

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA, VAHVUUKSISTA,
ANTOREITEISTÄ JA MYYNTILUVAN HALTIJOISTA JÄSENVALTIOISSA**

<u>Jäsenvaltio EU</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Itävalta	Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, A - 1211 Vienna Itävalta	Inhibace "Roche" 0,5 mg - Filmtabletten	0.5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Itävalta	Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, A - 1211 Vienna Itävalta	Inhibace "Roche" 2,5 mg - Filmtabletten	2.5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Itävalta	Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, A - 1211 Vienna Itävalta	Inhibace "Roche" 5 mg - Filmtabletten	5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Belgia	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgia	Inhibace	0.5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Belgia	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgia	Inhibace	5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Bulgaria	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bulgaria	Inhibace	1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Bulgaria	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bulgaria	Inhibace	2.5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio EU</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Bulgaria	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bulgaria	Inhibace	5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Tsekki	Roche s.r.o. Dukelskych hrdinu 567/52 170 00 / Praha 7 Tsekki	Inhibace 2.5 mg	2.5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Tsekki	Roche s.r.o. Dukelskych hrdinu 567/52 170 00 / Praha 7 Tsekki	Inhibace 5 mg	5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ranska	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie Ranska	Justor 0.5 mg	0.5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ranska	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie Ranska	Justor 1 mg	1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ranska	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie Ranska	Justor 2.5 mg	2.5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio EU</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Saksa	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Saksa	Dynorm 0,5	0.5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Saksa	Dynorm 1,0	1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Saksa	Dynorm 2,5	2.5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Saksa	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Saksa	Dynorm 5,0	5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kreikka	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Kreikka	Vascace	0.5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kreikka	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Kreikka	Vascace	1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio EU</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Kreikka	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Kreikka	Vascace	2.5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kreikka	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Kreikka	Vascace	5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Unkari	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Unkari	Inhibace	1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Unkari	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Unkari	Inhibace	2.5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Unkari	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Unkari	Inhibace	5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Irlanti	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Iso-Britannia	Vascace	0.5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio EU</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Irlanti	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Iso-Britannia	Vascace	1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Irlanti	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Iso-Britannia	Vascace	2.5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Irlanti	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Iso-Britannia	Vascace	5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	Roche S.p.A Via G.B Stucchi 110 20052/Monza Italia	Inibace	1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	Roche S.p.A Via G.B Stucchi 110 20052/Monza Italia	Inibace	5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Luxemburg	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgia	Inhibace	0.5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Luxemburg	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgia	Inhibace	5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio EU</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Alankomaat	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Alankomaat	Vascase 0,5	0.5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Alankomaat	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Alankomaat	Vascase 2,5	2.5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Alankomaat	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Alankomaat	Vascase 5	5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Puola	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Puola	Inhibace	0.5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Puola	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Puola	Inhibace	1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Puola	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Puola	Inhibace	2.5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Puola	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Puola	Inhibace	5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio EU</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Portugali	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Portugali	Inibace	1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Portugali	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Portugali	Inibace	2.5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Portugali	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Portugali	Inibace	5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Espanja	Roche Farma S.A. Eucalipto n° 33 28016 / Madrid Espanja	Inhibace	1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Espanja	Roche Farma S.A. Eucalipto n° 33 28016 / Madrid Espanja	Inhibace	2.5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Espanja	Roche Farma S.A. Eucalipto n° 33 28016 / Madrid Espanja	Inhibace	5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Iso-Britannia	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Iso-Britannia	Vascace	0.5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio EU</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Iso-Britannia	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Iso-Britannia	Vascace	1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Iso-Britannia	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Iso-Britannia	Vascace	2.5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Iso-Britannia	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Iso-Britannia	Vascace	5 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

LIITE II

EMAN TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET VALMISTEYHTEENVEDON, MYYNTIPÄÄLLYSMERKINTÖJEN JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

TIIVISTELMÄ TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA, JOKA KOSKEE VALMISTETTA NIMELTÄ VASCASE JA SEN RINNAKKAISNIMIÄ (KATSO LIITE I)

Vascase-tablettien vaikuttava aine on silatsapriili. Silatsapriili on angiotensiinikonvertaasientsyymin (ACE) estäjä. ACE-estäjät estävät angiotensiinikonvertaasientsyymin toimintaa, minkä ansiosta angiotensiini II:n, joka on potentti vasokonstriktori peptidi, tuotanto vähenee.

Vascase kuului niihin lääkevalmisteiden koordinaatioryhmä CMDh:n määrittämiin lääkevalmisteisiin, joiden valmisteyhteenveto (SPC) oli yhtenäistettävä muutetun direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan 2 kohdan nojalla.

Seuraavat kohdat yhtenäistettiin:

Kohta 4.1 – Käyttöaiheet

▪ Kohonneen verenpaineen hoito

Silatsapriilin tehokkuus kohonneen verenpaineen hoidossa on osoitettu useissa Roche'n rahoittamissa kliinisissä tutkimuksissa. Demografiset tiedot vahvistavat lääkevalmisteen tehokkuuden eri-ikäisillä, eri sukupuolta olevilla ja eripainoisilla potilailla, joiden verenpaine on kohonnut lievästi tai kohtalaisesti. Silatsapriilin pitkäaikainen tehokkuus (yksilääke- tai yhdistelmähoitona) on myös hyväksytty useimmissa EU-maissa. Lääkevalmistekomitea katsoi, että verenpainetaudin määrittäminen (essentiaali tai ajantasaistetun määrittelyn mukaan ”primaari”) ja aste (lievä tai kohtalainen) on poistettava. Vaikka ACE-estäjät laskevat verenpainetta kaikissa kohonneen verenpaineen eri muodoissa, tehokkuus vaihtelee, koska ne ovat vähemmän tehokkaita potilailla, joiden kohonneeseen verenpaineeseen liittyy matala reniinipitoisuus.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että munuaissuoniperäistä verenpainetauti ei tule sisällyttää käyttöaiheisiin itsenäisenä käyttöaiheena, koska myyntiluvan haltija ei voinut vahvistaa sitä omien kliinisten tietojensa pohjalta. Tämä ei kuitenkaan tarkoita, että silatsapriilin käyttö olisi automaattisesti vasta-aiheista kaikissa munuaissuoniperäisen verenpainetaudin muodoissa. Munuaissuoniperäisen verenpainetaudin hoidosta ACE-estäjillä (etenkin silatsapriililla) on suhteellisen rajoitetusti näyttöä, mutta sitä seikkaa, että monet asiantuntijat pitävät ACE-estäjiä tehokkaana hoitona tässä sairaudessa, ei kuitenkaan voida jättää huomiotta. Erityisannostusohje, joka koskee munuaissuoniperäistä verenpainetautiä sairastavia potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta, on kohdassa 4.2.

Tiedetään kuitenkin varsin hyvin, että ACE-estäjillä voi olla vakavia vaikutuksia munuaisten toimintaan, etenkin jos munuaisten läpivirtaus on heikentynyt.

Lääkevalmistekomitean antaman suosituksen mukaisesti myyntiluvan haltijan ehdottama seuraava sanamuoto hyväksyttiin:

”Vascasea käytetään kohonneen verenpaineen hoitoon.”

