הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לרופא

(מעודכן 3102.50)

תאריך: 08/10/15

שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום:

Vasodip Combo 10 (141 06 31726 00)

Vasodip Combo 20 (141 05 31727 00)

שם בעל הרישום: דקסל בע"מ

טופס זה מיועד לפרוט ההחמרות בלבד !

ההחמרות המבוקשות		
טקסט חדש	**טקסט נוכחי**	**פרק בעלון**
		Indication
Vasodip Combo must not be taken in: hypersensitivity to a therapeutically active constituent (enalapril or lercanidipine), to any ACE-inhibitor or dihydropyridine calcium channel blocker or to any other constituent of this medicinal product. History of angioedema associated with ACE-inhibitor therapy Hereditary or idiopathic angioedema. Association with aliskiren-containing products in patients with diabetes mellitus or renal impairment (GFR<60ml/min/1.73m^2) (see section 4.5 and 5.1) second and third trimesters of pregnancy (see sections 4.4 and 4.6) left ventricular outflow obstruction, including aortic stenosis untreated congestive heart failure unstable angina pectoris within 1 month of a myocardial infarction severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min), including patients undergoing haemodialysis severe hepatic impairment co-administration with: strong CYP 3A4 inhibitors (see section 4.5) ciclosporin (see section 4.5) grapefruit juice (see section 4.5)	Vasodip Combo must not be taken in: • hypersensitivity to a therapeutically active constituent (enalapril or lercanidipine), to any ACE-inhibitor or dihydropyridine calcium channel blocker or to any other constituent of this medicinal product. • second and third trimesters of pregnancy (see 4.4 and 4.6) • left ventricular outflow obstruction, including aortic stenosis • untreated congestive heart failure • unstable angina pectoris • within 1 month of a myocardial infarction • severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min), including patients undergoing haemodialysis • severe hepatic impairment • co-administration with: ○ strong CYP 3A4 inhibitors (see 4.5) ○ ciclosporin (see 4.5) ○ grapefruit juice (see 4.5) • a history of angioedema caused by previous therapy with an ACE inhibitor • hereditary or idiopathic angioedema.	**contraindications**
		Posology, dosage & administration

~~Symptomatic hypotension~~ ~~Particularly careful monitoring is required with~~ ~~enalapril in:~~ ~~severe hypotension with systolic blood pressure less than 90 mmHg~~ ~~decompensated heart failure~~ …	Symptomatic hypotension Particularly careful monitoring is required with enalapril in: • severe hypotension with systolic blood pressure less than 90 mmHg • decompensated heart failure …	**Special Warnings and Special Precautions for Use**
Use in renal impairment Particular caution is required with enalapril when initiating treatment in patients with mild to moderate renal impairment. Routine monitoring of serum potassium and creatinine under enalapril treatment is part of the normal medical care of these patients. Reports of renal failure associated with the use of enalapril have been made especially in patients with severe heart failure or underlying renal disease, including renal artery stenosis. If diagnosed promptly and treated appropriately, renal failure under enalapril treatment is usually reversible. Some hypertensive patients with no apparent pre-existing renal disease, have developed increases in blood urea and creatinine when enalapril has been given concurrently with a diuretic. Dosage reduction of enalapril and/or discontinuation of the diuretic may be required. This situation should raise the possibility of underlying renal artery stenosis (see section 4.4, Renovascular hypertension).	Use in renal impairment Particular caution is required with enalapril when initiating treatment in patients with mild to moderate renal impairment. Routine monitoring of serum potassium and creatinine under enalapril treatment is part of the normal medical care of these patients. Reports of renal failure associated with the use of enalapril have been made especially in patients with severe heart failure or underlying renal disease, including renal artery stenosis. If diagnosed promptly and treated appropriately, renal failure under enalapril treatment is usually reversible. In some hypertensives with no pre-existing renal disease, the combination of enalapril with a diuretic can lead to an increase in blood urea and creatinine. Dosage reduction of enalapril and/or discontinuation of the diuretic may be necessary. In these cases, the possibility of an underlying renal artery stenosis should be considered (see 4.4, Renovascular hypertension).	
Renovascular hypertension Patients with bilateral renal artery stenosis or stenosis of the artery of a single functioning kidney are particularly at risk of developing hypotension or renal failure under ACE-inhibitor therapy. Loss of renal function may occur with only mild changes in serum creatinine. In these patients, therapy should be initiated under close medical supervision with low doses and cautious titration and monitoring renal function. …	Renovascular hypertension Patients with bilateral renal artery stenosis or stenosis of the artery of a single functioning kidney are particularly at risk of developing hypotension or renal failure under ACE-inhibitor therapy. In these patients, treatment should be initiated under close medical supervision with low doses and causion titration. Renal function should be assessed at baseline and closely monitored during treatment. …	
Hepatic failure The antihypertensive effect of lercanidipine can be potentiated in patients with hepatic dysfunction.	Hepatic failure The antihypertensive effect of lercanidipine can be potentiated in patients with hepatic dysfunction.	

Rarely, ACE-inhibitors have been associated with a syndrome that starts with cholestatic jaundice or hepatitis and progresses to fulminant hepatic necrosis and sometimes death. The mechanism of this syndrome is not understood. Patients receiving ACE-inhibitors who develop jaundice or marked elevation of hepatic enzymes should discontinue the ACE-inhibitor and receive appropriate medical follow up. ... Hypersensitivity/angioneurotic oedema Angioneurotic oedema with involvement of the face, extremities, lips, tongue, glottis and/or larynx, has been reported in patients treated with ACE-inhibitors, including enalapril. It may occur at any time during treatment. In such cases, enalapril must be stopped immediately. The patient is to be carefully monitored in order to ensure that the symptoms have fully resolved before discharge from the hospital. ~~In cases where the swelling was limited to the face and lips, symptoms generally resolved without treatment. However, antihistamines were useful in relieving the symptoms.~~ Even in those instances where swelling of only the tongue is involved, without respiratory distress, patients may require prolonged observation since treatment with antihistamines and corticosteroids may not be sufficient. ~~Angioneurotic oedema with laryngeal involvement can be fatal.~~ Very rarely, fatalities have been reported due to angioedema associated with laryngeal oedema or tongue oedema. Patients with involvement of the tongue, glottis or larynx are likely to experience airway obstruction, especially those with a history of airway surgery. When the tongue, glottis or larynx are affected and are likely to cause airway obstruction, appropriate treatment must be instituted promptly (e.g. subcutaneous administration of adrenalin 1:1000 (0.3 ml to 0.5 ml) and/or measures to ensure a patent airway. ….	Rarely, a syndrome that starts with cholestatic jaundice and progresses to fulminant hepatic necrosis (sometimes fatal) has been observed with ACE-inhibitor treatment. The mechanism of this syndrome is unclear. Patients who develop jaundice or a marked rise in liver enzymes with ACE-inhibitors must stop taking the ACE-inhibitor and should be given appropriate treatment. ... Hypersensitivity/angioneurotic oedema Angioneurotic oedema with involvement of the face, extremities, lips, tongue, glottis and/or larynx, has been reported in patients treated with ACE-inhibitors, including enalapril. It may occur at any time during treatment. In such cases, enalapril must be stopped immediately. The patient is to be carefully monitored in order to ensure that the symptoms have fully resolved before discharge from the hospital. In cases where the swelling was limited to the face and lips, symptoms generally resolved without treatment. However, antihistamines were useful in relieving the symptoms. Angioneurotic oedema with laryngeal involvement can be fatal. When the tongue, glottis or larynx are affected and are likely to cause respiratory obstruction, appropriate treatment must be instituted without delay (e.g. subcutaneous administration of adrenalin [diluted 1:1000]) and/or measures to ensure a patent airway. ….	

Hyperkalaemia An increase in serum potassium has been observed in some patients on ACE-inhibitors including enalapril. Risk factors for hyperkalaemia are: renal insufficiency, worsening of renal function, age (> 70 years), diabetes mellitus, intercurrent events, in particular dehydration, acute cardiac decompensation, metabolic acidosis, and concomitant use of potassium-sparing diuretics (e.g. spironolactone, eplerenone, triamterene, or amiloride), , potassium supplements or potassium-containing salt substitutes as well as concurrent treatment with other drugs that can lead to an increase in serum potassium values (e.g. heparin). ~~If concomitant use of one of the above-mentioned substances is indicated, serum potassium should be regularly monitored~~ The use of potassium supplements, potassium-sparing diuretics, or potassium-containing salt substitutes particularly in patients with impaired renal function may lead to a significant increase in serum potassium. Hyperkalaemia can cause serious, sometimes fatal arrhythmias. If concomitant use of enalapril and any of the above-mentioned agents is deemed appropriate, they should be used with caution and with frequent monitoring of serum potassium (see section 4.5). Lithium The combination of lithium and enalapril is generally not recommended (see section 4.5). Dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) There is evidence that the concomitant use of ACE-inhibitors, angiotensin II receptor blockers or aliskiren increases the risk of hypotension, hyperkalaemia and decreased renal function (including acute renal failure). Dual blockade of RAAS through the combined use of ACE-inhibitors, angiotensin II receptor blockers or aliskiren is therefore not recommended (see sections 4.5 and 5.1). If dual blockade therapy is considered absolutely necessary, this should only occur under specialist supervision and subject to frequent close monitoring of renal function, electrolytes and blood pressure. ACE-inhibitors and angiotensin II receptor blockers should not be used concomitantly in patients with diabetic nephropathy.	Hyperkalaemia An increase in serum potassium has been observed in some patients on ACE-inhibitors including enalapril. Risk factors for hyperkalaemia are: renal failure, diabetes mellitus, concurrent treatment with potassium-sparing diuretics, potassium supplements or potassium-containing salt substitutes as well as concurrent treatment with other drugs that can lead to an increase in serum potassium values (e.g. heparin). If concomitant use of one of the above-mentioned substances is indicated, serum potassium should be regularly monitored.	

