

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Gopten, 2 mg kõvakapslid  
Gopten, 4 mg kõvakapslid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Gopten 2 mg kõvakapsel sisaldab 2 mg trandolapriili.  
Gopten 4 mg kõvakapsel sisaldab 4 mg trandolapriili.  
INN. *Trandolaprilum*

### Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks 2 mg kõvakapsel sisaldab 54,5 mg laktoosmonohüdraati  
Üks 4 mg kõvakapsel sisaldab 109 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Kõvakapsel

2 mg: punase kaane ja punase kehaga kapsel. Kapsli pikkus on 13,8...14,8 mm.

4 mg: läbipaistmatu pruunikaspunase kaane ja punase kehaga kapsel. Kapsli pikkus on 17,5...18,3 mm.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Kerge või mõõdukas arteriaalne hüpertensioon.  
Müokardiinfarktijärgne vasaku vatsakese düsfunktsioon.

Märkus.

On tõestatud, et trandolapriil parandab müokardiinfarkti järgset elulemust nii südamepuudulikkuse sümptomitega või ilma ja/või residuaalse isheemiaga või ilma vasaku vatsakese düsfunktsiooniga patsientidel (väljutusfraktsioon  $\leq 35\%$ ).

Pikaajalise ravi korral vähendab trandolapriil oluliselt üldist kardiovaskulaarset suremust, äkksurmade ning raske või resistentse südamepuudulikkuse esinemise riski.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Täiskasvanud

##### *Hüpertensioon*

Täiskasvanutele, kes ei võta diureetikume, kellel ei ole südame paispuudulikkust ega neeru- või maksapuudulikkust, on soovitatav algannus vahemikus 0,5...1 mg kuni 2 mg ühekordse ööpäevase annusena. Mustanahalised patsiendid vajavad tavaliselt 2 mg algannust. 0,5 mg algannusega saavutatakse terapeutiline toime vähesel hulgal patsientidel. Annust tuleks kahekordistada järk-järgult, intervalliga 1...4 nädalat, tulenevalt patsiendi ravivastusest, kuni maksimaalse ööpäevase annuseni 4...8 mg trandolapriili.

Tavaline säilitusannus on vahemikus 1...4 mg ühekordse ööpäevase annusena. Juhul kui patsiendi ravivastus on mitterahuldav ka 4...8 mg Gopteni annuse puhul, tuleb kaaluda kombinatsioonravi võimalust diureetikumide ja kaltsiumikanali lokaatoritega (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

### *Müokardiinfarktjärgne vasaku vatsakese düsfunktsioon*

Müokardiinfarkti järgselt tuleb ravi alustada varakult, kolmandal päeval. Ravi alustatakse annusega 0,5...1 mg üks kord ööpäevas. Annust tuleb suurendada järk-järgult kuni maksimaalselt 4 mg üks kord ööpäevas. Olenevalt taluvusest, nt sümptomaatilise hüpotensiooni tekkimisel, võib forsseeritud tiitrimise ajutiselt peatada.

Hüpotensiooni tekkimisel tuleb hoolikalt üle vaadata kõikide samaaegselt kasutatavate hüpotensiivsete ravimite nagu vasodilataatorite, sh nitraatide ja diureetikumide annused ning võimalusel nende annuseid vähendada.

Gopten'i annust võib vähendada vaid juhul, kui eelnevad meetmed ei ole olnud efektiivsed või teostatavad.

### Eakad

Annused eakatel on samad kui täiskasvanutel. Normaalse neeru- ja maksafunktsiooniga eakatel patsientidel ei ole annuste vähendamine vajalik. Ettevaatus on vajalik eakate patsientide puhul, kes kasutavad samaaegselt diureetikume, kellel on südame paispuudulikkus neeru- või maksapuudulikkus. Annust tuleb tiitrida vastavalt vererõhu kontrollimise vajadusele.

### Eelnev ravi diureetikumidega

Patsientidel, kellel on suurem risk reniin-angiotensiin-süsteemi stimulatsiooniks (sh vedeliku ja naatriumi vähesusega patsiendid), tuleb diureetikumi kasutamine lõpetada 2...3 päeva enne ravi alustamist 0,5 mg trandolapriiliga, vähendamaks sümptomaatilise hüpotensiooni tekkeriski. Vajadusel võib diureetikumi kasutamist hiljem jätkata.

### Südamepuudulikkus

Hüpertensiivsetel patsientidel, kellel on kaasnev südame paispuudulikkus koos või ilma seotud neerupuudulikkuseta, on esinenud sümptomaatilist hüpotensiooni pärast ravi AKE inhibiitoritega. Nendel patsientidel tuleb alustada ravi annusega 0,5...1 mg Gopten'it üks kord ööpäevas meditsiinilise järelvalve all.

### Neerukahjustus

Keskmise raskusega neerufunktsiooni häirega patsientidele, kellel kreatiniini kliirens on 30...70 ml/min, on soovitatavad tavalised ja eakatele mõeldud annused.

Raske neerufunktsiooni häirega patsientidele, kelle kreatiniini kliirens on väiksem kui 30 ml/min, on soovitatav väiksema trandolapriili algannuse manustamine (s.o 0,5 mg), järgnevalt tiitritakse annust aegamööda kuni soovitava ravitulemuse saavutamiseni, ent annus ei tohi ületada 2 mg. Nende patsientide puhul peab ravi olema meditsiinilise järelvalve all.

Patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on üle 30 ml/min, ei ole algannuse kohandamine vajalik.

### Dialüüs

Ei ole kindlalt teada, kas trandolapriil või trandolapriilaat on dialüüsiga eemaldatavad. Siiski on ootuspärane, et dialüüsiga on vereringest eemaldatav aktiivne komponent, trandolapriilaat, mis võib põhjustada vererõhu kontrolli alt väljumise. Seetõttu on dialüüsi ajal vajalik hoolikas patsiendi vererõhu jälgimine ning vajaduse korral trandolapriili annuste kohandamine.

### Maksakahjustus

Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel põhjustab algravimi, trandolapriili, ja aktiivse komponendi, trandolapriilaadi, metaboolse kliirensi vähenemine ulatuslikku trandolapriili plasmataseme tõusu ja väiksemas ulatuses ka trandolapriilaadi taseme tõusu. Seetõttu tuleb ravi Gopten'iga alustada annusega 0,5 mg üks kord ööpäevas hoolika meditsiinilise järelvalve all.

### Lapsed

Gopten'i ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud.

## **4.3 Vastunäidustused**

Anamneesis ülitundlikkus trandolapriili, muude AKE inhibiitorite või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Anamneesis ülitundlikkus, sh angioödeem, mille teke oli seotud AKE inhibiitori kasutamisega.

Pärilik või idiopaatiline angioödeem.

Samaaegne kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga. Ravi trandolapriiliga ei tohi alustada varem kui 36 tundi pärast viimast sakubitriili/valsartaani annust (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

Gopten'i samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

#### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Trandolapriili ei tohi kasutada aordistenoosi või väljutusava obstruktsiooniga patsientidel.

##### *Maksafunktsiooni kahjustus*

Trandolapriil on eelravim, millest tekib aktiivne komponent pärast maksas toimuvat biotransformatsiooni. Seetõttu tuleb maksafunktsiooni kahjustusega patsientide puhul rakendada erilist ettevaatust ning neid hoolikalt jälgida.

##### *Sümptomaatiline hüpotensioon*

Ilma tüsistusteta hüpertensiooniga patsientidel on harva pärast trandolapriili algannuse manustamist või annuse hilisemat tõstmist esinenud sümptomaatilist hüpotensiooni. See võib tõenäolisemalt tekkida patsientidel, kellel on pikaajalise ravi tõttu diureetikumidega, vähese soolasisaldusega dieedi, dialüüsi, kõhulahtisuse või oksendamise tõttu tekkinud vedeliku- ja soolade vähesus. Seetõttu tuleb nendel patsientidel enne ravi alustamist trandolapriiliga lõpetada ravi diureetikumidega ning korrigeerida vedeliku ja soolade vähesus.

Sarnased kaalutlused võivad kehtida südame isheemiatõve või tserebrovaskulaarse haigusega patsientide puhul, kellel võib liigne vererõhu langus viia müokardiinfarkti või tserebrovaskulaarse ataki tekkeni.

##### *Agranulotsütoos ja luuüdi depressioon*

AKE inhibiitoreid saavatel patsientidel on esinenud agranulotsütoosi ning luuüdi depressiooni. Neutropeenia risk näib olevat seotud annuse ja tüübiga ja on sõltuv patsiendi kliinilisest seisundist. Sagedamini esineb neid reaktsioone neerukahjustusega patsientidel, eriti neil, kellel on vaskulaarne kollagenoos. Vaskulaarse kollagenoosiga (nt erütematoosne luupuse ja skleroderma) patsientidel, kes saavad AKE inhibiitorit, tuleks kaaluda vere leukotsüütide arvu ning uriini valgusisalduse regulaarset monitoorimist, eriti juhul kui kaasub neerufunktsiooni kahjustus või kui patsient saab samaaegselt ka muud ravi (eriti kortikosteroidide või antimetaboliitidega). Neutropeenia on AKE inhibiitori kasutamise lõpetamisel pöörduv.

##### *Angioödeem*

Trandolapriil võib põhjustada angioödeemi, mille puhul võib esineda näo-, jäsemete, keele-, kõri- ja/või neeluturse. On leitud, et AKE inhibiitorid, põhjustavad angioödeemi sagedamini mustanahalistel kui mittemustanahalistel patsientidel.

AKE inhibiitorite kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga on vastunäidustatud angioödeemi suurenenud riski tõttu. Ravi sakubitriili/valsartaaniga ei tohi alustada varem kui 36 tundi pärast viimast trandolapriili annust. Ravi trandolapriiliga ei tohi alustada varem kui 36 tundi pärast viimast sakubitriili/valsartaani annust (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine koos ratsekadotriili, mTOR-i inhibiitorite (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja vildagliptiiniga võib põhjustada angioödeemi (nt hingamisteede või keele turse koos hingamishäirega või ilma) suurenenud riski (vt lõik 4.5). Ravi alustamisel ratsekadotriili, mTOR-i inhibiitorite (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja vildagliptiiniga patsiendil, kes juba võtab AKE inhibiitorit, tuleb olla ettevaatlik.