▪ Sydämen kroonisen vajaatoiminnan hoito

Tietoja silatsapriililla hoidettujen potilaiden yleisestä elossapysymisestä, sydän- ja verisuoniperäisiin sairauksiin liittyvästä kuolleisuudesta sekä sydämen kroonista vajaatoimintaa sairastavien silatsapriililla hoidettujen potilaiden sairaalahoidosta sydän- ja verisuonitautien osastoilla ei ole esitetty.

Myyntiluvan haltijan vastaus viittaa muilla ACE-estäjillä saatuihin tuloksiin suotuisasta hoitovaikutuksesta sydämen kroonista vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa. Useimmilla ACE-estäjillä (esimerkiksi kaptopriili, silatsapriili, enalapriili, ramipriili, perindopriili, trandolapriili ja benatsepriili) on osoitettu olevan suotuisa vaikutus vaikeiden ja keskivaikeiden oireiden hoidossa sydämen kroonista vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Nämä tulokset voidaan yleistää koskemaan myös silatsapriilia, koska ACE-estäjien suotuisaa vaikutusta sydämen kroonisen vajaatoiminnan hoidossa voidaan pitää luokkavaikutuksena.

Ottaen huomioon Vascasen kliinisen kehitysohjelman puitteissa suoritettujen silatsapriilitutkimusten tulokset, ACE-estäjien vaikutusta sydämen kroonisen vajaatoiminnan hoidossa koskevat julkaistut tiedot ja Euroopan kardiologiyhdistyksen ohjeistuksen lääkevalmistekomitea hyväksyi tätä käyttöaihetta varten myyntiluvan haltijan ehdottaman seuraavan sanamuodon:

”Vascasea käytetään sydämen kroonisen vajaatoiminnan hoitoon.”

Kohta 4.2 – Annostus ja antotapa

▪ Kohonneen verenpaineen hoito

Lääkevalmistekomitea katsoi, että tässä kohdassa on mainittava, että angiotensiinin häviämisilmiötä (reniini-angiotensiinijärjestelmän aktivoituminen ja sympaattisen järjestelmän lisääntynyt toiminta) voi esiintyä (ja sitä on havaittu) potilailla, joita hoidetaan ace-estäjillä yksilääkehoitona (roig e. Et al., eur. Heart j 2000: 21, 53–57). Näille potilaille suositellaan pienempää aloitusannosta (0,5 mg), ja hoito on aloitettava lääkärin valvonnassa.

Lääkevalmistekomitean antaman suosituksen mukaisesti myyntiluvan haltijan ehdottama seuraava sanamuoto hyväksyttiin:

”Kohonnut verenpaine: Aloitusannos on 1 mg päivässä. Verenpainetta on mitattava ja annosta muutettava yksilöllisesti sen mukaan, miten lääkitys vaikuttaa verenpaineeseen. Vascase-annoksen tavanomainen vaihteluväli on 2,5–5,0 mg kerran päivässä.

Potilailla, joilla on voimakkaasti aktivoitunut reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä (johon liittyy etenkin suola-arvojen ja/tai tilavuuden heikkenemistä, sydämen epätasapainotila tai vaikea verenpainetauti), verenpaine saattaa laskea liikaa aloitusannoksen jälkeen. Näille potilaille suositellaan pienempää aloitusannosta, 0,5 mg kerran päivässä, ja hoito on aloitettava lääkärin valvonnassa.

Diureetteja saavat verenpainepotilaat: Mikäli mahdollista, diureettihoito on keskeytettävä 2–3 päivää ennen Vascase-hoidon aloittamista symptomaattisen hypotension todennäköisyyden pienentämiseksi. Diureettihoitoa voidaan jatkaa myöhemmin, mikäli tarpeen. Suositeltu aloitusannos näillä potilailla on 0,5 mg päivässä.”

▪ Sydämen kroonisen vajaatoiminnan hoito

Annossuositus perustuu ”oireiden lieventymisen mukaisen annostuksen” periaatteeseen, mitä ei voida pitää vallitsevana kliinisenä käytäntönä. Koska tulostutkimuksia varman suotuisan annoksen määrittämiseksi suurimmalle osalle potilaista ei kuitenkaan ole ja koska myyntiluvan haltija ei ole pystynyt määrittämään parempaa annostusohjeistusta esimerkiksi farmakokineettisten ja -dynaamisten tietojen perusteella, lääkevalmistekomitea piti myyntiluvan haltijan ehdottamaa, jäljempänä esitettävää sanamuotoa hyväksyttävänä.

Tämänhetkiset tiedot ace-estäjistä ja sydämen kroonista vajaatoimintaa koskevat kliiniset hoito-ohjeet eivät tue yhdistelmähoitoa digitaliksen ja diureettien kanssa. Sen vuoksi lääkevalmistekomitea katsoi, että digitalista ei välttämättä tule mainita, koska yhdistelmähoitoa digitaliksen kanssa yleisessä käytössä (perushoitona) ei nykyään suositella.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi myyntiluvan haltijan ehdottaman seuraavan sanamuodon:

”Sydämen krooninen vajaatoiminta: Vascase-hoidon aloitusannokseksi suositellaan 0,5 mg kerran päivässä lääkärin tiiviissä valvonnassa. Tätä annosta käytetään noin viikon ajan. Jos annos on sopinut potilaalle hyvin, sitä voidaan nostaa viikon välein ja potilaan kliinisen tilan mukaan 1,0–2,5 mg:aan. Näiden potilaiden suurin sallittu päiväannos on 5,0 mg. Silatsapriilin annossuositus sydämen kroonisen vajaatoiminnan hoidossa perustuu ennemminkin potilaan tilan symptomaattiseen paranemiseen kuin tietoihin, joiden mukaan silatsapriili pienentää sairastuvuutta ja kuolleisuutta tässä potilasryhmässä (katso kohta 5.1).”

Lääkkeen ottoaika ja ateriointi

Vaikka Carlsenin ja muiden (Carlsen J.E., Buchmann M., Hoeglund C., Pellinen T., Honkanen T., Soerensen O.H., et al., 24-hour antihypertensive effect of oral cilazapril? A placebo-controlled study evaluating 1, 2,5 and 5mg once daily. Clin Drug Invest. 1995;10 (4): 221–227) tutkimuksessa käsiteltiin sitä kysymystä, onko lääkevalmisteen annostus kerran päivässä verenpainetaudin hoidossa riittävä, myyntiluvan haltija ei toimittanut lisätietoja tämän tutkimuksen tuloksista verrattuna muihin silatsapriilista tehtyihin tutkimuksiin. Koska tämä on ainoa tutkimus, jonka tulokset ovat tämän asian osalta eriäviä, lääkevalmistekomitea ei käsitellyt asiaa sen enempää.

Lääkevalmistekomitea piti myyntiluvan haltijan esittämää kerran päivässä ennen ateriaa tai sen jälkeen otettavaa annosta hyväksyttävänä.

Erityispotilasryhmät

Voidakseen vahvistaa verenpainetautiä sairastavien iäkkäitä potilaita koskevan annostuksen lääkevalmistekomitea arvioi tuloksia ei-vertailevasta tutkimuksesta, jossa tarkasteltiin annoksen muuttamista komplisoitumatonta itsenäistä verenpainetautiä sairastavilla iäkkäillä potilailla.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi myyntiluvan haltijan ehdottaman seuraavan, iäkkäitä potilaita ja lapsia koskevan sanamuodon:

”Iäkkäät verenpainetautipotilaat: Vascase-hoito on aloitettava 0,5–1,0 mg:n suuruisella kerran päivässä otettavalla annoksella. Sen jälkeen ylläpitoannos on määritettävä yksilöllisen sietokyvyn, hoitovasteen ja kliinisen tilan mukaan.