… ~~Other not recommended medications~~ ~~This medicinal product is generally not recommended in combinations with lithium, potassium-sparing diuretics, potassium supplements and estramustine (see 4.5)~~	Other not recommended medications This medicinal product is generally not recommended in combinations with lithium, potassium-sparing diuretics, potassium supplements and estramustine (see 4.5)	
Lercanidipine **….** Pediatric population Interaction studies have only been performed in adults.		**Interaction with Other Medicaments and Other Forms of Interaction**
Enalapril maleate Dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) ~~Some active substances or therapeutic classes may favour the development of hyperkalaemia: potassium salts, potassium-sparing diuretics, ACE-inhibitors, angiotensin II inhibitors, non-steroidal anti-inflammatory agents, heparins (low molecular weight or unfractionned), ciclosporin and tacrolimus, trimethoprim.~~ ~~The occurrence of hyperkalaemia may depend on the existence of associated risk factors.~~ ~~This risk is increased in combination with the above-mentioned medicinal products.~~	**Enalapril maleate** Some active substances or therapeutic classes may favour the development of hyperkalaemia: potassium salts, potassium-sparing diuretics, ACE-inhibitors, angiotensin II inhibitors, non-steroidal anti-inflammatory agents, heparins (low molecular weight or unfractionned), ciclosporin and tacrolimus, trimethoprim. The occurrence of hyperkalaemia may depend on the existence of associated risk factors. This risk is increased in combination with the above-mentioned medicinal products.	
Clinical trial data has shown that dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone-system (RAAS) through the combined use of ACE-inhibitors, angiotensin II receptor blockers or aliskiren is associated with a higher frequency of adverse events such as hypotension, hyperkalaemia and decreased renal function (including acute renal failure) compared to the use of a single RAAS-acting agent (see sections 4.3, 4.4 and 5.1). ~~*Not recommended combinations*~~ Potassium-sparing diuretics and potassium supplements ACE-inhibitors attenuate diuretic-induced potassium loss. Potassium-sparing diuretics	*Not recommended combinations* Potassium-sparing diuretics and potassium supplements ACE-inhibitors attenuate diuretic-induced potassium loss. Potassium-sparing	

(e.g. spironolactone, eplerenone, triamterene or amiloride), potassium supplements or potassium-containing salt substitutes may lead to significant increases in serum potassium. If concomitant use is indicated because of demonstrated hypokalaemia, they should be used with caution and with frequent monitoring of serum potassium (see section 4.4). ... ~~Estramustine:~~ ~~Risk of increased adverse effects such as angioneurotic oedema (angioedema) (see 4.4).~~ ~~*Combinations requiring precautions for use*~~ ... Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) Including Selective Cyclooxygenase-2 (COX-2) Inhibitors ~~Chronic treatment with NSAIDs may reduce the antihypertensive effect of an ACE-inhibitor. NSAIDs and ACE-inhibitors exert an additive effect on the increase in serum potassium and may result in a deterioration of renal function. This is usually reversible. Rarely, acute renal failure may occur, especially in patients with impaired renal function such as elderly or dehydrated patients.~~ Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) including selective cyclooxygenase-2 inhibitors (COX-2 inhibitors) may reduce the effect of diuretics and others antihypertensive drugs. Therefore, the antihypertensive effect of angiotensin II receptor antagonists or ACE-inhibitors may be attenuated by NSAIDs including selective COX-2 inhibitors. The co-administration of NSAIDs (including COX-2 inhibitors) and angiotensin II receptor antagonists or ACE-inhibitors exert an additive effect on the increase in serum potassium, and may result in a deterioration of renal function. These effects are usually reversible. Rarely, acute renal failure may occur, especially in patients with compromised renal function (such as the elderly or patients who are volume-depleted, including those on diuretic therapy). Therefore, the combination should be administered with caution in patients with compromised renal function. Patients should be adequately hydrated and consideration	diuretics (e.g. spironolactone, triamterene or amiloride), potassium supplements or potassium-containing salt substitutes may lead to significant increases in serum potassium. If concomitant use is indicated because of demonstrated hypokalaemia, they should be used with caution and with frequent monitoring of serum potassium (see 4.4). ... Estramustine: Risk of increased adverse effects such as angioneurotic oedema (angioedema) (see 4.4). *Combinations requiring precautions for use* ... Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) Chronic treatment with NSAIDs may reduce the antihypertensive effect of an ACE-inhibitor. NSAIDs and ACE-inhibitors exert an additive effect on the increase in serum potassium and may result in a deterioration of renal function. This is usually reversible. Rarely, acute renal failure may occur, especially in patients with impaired renal function such as elderly or dehydrated patients.	

should be given to monitoring renal function after initiation of concomitant therapy and periodically thereafter. ~~Baclofen~~ ~~Increased antihypertensive effect. Monitor blood pressure and adapt antihypertensive dosage if necessary.~~ ~~Ciclosporin~~ ~~Ciclosporin increases the risk of hyperkalaemia with ACE inhibitors.~~ .... ~~*Combinations to be taken into account*~~ ~~Amifostine~~ ~~Increased antihypertensive effect.~~ ... ~~Corticosteroids, tetracosactide (systemic) (except hydrocortisone used as a substitute in Addison's disease):~~ ~~Reduced antihypertensive effect (corticosteroid-induced salt/volume retention).~~ ... ~~Allopurinol, cytostatic or immunosuppressive agents, systemic corticosteroids or procainamide~~ ~~Concomitant administration with ACE inhibitors may lead to an increased risk for leucopenia.~~ ~~Antacids~~ ~~Antiacids induce decreased bioavailability of ACE inhibitors.~~ Sympathomimetics Sympathomimetics may reduce the antihypertensive effects of ACE-inhibitors. ~~A decreased response to pressor amines (e.g adrenaline) is possible, but not sufficient to preclude their use.~~	Baclofen Increased antihypertensive effect. Monitor blood pressure and adapt antihypertensive dosage if necessary. Ciclosporin Ciclosporin increases the risk of hyperkalaemia with ACE inhibitors. …. *Combinations to be taken into account* Amifostine Increased antihypertensive effect. … Corticosteroids, tetracosactide (systemic) (except hydrocortisone used as a substitute in Addison's disease): Reduced antihypertensive effect (corticosteroid-induced salt/volume retention). … Allopurinol, cytostatic or immunosuppressive agents, systemic corticosteroids or procainamide Concomitant administration with ACE inhibitors may lead to an increased risk for leucopenia. Antacids Antiacids induce decreased bioavailability of ACE inhibitors. Sympathomimetics Sympathomimetics may reduce the antihypertensive effects of ACE-inhibitors. A decreased response to pressor amines (e.g adrenaline) is possible, but not sufficient to preclude their use.	
Pregnancy *For enalapril* The use of ACE inhibitors (enalapril) is not	Pregnancy *For enalapril* The use of ACE inhibitors (enalapril) is not	**Pregnancy and Fertility, Lactation**

recommended during the first trimester of pregnancy (see section 4.4).The use of ACE inhibitors (enalapril) is contra-indicated during the second and third trimesters of pregnancy (see sections 4.3 and 4.4). Epidemiological evidence regarding the risk of teratogenicity following exposure to ACE inhibitors during the first trimester of pregnancy has not been conclusive; however a small increase in risk cannot be excluded. Unless continued ACE inhibitor therapy is considered essential, patients planning pregnancy should be changed to alternative anti-hypertensive treatments which have an established safety profile for use in pregnancy. When pregnancy is diagnosed, treatment with ACE inhibitors should be stopped immediately, and, if appropriate, alternative therapy should be started. Exposure to ACE inhibitor therapy during the second and third trimesters is known to induce human foetotoxicity (decreased renal function, oligohydramnios, skull ossification retardation) and neonatal toxicity (renal failure, hypotension, hyperkalaemia). (See section 5.3). Maternal oligohydramnios, presumably representing decreased fetal renal function, has occurred and may result in limb contractures, craniofacial deformations and hypoplastic lung development. Should exposure to ACE inhibitor have occurred from the second trimester of pregnancy, ultrasound check of renal function and skull is recommended. Infants whose mothers have taken ACE inhibitors should be closely observed for hypotension (see sections 4.3 and 4.4). … *For enalapril and lercanidipine in association* There are no or limited amount of data from the use of enalapril maleate/lercanidipine HCl in pregnant women. Animal studies are insufficient with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). **Vasodip Combo** should not be used in the second and third trimester of pregnancy. It is not recommended in the first trimester of pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception. …	recommended during the first trimester of pregnancy (see 4.4).The use of ACE inhibitors (enalapril) is contra-indicated during the second and third trimesters of pregnancy (see 4.3 and 4.4). Epidemiological evidence regarding the risk of teratogenicity following exposure to ACE inhibitors during the first trimester of pregnancy has not been conclusive; however a small increase in risk cannot be excluded. Unless continued ACE inhibitor therapy is considered essential, patients planning pregnancy should be changed to alternative anti-hypertensive treatments which have an established safety profile for use in pregnancy. When pregnancy is diagnosed, treatment with ACE inhibitors should be stopped immediately, and, if appropriate, alternative therapy should be started. Exposure to ACE inhibitor therapy during the second and third trimesters is known to induce human foetotoxicity (decreased renal function, oligohydramnios, skull ossification retardation) and neonatal toxicity (renal failure, hypotension, hyperkalaemia). (See 5.3). Should exposure to ACE inhibitor have occurred from the second trimester of pregnancy, ultrasound check of renal function and skull is recommended. Infants whose mothers have taken ACE inhibitors should be closely observed for hypotension (see 4.3 and 4.4). … *For enalapril and lercanidipine in association* Consequently, the use of Vasodip Combo is not recommended during the first trimester of pregnancy and it is contraindicated from the second trimester of pregnancy onwards. …	