AKE inhibiitoritega ravitud patsientidel on teatatud ka soole angioödeemi esinemisest. Sellega tuleb arvestada trandolapriili saavate patsientide puhul, kellel esineb kõhuvalu (koos või ilma iivelduse või oksendamiseta).

Angioödeemiga patsientidel tuleb trandolapriilravi otsekohe katkestada ning patsient peab jääma jälgimisele kuni turse taandumiseni.

Näo angioödeem kaob tavaliselt iseenesest. Kui turse haarab lisaks näole ka kõri, võib see olla eluohtlik hingamisteede ahenemise tõttu.

Angioödeemi korral, mis haarab keelt, kõri või neelu, on vajalik 0,3...0,5 ml adrenaliini lahuse (1:1000) kohene subkutaanne manustamine koos teiste kohaste ravimeetmetega.

Ettevaatus on vajalik idiopaatilise angioödeemi anamneesiga patsientide ravimisel. Gopten'i kasutamine on vastunäidustatud, kui angioödeem on esinenud AKE inhibiitori kõrvaltoimena (vt lõik 4.3).

#### *Renovaskulaarse hüpertensiooniga patsiendid*

AKE inhibiitoreid võib kasutada seni kuni alustatakse renovaskulaarse hüpertensiooni kuratiivset ravi, või kui sellist protseduuri ei teostata. Eelnevalt olemasoleva ühe- või kahepoolse neeruarteri stenoosiga patsiente ravimisel AKE inhibiitoritega on raske arteriaalse hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse tekkerisk suurem. Diureetikumide kasutamine võib riski veelgi suurendada. Neerufunktsiooni langus võib esineda juba väikeste kreatiniini seerumitaseme muutuste korral, seda isegi ühepoolse neeruarteri stenoosiga patsientidel. Nende patsientide ravi tuleb alustada haiglas hoolika meditsiinilise jälgimise all väikeste annustega ning annuse ettevaatliku kohandamisega. Ravi diureetikumidega tuleb lõpetada ning ravi esimeste nädalate jooksul tuleb jälgida neerufunktsiooni ja seerumi kaaliumitaset.

#### *Üldine*

Mõnel patsiendil, kes juba saavad ravi diureetikumidega, eriti kui ravi on alustatud hiljuti, võib trandolapriilravi alguses esineda liigne vererõhu langus.

#### *Neerufunktsiooni kahjustus*

Patsiendid, kellel kreatiniini kliirens on vähem kui 30 ml/min, võivad vajada väiksemaid trandolapriili annuseid. Nende neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida.

Neerupuudulikkuse, südame paispuudulikkuse, ühe- või kahepoolse neeruarteri stenoosiga, ühe neeruga ja neerusiirdamisjärgsetel patsientidel esineb risk neerufunktsiooni halvenemiseks. Mõnel ilma eelneva neeruhaiguse ilminguteta hüpertensiooniga patsiendil võib vere urea või lämmastiku sisaldus ja seerumi kreatiniini tase tõusta, kui trandolapriili antakse samaaegselt diureetikumiga. Proteinuuria võib tekkida eeskätt olemasoleva neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel või AKE inhibiitorite suhteliselt suurte annuste korral.

Lisaks peab neerupuudulikkusega patsientide puhul arvestama hüperkaleemia tekkeriskiga ning kontrollima regulaarselt elektrolüütide taset.

#### *Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad*

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelvalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku.

AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

#### *Seerumi kaaliumisisaldus*

AKE inhibiitorid võivad põhjustada hüperkaleemiat, sest need inhibeerivad aldosterooni vabanemist. Normaalse neerutalitlusega patsientidel ei ole see toime oluline. Siiski on hüperkaleemia risk suurem patsientidel, kellel on neerutalitluse häire, diabeet või müokardiinfarktjärgne vasaku vatsakese düsfunktsioon ja/või patsientidel, kes võtavad kaaliumilisandeid (sealhulgas soolaasendajaid), kaaliumi säästvaid diureetikume, trimetoprimi või kotrimoksasooli, mida tuntakse ka trimetoprimi/sulfametoksasoolina, ja eriti aldosterooni antagonistide või angiotensiini retseptorite blokaatoreid. AKE inhibiitoreid manustavatel patsientidel tuleb kaaliumi säästvaid diureetikume ja angiotensiini retseptori blokaatoreid kasutada ettevaatlikult ning jälgida seerumi kaaliumisisaldust ja neerutalitlust (vt lõik 4.5).

### *Kirurgia/anesteesia*

Patsientidel, kelle teostatakse kirurgilisi lõikusi või anesteesiat hüpotensiooni põhjustavate ainetega, võib trandolapriil blokeerida kompensatoorse reniini vabanemisele sekundaarset angiotensiin II moodustumist.

### *Lapsed*

Trandolapriili ohutust ja efektiivsust ei ole lastel uuritud.

