ei soovitata võtta raseduse varases staadiumis ega siis, kui te olete üle 3 kuu rase, sest ravimi tarvitamine pärast kolmandat raseduskuud võib teie last tõsiselt kahjustada.

Imetamine

Kui te toidate last rinnaga või plaanite seda teha, rääkige sellest oma arstile. Imetamise ajal, eriti vastsündinu või enneaegse lapse imetamisel, ei soovitata Vascace Plusi võtta. Kui te soovite last rinnaga toita, võib arst teile määrata teise ravimi.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Vascace Plusi võtmise ajal võib esineda peapööritust. Suurema tõenäosusega esineb seda ravi alguses. Kui teil esineb peapööritust, ärge juhtige autot ega töötage masinatega.

Oluline teave mõningate Vascace Plusi koostisainete kohta

Vascace Plus sisaldab laktoosi, mis on teatud tüüpi suhkur. Kui teil esineb laktoositalumatus, pidage enne ravimi võtmist nõu oma arstiga.

[täidetakse riiklikul tasandil]

3. KUIDAS VASCACE PLUSI VÕTTA

Võtke Vascace Plusi alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Tavaannuseks on üks tablett päevas.

Ravimi võtmine

- Neelake tablett alla klaasitäie veega.
- Vascace Plusi võib võtta ükskõik mis ajal, kuid võtke seda alati enam-vähem samal ajal.
- Vascace Plusi võib võtta enne või pärast sööki.
- Ärge näridge ega purustage tablette.

Kui te võtate Vascace Plusi rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate Vascace Plusi rohkem kui ette nähtud või kui keegi teine võtab teile määratud Vascace Plusi tablette, rääkige kohe arstiga või minge haiglasse ja võtke ravimipakk kaasa. Esineda võivad järgmised nähud: peapööritus või uimasus, pindmine hingamine, külm niiske nahk, võimetus liikuda või rääkida ja südame löögisageduse aeglustumine või ebaühtlased südamelöögid.

Kui te unustate Vascace Plusi võtta

- Kui te unustate tableti võtmata, jätke see vahele. Võtke järgmine annus tavapärasel ajal.
- Ärge võtke kahekordset annust (kahte tabletti korraga), kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Vascace Plus põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised reaktsioonid

Kui teil tekib tõsine reaktsioon angioödeemi näol, lõpetage Vascace Plusi võtmine ja pöörduge kohe arsti poole. Tekkida võivad järgmised sümptomid:

- näo, kõri, huulte või suu järsk turse, mis võib hingamise või neelamise raskeks muuta.

AKE-inhibiitorite ja tiasiiddiureetikumide võtmisel on esinenud järgmised verehäireid:

- punaste vereliblede arvu vähenemine (aneemia). Esineda võivad järgmised sümptomid: väsimustunne, kahvatu nahk, kiired või korrapäratud südamelöögid (südamepekslemine) ja hingeldus;
- kõikide valgevereliblede arvu vähenemine. Esineda võivad järgmised sümptomid: infektsioonide sagenemine näiteks suus, igemetel, kõris ja kopsudes;
- vereliistakute (trombotsüütide) arvu vähenemine veres. Esineda võivad järgmised sümptomid: verevalumite sage teke ja ninaverejooksud.

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Sage (vähem kui 1 patsiendil 10-st):

- pearinglus,
- köha,
- iiveldus,
- väsimustunne,
- peavalu.

Aeg-ajalt (esinevad vähem kui 1 inimesel 100-st):

- madal vererõhk. See võib põhjustada nõrkust, peapööritust või uimasust ning tingida nägemise hägustumist ja minestamist. Vererõhu liigne langus võib osadel patsientidel suurendada südameinfarkti või insuldi tekkeriski;
- südame löögisageduse kiirenemine;
- nõrkustunne;
- valud rinnus;
- hingamisraskused, sealhulgas hingeldus ja pitsitustunne rinnus;
- nohu või ninakinnisus ja aevastamine (riniit);
- suukuivus või -turse;
- isupuudus;
- maitsetundlikkuse muutused;
- kõhulahtisus ja oksendamine;
- nahalööve (mis võib olla raskekujuline);
- lihaskrambid või lihas- ja liigesevalu ;
- erektsioonihäired;
- tavapärasest tugevam higistamine;
- nahaõhetus;
- unehäired;
- vereanalüüsid näitavad punaste või valgete vereliblede või vereliistakute arvu vähenemist (aneemia, neutropeen, agranulotsütoos ja trombotsütopeen);

- vereanalüüsid näitavad muutusi elektrolüütide (naatrium, kaalium, kloor, magneesium, kaltsium, bikarbonaat) sisalduses või veresuhkru, kusihaiguse, kolesterooli ja triglütseriidide sisalduse suurenemist;
- teatud tüüpi raske allergiline reaktsioon (anafülaksia);
- peaaugisheemia, transitoorne isheemiline atakk, isheemiline insult (võivad tekkida, kui vererõhk langeb liiga madalale);
- südamelihase infarkt (võib tekkida, kui vererõhk langeb liiga madalale);
- ebaregulaarne südamerütm;
- interstitsiaalne kopsuhaigus;
- süsteemse erütematoosse luupuse laadne häire;
- torkiv tunne või tuimus kätes ja jalgades;
- vilistav hingamine;
- täistunne või tuikav valu nina, põskede ja silmade taga (sinusiit ehk ninakõrvalurkepõletik);
- keele valulikkus;
- pankreatiit (kõhunäärme põletik). Sümptomiteks võivad olla tugev kõhuvalu kiirgumisega selga muutused maksa ja neerude töös (näha vere- ja uriinianalüüsides tulemustest);
- maksahäired, nt hepatiit (maksapõletik) või maksakahjustus;
- tõsised nahareaktsioonid, sh villide teke või naha koorumine;
- suurenenud valgustundlikkus;
- juuste väljalangemine (võib olla ajutine);
- küünte lahtitulek või eraldumine küüneloožist;
- rinnanäärmete suurenemine meestel;
- depressioon;
- segasus;
- silmade kuivus;
- nägemishäire (asjad paistavad kollastena).

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS VASCACE PLUSI SÄILITADA

[täidetakse riiklikul tasandil]

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Vascace Plusi pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil pärast „Kõlblik kuni“.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Vascace Plus sisaldab

- Toimeained on tsilasapriil ja hüdroklorotiasiid.
 - Abiaine(d) on...
- [täidetakse riiklikul tasandil]

Kuidas Vascace Plus välja näeb ja pakendi sisu

[täidetakse riiklikul tasandil]

Müügiloa hoidja ja tootja

[Vt I lisa – täidetakse riiklikul tasandil]

{Nimi ja aadress}

{tel}

{faks}

{e-post}

See ravimpreparaat on saanud müügiloa Euroopa Majanduspiirkonna liikmesriikides järgmiste nimetustega:

Austria: Inhibace Plus “Roche”

Belgia, Luksemburg: Co-Inhibace

Küpros, Kreeka: Vascace Plus

Tšehhi Vabariik, Ungari, Poola, Hispaania: Inhibace Plus

Saksamaa: Dynorm Plus

Itaalia, Portugal: Inibace Plus

Infoleht on viimati koostölastatud (KK/AAAA).

[täidetakse riiklikul tasandil]