Summary of the safety profile	**Undesirable effects**	**Adverse events**
The safety of Vasodip Combo has been evaluated in five double-blind controlled clinical studies and in two long term open-label extension phases. In total, 1,141 patients have received Vasodip Combo at a dose of 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg and 20 mg/20 mg. The undesirable effects observed with combination therapy have been similar to those already observed with one or the other of the constituents given alone. The most commonly reported adverse reactions during treatment with Vasodip Combo were cough (4.03%), dizziness (1.67%) and headache (1.67%). Tabulated summary of adverse reactions In the table below, adverse reactions reported in clinical studies with Vasodip Combo 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg and 20 mg/20 mg and for which a reasonable causal relationship exists are listed by MedDRA system organ class and frequency: very common (> 1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1,000 to <1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), very rare (<1/10,000) not known (cannot be estimated from the available data).	The undesirable effects of the combined preparation are similar to those that have been observed with one or other of the constituents when given alone. The MedDRA system organ class and frequency convention has been followed: very common (> 1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1000 to <1/100), rare (≥ 1/10000 to < 1/1000), very rare (<1/10000) not known (cannot be estimated from the available data). In controlled clinical trials using the combination lercanidipine hydrochloride 10 mg/ enalapril maleate 10 mg and including 329 patients, undesirable effect were reported as shown in the following table.	
~~Adverse drug reactions observed with Vasodip Combo 10:~~ ~~Immune system disorders:~~ ~~Uncommon: Hypersensitivity*~~ ~~Nervous system disorders:~~ ~~Common: Dizziness~~ ~~Uncommon: Headache~~ ~~Ear and labyrinth disorders:~~ ~~Common: vertigo, including vertigo positional~~ ~~Cardiac disorders:~~ ~~Uncommon: Palpitations, Tachycardia*~~ ~~Vascular disorders:~~ ~~Uncommon: Hypotension*, Circulatory collapse*~~ ~~Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:~~ ~~Common: Cough~~ ~~Uncommon: Dry throat*~~ ~~Gastrointestinal disorders:~~ ~~Uncommon: Abdominal pain upper*, Nausea*~~	Adverse drug reactions observed with Vasodip Combo 10: Immune system disorders: Uncommon: Hypersensitivity* Nervous system disorders: Common: Dizziness Uncommon: Headache Ear and labyrinth disorders: Common: vertigo, including vertigo positional Cardiac disorders: Uncommon: Palpitations, Tachycardia* Vascular disorders: Uncommon: Hypotension*, Circulatory collapse* Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: Common: Cough Uncommon: Dry throat* Gastrointestinal disorders:	

~~Skin and subcutaneous tissue disorders:~~ ~~Uncommon: Dermatitis*, Erythema*, Lip oedema*, Urticaria*~~ ~~Musculoskeletal and connective tissue disorders:~~ ~~Uncommon: Arthralgia*~~ ~~Renal and urinary disorders:~~ ~~Uncommon: Polyuria*, Pollakiuria*~~ ~~Reproductive system and breast disorders:~~ ~~Uncommon: Erectile dysfunction*~~ ~~General disorders and administration site condition:~~ ~~Uncommon: Fatigue, Asthenia*~~ ~~Investigations:~~ ~~Uncommon: Hemoglobin decreased~~ ~~*Note*: *in 1 patient only~~ ~~In controlled clinical trials using the combination lercanidipine hydrochloride 10 mg/ enalapril maleate 20 mg and including 410 patients, undesirable effect were reported as shown in the following table.~~ ~~Adverse drug reactions observed with Vasodip Combo 20:~~ ~~Immune system disorders:~~ ~~Uncommon: Angioedema*~~ ~~Blood and lymphatic system disorders:~~ ~~Uncommon: Thrombocytopenia~~ ~~Metabolism and nutrition disorders:~~ ~~Uncommon: Hypertriglyceridaemia*~~ ~~Psychiatric disorders:~~ ~~Uncommon: Anxiety*~~ ~~Nervous system disorders:~~ ~~Common: Headache, Dizziness (including dizziness postural)~~ ~~Cardiac disorders:~~ ~~Uncommon: Palpitations~~ ~~Vascular disorders:~~	Uncommon: Abdominal pain upper*, Nausea* Skin and subcutaneous tissue disorders: Uncommon: Dermatitis*, Erythema*, Lip oedema*, Urticaria* Musculoskeletal and connective tissue disorders: Uncommon: Arthralgia* Renal and urinary disorders: Uncommon: Polyuria*, Pollakiuria* Reproductive system and breast disorders: Uncommon: Erectile dysfunction* General disorders and administration site condition: Uncommon: Fatigue, Asthenia* Investigations: Uncommon: Hemoglobin decreased *Note*: *in 1 patient only In controlled clinical trials using the combination lercanidipine hydrochloride 10 mg/ enalapril maleate 20 mg and including 410 patients, undesirable effect were reported as shown in the following table. Adverse drug reactions observed with Vasodip Combo 20: Immune system disorders: Uncommon: Angioedema* Blood and lymphatic system disorders: Uncommon: Thrombocytopenia Metabolism and nutrition disorders: Uncommon: Hypertriglyceridaemia* Psychiatric disorders: Uncommon: Anxiety* Nervous system disorders: Common: Headache, Dizziness (including dizziness postural) Cardiac disorders:	

~~Common: Flushing~~ ~~Uncommon: Hypotension*~~ ~~Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:~~ ~~Common: cough~~ ~~Uncommon: Pharyngolaryngeal pain*~~ ~~Gastrointestinal disorders:~~ ~~Uncommon: Abdominal pain, Constipation*, Dyspepsia*, Nausea*, Tongue disorder*~~ ~~Skin and subcutaneous tissue disorders:~~ ~~Uncommon: Erythema*, Rash*~~ ~~Musculoskeletal and connective tissue disorders:~~ ~~Uncommon: Arthralgia*~~ ~~Renal and urinary disorders:~~ ~~Uncommon: Nocturia*~~ ~~General disorders and administration site condition:~~ ~~Common: Oedema peripheral~~ ~~Uncommon: Asthenia, Fatigue, Feeling hot*~~ ~~Investigations:~~ ~~Uncommon: ALT increased, AST increased~~ ~~*Note*: *in 1 patient only~~	Uncommon: Palpitations Vascular disorders: Common: Flushing Uncommon: Hypotension* Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: Common: cough Uncommon: Pharyngolaryngeal pain* Gastrointestinal disorders: Uncommon: Abdominal pain, Constipation*, Dyspepsia*, Nausea*, Tongue disorder* Skin and subcutaneous tissue disorders: Uncommon: Erythema*, Rash* Musculoskeletal and connective tissue disorders: Uncommon: Arthralgia* Renal and urinary disorders: Uncommon: Nocturia* General disorders and administration site condition: Common: Oedema peripheral Uncommon: Asthenia, Fatigue, Feeling hot* Investigations: Uncommon: ALT increased, AST increased *Note*: *in 1 patient only	
Blood and lymphatic system disorders Uncommon: Thrombocytopenia Rare: Haemoglobin decreased **Immune System Disorders** Rare: Hypersensitivity **Metabolism and nutrition disorders** Uncommon: Hyperkalaemia **Psychiatric disorders** Uncommon: Anxiety **Nervous system disorders**		

Common: Dizziness, headache Uncommon: Dizziness postural **Ear and labyrinth disorders** Uncommon: Vertigo Rare: Tinnitus **Cardiac Disorders** Uncommon: Tachycardia, palpitations **Vascular disorders** Uncommon: Flushing, hypotension Rare: Circulatory collapse **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** Common: Cough Rare: Dry throat, oropharingeal pain **Gastrointestinal disorders** Uncommon: Abdominal pain, constipation, nausea Rare: Dyspepsia, lip oedema, tongue disorder, diarrhoea, dry mouth, gingivitis **Hepatobiliary Disorders** Uncommon: ALT increased, AST increased **Skin and sub-cutaneous tissue disorders** Uncommon: Erythema Rare: Angioedema, swelling face, dermatitis, rash, urticaria **Musculoskeletal, connective tissue disorders** Uncommon: Arthralgia **Renal and urinary disorders** Uncommon: Pollakiuria Rare: Nocturia, polyuria **Reproductive System and Breast Disorders** Rare: Erectile dysfunction Erectile dysfunction **General disorders and administration site conditions** Uncommon: Asthenia, fatigue, feeling hot, oedema peripheral		