### *Rasedus*

Ravi AKE inhibiitoritega ei tohiks raseduse ajal alustada. Välja arvatud juhul kui ravi AKE inhibiitoriga peetakse vältimatuks, tuleks rasedust planeerivad patsiendid üle viia ravimile, millel on raseduse ajal kasutamisel tõestatud ohutusprofiil. Kui rasedus tuvastatakse, tuleks ravi AKE inhibiitoritega koheselt lõpetada ja vajaduse korral alustada muu raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

### *Imetamine*

Kuna puudub informatsioon trandolapriili kasutamise kohta imetamise ajal, ei ole trandolapriili kasutamine soovitatav ning eelistatav on tõestatud ohutusprofiiliga alternatiivne ravi, eriti kui imetatakse vastsündinut või enneaegselt sündinud last.

## **Anafülaktoised ja võimalikud seotud reaktsioonid**

### *Desensitisatsioon*

AKE inhibiitorravi saavatel patsientidel, kellel teostatakse samaaegselt desensitisatsiooni loomsete mürkide vastu, võivad tekkida (mõnedel juhtudel eluohtlikud) anafülaktoised reaktsioonid.

### *Madala tihedusega lipoproteiinide (LDL) aferees*

Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt LDL-afereesraviga AKE inhibiitoreid, on täheldatud eluohtlikke anafülaktoideid reaktsioone.

### *Köha*

Ravi ajal AKE inhibiitoriga võib tekkida kuiv ja mitteproduktiivne köha, mis kaob pärast ravi lõpetamist.

## **Abiained**

### *Laktoos*

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

### *Naatrium*

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapslis, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### **Ravimid, mis suurendavad angioödeemi tekkimise riski**

AKE inhibiitorite kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga on vastunäidustatud, kuna see suurendab angioödeemi riski (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine ratsekadotriili, mTOR-i inhibiitorite (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja vildagliptiiniga võib põhjustada angioödeemi suurenenud riski (vt lõik 4.4).

### **Kaaliumi säästvad diureetikumid, kaaliumilisandid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad**

Kuigi seerumi kaaliumisisaldus jääb tavaliselt normi piiresse, võib mõnel trandolapriiliga ravitud patsiendil tekkida hüperkaleemia. Kaaliumi säästvad diureetikumid (nt spironolaktoon, triamteren või amiloriid), kaaliumilisandid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad võivad põhjustada seerumi kaaliumisisalduse märkimisväärset suurenemist, eriti neerupuudulikkusega, diabeediga ja/või müokardiinfarktjärgse vasaku vatsakese düsfunktsiooniga patsientidel. Ettevaatlik tuleb olla ka trandolapriili manustamisel koos teiste seerumi kaaliumisisaldust suurendavate ravimitega, nagu trimetoprim ja kotrimoksasool (trimetoprim/sulfametoksasool), sest trimetoprim toimib teadaolevalt kaaliumi säästva diureetikumina, nagu amiloriid. Järelikult ei ole trandolapriili kombinatsioon

eelmainitud ravimitega soovitatav. Kui kooskasutamine on näidustatud, tuleb neid ravimeid kasutada ettevaatlikult ja seerumi kaaliumisisaldust sageli jälgida.

Randomiseeritud platseebokontrollitud paralleelgruppides uuringus TRACE (*TRAndolapril Cardiac Evaluation*) ägeda müokardiinfarkti üle elanud residuaalse vasaku vatsakese süstoolse düsfunktsiooniga patsientidel esines kõrvaltoimena hüperkaleemia 5% (0,2% seotud) uuritavatel trandolapriili rühmas ja 3% (seotus puudus) platseeborühmas. 80% selles uuringus osalejatest said diureetikume (vt lõik 4.4).

Trandolapriil võib vähendada tiasiidi tüüpi diureetikumide poolt põhjustatud kaaliumikadu.

### **Tsüklosporiin**

AKE inhibiitorite samaaegsel kasutamisel koos tsüklosporiiniga võib tekkida hüperkaleemia. Soovitatav on jälgida seerumi kaaliumisisaldust.

### **Hepariin**

AKE inhibiitorite samaaegsel kasutamisel hepariiniga võib tekkida hüperkaleemia. Soovitatav on jälgida seerumi kaaliumisisaldust.

### **Antidiabeetilised ravimid**

Sarnaselt kõikidele AKE inhibiitoritele, võib antidiabeetiliste ravimite (insuliin või suukaudsed hüpopglükeemilised ravimid) samaaegne kasutamine põhjustada suurenenud vere glükoosisisalduse langust koos suurenenud riskiga hüpopglükeemia tekkeks.

### **Liitium**

Trandolapriil võib vähendada liitiumi eritumist. Liitiumi taset seerumis tuleb jälgida.

### **Angiotensiin II retseptori antagonistid, aliskireen**

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) sagenemisega, võrreldes monoterapiiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

### **Muu**

On teatud anafülaktilistest reaktsioonidest hemodialüüsil kasutatavate kõrge läbilaskvusega polüakrüülnitriilmembraanide suhtes AKE inhibiitorit võtvatel patsientidel. Samuti nagu teiste keemiliselt samasse klassi kuuluvate antihüpertensiivsete ainete puhul, tuleb seda kombinatsiooni vältida AKE inhibiitorite ordineerimisel neerudialüüsil olevatele patsientidele.