Sydämen kroonista vajaatoimintaa sairastavat iäkkäät potilaat: Vascasen suositeltua aloitusannosta, joka on 0,5 mg, on ehdottomasti noudatettava.

Lapset: Lääkevalmisteen turvallisuutta ja tehokkuutta lasten hoidossa ei ole osoitettu. Tämän vuoksi silatsapriilin annostuksesta lapsille ei anneta suosituksia.”

Alkuperäisten asiakirjojen toimittamisen jälkeen Roche ei ole tehnyt lisätutkimuksia potilailla, jotka sairastavat maksan vajaatoimintaa. Huolellisesta kirjallisuuskatsauksesta, joka ulottui marraskuulle 2009 saakka, löydettiin vain yksi siihen liittyvä julkaisu. Se oli tapaustutkimus potilaasta, jolla oli sokeritaudin aiheuttama munuaissairaus ja kirroottinen askites. Koska kirroosipotilaita koskevien mahdollisten kliinisten tilanteiden kirjo on laaja, on myös tilanteita, joissa potilaita on hoidettava silatsapriililla huolellisen valvonnan alaisuudessa. Askiteksestä kärsiville kirroosipotilaille ei kuitenkaan suositella silatsapriilia.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi myyntiluvan haltijan ehdottaman seuraavan sanamuodon maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden osalta:

”Maksakirroosi: Maksakirroosia sairastaville potilaille (joilla ei ole askitesta), joiden verenpainetauti vaatii hoitoa, silatsapriilia on annosteltava hyvin varovasti, eikä annos saa olla suurempi kuin 0,5 mg päivässä. Verenpainetta on seurattava huolellisesti, koska merkittävää verenpaineen laskua voi ilmetä.”

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden osalta annossuosituksien perustuvat useiden Roehen tekemien tutkimusten ja julkaistujen kliinisten tutkimusten tuloksiin. Munuaisten vajaatoimintapotilaiden annostusta on pienennettävä heidän kreatiniinipuhdistumansa mukaisesti.

Lääkevalmistekomitea piti myyntiluvan haltijan ehdottamaa, munuaisten vajaatoimintapotilaita koskevaa annostusohjetta hyväksyttävänä:

”Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat: Munuaisten vajaatoimintapotilaiden annostusta on pienennettävä heidän kreatiniinipuhdistumansa mukaisesti (katso kohta 4.4). Suositellut annokset esitetään tässä taulukossa:

Taulukko 1. Suositeltu annostus munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille

<i>Kreatiniini-puhdistuma</i>	<i>Vascasen aloitusannos</i>	<i>Vascasen suurin sallittu annos</i>
<i>>40 ml/min</i>	<i>1 mg kerran päivässä</i>	<i>5 mg kerran päivässä</i>
<i>10–40 ml/min</i>	<i>0,5 mg kerran päivässä</i>	<i>2,5 mg kerran päivässä</i>
<i><10 ml/min</i>	<i>Ei suositella</i>	

Jos potilaalla on myös munuaissuoniperäinen verenpainetauti, riski vakavasta verenpaineen laskusta ja munuaisten vajaatoiminnasta suurenee. Näiden potilaiden hoito on aloitettava lääkärin huolellisessa valvonnassa pienillä annoksilla ja huolellisella annostitruksella. Koska diureettihoido voi aiheuttaa epätoivottuja vaikutuksia, se on keskeytettävä, ja munuaisten toimintaa on seurattava Vascase-hoidon ensimmäisten viikkojen ajan.

Kliinisten tutkimusten tulokset osoittivat, että silatsapriilaatin puhdistuma korreloi kreatiniinipuhdistuman kanssa sydämen kroonista vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Sydämen kroonista vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka kärsivät myös munuaisten vajaatoiminnasta, on noudatettava erityisannostussuositusta.

Kohta 4.3 – Vasta-aiheet

Lääkevalmistekomitean antaman suosituksen mukaisesti myyntiluvan haltijan ehdottama seuraava sanamuoto hyväksyttiin:

*”Yliherkkyys silatsapriilille tai lääkevalmisteen muille ainesosille tai muille ACE-estäjille
Angioedeema, johon liittyy aiempi ACE-estäjillä annettu hoito
Perinnöllinen tai itsesyntyinen angioedeema
Raskauden toinen ja kolmas kolmannes (katso kohdat 4.4 ja 4.6).”*

Kohta 4.4 – Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Muutamaa poikkeusta lukuun ottamatta kohtaan 4.4 ehdotetun tekstin tieteelliset perusteet on saatu arvioimalla ACE-estäjien haittavaikutuksia, jotka on löydetty seuraavista julkaisuista: Meyler’s Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions 2006 and the Martindale: The Complete Drug Reference 36.

Lääkevalmistekomitean suosituksen mukaan myyntiluvan haltija on lisännyt kohdan 4.4 otsikon ”Munuaisten vajaatoiminta” alle lisävaroituksen silatsapriilin käytöstä potilailla, joilla on vaikea munuaisvaltimon ahtauma ja munuaisten vajaatoiminta. Varoitusta ACE-estäjillä hoidettuja dialyysipotilaita koskevasta anafylaktisen reaktion mahdollisuudesta käsitellään kohdassa 4.4 erillisen ”Anafylaksia”-otsikon alla.

Lisäksi lääkevalmistekomitea suosittelee, että maksakirroosia sairastavien potilaiden (joilla ei ole askitesta) silatsapriilihoito on aloitettava pienemmällä annoksella, koska merkittävää verenpaineen laskua voi ilmetä, ja että silatsapriilia ei tule suositella askiteksesta kärsiville potilaille.

Raskauden osalta myyntiluvan haltija hyväksyi lääkevalmistekomitean lääkevalvontatyöryhmän suosituksen tähän kohtaan.

Kohta 4.5 – Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tärkeimmät mahdolliset yhteisvaikutukset (farmakokineettiset, farmakodynaamiset tai myrkylliset) muiden lääkevalmisteiden kanssa on lisätty yhtenäistettyihin myyntipäällysmerkintöihin, koska näitä lääkkeitä määrätään usein yhdessä silatsapriilin tai muiden ACE-estäjien kanssa ja koska tieteelliset perusteet tälle ovat olemassa. Lääkevalmistekomitean kehoituksesta yhtenäistettyyn valmisteyhteenvedoon lisättiin myös yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden (diureetit, trisykliset masennuslääkkeet, steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden munuaisvaikutukset, sympatomimeetit, diabeteslääkkeet ja kulta) kanssa muiden samaan lääkeaineluokkaan kuuluvien aineiden mukaisesti.