Undesirable effects occurring in one patient only are reported under the frequency rare. Additional information on the individual components *Lercanidipine alone* ~~Adverse reactions occurred in approximately 1.8% of patients treated.~~ **…** *Enalapril alone* Among the adverse drug reactions reported for enalapril are: *Blood and lymphatic system disorders:* Uncommon: anaemia (including aplastic and haemolytic forms) Rare: neutropenia, decreases in hemoglobin, decreases in hematocrit, thrombocytopenia, agranulocytosis, bone marrow depression, pancytopenia, lymphadenopathy, autoimmune disorder. *Endocrine disorders:* Not known: syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) … *Cardiac and vascular disorders:* Very common: dizziness Common: hypotension (including orthostatic hypotension), syncope , ~~thoracic pain~~, rhythm disturbances, angina pectoris, tachycardia, chest pain Uncommon: palpitations, myocardial infarction or cerebrovascular accident*, possibly secondary to excessive hypotension in high-risk patients (see section 4.4) Rare: Raynaud's phenomenon * Incidence rates were comparable to those in the placebo and active control groups in the clinical trials. …	Additional information on the individual components. *Lercanidipine alone* Adverse reactions occurred in approximately 1.8% of patients treated. … *Enalapril alone* Among the adverse drug reactions reported for enalapril are: *Blood and lymphatic system disorders:* Uncommon: anaemia (including aplastic and haemolytic forms) Rare: neutropenia, thrombocytopenia, agranulocytosis, bone marrow failure, pancytopenia, lymphadenopathy. … *Cardiac disorders:* Common: myocardial infarction, possibly secondary to excessive hypotension in high-risk patients (see 4.4), thoracic pain,- arrhythmias, angina pectoris, tachycardia Uncommon: palpitations *Vascular disorders*: Common: hypotension, syncope, cerebrovascular accident, possibly secondary to excessive hypotension in high-risk patients (see 4.4) Uncommon: flushing, orthostatic hypotension Rare: Raynaud's phenomenon *Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:* Very common: cough Common: dyspnoea	

	Uncommon: rhinorrhoea, pharyngolaryngeal pain and dysphonia, bronchospasms/asthma Rare: lung infiltration, rhinitis, alveolitis allergic/eosinophilic pneumonia …	
Skin and subcutaneous tissue disorders: Common: Rash, hypersensitivity/angioneurotic edema: angioneurotic oedema of the face, extremities, lips, tongue, glottis and/or larynx have been reported (see section 4.4) Uncommon: hyperhidrosis, pruritus, urticaria, alopecia Rare: erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, dermatitis exfoliative, toxic epidermal necrolysis, pemphigus, erythroderma. …	*Skin and subcutaneous tissue disorder* Common: Rash Uncommon: hyperhidrosis, pruritus, urticaria, alopecia Rare: erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, dermatitis exfoliative, toxic epidermal necrolysis, pemphigus. …	
Reproductive system and breast disorders: Uncommon: ~~erectile dysfunction,~~ impotence Rare: gynaecomastia	*Reproductive system and breast disorders:* Uncommon: erectile dysfunction Rare: gynaecomastia	
General disorders and administration site conditions: Very common: asthenia Common: fatigue Uncommon: muscle cramps malaise, tinnitus, flushing, fever …	*General disorders and administration site conditions:* Very common: asthenia Common: fatigue, chest pain Uncommon: malaise …	
4.10 Overdose ~~Up to the present time, no cases of Vasodip Combo overdose have been reported.~~ ~~The likeliest symptoms of overdose are severe hypotension, bradycardia, reflex tachycardia, shock, stupor, electrolyte disturbances and renal failure.~~ ~~Management of overdose:~~ ~~Treatment is principally directed towards elimination of the poison and restoration of stable cardiovascular conditions. Following oral ingestion, copious gastric lavage – possibly~~	**4.9 Overdose** Up to the present time, no cases of Vasodip Combo overdose have been reported. The likeliest symptoms of overdose are seve hypotension, bradycardia, reflex tachycardia, shock, stupor, electrolyte disturbances and renal failure. Management of overdose: Treatment is principally directed towards elimination of the poison and restoration of stable cardiovascular conditions. Following oral ingestion, copious gastric	

~~combined with intestinal irrigation – is indicated.~~	lavage – possibly combined with intestinal irrigation – is indicated.	
~~Experience with lercanidipine overdose~~	Experience with lercanidipine overdose	
~~Symptoms:~~	Symptoms:	
~~As with other dihydropyridines, overdose might be expected to cause excessive peripheral vasodilatation with marked hypotension and reflex tachycardia.~~	As with other dihydropyridines, overdose m be expected to cause excessive peripheral vasodilatation with marked hypotension and reflex tachycardia.	
~~In post-marketing experience, three cases of overdose have been reported (150 mg, 280 mg and 800 mg of lercanidipine respectively had been ingested in an attempt to commit suicide). The first patient developed sleepiness. The second patient developed cardiogenic shock with severe myocardial ischaemia and mild renal failure. The third patient showed vomiting and hypotension.~~	In post-marketing experience, three cases o overdose have been reported (150 mg, 280 mg and 800 mg of lercanidipine respectively had been ingested in an attempt to commit suicide). The first patient developed sleepiness. The second patient developed cardiogenic shock with severe myocardial ischaemia and mild renal failure. The third patient showed vomiting and hypotension.	
~~All patients recovered without sequelae.~~	All patients recovered without sequelae.	
~~Treatment:~~	Treatment:	
~~In the above mentioned cases, treatment consisted respectively in: gastric lavage; high-dose catecholamines, furosemide, digitalis and parenteral plasma expanders; activated charchoal, laxatives and intravenous dopamine.~~	In the above mentioned cases, treatment consisted respectively in: gastric lavage; high-dose catecholamines, furosemide, digitalis and parenteral plasma expanders; activated charchoal, laxatives and intravenous dopamine.	
~~In the case of severe hypotension, bradycardia and unconsciousness, cardiovascular support can be helpful, with intravenous atropine to counteract the bradycardia.~~	In the case of severe hypotension, bradycar and unconsciousness, cardiovascular support can be helpful, with intravenous atropine to counteract the bradycardia.	
~~In view of the prolonged pharmacological action of lercanidipine, the cardiovascular status of patients who have taken an overdose must be monitored for at least 24 hours. There is no information on the value of dialysis. Since lercanidipine is highly lipophilic, it is very unlikely that plasma levels will be indicative of the duration of the risk phase. Dialysis may not be effective.~~	In view of the prolonged pharmacological a of lercanidipine, the cardiovascular status of patients who have taken an overdose must be monitored for at least 24 hours. There is no information on the value of dialysis. Since lercanidipine is highly lipophilic, it is very unlikely that plasma levels will be indicative of the duration of the risk phase. Dialysis may not be effective.	
~~Experience with enalapril overdose~~	Experience with enalapril overdose	
~~Limited data are available on overdose in humans.~~	Limited data are available on overdose in humans.	
~~Symptoms:~~	Symptoms:	
~~The most prominent features of overdose reported to date are marked hypotension (beginning some 6 hours after ingestion of the tablets), concomitant with blockage of renin-angiotensin system, and stupor.~~	The most prominent features of overdose reported to date are marked hypotension (beginning some 6 hours after ingestion of the tablets), concomitant with blockage of renin-angiotensin system, and	

~~Symptoms associated with overdose of ACE-inhibitors may be circulatory shock, electrolyte disturbances, renal failure, hyperventilation, tachycardia, palpitations, bradycardia, dizziness, anxiety and cough. Serum enalaprilat levels 100- and 200-fold higher than usually seen after therapeutic doses have been reported after ingestion of 300 mg and 440 mg of enalapril, respectively.~~	stupor. Symptoms associated with overdose of ACE inhibitors may be circulatory shock, electrolyte disturbances, renal failure, hyperventilation, tachycardia, palpitations, bradycardia, dizziness, anxiety and cough. Serum enalaprilat levels 100- and 200-fold higher than usually seen after therapeutic doses have been reported after ingestion of 300 mg and 440 mg of enalapril, respectively.	
~~Treatment:~~ ~~The recommended treatment of overdose is intravenous infusion of saline solution. If hypotension occurs, the patients should be placed in the shock position. If available, treatment with angiotensin II infusion and/or intravenous catecholamine may also be considered. If the tablets were ingested is recently, measures to eliminate enalapril maleate should be taken (e.g. vomiting, gastric lavage, administration of adsorbents or sodium sulphate). Enalaprilat can be removed from the circulation by haemodialysis (see 4.4). Pacemaker therapy is indicated for therapy-resistant bradycardia. Vital signs, serum electrolytes and creatinine should be continuously monitored.~~ In the post-marketing experience, some cases of intentional overdose requiring hospitalization were reported with administration of enalapril/lercanidipine at doses from 100 up to 1000 mg each. The reported symptoms (blood pressure systolic decreased, bradycardia, restlessness, somnolence and flank pain) could also be due to the concomitant administration of high doses of other drugs (e.g. beta-blockers). Symptoms of overdose with enalapril and lercanidipine alone: The most prominent features of overdose reported with enalapril to date are marked hypotension (beginning some six hours after ingestion of the tablets), concomitant with blockade of the renin-angiotensin system, and stupor. Symptoms associated with overdose of ACE-inhibitors may include circulatory shock, electrolyte disturbances, renal failure, hyperventilation, tachycardia, palpitations,	Treatment: The recommended treatment of overdose is intravenous infusion of saline solution. If hypotension occurs, the patients should be placed in the shock position. If available, treatment with angiotensin II infusion and/or intravenous catecholamine may also be considered. If the tablets were ingested ~~is~~ recently, measures to eliminate enalapril maleate should be taken (e.g. vomiting, gastric lavage, administration of adsorbents or sodium sulphate). Enalaprilat can be removed from the circulation by haemodialysis (see 4.4). Pacemaker therapy is indicated for therapy-resistant bradycardia. Vital signs, serum electrolytes and creatinine should be continuously monitored.	