Nagu kõikide hüpertensioonivastaste ainete puhul, võivad MSPVAd (sh atsetüülsalitsüülhape, mida kasutatakse suuremates annustes põletikuvastase ravimina, nt valuvaigistina) vähendada ka trandolapriili antihüpertensiivset toimet. Vererõhku tuleks jälgida sagedamini, kui trandolapriiliga ravitaval patsiendil alustatakse või lõpetatakse mõne MSPVA kasutamist.

MSPVAde, sh atsetüülsalitsüülhappe (välja arvatud juhul kui seda kasutatakse väikestes annustes trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorina) kasutamisest tuleb hoiduda südamepuudulikkusega patsientidel, kes saavad ravi AKE inhibiitoritega.

Mõnede anesteetikumide hüpotensiivne toime võib AKE inhibiitorite mõjul tugevneda.

Allopurinool, tsütostaatilised või immunosupressiivsed ained, süsteemsed kortikosteroidid või prokaiinamiid võivad AKE inhibiitoritega kooskasutamisel suurendada leukopeenia tekkeriski.

Antatsiidid võivad põhjustada AKE inhibiitorite vähenenud biosaadavust.

Alkohol suurendab hüpotensiooni tekkeriski.

Sümpatomimeetikumid võivad vähendada AKE inhibiitorite antihüpertensiivset toimet. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Nagu kõikide antihüpertensiivsete ainete puhul, tõstab kombinatsioon neuroleptikumi või tritsüklilise antidepressandiga ortostaatilise hüpotensiooni tekkeriski.

Müokardiinfarktjärgse vasaku vatsakese düsfunktsiooniga patsientide puhul, kui trandolapriili on manustatud samaaegselt trombolüütiliste ravimite, aspiriini, beetablokaatorite, kaltsiumikanali blokaatorite, nitropreparaatide, antikoagulantide või digoksiiniga, ei ole kliinilisi koostoimeid täheldatud.

Trandolapriilaadi ja tsimetidiini vahel ei ole kliiniliselt olulisi koostoimeid täheldatud.

Kullapreparaadid: patsientidel, kellele manustatakse samaaegselt süstitava kullapreparaadiga (naatriumaurotiomalaat) AKE inhibiitoreid, on harvadel juhtudel teatatud nitritoidsetest reaktsioonidest (sümptomite hulka kuuluvad näoõhetus, iiveldus, oksendamine ja hüpotensioon).

Kombineerimine diureetikumide või teiste hüpertensioonivastaste ainetega võib potentseerida antihüpertensiivset vastust trandolapriilile. Adrenergilist ülekannet blokeerivaid ravimeid võib trandolapriiliga kombineerida ainult hoolika järelvalve all.

#### Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Rasedus

AKE inhibiitorite kasutamine raseduse esimese trimestri ajal ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). AKE inhibiitorite kasutamine raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised andmed teratogeensuse kohta pärast kokkupuudet AKE inhibiitoritega raseduse esimese trimestri ajal ei ole lõplikud; siiski ei saa välistada riski väikest tõusu. Patsiendid tuleks üle viia ravimile, millel on raseduse ajal kasutamisel tõestatud ohutusprofiil, v.a juhul kui AKE inhibiitori kasutamist peetakse vältimatuks. Kui tuvastatakse rasedus, tuleb ravi AKE inhibiitoritega koheselt lõpetada ja vajaduse korral alustada muu raviga.

Kokkupuude AKE inhibiitoriraviga raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal põhjustab teadaolevalt inimestel fetotoksilisust (vähenenud neerufunktsioon, oligohüdramnion, kolju luustumishäired) ja vastsündinu-toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3). Kui kokkupuude AKE inhibiitoriga on esinenud alates raseduse teisest trimestrist, on soovitatav teostada ultraheliuuring neerudest ja koljust. Imikuid, kelle emad on võtnud AKE inhibiitorit, tuleb hoolikalt jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### Imetamine

Kuna puudub informatsioon trandolapriili kasutamise kohta imetamise ajal, siis ei ole trandolapriili kasutamine soovitatav ning eelistatav on tõestatud ohutusprofiiliga alternatiivne ravi, eriti kui laps on vastsündinud või on sündinud enneaegselt.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Trandolapriili farmakoloogilised omadused ei tohiks omada märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Siiski võib mõningail patsientidel AKE inhibiitorite kasutamine, eeskätt ravi alguses, muudatuste tegemisel raviskeemis ning samaaegsel alkoholi tarvitamisel, häirida autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Seetõttu on esimese annuse manustamisel ning igakordselt pärast annuste suurendamist soovitatav mõne tunni jooksul vältida autojuhtimist ja masinatega töötamist.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