Kohta 4.6 – Raskaus ja imetys

Lääkevalmistekomitean lääkevalvontatyöryhmän antaman suosituksen mukaisesti myyntiluvan haltijan ehdottama seuraava sanamuoto hyväksyttiin:

”ACE-estäjien, kuten silatsapriilin, käyttöä ei suositella raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana (katso kohta 4.4). ACE-estäjien, kuten silatsapriilin, käyttö on vasta-aiheista raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana (katso kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologinen näyttö ACE-estäjille altistumisesta johtuvasta epämuodostumien riskistä raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana ei ole ollut vakuuttavaa, mutta riskin lievää lisääntymistä ei voida sulkea pois. Ellei ACE-estäjillä annettavan hoidon jatkamista pidetä ehdottoman tärkeänä, raskautta suunnittelevien potilaiden verenpainelääkkeet on vaihdettava sellaisiin, joiden turvallisuusprofiilin perusteella niiden käyttö raskauden aikana on turvallista. Kun raskaus on diagnosoitu, ACE-estäjillä annettava hoito on lopetettava välittömästi ja tarvittaessa aloitettava hoito muilla lääkkeillä.

Tiedetään, että ACE-estäjille altistuminen raskauden toisella ja kolmannella kolmanneksella aiheuttaa sikiötoksisuutta (heikentynyttä munuaisten toimintaa, lapsiveden niukkuutta, kallon luutumisen hidastumista) sekä vastasyntyneen toksisuutta (munuaisten vajaatoimintaa, alhaista verenpainetta, hyperkalemiaa). Mikäli raskaana oleva nainen on altistunut ACE-estäjille raskauden toisesta kolmanneksista alkaen, sikiön munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimusta suositellaan. Vastasyntyneitä, joiden äidit ovat käyttäneet ACE-estäjiä, on seurattava huolellisesti alhaisen verenpaineen varalta (katso kohdat 4.3 ja 4.4).

Koska silatsapriilin käytöstä imettämisen aikana ei ole tietoja, silatsapriilin käyttöä ei suositella, joten on suotavaa käyttää muita, turvallisuusprofiililtaan imettämiseen sopivia lääkkeitä etenkin vastasyntynyttä tai keskosena syntynyttä vauvaa imettäessä.”

Kohta 4.7 – Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Lääkevalmistekomitean antaman suosituksen ja valmisteyhteenvedon kohtaa 4.7 koskevan ohjeen mukaisesti myyntiluvan haltijan ehdottama sanamuoto hyväksyttiin.

Kohta 4.8 – Haittavaikutukset

Kaikki lääkeyhtiön viiteturvallisuustiedoissa ja CDS-asiakirjassa luetellut haittavaikutukset on lisätty yhtenäistettäviin asiakirjoihin. Muita paikallisissa valmisteyhteenvedoissa lueteltuja haittavaikutuksia, joita ei ole lueteltu CDS-asiakirjoissa, on lisätty, mikäli niille löydettiin asianmukaisia lähdetietoja. Useimmat lähteet ovat peräisin seuraavista teoksista:

- Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions 2006.
- Martindale: The Complete Drug Reference 36.

Yhtenäistetty luettelo haittavaikutuksista on peräisin silatsapriilia ja/tai muita ACE-estäjiä koskevista kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisistä tiedoista.

MedDRA System Organ Class (SOC) -sanastoa ja Preferred Terms (PT) -käsitteitä käytetään tarpeen mukaan.

Kohta 4.9 – Yliannostus

Lääkevalmistekomitean antaman suosituksen mukaisesti seuraava ehdotettu sanamuoto hyväksyttiin:

”Tietoa lääkevalmisteen yliannostuksesta ihmisillä on rajoitetusti. ACE-estäjien yliannostukseen liittyviä oireita voivat olla alhainen verenpaine, verenkierron sokkitila, elektrolyyttihäiriöt, munuaisten vajaatoiminta, hyperventilaatio, sydämen taajalyöntisyys, sydämentykytykset, sydämen harvalyöntisyys, huimaus, ahdistuneisuus ja yskä.

Yliannostuksen suositeltu hoito on suonensisäinen natriumkloridi-infuusio liuoksella, jonka vahvuus on 9 mg/ml (0,9 %). Mikäli alhaista verenpainetta ilmenee, potilas on asetettava selinmakuulle

alarajat ylös nostettuna (sokkiasento). Mikäli mahdollista, hoitoa angiotensiini II -infuusiolla ja/tai suonensisäisesti annettavilla katekoliamiineilla voi myös harkita.

Tahdistinhoito on aiheenmukaista sydämen harvavyönteisyyden hoidossa, jos hoitovastetta ei muutoin saada. Vitaalitoimintoja, seerumin elektrolyyttejä ja kreatiniinipitoisuuksia on seurattava jatkuvasti.

Mikäli aiheenmukaista, silatsapriilin aktiivisen muodon eli silatsaprilaatin voi poistaa verenkierrosta hemodialyysin avulla (katso kohta 4.4). ”

Kohta 5.1 – Farmakodynamiikka

Lääkevalmistekomitea katsoi, että lääkettä määrääville lääkäreille on tiedotettava siitä, että silatsapriilin käytöstä sydämen vajaatoiminnan hoidossa on kliinisissä tutkimuksissa havaittu vain symptomaattista hyötyä ja että käytettävissä ei ole tietoja sairastuvuudesta ja kuolleisuudesta, koska silatsapriilin käytöstä sydämen kroonisen vajaatoiminnan hoidossa ei ole tehty tulostutkimuksia.

Käytettävissä olevien tietojen perusteella ja lääkevalmistekomitean suositusten mukaisesti myyntiluvan haltija hyväksyi tähän kohtaan otsikon ”*Sydämen krooninen vajaatoiminta*” alle seuraavan lausuman:

”Sellaisia kliinisiä tutkimuksia, jotka osoittaisivat silatsapriilin vaikutuksen sydämen vajaatoimintaan liittyvään sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen, ei ole tehty.

Kohta 5.3 – Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lääkevalmistekomitean antaman suosituksen mukaisesti myyntiluvan haltija hyväksyi seuraavan sanamuodon.

”Yleistä farmakologiaa, toistuvan annoksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja mahdollista karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten prekliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Angiotensiinikonvertaasin estäjien on luokkana osoitettu aiheuttavan haitallisia vaikutuksia sikiön myöhäisvaiheen kehitykseen, mistä voi seurata sikiökuolemia ja synnynnäisiä haittoja erityisesti kallon kehityksen osalta. Sikiötoksisuutta, kohdunsisäisen kasvun hidastumista ja avoimen valtimotiehyen esiintymistä sikiöillä on ilmoitettu. Näiden kehityshäiriöiden arvellaan aiheutuvan osin ACE-estäjien suorasta vaikutuksesta sikiön reniini-angiotensiinijärjestelmään ja osin iskemiasta, joka johtuu äidin alhaisesta verenpaineesta sekä sikiön ja istukan välisen verenvirtauksen ja hapen/ravintoaineiden kuljetuksen heikkenemisestä.”

PERUSTEET VALMISTEYHTEENVEDON, MYYNTIPÄÄLLYSMERKINTÖJEN JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE

Ottaen huomioon, että

- lausuntomenettelyn tavoitteena oli valmisteyhteenvedon, myyntipäällyysmerkintöjen ja pakkausselosteen yhtenäistäminen,
- myyntiluvan haltijan ehdotusta valmisteyhteenvedoksi, myyntipäällyysmerkinnöiksi ja pakkausselosteeksi on arvioitu toimitettujen tietojen ja komiteassa käydyn tieteellisen keskustelun perusteella,

lääkevalmistekomitea suositteli niiden myyntilupien muuttamista, joiden valmisteyhteenvedo, myyntipäällyysmerkinnät ja pakkausseloste ovat Vascasea ja sen rinnakkaisnimiä (katso liite I) koskevassa liitteessä III.