bradycardia, dizziness, anxiety and cough. Serum enalaprilat levels 100- and 200-fold higher than usually seen after therapeutic doses have been reported after ingestion of 300 mg and 440 mg of enalapril respectively. As with other dihydropyridines, overdose with lercanidipine might be expected to cause excessive peripheral vasodilatation with marked hypotension and reflex tachycardia. Treatment of cases of overdose with enalapril and lercanidipine alone: The recommended treatment of overdosage with enalapril is intravenous infusion of saline solution. If hypotension occurs, the patients should be placed in the shock position. If available, treatment with angiotensin II infusion and/or intravenous catecholamines may also be considered. If the tablets were ingested recently, measures to eliminate enalapril maleate should be taken (e.g. vomiting, gastric lavage, administration of absorbents or sodium sulfate). Enalaprilat can be removed from the circulation by haemodialysis (see section 4.4). Pacemaker therapy is indicated for therapy-resistant bradycardia. Vital signs, serum electrolytes and creatinine should be continuously monitored. With lercanidipine, in the case of severe hypotension, bradycardia and unconsciousness, cardiovascular support can be helpful, with intravenous atropine to counteract the bradycardia. In view of the prolonged pharmacological action of lercanidipine, the cardiovascular status of patients who have taken an overdose must be monitored for at least 24 hours. There is no information about the value of dialysis. Since the drug is highly lipophilic, it is very unlikely that plasma levels will be indicative of the duration of the risk phase. Dialysis may not be effective.		
… Enalapril In short-term clinical studies in diabetic and non-diabetic patients with renal disease, decreases in albuminuria and urinary excretion of IgG and total urinary protein were seen after the administration of enalapril. Two large randomised, controlled trials ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) and VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) have examined the use of the combination of an ACE-inhibitor with		**PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

an angiotensin II receptor blocker. ONTARGET was a study conducted in patients with a history of cardiovascular or cerebrovascular disease, or type 2 diabetes mellitus accompanied by evidence of end-organ damage. VA NEPHRON-D was a study in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy. These studies have shown no significant beneficial effect on renal and/or cardiovascular outcomes and mortality, while an increased risk of hyperkalaemia, acute kidney injury and/or hypotension as compared to monotherapy was observed. Given their similar pharmacodynamic properties, these results are also relevant for other ACE-inhibitors and angiotensin II receptor blockers. ACE-inhibitors and angiotensin II receptor blockers should therefore not be used concomitantly in patients with diabetic nephropathy. ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was a study designed to test the benefit of adding aliskiren to a standard therapy of an ACE-inhibitor or an angiotensin II receptor blocker in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease, cardiovascular disease, or both. The study was terminated early because of an increased risk of adverse outcomes. Cardiovascular death and stroke were both numerically more frequent in the aliskiren group than in the placebo group and adverse events and serious adverse events of interest (hyperkalaemia, hypotension and renal dysfunction) were more frequently reported in the aliskiren group than in the placebo group. <u>Enalapril/Lercanidipine</u> The combination of these substances has an additive antihypertensive effect, reducing blood pressure to a greater degree than either component alone. … In a placebo and active-controlled randomized double blind study with a factorial design conducted on 1,039 patients with moderate hypertension (defined as office SDBP 100-109 mmHg, SSBP < 180 mmHg and home DBP ≥ 85 mmHg), patients on enalapril 20mg/lercanidipine 20 mg had a significantly greater reductions in office and home SDBP and SSBP compared with placebo (P<0.001). Clinically relevant differences in the change		

from baseline in office SDBP at trough were observed between combination therapy 20mg/20mg (–15.2 mmHg, n=113) in comparison with enalapril 20mg (–11.3 mmHg, P=0.004, n=113) or lercanidipine 20mg alone (–13.0 mmHg, P=0.092, n=113). Similarly, clinically relevant differences were observed in the change from baseline in office SSBP at trough between combination therapy 20mg/20mg (–19.2 mmHg) compared with lercanidipine 20mg (–13.0 mmHg, P=0.002) or enalapril 20mg alone (–15.3 mmHg, P=0.055). Clinically relevant differences were also observed in home SBP and DBP. A significant increase in the responder rates for SDBP (75%) and SSBP (71%) was observed with combination therapy 20mg/20mg over placebo (P<0.001) and both monotherapies (P<0.01). Normalization of blood pressure was achieved by a higher percentage of patients treated with combination therapy 20mg/20mg (42%) than with placebo (22%).		
… *Distribution* Following absorption, oral enalapril is rapidly and extensively hydrolysed to enalaprilat, a potent angiotensin-converting enzyme inhibitor. ~~Peak serum concentrations of enalaprilat occur 3 to 4 hours after an oral dose of enalapril maleate. The effective half-life for accumulation of enalapril following concentrations of enalaprilat was reached after four days of treatment.~~ Peak serum concentrations of enalaprilat occur about 4 hours after an oral dose of enalapril maleate. The effective half-life for accumulation of enalaprilat following multiple doses of oral enalapril is 11 hours. In subjects with normal renal function, steady-state serum concentrations of enalaprilat was reached after four days of treatment. Over the range of concentrations which are therapeutically relevant, enalapril binding to human plasma proteins does not exceed 60%.	… *Distribution* Following absorption, oral enalapril is rapidly and extensively hydrolysed to enalaprilat, a potent angiotensin-converting enzyme inhibitor. Peak serum concentrations of enalaprilat occur 3 to 4 hours after an oral dose of enalapril maleate. The effective half-life for accumulation of enalapril following concentrations of enalaprilat was reached after four days of treatment. Over the range of concentrations which are therapeutically relevant, enalapril binding to human plasma proteins does not exceed 60%.	**Pharmacokinetic properties**
…	…	**Preclinical safety data**
Lercanidipine The relevant effects which have been observed in long term studies in rats and dogs were related, directly or indirectly, to the known effects of high doses of Ca-antagonist, predominantly reflecting exaggerated	Lercanidipine The relevant effects which have been observed in long term studies in rats and dogs were related, directly or indirectly, to the known effects of high doses of Ca-antagonist, predominantly reflecting	

pharmacodynamic activity. ~~Lercanidipine showed no genotoxicity or evidence of carcinogenic hazard.~~ Non –clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential, toxicity to reproduction. …	exaggerated pharmacodynamic activity. Lercanidipine showed no genotoxicity or evidence of carcinogenic hazard. …	

הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לצרכן

(מעודכן 3102.50)

תאריך: 08/10/15

שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום:

Vasodip Combo 10 (141 06 31726 00)

Vasodip Combo 20 (141 05 31727 00)

שם בעל הרישום: דקסל בע"מ

טופס זה מיועד לפרוט ההחמרות בלבד !