Alljärgnev tabel sisaldab kõrvaltoimeid, millest on teatatud trandolapriili hüpertensiooni (n = 2520) ja müokardiinfarktjärgses (n = 876) kliinilises uuringus ja turuletulekujärgselt. Kõrvaltoimed, mis

võivad olla seotud trandolapriili kasutamisega, on rühmitatud organsüsteemi klasside kaupa esinemissageduse järjekorras järgmise kokkuleppe alusel: sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

| Organsüsteemi klass                              | Sagedus   | Kõrvaltoime   |
|--|-----------|---|
| Infektsioonid ja infestatsioonid                 | Aeg-ajalt | Ülemiste hingamisteede infektsioon  |
|  | Harv      | Bronhiit, kuseteede infektsioon, farüngiit  |
|  | Teadmata  | Sinusiit*, riniit*, glossiit*   |
| Vere ja lümfisüsteemi häired                     | Harv      | Aneemia, leukopeenia, trombotsüütide häired, leukotsüütide häired   |
|  | Teadmata  | Pantsütopeenia, agranulotsütoos, trombotsüütide arvu langus, hemolüütiline aneemia*   |
| Immuunsüsteemi häired                            | Harv      | Ülitundlikkus   |
| Ainevahetus- ja toitumishäired                   | Harv      | Anoreksia, söögiisu tõus, hüperlipideemia, hüperkolesteroleemia, hüperglükeemia, hüponatreemia, hüperurikeemia, podagra, ensüümide häired |
|  | Teadmata  | Hüperkaleemia   |
| Psühhiaatrilised häired                          | Aeg-ajalt | Insomnia, libiido langus  |
|  | Harv      | Depressioon, hallutsinatsioonid, ärevus, ärritatus, apaatia, unehäired  |
|  | Teadmata  | Segasusseisund*   |
| Närvisüsteemi häired                             | Sage      | Peavalu, pearinglus   |
|  | Aeg-ajalt | Somnolentsus  |
|  | Harv      | Tserebrovaskulaarne atakk, süngoop, migreen, aurata migreen, paresteesia, düsgeusia, müokloonus   |
|  | Teadmata  | Transitoorne isheemiline atakk, ajuhemorraagia, tasakaaluhäired   |
| Silma kahjustused                                | Harv      | Nägemishäired, blefariit, konjunktiviit, silma kahjustus  |
|  | Teadmata  | Hägune nägemine*  |
| Kõrva ja labürindi kahjustused                   | Aeg-ajalt | Vertiigo  |
|  | Harv      | Tinnitus  |
| Südame häired                                    | Aeg-ajalt | Palpitatsioonid   |
|  | Harv      | Müokardiinfarkt, müokardi isheemia, tahhükardia, ventrikulaarne tahhükardia, bradükardia, südamepuudulikkus, stenokardia                  |
|  | Teadmata  | Atrioventrikulaarne blokaad, arütmia, südameseiskus   |
| Vaskulaarsed häired                              | Sage      | Hüpotensioon**  |
|  | Aeg-ajalt | Nahaõhetus  |
|  | Harv      | Ortostaatiline hüpotensioon, hüpertensioon, angiopaatia, perifeerne vaskulaarne häire, veenilaiendid                                      |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | Sage      | Köha  |
|  | Aeg-ajalt | Ülemiste hingamisteede põletik, ülemiste hingamisteede ahenemine  |
|  | Harv      | Düspnoe, produktiivne köha, neelupõletik, suu ja neelu valu, epistaksis, hingamisteede häired   |
|  | Teadmata  | Bronhospasm   |
| Seedetrakti häired                               | Aeg-ajalt | Iiveldus, kõhulahtisus, kõhukinnisus, seedetrakti valu, seedetrakti häire   |
|  | Harv      | Oksendamine, düspepsia, gastriit, kõhuvalu, suukuivus, hematemees, flatulents   |
|  | Teadmata  | Iileus, pankreatiit, soole angioödeem*  |
| Maksa ja sapiteede häired                        | Harv      | Hepatiit  |
|  | Väga harv | Kolestaas   |
|  | Teadmata  | Ikterus, hälbend maksafunktsiooni testides  |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused                  | Aeg-ajalt | Nahalööve, pruuritus  |
|  | Harv      | Angioödeem, hüperhidroos, psoriaas, ekseem, akne, kuiv nahk, nahakahjustus  |
|  | Väga harv | Psoriaas, dermatiit   |
|  | Teadmata  | Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem*, toksiline epidermaalne nekrolüüs urtikaaria, alopeetsia, psoriaatiline dermatiit*       |



|   |           |  |
|---|-----------|--|
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused            | Aeg-ajalt | Lihaste spasm, seljavalu, jäsemete valu  |
|   | Harv      | Artralgia, osteoartriit, luuvalu   |
|   | Teadmata  | Müalgia  |
| Neerude ja kuseteede häired                         | Harv      | Pollakisuuria, polüuuria, neerupuudulikkus, asoteemia  |
| Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired       | Aeg-ajalt | Ereksioonihäired   |
| Kaasasündinud, perekondlikud ja geneetilised häired | Harv      | Kaasasündinud arterite väärareng, ihtüoos  |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid       | Sage      | Asteenia   |
|   | Aeg-ajalt | Valu rinnus, perifeersed tursed, üldine halb enesetunne, ebatavaline enesetunne  |
|   | Harv      | Tursed, väsimus  |
|   | Teadmata  | Pürektsia  |
| Uuringud  | Harv      | Hüperbilirubineemia  |
|   | Väga harv | Vere kaaliumitaseme tõus, gamma-glutamüültransferaasi aktiivsuse tõus, lipaasi taseme tõus, immunoglobuliini taseme tõus   |
|   | Teadmata  | Trombotsüütide arvu langus, vere kreatiniini taseme tõus, vere urea taseme tõus, vere laktaatdehüdrogenaasi taseme tõus, vere alkaalse fosfataasi taseme tõus, aspartaataminotransferaasi aktiivsuse tõus,alaniinaminotransferaasi aktiivsuse tõus, maksaensüümide aktiivsuse tõus, hemoglobiini taseme langus, hematokriti taseme langus, hälbed elektrokardiogrammil |
| Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused       | Harv      | Vigastus   |

\* AKE inhibiitorite rühma kuuluvate ravimite puhul teavitatud kõrvaltoimed.