LIITE III

VALMISTEYHTEENVETO, MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

**Huom: Tämä valmisteyhteenveto, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseoste olivat ajantasaisia
komission päätöstä annettaessa.**

**Komission päätöksen jälkeen jäsenmaiden viranomaiset, yhteistyössä viitemaan kanssa,
päivittävät tuoteinformaatiota tarvittaessa. Siksi tämä valmisteyhteenveto,
myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseoste eivät välttämättä vastaa tämänhetkistä tekstiä.**

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vascace ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 0,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Vascace ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 1 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Vascace ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 2,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Vascace ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 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

- Hypertension hoito.
- Kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoito

4.2 Annostus ja antotapa

Vascace otetaan kerran vuorokaudessa. Vascace voidaan ottaa ennen tai jälkeen aterian, koska ruoka ei vaikuta kliinisesti merkitsevästi valmisteen imeytymiseen. Annos tulisi aina ottaa samaan aikaan vuorokaudesta.

Hypertensio: Aloitusannos on 1 mg/vrk. Verenpaine mitataan ja annostus määritetään yksilöllisesti verenpainevasteen mukaan. Tavanomainen Vascace-annos on 2,5 - 5 mg/vrk.

Potilailla, joiden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuus on suuri (etenkin suola- ja/tai nestevajaus, sydämen dekompensoituminen tai vaikea hypertensio), saattaa verenpaine laskea liikaa aloitusannoksen jälkeen. Näille potilaille suositeltu aloitusannos on 0,5 mg/vrk, ja hoito tulee aloittaa lääkärin valvonnassa.

Diureettihoitoa saavat hypertensiiviset potilaat: Mikäli mahdollista, diureettihoito tulee keskeyttää 2 - 3 päivää ennen Vascace-hoidon aloittamista, jotta oireisen hypotension riski pienenee. Hoito voidaan tarvittaessa aloittaa myöhemmin uudelleen. Suositeltu aloitusannos näille potilaille on 0,5 mg/vrk.

Krooninen sydämen vajaatoiminta: Vascacen suositeltu aloitusannos on 0,5 mg kerran vuorokaudessa ja hoito tulee aloittaa lääkärin tarkassa valvonnassa. Tätä annosta käytetään noin viikon ajan. Jos annos on hyvin siedetty, sitä voidaan nostaa viikon välein potilaan kliinisen tilan mukaan 1 - 2,5 mg:n annokseen. Enimmäisannos näille potilaille on 5 mg/vrk. Silatsapriilin annossuositus kroonisessa sydämen vajaatoiminnassa perustuu ennemmin oireiden lievittymiseen kuin tutkimustietoon, joka osoittaisi silatsapriilin vähentävän potilasryhmän sairastuvuutta tai kuolleisuutta (ks. kohta 5.1).

Munuaisten vajaatoiminta: Munuaisten vajaatoiminnassa annostusta pienennetään kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. kohta 4.4). Seuraavaa annostusohjelmaa suositellaan:

Taulukko1: Suositeltu annostusohjelma munuaisten vajaatoiminnassa

Kreatiniinipuhdistuma	Vascacen aloitusannos	Vascacen enimmäisannos
-----------------------	-----------------------	------------------------

>40 ml/min	1 mg/vrk	5 mg/vrk
10 - 40 ml/min	0,5 mg/vrk	2,5 mg/vrk
<10 ml/min	Ei suositella	

Jos potilaalla on myös renovaskulaarinen hypertensio, vaikean hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riski on suurentunut. Näiden potilaiden hoito tulee aloittaa lääkärin tarkassa valvonnassa pienillä annoksilla ja annos titrataan huolellisesti. Koska diureettihoito voi olla yksi munuaisten toiminnan heikentymiselle altistava tekijä, se tulee keskeyttää ja munuaisten toimintaa tulee seurata ensimmäisten Vascace-hoitoviikkojen ajan.

Kliinisten tutkimusten tulokset osoittivat, että silatsapriilin puhdistuma korreloi kreatiniinipuhdistuman kanssa kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Siksi kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoidossa tulee käyttää erityisiä annossuosituksia, jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt.

Maksakirroosi: Maksakirroosipotilaille (ilman askitesta), joiden hypertensio vaatii hoitoa, silatsapriilia tulee antaa suurta varovaisuutta noudattaen ja 0,5 mg:n vuorokausiannosta ei saa ylittää. Verenpainetta tulee seurata huolellisesti, koska merkittävää hypotensiota voi esiintyä.

Iäkkäät hypertensiopotilaat: Vascace-hoito aloitetaan 0,5 - 1 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa. Tämän jälkeen ylläpitoannos säädetään yksilöllisen siedettävyyden, vasteen ja kliinisen tilan mukaan.

Iäkkäät sydämen vajaatoimintapotilaat: Suositeltua aloitusannosta 0,5 mg tulee ehdottomasti noudattaa.

Lapset: Turvallisuutta ja tehoa lapsilla ei ole osoitettu, joten silatsapriilin annossuosituksia lapsille ei voida antaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys silatsapriilille tai apuaineille tai muille ACE:n estäjille.

Aikaisemman ACE:n estäjähoidon aikana esiintynyt angioedeema.

Perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema.

Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Raskaus

ACE:n estäjiä ei saa aloittaa raskauden aikana. Jos ACE:n estäjiä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin 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 4.4 ja 4.6).

Hypotensio

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 renovaskulaarisen hypertensio tai muu munuaisten hypoperfuusiolle altistava tekijä, neste- tai suolavajaus, aiempi hoito muilla vasodilataattoreilla. Nämä tekijät voivat esiintyä myös samanaikaisesti etenkin vaikeassa sydämen vajaatoiminnassa.

Hypotensio hoidetaan asettamalla potilas selinmakuulle ja lisätään plasman tilavuutta. Silatsapriilin antamista voidaan jatkaa, kun potilaan plasmatilavuus on korjaantunut, mutta annoksen tulee olla pienempi. Jos hypotensio jatkuu, silatsapriilin antaminen on keskeytettävä.

Riskiryhmään kuuluvien potilaiden silatsapriilihoito tulee aloittaa lääkärin valvonnassa pienillä annoksilla ja annos titrataan huolellisesti. 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

Jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta, silatsapriilin annostus säädetään kreatiniinipuhdistuman mukaan (ks. kohta 4.2). Näiden potilaiden kalium- ja kreatiniinipitoisuuksia tulee seurata säännöllisesti normaalin hoitokäytännön mukaisesti.

ACE:n estäjillä on munuaisia suojaavia vaikutuksia, mutta ne voivat aiheuttaa palautuvaa munuaisten toiminnan heikkenemistä tilanteissa, joissa munuaisen perfuusio on alentunut molemmipuolisen munuaisvaltimon ahtauman, vaikean kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan, vähentyneen nestetilavuuden, hyponatremian tai suuriannoksen diureettihoidon vuoksi, sekä tulehduskipulääkkeitä käyttävillä potilailla. Sitä voidaan ehkäistä lopettamalla tai keskeyttämällä diureettihoito, aloittamalla ACE:n estäjähoito hyvin pienillä annoksilla sekä titraamalla annos huolellisesti.