ההחמרות המבוקשות		
פרק בעלון	**טקסט נוכחי**	**טקסט חדש**
התוויות	**וזודיפ קומבו 10** משמש לטיפול ביתר לחץ דם בחולים אשר לחץ הדם שלהם אינו ניתן לבקרה במידה מספקת ע"י טיפול בלרקנידיפין בלבד. **וזודיפ קומבו 20** משמש לטיפול ביתר לחץ דם בחולים אשר לחץ הדם שלהם אינו ניתן לבקרה במידה מספקת ע"י טיפול באנלפריל בלבד.	• וזודיפ קומבו 10 משמש לטיפול ביתר לחץ דם במטופלים אשר לחץ הדם שלהם אינו ניתן לשליטה במידה מספקת ע"י טיפול בלרקנידיפין בלבד. • וזודיפ קומבו 20 משמש לטיפול ביתר לחץ דם במטופלים אשר לחץ הדם שלהם אינו ניתן- לשליטה במידה מספקת ע"י טיפול באנלפריל בלבד. • וזודיפ קומבו אינו מיועד לטיפול ראשוני ביתר לחץ דם.
מתי אין להשתמש בתכשיר?	אם ידועה רגישות לאחד ממרכיבי התרופה או לתרופות אחרות מאותן קבוצות תרפויטיות (ראה/י לעיל). אם הינך בהריון, מעל 3 חודשים (ראי סעיף אזהרות). אם הינך סובל/ת ממחלות הלב הבאות: אי ספיקת לב (congestive heart failure) לא מטופלת, חסימת זרימת דם מהחדר השמאלי של הלב כולל היצרות של אבי העורקים, תעוקת לב לא יציבה (במנוחה או שגדלה בהדרגה), התקף לב במהלך החודש האחרון. אם הינך סובל/ת מליקוי חמור בתפקוד הכבד או הכליות, או שאת/ה עובר/ת דיאליזה. אם הינך נוטל/ת תרופות נגד פטריות (כגון קטוקונאזול, איטרקונאזול), אנטביוטיקות ממשפחת המקרולידים(כגון אריתרומיצין),	• אתה רגיש (אלרגי) לחומרים הפעילים (אנלפריל ו/או לרקנידיפין) או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה (ראה סעיף 6) או לתרופות אחרות מאותן קבוצות תרפויטיות (ראה לעיל). • הינך בהריון, מעל 3 חודשים (עדיף להמנע משימוש בוזודיפ קומבו בחודשי ההריון הראשונים- ראי סעיף "הריון והנקה"). • הינך סובל מסוכרת או מפגיעה בתפקודי כליה ואתה מטופל בתרופה להורדת לחץ דם שמכילה אליסקירן. • הינך סובל ממחלות הלב הבאות: אי ספיקת לב לא מטופלת, חסימת זרימת דם מהחדר השמאלי של הלב כולל היצרות מסתם אבי העורקים, תעוקת חזה לא יציבה (במנוחה, או מחמירה או לעיתים תכופות), התקף לב שארע במהלך החודש האחרון. • הינך סובל מליקוי חמור בתפקוד הכבד או הכליות, או שאתה עובר דיאליזה. • הינך נוטל תרופות נגד פטריות (כגון קטוקונאזול, איטרקונאזול), אנטביוטיקות ממשפחת המקרולידים (כגון אריתרומיצין, טרולינדומיצין), תרופות נגד וירוסים (כגון ריטונביר), ציקלוספורין.

	תרופות נגד וירוסים (כגון ריטונביר), ציקלוספורין. אם סבלת מאנגיואדמה (בצקת של הפנים, השפתיים, הלשון ו/או הגרון, הידיים והרגליים) עקב סיבה תורשתית או בעקבות שימוש בתרופה מקבוצת מעכבי אנזים המהפך אנגיוטנסין (ACE-inhibitor). אם יש לך נטייה תורשתית להתנפחות רקמות או אם את/ה סובל/ת מהתנפחות רקמות על רקע לא ידוע.	• סבלת מאנגיואדמה (בצקת של הפנים,הפה, השפתיים, הלשון ו/או הגרון, ~~הידיים והרגליים~~ שגורמת לקושי בבליעה או בנשימה) עקב סיבה תורשתית או בעקבות שימוש בתרופה מקבוצת מעכבי אנזים המהפך אנגיוטנסין (ACE-inhibitor) או מסיבה לא ידועה. • ~~יש לך נטייה תורשתית להתנפחות רקמות או אם אתה סובל מהתנפחות רקמות על רקע לא ידוע.~~ • אתה אוכל אשכולית או שותה מיץ אשכוליות.
אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:	• יש לדווח לרופא המטפל על נטילת תרופה זו לפני: ניתוח או הרדמה (כולל דנטלי), טיפול דיאליזה, טיפול מכאני לסילוק כולסטרול מהדם (LDL אפרזיס), או טיפול להפחתת תגובה אלרגית לארס חרקים (כגון דבורים או צרעות). • אם בזמן הטיפול בתרופה זו נעקצת ע"י דבורה, צרעה וכד', יש לדווח על כך לרופא מיידית.	• יש לדווח לרופא המטפל על נטילת תרופה זו לפני: ניתוח או הרדמה (כולל דנטלי), ~~טיפול דיאליזה~~, טיפול מכאני לסילוק כולסטרול מהדם (LDL אפרזיס), או טיפול להפחתת תגובה אלרגית לארס חרקים (כגון דבורים או צרעות). • ~~אם בזמן הטיפול בתרופה זו נעקצת ע"י דבורה, צרעה וכד', יש לדווח על כך לרופא מיידית.~~
אין להשתמש בתרופה מבלי להיוועץ ברופא לפני התחלת הטיפול:	אם הינך סובל/ת ממחלת לב או ליקוי בזרימת הדם (כולל במוח), מבעיות בכליות, מעליה ברמת אנזימי הכבד או צהבת, סוכרת, ממחלות רקמת חיבור עם מעורבות של כלי דם, אם ספירת תאי הדם הלבנים שלך נמוכה (לויקופניה ,אגרנולוציטוזיס),מצב העלול לגרום לעליה בסיכון לפתח זיהומים, אם הינך נוטל אלופורינול (לטיפול בשיגדון), פרוקאינאמיד (לטיפול בהפרעות קצב בלב) או ליתיום (לטיפול במצבים נפשיים מסוימים) אם את/ה בסיכון לפתח רמות גבוהות של אשלגן בדם, אם הינך סובל/ת או מפתח/ת שיעול יבש ומתמיד, אם הירידה בלחץ הדם אינה מספקת וקשורה במוצא האתני (בעיקר במטופלים בעלי עור כהה). אם את חושבת שאת בהריון או עשויה להיכנס להריון או מניקה (ראי סעיף אזהרות). אם נאמר לך בעבר על ידי רופא שיש לך אי סבילות לסוכרים מסוימים, יש להיוועץ ברופא לפני התחלת הטיפול בתרופה זו.	• אתה סובל מלחץ דם נמוך (מתבטא בתסמינים כגון עילפון או סחרחורת במיוחד במעבר למצב עמידה). • סבלת לאחרונה מהקאות או שלשולים. • אתה בדיאטת דלת מלח. • הינך סובל ממחלת לב או ~~ליקוי בזרימת הדם (כולל במוח)~~ ממצב שמערב את כלי הדם במוח, מבעיות בכליות (כולל השתלת כליה), ~~מעליה ברמת אנזימי הכבד~~ מבעיות בכבד או צהבת, סוכרת, ממחלות רקמת חיבור עם מעורבות של כלי דם (לדוגמא זאבת, דלקת מפרקים שגרונית או סקלרודמה). • הינך סובל מבעיות בדם כגון: ספירת תאי הדם הלבנים שלך נמוכה או חוסר בתאי דם לבנים (לויקופניה, אגרנולוציטוזיס), רמת טסיות נמוכה (טרומבוציטופניה), או ירידה בספירת תאי דם אדומים (אנמיה).~~מצב העלול לגרום לעליה בסיכון לפתח זיהומים.~~ • אם צבע עורך כהה, אתה צריך להיות מודע לכך שמטופלים עם צבע עור כהה נמצאים בסיכון גבוה לפתח תגובה אלרגית שכוללת נפיחות הפנים, השפתיים, הלשון או הגרון עם קשיי בליעה או נשימה, בנטילת מעכב אנזים המהפך אנגיוטנסין (ACE-inhibitor). • אתה מפתח שיעול יבש ומתמיד. • ~~הינך נוטל אלופורינול (לטיפול בשיגדון), פרוקאינאמיד (לטיפול בהפרעות קצב בלב) או ליתיום (לטיפול במצבים נפשיים מסוימים).~~ • ~~אתה בסיכון לפתח רמות גבוהות של אשלגן בדם.~~אתה לוקח תוספי אשלגן או מלחים שמכילים אשלגן או תרופות