\*\* Hüpotensioon esinemissagedus oli müokardiinfarktjärgse vasaku vatsakese düsfunktsiooniga patsientidel TRACE uuringus (n = 876) sage. Samas hüpertensiooni kliinilises uuringus (n = 2520) osalenud patsientidel oli hüpotensiooni esinemissagedus aeg-ajalt.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

### Sümptomid

Üleannustamise sümptomiteks on raske hüpotensioon, šokk, stuupor, bradükardia, elektrolüütide tasakaalu häired ja neerupuudulikkus. Pärast üleannuse allaneelamist tuleb patsienti hoolikalt jälgida, eelistatult intensiivraviosakonnas. Seerumi kreatiniini ja elektrolüütide taset tuleb sagedasti mõõta. Raviprotseduurid sõltuvad sümptomite raskusest. Hiljutise allaneelamise puhul on eesmärgiks trandolapriili eemaldamine (oksendamise esilekutsumine, maoloputus, adsorbentide või naatriumsulfaadi manustamine).

Sümptomaatilise hüpotensiooni korral tuleb patsient asetada šokiasendisse ning manustada füsioloogilist soolalahust või rakendada muid meetmeid plasmamahu suurendamiseks nii pea kui võimalik. Kaaluda tuleb ravi angiotensiin II-ga. Bradükardiat või raskeid vasovagaalseid sümptome tuleb ravida atropiiniga. Kaaluda tuleb ravi südamestimulaatoriga. Ei ole teada, kas tandopriilaati saab organismist eemaldada hemodialüüsi abil.

### Ravi

Pärast trandolapriili kapslite üleannustamist tuleb kaaluda täieliku seedetrakti loputus teostamist. Jälgida tuleb vererõhku ning hüpotensiooni tekkimisel tuleb kaaluda vedelikumahu suurendamist. Trandolapriili üleannustamise jaoks puudub spetsiifiline antidoot.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid  
ATC-kood: C09AA10

Gopten kapslid sisaldavad eelravimit trandolapriili, mittepeptiidset AKE inhibiitorit, mille struktuuris on karboksüülrühm, kuid puudub sulfhüdrüülrühm.

Suukaudsel manustamisel imendub trandolapriil kiiresti ja hüdrolüüsitakse maksas mittespetsiifiliselt aktiivseks pikatoimeliseks metaboliidiks – trandolapriilaadiks.

Trandolapriilaat seondub tugevalt ja küllastavalt angiotensiini konverteeriva ensüümiga (AKE).

Trandolapriili manustamine põhjustab angiotensiin II, aldosterooni ja kodade natriureetilise faktori kontsentratsiooni vähenemise ning plasma reniini aktiivsuse ja angiotensiin I kontsentratsiooni suurenemise. Gopten muudab seega reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi, mis on peamine veremahtu ja vererõhku reguleeriv süsteem ning millel on lõplik antihüpertensiivne toime.

Hüpertensiooniga patsientidel kutsub Gopten'i soovitatavate annuste manustamine esile märkimisväärse vererõhu languse nii lamavas asendis kui ka seistes. Antihüpertensiivne toime avaldub 1 tunni pärast, maksimaalne toime esineb 8...12 tunni pärast ning toime kestab vähemalt 24 tundi.

Trandolapriili omadused võivad seletada kardiaalse hüpertroofia vähenemist inimestel koos diastoolse funktsiooni ja arteriaalse jäikuse paranemisega. Lisaks on loomkatsetes näidatud vaskulaarse hüpertroofia vähenemist.

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (*ON*going *T*elmisartan *A*lone and *i*n combination with *R*amipril *G*lobal *E*ndpoint *T*rial) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) uuriti kombinatsioonravi AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente. Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoteraapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

### 5.2 Farmakokineetilised omadused

Suukaudsel manustamisel imendub trandolapriil väga kiiresti. Maksimaalne plasmakontsentratsioon on täheldatav ligikaudu 1 tunni möödumisel trandolapriili manustamisest. Trandolapriili absoluutne biosaadavus on ligikaudu 10%.

Trandolapriil hüdrolüüsitakse aktiivseks diatsiid-metaboliidiks, trandolapriilaadiks.

Maksimaalne keskmine vereplasma trandolapriili tase tekib 3...8 tunni möödumisel.

Trandolapriili manustamisjärgne absoluutne trandolapriilaadi biosaadavus on ligikaudu 13%. Toit ei mõjuta trandolapriilaadi  $C_{max}$ 'i ega AUC'd.