Munuaisvaltimon ahtaumaa sairastavilla potilailla reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktivoituminen ylläpitää munuaisperfuusiota aiheuttamalla efferentin arteriolin supistumista. Angiotensiini II:n muodostumisen estyminen sekä mahdollisesti myös bradykiniinin muodostumisen lisääntyminen aiheuttaa efferentin arteriolin laajenemista, mistä seuraa glomerulusfiltraatiopaineen väheneminen. 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 ja sen ilmaantuvuus on ollut 0,1 - 0,5 %. ACE:n estäjähoidosta johtuva angioedeema voi ilmetä toistuvana 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 esiintymismuoto 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-estäjähoidosta riippumatonta angioedeemaa, voi olla suurentunut angioedeeman riski.

Anafylaksia

Hemodialyysi: Anafylaksiaa on ilmennyt dialyysipotilailla, joiden hemodialyysissä käytetään ns. High flux -dialyysikalvoja (esim. AN 69) ja jotka saavat ACE:n estäjiä. Tällaisille potilaille tulisi harkita toisenlaisten hemodialyysikalvojen tai eri ryhmän verenpainelääkkeiden käyttöä.

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

Siedätyshoito: Anafylaktisia reaktioita voi esiintyä siedätyshoitoa pistiäismyrkkyjä vastaan saavilla potilailla ACE:n estäjähoidon aikana. Silatsapriilihoito tulee keskeyttää ennen siedätysshoidon 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 maksatulehdistusta, johon voi liittyä nekroosi, on raportoitu. Jos silatsapriilia saavalle potilaalle kehittyy keltaisuutta tai maksaentsyymiarvot nousevat huomattavasti, silatsapriilihoito 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, silatsapriilin antoa ei suositella.

Neutropenia

ACE:n estäjien käytön yhteydessä on harvoin esiintynyt neutropeniaa ja agranulosytoosia, etenkin potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt tai joilla on kollageenisairaus sekä potilailla, joita hoidetaan immunosuppressiivisilla lääkeaineilla. Veren valkosolujen määrän säännöllistä seurantaa suositellaan näille potilaille.

Seerumin kalium

ACE:n estäjät voivat aiheuttaa hyperkalemiaa, sillä ne estävät aldosteronin vapautumista. Vaikutus ei yleensä ole merkitsevä potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali. Hyperkalemiaa voi kuitenkin esiintyä potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt ja/tai potilailla, jotka käyttävät kaliumlisävalmisteita (suolankorvikkeet mukaan lukien) tai kaliumia säästäviä diureetteja ja varsinkin aldosteroniantagonisteja. Kaliumia säästäviä diureetteja tulee käyttää varoen ACE:n estäjähoitoa saaville potilaille, ja seerumin kaliumtasoa ja munuaisten toimintaa tulee seurata.

Diabetes

ACE:n estäjien käyttö diabetespotilailla voi tehostaa suun kautta otettavien verensokeria laskevien lääkeaineiden tai insuliinin vaikutusta varsinkin munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla. Näiden potilaiden glukoosipitoisuutta tulee seurata huolellisesti ACE:n estäjähoitoa aloitettaessa.

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. mitraalistenoosi, aorttastenoosi, hypertrofinen kardiomyopatia), koska sydämen minuuttitulavuus ei voi lisääntyä kompensoidakseen systeemistä vasodilataatiota, mikä puolestaan 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

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 silatsapriilin verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät ja kaliumia sisältävät suolavalmisteet

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 suolavalmisteet 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) mukaan lukien aspiriini ≥ 3 g päivässä

ACE:n estäjän verenpainetta alentava vaikutus saattaa vähentyä, kun ACE:n estäjiä ja NSAID-lääkkeitä (asetyyliisalisyylihappon 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 kulta (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.

4.6 Raskaus ja imetys

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. 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 lääkehoito.

Tiedetään, että altistus ACE:n estäjille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutuminen 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).

Koska ei ole olemassa tietoa silatsapriilin turvallisuudesta imetyksen aikana, silatsapriilin käyttöä ei suositella. Muita lääkkeitä, joiden turvallisuus imetyksen aikana tunnetaan paremmin suositellaan käytettäväksi, erityisesti imettäessä vastasyntynyttä tai keskosvauvaa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ajettaessa ja koneita käytettäessä tulee ottaa huomioon, että etenkin hoidon alussa voi joskus esiintyä huimausta ja väsymystä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

(a) Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisimpiä lääkeaineesta johtuvia haittatapahtumia ACE:n estäjiä käyttävillä potilailla 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.

Hoitoon liittyviä ja hoidon lopettamista edellyttäviä haittatapahtumia ilmenee alle 5 %:lla ACE:n estäjiä käyttävistä potilaista.

(b) Haittavaikutusluettelo

Seuraava haittavaikutusluettelo perustuu kliinisiin tutkimuksiin saatuihin kokemuksiin ja markkinoille tulon jälkeiseen seurantaan silatsapriililla ja/tai muilla ACE:n estäjillä. Esiintyvyyden arviointi perustuu raportoitujen haittavaikutusten määrään silatsapriililla tehdyissä kliinisissä

tutkimuksissa, joihin osallistui 7171 potilasta. Haittavaikutukset, joita ei ilmennyt kliinisissä tutkimuksissa, mutta joita on raportoitu muilla ACE:n estäjillä tai markkinoille tulon jälkeen, on luokiteltu harvinaisiksi.

Esiintyvyyssluokat ovat:

Hyvin yleiset	$\geq 1/10$
Yleiset	$\geq 1/100, < 1/10$
Melko harvinaiset	$\geq 1/1000, < 1/100$
Harvinaiset	$< 1/1000$

Veri ja imukudos

Harvinainen

Neutropenia, agranulosytoosi, trombositopenia, anemia

Immuunijärjestelmä

Melko harvinainen

Angioedeema (voi kohdistua kasvoihin, huuliin, kieleen, nieluun tai ruoansulatuskanavaan) (ks. kohta 4.4)

Harvinainen

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

Harvinainen

Aivoiskemia, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, iskeeminen aivohalvaus

Perifeerinen neuropatia

Sydän

Melko harvinainen

Sydänlihasiskemia, angina pectoris, takykardia, sydämentykytys

Harvinainen

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

Harvinainen

Interstitiaalinen keuhkosairaus, bronkiitti, sinuiitti

Ruoansulatuselimistö

Yleinen

Pahoinvointi

Melko harvinainen

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

Harvinainen

Glossiitti, haimatulehdus

Maksa ja sappi

Harvinainen

Poikkeavuudet maksan toimintakokeiden tuloksissa (mukaan lukien transaminaasit, bilirubiini, alkalinen fosfataasi, gamma-GT)

Kolestaattinen maksatulehdus, johon voi liittyä nekroosi

Iho ja ihonalainen kudος

Melko harvinainen

Ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma

Harvinainen

Psorinkaltainen ihotulehdus, psoriaasi (sen paheneminen), punajäkälä, eksfoliativinen dermatiitti, urtikaria, eryteema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, rakkulainen pemfigoidi, pemfigus, Kaposin sarkooma, vaskuliitti/purppura, valoyliherkkyyssreaktiot, alopesia, kynnen irtoaminen

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinainen

Lihaskouristukset, myalgia, artralgia

Munuaiset ja virtsatiet

Harvinainen

Munuaisten toiminnan heikentyminen, akuutti munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4), veren kreatiniini- ja/tai ureapitoisuuden suureneminen

Hyperkalemia, hyponatremia, proteinuria, nefroottinen oireyhtymä, nefriitti

Sukupuolielimet ja rinnat

Melko harvinainen

Impotenssi

Harvinainen

Gynekomastia

Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen

Väsymys

Melko harvinainen

Voimakas hikoilu, punastelu, astenia, unihäiriö

(c) 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, olemassa oleva munuaissairaus tai vähentynyt nestetilavuus (ks. kohta 4.4).