		אוצרות אשלגן. • את חושבת שאת בהריון או עשויה להיכנס להריון או מניקה (ראי סעיף "הריון והנקה"). • אם יש לך אי סבילות לסוכרים מסוימים (לקטוז). • אם אתה לוקח אחת מהתרופות הבאות להורדת לחץ דם: ○ חוסמי רצפטור לאנגיוטנסין 2 (כגון: ולסרטן, טלמיסרטן, אירבסרטן) במיוחד אם יש לך בעיות בכליות כתוצאה מסוכרת. ○ אליסקירן.
תגובות בין תרופתיות:	אם הינך נוטל/ת תרופה נוספת, או אם סיימת זה עתה טיפול בתרופה אחרת, כולל תרופות ללא מרשם, עליך לדווח לרופא המטפל כדי למנוע סיכונים או אי-יעילות הנובעים מתגובות בין תרופתיות, במיוחד לגבי תרופות מהקבוצות הבאות: ציקלוספורין (לדיכוי מערכת החיסון), אלופורינול (לטיפול בשיגדון), פרוקאינאמיד (לטיפול בהפרעות קצב בלב), תרופות לבליעה נגד פטריות (כגון קטוקונאזול ואיטרקונאזול), תרופות נגד וירוסים (כגון ריטונביר), אנטיביוטיקות ממשפחת מקרולידים (כגון אריתרומיצין), סימטידין (לכיב קיבה במינון הגבוה מ-800 מ"ג ליום), משתנים (כגון הידרוכלורותיאזיד, פורוזמיד, אמילוריד, אינדפמיד, ספירונולקטון), תרופות להורדת לחץ דם, תרופות להרחבת כלי דם (כגון ניטרוגליצרין, איזוסורביד או ניטרטים אורגנים אחרים, חומרי הרדמה ואלחוש), דיגוקסין, תרופות להסדרת קצב הלב (כגון אמיודרון, קווינידין), תרופות נגד דיכאון, תרופות אנטי פסיכוטיות, תרופות נוגדות דלקת שאינן סטרואידיות - NSAIDs (כגון איבופרופן, נפרוקסן, אינדומתצין, אספירין), פראצטמול, תרופות המשפיעות על הרחבה או היצרות של כלי דם (כגון נוראדרנלין, איזופרנלין, דופאמין, סלבוטמול), תרופות נגד פנילפסיה (כגון פניטואין, קרבמזפין), ריפאמפיצין (לטיפול בשחפת), תרופות המכילות אשלגן או תוספי אשלגן, אנטי-היסטמינים. אם הינך מטופל/ת בתרופות לסוכרת תתכן היפוגליקמיה (רמת סוכר נמוכה בדם) בשילוב של **וזודיפ קומבו** עם תרופות אלו, בחודש הראשון לטיפול.	**אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופה ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח.** במיוחד אם אתה לוקח: • ציקלוספורין (לדיכוי מערכת החיסון), ~~אלופורינול (לטיפול בשיגדון), פרוקאינאמיד (לטיפול בהפרעות קצב בלב)~~, תרופות לבליעה נגד פטריות (כגון קטוקונאזול ואיטרקונאזול), תרופות נגד וירוסים (כגון ריטונאביר), אנטיביוטיקות ממשפחת המקרולידים (כגון אריתרומיצין, טרולינדומיצין). ראה סעיף 2 "אין להשתמש בתרופה אם". • סימטידין (לכיב קיבה במינון הגבוה מ-800 מ"ג ליום). • תרופות אחרות להורדת לחץ דם כגון: חוסמי רצפטור אנגיוטנסין 2, משתנים או תרופה המכילה אליסקירן; תרופות להרחבת כלי דם (כגון ניטרוגליצרין, ~~איזוסורביד~~ או ניטרטים אורגנים אחרים, חומרי הרדמה ואלחוש). • דיגוקסין (לטיפול בלב), תרופות להסדרת קצב הלב (כגון אמיודרון, כינידין). • תרופות נגד דיכאון (כגון נוגדי דיכאון טריציקליים, ליתיום), תרופות אנטי פסיכוטיות. • תרופות נוגדות דלקת ושיכוך כאב שאינן סטרואידיות - NSAIDs ~~(כגון איבופרופן, נפרוקסן, אינדומתצין, אספירין)~~, פרצטמול, תרופות לשיכוך כאב או לדלקת פרקים שגרונית כולל טיפול בזהב. • ~~תרופות המשפיעות על הרחבה או היצרות של כלי דם (כגון נוראדרנלין, איזופרנלין, דופאמין, סלבוטמול)~~, תרופות נגד אפילפסיה (כגון פניטואין, קרבמזפין), ~~באקלופן~~, ריפאמפיצין (לטיפול בשחפת), • תרופות המכילות אשלגן או תוספי אשלגן, ~~אנטי-היסטמינים~~ • תרופות נגד שיעול וצינון, תרופות להורדה במשקל המכילות מרכיב סימפטומימטי. • תרופות לטיפול בסוכרת (תרופות במתן דרך הפה, אינסולין). • אסטמיזול או טרפנדין (תרופות לטיפול באלרגיה). מידזולם (תרופה להפרעות שינה). • ~~אם הינך מטופל בתרופות לסוכרת, תתכן היפוגליקמיה (רמת סוכר נמוכה בדם) בשילוב של **וזודיפ קומבו** עם תרופות אלו, בחודש הראשון לטיפול.~~ • חוסמי בטא (תרופות לטיפול ביתר לחץ דם ובבעיות לב). ייתכן והרופא שלך יצטרך לשנות את המינון שלך ו/או לנקוט באמצעי זהירות אחרים אם אתה לוקח חוסמי

		רצפטור אנגיוטנסין 2 או אליסקירן (ראה סעיף "אזהרות מיוחדות" ו"אין להשתמש בתרופה אם"). **שימוש בתרופה ומזון** • אין ליטול את התרופה יחד עם אשכולית או מיץ אשכוליות. • יש ליטול וזודיפ קומבו לפחות 15 דקות לפני הארוחה.
הריון והנקה		
נהיגה ושימוש במכונות:		
כיצד תשתמש בתרופה:	המינון לפי הוראות הרופא בלבד. **וזודיפ קומבו** אינו מומלץ לטיפול בילדים ובמתבגרים מתחת לגיל 18. בהיעדר הוראה אחרת מהרופא, בדרך כלל המינון הוא טבליה אחת ליום, באותה השעה. ... השימוש בתרופה זו מצריך מעקב רפואי קבוע. יש להקפיד ולבצע את כל הבדיקות שיומלצו ע"י הרופא. ... אם שכחת ליטול תרופה זו בזמן הקצוב יש ליטול אותה מיד כשנזכרת, אלא אם מועד הנטילה הבאה קרוב. בשום אופן אין ליטול שתי מנות באותו היום!	תמיד יש להשתמש לפי הוראות הרופא. עליך לבדוק עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוח. וזודיפ קומבו אינו ~~מומלץ~~ מיועד לטיפול בילדים ומתבגרים מתחת לגיל 18. המינון ואופן הטיפול יקבעו על ידי הרופא בלבד. המינון המקובל בדרך כלל הוא טבליה אחת ביום, באותה השעה. **...** **מטופלים עם בעיות בכליה/קשישים:** מינון התרופה ייקבע על ידי הרופא בהתאם לתפקוד הכליה שלך. **בדיקות ומעקב** ~~השימוש בתרופה זו מצריך מעקב רפואי קבוע. יש להקפיד ולבצע את כל הבדיקות שיומלצו ע"י הרופא.~~ ייתכן והרופא יבדוק לך תפקודי כליה, לחץ דם ואת כמות האלקטרוליטים (למשל אשלגן) בדם במרווחי זמן קבועים. **אם שכחת ליטול תרופה זו** בזמן הדרוש ~~יש ליטול אותה מיד כשנזכרת, אלא אם מועד הנטילה הבאה קרוב~~ דלג על המנה שפספסת וקח את המנה הבאה כרגיל. בשום אופן אין ליטול שתי מנות באותו היום! **אם נטלת בטעות מינון גבוה יותר,** תיתכן ירידה מוגזמת בלחץ הדם ודופק לב מהיר או לא סדיר. אם נטלת מנת יתר או אם בטעות בלע ילד מן התרופה, פנה מיד לרופא או לחדר מיון של בית חולים והבא אריזת התרופה איתך.
תופעות לוואי:	**תופעות המחייבות התייחסות מיוחדת:** **יש לפנות לרופא מיד** אם מופיעות תגובות אלרגיות במהלך הטיפול בתרופה. **יש להפסיק את הטיפול בתרופה ולפנות לרופא מיד** אם מופיעות התופעות הבאות: • התנפחות של הפנים, גפיים, שפתיים,	~~**יש להפסיק את הטיפול בתרופה ולפנות לרופא מיד** אם מופיעות התופעות הבאות:~~ ~~• התנפחות של הפנים, גפיים, שפתיים, רקמות ריריות, לשון, ו/או גרון, או קוצר נשימה.~~ ~~• הצהבה של העור ושל רקמות ריריות.~~ ~~• חום, התנפחות קשרי לימפה, ו/או דלקת של הגרון.~~

	רקמות ריריות, לשון, ו/או גרון, או קוצר נשימה. • הצהבה של העור ושל רקמות ריריות. • חום, התנפחות קשרי לימפה, ו/או דלקת של הגרון. ... **תופעות לוואי המופיעות לעיתים קרובות** כאב ראש, עייפות, סחרחורת, חולשה, דיכאון, שיעול, בחילה, שלשול, כאב בטן, שינויים בחוש הטעם, פריחה או אדמומיות ותחושת חום בעור, הסמקה/אדמומיות של הפנים, קצב לב מהיר, קצב לב לא סדיר, התקף לב או שבץ, כאב או לחץ בחזה, ירידה מוגזמת בלחץ דם גם כאשר נעמדים, אובדן הכרה לזמן קצר, הפרעות בראייה, נפיחות בקרסוליים. עליה ברמת אשלגן וקריאטינין בדם. **תופעות לוואי המופיעות לעיתים רחוקות** אנמיה, רמות נמוכות מאד של סוכר בדם, בלבול, נמנום, חוסר שינה, עצבנות, תחושת נימול או עקצוץ, דפיקות לב, הפרשות מהאף, כאב גרון וצרידות, צפצופים בנשימה, אסטמה, חסימת מעיים, דלקת בלבלב, כיב בקיבה, הקאות, קשיי עיכול, עצירות, אובדן תיאבון, גירוי בקיבה, יובש בפה, הזעה מוגברת, גירוד, חרלת, אובדן שיער, בעיות בכליות, אין אונות, התכווציות שרירים, צלצולים באוזניים, עלייה ברמת אוריאה בדם, ירידה ברמת נתרן בדם. **תופעות לוואי המופיעות לעיתים נדירות מאד** ירידה בספירת תאי דם מסוימים, שינויים בתוצאות מעבדה, ירידה בתפקוד מח העצם, מחלות אוטואימוניות, שינויים בחלומות,	• ~~יש לפנות לרופא מיד אם מופיעות תגובות אלרגיות במהלך הטיפול בתרופה.~~ **חלק מתופעות הלוואי יכולות להיות חמורות.** **יש לפנות לרופא מיד בהופעת** תגובה אלרגית עם נפיחות הפנים, השפתיים, הלשון או הגרון שעלולים לגרום לקשיי נשימה או בליעה. בהתחלת הטיפול בוזודיפ קומבו, אתה עלול להרגיש חלש או מסוחרר או בטשטוש ראייה. זה קורה בעקבות נפילה פתאומית בלחץ הדם שלך. במקרה זה, יש לשכב. אם אתה עדיין מודאג, ספר לרופא שלך. **תופעות לוואי שכיחות (תופעות שמופיעות ב 1-10 משתמשים מתוך 100):** כאב ראש, ~~עייפות~~, סחרחורת, ~~דיכאון~~, שיעול, ~~בחילה, כאב בטן, שינויים בחוש הטעם, פריחה או אדמומיות ותחושת חום בעור, הסמקה/אדמומיות של הפנים, קצב לב מהיר, קצב לב לא סדיר, התקף לב או שבץ, כאב או לחץ בחזה, ירידה מוגזמת בלחץ דם גם כאשר נעמדים, אובדן הכרה לזמן קצר, הפרעות בראייה, נפיחות בקרסוליים. עלייה ברמת האשלגן והקריאטינין בדם.~~ **תופעות לוואי שאינן שכיחות (תופעות שמופיעות ב 1-10 משתמשים מתוך 1000):** ~~אנמיה, רמות נמוכות מאד של סוכר בדם, בלבול, נמנום, חוסר שינה , תחושת נימול או עקצוץ, דפיקות לב, הפרשות מהאף, כאב גרון וצרידות, צפצופים בנשימה, אסטמה, חסימת מעיים, דלקת בלבלב, כיב בקיבה, הקאות, קשיי עיכול, אובדן תיאבון, גירוי בקיבה, יובש בפה,הזעה מוגברת, גירוד, חרלת, אובדן שיער, בעיות בכליות, אין אונות, התכווציות שרירים, צלצולים באוזניים. עלייה ברמת אוריאה בדם, ירידה ברמת הנתרן בדם.~~ שינויים במדדי הדם כמו ירידה ברמת טסיות, עלייה ברמת אשלגן בדם, עצבנות (חרדה), תחושת סחרחורת במעבר למצב עמידה, ורטיגו, דופק לב מהיר או לא סדיר (פלפיטציות), אדמומיות פתאומית של הפנים, הצוואר או החזה (הסמקה), לחץ דם נמוך, כאב בטן, עצירות, בחילה, רמות גבוהות של אנזימי כבד, אדמומיות בעור, כאב מפרקים, עלייה בתכיפות מתן שתן, חולשה ,הרגשת חום, נפיחות בקרסול. **תופעות לוואי נדירות (תופעות שמופיעות ב -1 10 משתמשים מתוך 10,000):** אנמיה, תגובה אלרגית, צפצופים באוזניים (טיניטוס), עילפון, יובש בגרון, כאב גרון, קשיי עיכול, הרגשת מליחות בלשון, שלשול, יובש

	הפרעות בשינה, כפות ידיים ורגליים קרות, משיכה באף, דלקת ריאות, דלקת בפה עם היווצרות כיבים, דלקת בלשון, כשל כבד, דלקת בכבד, פריחות חמורות בעור, מיעוט או ריבוי בהטלת שתן, הגדלה של החזה בגברים. ייתכן מצב בו יופיעו חלק או כל התופעות הבאות: חום, דלקת של ריריות, דלקת של כלי הדם, כאב או דלקת בשרירים או במפרקים ושינויים בתוצאות בדיקות מעבדה; פריחה בעור, רגישות לאור והופעת תגובות עוריות אחרות. **תופעות לוואי נוספות** עיבוי החניכיים, נפיחות במעיים.	בפה, נפיחות בחניכיים, תגובה אלרגית המלווה בנפיחות הפנים, השפתיים, הלשון או הגרון עם קשיי בליעה או נשימה, פריחה בעור, חרלת, קימה בלילה לצורך השתנה, יצירת כמויות גדולות של שתן, אין אונות. ~~**תופעות לוואי נדירות מאוד (תופעות שמופיעות ב 1 משתמשים מתוך 10,000):**~~ ~~ירידה בספירת תאי דם מסוימים, שינויים בתוצאות מעבדה, ירידה בתפקוד מח העצם, מחלות אוטואימוניות, שינויים בחלומות, הפרעות בשינה, כפות ידיים ורגליים קרות, משיכה באף, דלקת ריאות, דלקת בפה עם היווצרות כיבים, דלקת בלשון, כשל כבד, דלקת בכבד, פריחות חמורות בעור,מיעוט או ריבוי בהטלת שתן, הגדלה של החזה בגברים.~~ ~~ייתכן מצב בו יופיעו חלק או כל התופעות הבאות: חום, דלקת של ריריות, דלקת של כלי הדם, כאב או דלקת בשרירים או במפרקים ושינויים בתוצאות בדיקות מעבדה; פריחה בעור, רגישות לאור והופעת תגובות עוריות אחרות.~~ ~~**תופעות לוואי נוספות**~~ ~~עיבוי החניכיים, נפיחות במעיים.~~ **תופעות לוואי נוספות הנובעות מנטילת אנלפריל או לרקנידיפין לבד:** **<u>אנלפריל</u>** **תופעות לוואי שכיחות מאוד (תופעות שמופיעות ביותר ממשתמש אחד מעשרה):** טשטוש ראייה **תופעות לוואי שכיחות (תופעות שמופיעות ב 1-10 משתמשים מתוך 100):** דיכאון, כאב חזה, שינויים בקצב הלב, תעוקת חזה, קוצר נשימה, שינוי בחוש הטעם, עלייה ברמת קריאטינין בדם (בדרך כלל ניתן לאבחון בבדיקות מעבדה). **תופעות לוואי שאינן שכיחות (תופעות שמופיעות ב 1-10 משתמשים מתוך 1,000):** אנמיה (כולל אנמיה אפלסטית והמוליטית), ירידה פתאומית בלחץ הדם, בלבול, חוסר שינה או ישנוניות, הרגשת עקצוץ בעור או חוסר תחושה

		בעור, התקף לב (הנובע כנראה מלחץ דם נמוך מאוד במטופלים בסיכון, כולל אלו עם בעיות בזרימת הדם בלב או במח), שבץ מוחי (כנראה בגלל לחץ דם מאוד נמוך במטופלים בסיכון), נזלת, כאב גרון וצרידות, אסתמה, תנועה איטית של מזון במעיים, דלקת בלבלב, הקאה, גירוי בקיבה, כיב, אנורקסיה, עלייה בזיעה, גירוד או פריחה, נשירת שיער, ליקוי בתפקוד הכליה, אי ספיקת כליות, רמות חלבון גבוהות בשתן (נמדד בבדיקה), התכווציות שרירים, הרגשה כללית לא טובה, חום גבוה, רמות נמוכות של סוכר או נתרן בדם, רמות גבוהות של אוריאה בדם (נמדדים בבדיקות דם). **תופעות לוואי נדירות (תופעות שמופיעות ב -1 10 משתמשים מתוך 10,000):**שינויים במדדי הדם כגון ירידה במספר תאי הדם הלבנים, דיכוי מח העצם, מחלות אוטואימוניות, חלומות מוזרים או בעיות שינה, תופעת ריינו (קור וחיוורון בכפות הידיים והרגליים כתוצאה מזרימת דם נמוכה), תסנינים בריאות, דלקת באף, דלקת ריאות, בעיות בכבד כגון ירידה בתפקוד הכבד, דלקת בכבד, צהבת (הצהבה של העור או העיניים), רמות גבוהות של בילירובין (נמדד בבדיקות דם), אריתמה מולטיפורמה (נקודות אדומות בצורות שונות על העור), תסמונת סטיבנס- ג'ונסון (מצב עור חמור עם אדמומיות וקילוף בעור, שלפוחיות או פצעים, או הפרדות של השכבה העליונה של העור מהשכבות התחתונות), מיעוט ביצירת השתן, הגדלת בלוטות החלב בגברים. **תופעות לוואי נדירות מאוד תופעות שמופיעות בפחות ממשתמש אחד מתוך 10,000:** נפיחות של המעיים (אנגיואדמה של המעיים). **<u>לרקנידיפין</u>** **תופעות לוואי נדירות (תופעות שמופיעות ב -1 10 משתמשים מתוך 1,000):** תעוקת חזה (כאב בחזה בעקבות מחסור בדם ללב), הקאה, צרבת, כאבי שרירים. **תופעות לוואי נדירות מאוד (תופעות שמופיעות ב 1-10 משתמשים מתוך 10,000):** כאב בחזה. מטופלים עם תעוקת חזה קיימת, יכולים לחוות עלייה בתדירות, במשך או בחומרה של ההתקפים בעקבות שימוש במשפחה של תרופות שאליה משתייכת לרקנידיפין. מקרים בודדים של התקף לב יכולים לקרות.