Hyperkalemiaa ilmenee todennäköisimmin potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt ja potilailla, jotka käyttävät kaliumia säästäviä diureetteja tai kaliumlisiä.

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.

Päänsärkyä raportoidaan yleisenä haittatapahtumana, vaikka päänsäryn esiintyvyys on suurempi plaseboa saaneilla kuin ACE:n estäjiä saaneilla potilailla.

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.

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, ATC-koodi: C09AA08

Vaikutusmekanismi

Vascace on spesifinen, pitkäkestoinen angiotensiinikonvertaasientsyymin (ACE:n) estäjä, joka estää reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää ja siten angiotensiini I:n muuttumista verenpainetta kohottavaksi angiotensiini II:ksi, joka on voimakas vasokonstriktori. Suositelluilla annoksilla Vascacen vaikutus säilyy 24 tuntia hypertensiivisillä potilailla ja sydämen vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla.

Kliiniset tutkimukset / tutkimukset tehosta

Hypertensio

Vascace alentaa systolista ja diastolista verenpainetta sekä makuu- että pystyasennossa, yleensä ilman pystyasentoon nousemiseen liittyvää verenpaineen laskua. Se on tehokas essentiellissä hypertensiossa vaikeusasteesta riippumatta, kuten myös munuaisperäisessä hypertensiossa. Vascacen verenpainetta laskeva vaikutus ilmenee yleensä tunnin sisällä lääkkeen ottamisesta, ja verenpaineen lasku on suurimmillaan 3 - 7 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Vascace ei yleensä vaikuta sydämen syketiheyteen. Refleksitakykardiaa ei esiinny, vaikka pieniä, kliinisesti merkitsemättömiä muutoksia sykkeessä voi ilmetä. Joillakin potilailla verenpainetta laskeva vaikutus voi heikentyä annosteluvälin loppuvaiheessa.

Vascacen verenpainetta laskeva vaikutus säilyy pitkäaikaisessa hoidossa. Äkilliseen Vascace-hoidon lopettamiseen ei ole liittynyt nopeaa verenpaineen nousua.

Hypertensiivisillä potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, glomerulusfiltraatio ja munuaisten verenvirtaus pysyvät yleensä muuttumattomina Vascace-hoidon aikana kliinisesti merkitsevältä verenpaineen laskusta huolimatta.

Kuten muillakin ACE:n estäjillä, Vascacen verenpainetta alentava vaikutus voi olla heikompi mustaihoisilla potilailla. Rodun mukaisia eroja vasteessa ei kuitenkaan enää ilmene, kun Vascace-valmistetta käytetään yhdessä hydroklooritiatsidin kanssa.

Krooninen sydämen vajaatoiminta

Kliinisiä tutkimuksia silatsapriilin vaikutuksesta sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty.

Kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä ja sympaattinen hermojärjestelmä ovat yleensä aktivoituneet, mikä johtaa voimistuneeseen systeemiseen vasokonstriktioon ja lisääntyneeseen suolan ja nesteen kertymiseen. Salpaamalla reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää Vascace kohentaa heikentyneen sydämen kuormitusolosuhteita alentamalla systeemiverenkierron vastusta (afterload) ja keuhkopapillaarien kiilapainetta (preload) diureetti- ja/tai digitalishoitoa saavilla potilailla. Lisäksi näiden potilaiden rasituksen sietokyky kasvaa merkitsevästi. Hemodynaamiset ja kliiniset vaikutukset ilmenevät täsmällisesti ja pitkäkestoisesti.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Silatsapriili imeytyy tehokkaasti ja muuttuu nopeasti aktiiviseksi muodoksi silatsapriilaatiksi. Ruoan nauttiminen juuri ennen Vascace-valmisteen ottamista hidastaa ja vähentää imeytymistä jonkin verran, mutta sillä ei kuitenkaan ole terapeuttista merkitystä. Virtsasta tehtyjen analyysien perusteella suun

kautta annostellun silatsapriilin sisältämän silatsapriilaatin hyötyosuus on noin 60 %.
Huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 2 tunnin kuluessa annostelusta, ja ne ovat suoraan suhteessa annokseen.

Eliminaatio

Silatsapriilaatti eliminoituu muuttumattomana munuaisten kautta ja sen tehokas puoliintumisaika on 9 tuntia, kun Vascace-valmistetta otetaan kerran vuorokaudessa.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

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

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.

Maksan vajaatoiminta: Maksakirroosipotilailla todettiin suurentuneita pitoisuuksia plasmassa ja heikentynyttä plasma- ja munuaispuhdistumaa. Vaikutukset olivat suurempia silatsapriililla kuin sen aktiivisella metaboliitilla silatsapriilaatilla.

Krooninen sydämen vajaatoiminta: Kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla silatsapriilaatin puhdistuma korreloi kreatiniinipuhdistuman kanssa. Siten annoksen muuttaminen alemmalle tasolle kuin munuaisten vajaatoimintapotilaille (ks. kohta 4.2) ei ole tarpeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

ACE:n estäjien on lääkeryhmänä todettu aiheuttavan haittavaikutuksia sikiön myöhäisvaiheen kehitykseen, mikä johtaa sikiön kuolemaan ja synnyttäisiin erityisesti kalloon liittyviin epämuodostumiin. Sikiötoksisuutta, kohdunsisäisen kasvun hidastumista ja avointa valtimotiehyttä on myös raportoitu. Näiden poikkeavuuksien on arveltu osittain johtuvan ACE:n estäjien suorasta vaikutuksesta sikiön reniini-angiotensiini-järjestelmään ja osittain iskemiasta, joka johtuu äidin hypotensiosta ja heikentyneestä istukan ja sikiön välisestä verenkierrosta sekä alentuneesta hapen/ravinteiden kulkeutumisesta sikiölle.

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

[täytetään kansallisesti]

[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]

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Vascace ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 0,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Vascace ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 1 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Vascace ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 2,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Vascace ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

silatsapriili

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 PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

{PAKKAUSTYYPPI}

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vascace ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 0,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Vascace ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 1 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Vascace ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 2,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Vascace ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

silatsapriili

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi}

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

Vascace ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 0,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Vascace ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 1 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Vascace ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 2,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Vascace ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

Silatsapriili

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

1. MITÄ VASCACE ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Vascace sisältää lääkeainetta nimeltä silatsapriili. Se kuuluu lääkeryhmään nimeltä ACE:n estäjät (angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjät).

Vascace-valmistetta käytetään hoitamaan:

- korkeaa verenpainetta (hypertensio)
- kroonista (pitkäaikaista) sydämen vajaatoimintaa.

Lääke tehoaa rentouttamalla ja laajentamalla verisuonia, mikä auttaa alentamaan verenpainetta. Lisäksi se helpottaa sydämen pumppaustyötä, jolloin verenkierron ylläpitäminen kroonisessa sydämen vajaatoiminnassa helpottuu.

Lääkäri voi määrätä sinulle Vascace-valmisteen lisäksi myös muita lääkkeitä sairautesi hoitoon.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT VASCACE-VALMISTETTA

Älä ota Vascace-valmistetta

- jos olet allerginen (yliherkkä) silatsapriilille tai Vascacen jollekin muulle aineelle (jotka mainitaan kohdassa 6, Muuta tietoa)
- jos olet allerginen (yliherkkä) muille ACE:n estäjille. Näitä ovat mm. kaptopriili, enalapriili, lisinopriili ja ramipriili.
- jos olet saanut vakavan haittavaikutuksen nimeltä angioedeema muiden ACE:n estäjien käytön yhteydessä, periytyvä angioedeema tai tuntemattomasta syystä aiheutunut angioedeema. Tämän oireita ovat kasvojen, huulten, suun ja kielen turpoaminen.
- jos olet ollut raskaana yli 3 kuukautta. (Myös raskauden alkuvaiheessa on parempi välttää Vascacen käyttöä - ks. kohdat Raskaus ja Imetys).

Älä käytä Vascace-valmistetta, jos jokin yllä olevista koskee sinua. Jos olet epävarma, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen Vascacen käyttöä.

Ole erityisen varovainen Vascacen suhteen

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen Vascacen ottamista

- jos sinulla on sydänsairaus. Vascace 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 verisuonten kollageenisairaus
- jos läpikäyt LDL-afereesin dekstraanisulfaatilla

Jos jokin yllä mainituista koskee sinua tai jos olet epävarma, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen Vascacen ottamista.

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

Vascace-valmisteen käyttöä ei suositella lapsille.

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 voi muuttaa joidenkin lääkkeiden vaikutustapaa. Myös muut lääkkeet voivat muuttaa Vascacen vaikutustapaa.

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

- Diureetit (nesteenpoistolääkkeet) – ks. ‘Korkea verenpaine (hypertensio)’ kohdassa 3 Miten Vascace-valmistetta käytetään.
- 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.
- Anestetit, narkootiset aineet.
- Trisykliset masennuslääkkeet, antipsykootit.
- Kultayhdisteet (käytetään nivelreuman hoitoon)

Vascacen otto ruuan ja juoman kanssa

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät kaliumia sisältäviä ravintolisä.

Raskaus

Kerro lääkärille, jos arvelet olevasi raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Yleensä lääkäri tuolloin neuvoo sinua lopettamaan Vascace-valmisteen käytön ennen raskautta tai heti kun tiedät olevasi raskaana ja neuvoo käyttämään toista lääkettä Vascace-valmisteen sijasta. Vascace-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-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-hoidon aikana. Tämä on todennäköisempää hoidon alussa. Jos tunnet huimausta, älä aja tai käytä mitään työvälineitä tai koneita.

Tärkeää tietoa Vascacen sisältämistä aineista

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

[täytetään kansallisesti]

3. MITEN VASCACE-VALMISTETTA KÄYTETÄÄN

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

Lääkkeen ottaminen

- Ota yksi Vascace-tabletti joka päivä.
- Niele tabletti veden kanssa.
- Voit ottaa lääkkeen mihin vuorokauden aikaan tahansa. Pyri kuitenkin ottamaan se aina samaan aikaan vuorokaudesta.
- Vascace voidaan ottaa ennen ateriaa tai sen jälkeen.

Korkea verenpaine (hypertensio)

- Tavanomainen aloitusannos aikuisille on 1 mg vuorokaudessa.
- Lääkäri suurentaa tämän jälkeen annosta, kunnes verenpaineesi on hallinnassa – tavanomainen ylläpitoannos on 2,5 mg - 5 mg vuorokaudessa.
- Jos sinulla on munuaissairaus tai jos olet iäkäs, lääkäri saattaa pienentää annosta.
- Jos jo käytät diureetteja (nesteenojennuslääkkeitä), lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan niiden käytön noin 3 päivää ennen Vascace-hoidon aloittamista. Tavanomainen aloitusannos on silloin 0,5 mg vuorokaudessa. Lääkäri suurentaa tämän jälkeen annosta, kunnes verenpaineesi on hallinnassa.

Krooninen sydämen vajaatoiminta

- Tavanomainen aloitusannos on 0,5 mg vuorokaudessa.
- Lääkäri suurentaa tämän jälkeen annosta – tavanomainen ylläpitoannos on 1 mg - 2,5 mg vuorokaudessa.
- Jos sinulla on munuaissairaus tai jos olet iäkäs, lääkäri saattaa pienentää annosta.
- Jos sinulla on maksakirroosi (ilman nesteen kertymistä vatsaonteloon), sinulle ei anneta yli 0,5 mg:n annosta vuorokaudessa ja verenpainetta on seurattava huolellisesti.

Jos otat enemmän Vascace-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Vascace-valmistetta kuin sinun pitäisi tai joku muu ottaa Vascace-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, kylmänhikeä iho, liikunta- tai puhekyvyttömyys ja hidas sydämen syke.

Jos unohdat ottaa Vascace-valmistetta

- Jos unohdat 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, Vascacekin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vaikeat reaktiot:

Jos saat vaikean reaktion nimeltä angioedeema, lopeta Vascacen käyttö ja hakeudu välittömästi lääkäriin. Oireita voivat olla:

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

ACE:n estäjien käytön aikana esiintyviä verenkuvan muutoksia ovat:

- Punasolujen määrän väheneminen (anemia). Tämän merkkejä ovat väsymys, kalpeus, nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke (sydämentykytys) ja hengästyneisyys.
- Kaikkien valkosolutyypien 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
- Lisääntynyt sydäntykytys
- 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

Harvinaiset (ilmenee alle 1 henkilöllä 1000:sta)

- Verikokeissa ilmenevä punasolujen, valkosolujen tai verihiutaleiden määrän väheneminen (anemia, neutrofiilien puutos, granulosityttien puutos, verihiutaleniukkuus)
- 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 (sinuiitti)
- 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 kuoriutuminen
- Lisääntynyt valoherkkyys
- Hiustenlähtö (joka voi olla ohimenevää)
- Kynnen osittainen tai täydellinen irtoaminen kynsipedistä
- Rintojen suureneminen miehillä

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

5. VASCACE-VALMISTEEN SÄILYTTÄMINEN

[täytetään kansallisesti]

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

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

6. MUUTA TIETOA

Mitä Vascace sisältää

- Vaikuttava aine on silatsapriili.
- Muut aineet ovat...

[täytetään kansallisesti]

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 «Roche»

Belgia, Bulgaria, Tsekki, Unkari, Luxemburg, Puola, Espanja: Inhibace

Ranska: Justor

Saksa: Dynorm

Kreikka, Irlanti, Iso-Britannia: Vascace

Italia, Portugali: Inibace

Alankomaat: Vascase

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi {pvm}

[täytetään kansallisesti]