Vereplasmas on ligikaudu 80% trandolapriilist seondunud vereplasma valkudega. Seondumine on kontsentratsioonist sõltumatu. Trandolapriili jaotusruumala on ligikaudu 18 l. Trandolapriilaadi seonduvus on kontsentratsioonist sõltuv, varieerudes 65% (kontsentratsioonil 1000 nanogrammi/ml) kuni 94 % (kontsentratsioonil 0,1 nanogrammi/ml), viidates kontsentratsiooni kasvades tekkivale seondumise küllastumisele.

Tervetel vabatahtlikel kaob trandolapriil vereplasmast kiiresti, väiksema poolväärtusajaga kui 1 tund.

Trandolapriili korduva annustamise korral saavutatakse trandolapriili tasakaalukontsentratsioon ligikaudu nelja päeva jooksul, seda nii tervetel vabatahtlikel kui ka vanadel ja noortel hüpertensiivsetel patsientidel. Tasakaalukontsentratsioonis on trandolapriilaadi efektiivne poolväärtusaeg vahemikus 15...23 tundi, hõlmates väikese osa manustatud ravimi kogusest; see iseloomustab tõenäoliselt seonduvust plasmas ja kudedes esineva AKE-ga. Ligikaudu 9...14% manustatud trandolapriili annusest eritatakse. Märjastatud ravimi suukaudse manustamise järgselt oli 33% radioaktiivsest määrgisest leitav uriinist ning 66% väljaheitest. Tühine kogus trandolapriili eritatakse uriiniga muutumatul kujul (<0,5%).

Totaalne trandolapriili ja trandolapriilaadi plasmakliirens pärast ligikaudu 2 mg annuste manustamist intravenoosselt on vastavalt ligikaudu 52 l/h ja 7 l/h. Trandolapriili eliminatsioon läbi neerude jääb vahemikku 0,15...4 liitrit tunnis.

### Patsientide erigrupid

#### *Lapsed*

Trandolapriilaadi farmakokineetikat ei ole hinnatud noorematel kui 18 aastastel patsientidel.

#### *Vanus ja sugu*

Trandolapriili farmakokineetikat on uuritud eakatel (vanemad kui 65 eluaastat) ja mõlema soo esindajatel. Trandolapriili plasmakontsentratsioon on eakatel hüpertensiivsetel patsientidel tõusnud, kuid trandolapriilaadi plasmakontsentratsioonid ja AKE inhibeerimise aktiivsus on eakatel ja noortel hüpertensiivsetel patsientidel sarnased. Trandolapriili ja trandolapriilaadi farmakokineetika ja AKE inhibeerimise aktiivsus on eakatel hüpertensiivsetel nii meessoost kui naissoost patsientidel sarnased.

#### *Rass*

Erinevasse rassi kuuluvatel inimestel ei ole farmakokineetilisi erinevusi hinnatud.

#### *Neerupuudulikkus*

Patsientidel, kellel kreatiiniini kliirens on väiksem kui 30 ml/min ja hemodialüüsi saavatel patsientidel on võrreldes tervete katsealustega, trandolapriili ja trandolapriilaadi plasmakontsentratsioonid ligikaudu kaks korda kõrgemad ning neerukliirens ligikaudu 85% võrra vähenenud. Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel on soovitatav annuse kohandamine.

#### *Maksapuudulikkus*

Pärast suukaudset manustamist mõõduka alkoholi tarbimistest tekkinud tsirroosiga patsientidele, olid trandolapriili ja trandolapriilaadi plasmakontsentratsioonid vastavalt üheksa korda ja kaks korda kõrgemad kui tervetel katsealustel, kuid AKE inhibeerimise aktiivsus ei olnud seejuures mõjutatud. Tuleb kaaluda väiksemate annuste manustamist maksapuudulikkusega patsientidele.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

#### Kartsinogeensus, mutageensus ja fertiilsuse vähenemine

Reproduktiivtoksilisuse uuringud näitasid toimet järglase neerude arengule koos suurenenud neeruvaagna laienemise esinemissagedusega; seda täheldati rottidel annuste juures  $\geq 10\text{mg/kg/ööpäevas}$ , kuid see ei mõjutanud järglaste normaalset arengut. Trandolapriil ei avaldanu mutageenset ega kartsinogeenset toimet.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Maisitärklis  
Laktoosmonohüdraat  
Povidoon K25  
Naatriumstearüülfumaraat

#### Kapsli kaas:

Želatiin  
Titaandioksiid (E171)  
Erütrosiin (E127)  
Kollane raudoksiid (E172), ainult Gopten 2 mg kapslites  
Must raudoksiid (E172), ainult Gopten 4 mg kapslites  
Naatriumlaurüülsulfaat

#### Kapsli keha:

Želatiin  
Titaandioksiid (E171)  
Erütrosiin (E127)  
Kollane raudoksiid (E172)  
Naatriumlaurüülsulfaat

### 6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

### 6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

### 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni  $25^{\circ}\text{C}$ .  
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

### 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Gopten 2 mg: polüvinüülkloriid/polüvinülideenkloriid/alumiiniumfoolium blisterpakend. Pakend sisaldab 28, 50, 56, 60, 98 või 100 kõvakapslit.  
Gopten 4 mg: polüvinüülkloriid/polüvinülideenkloriid/alumiiniumfoolium blisterpakend. Pakend sisaldab 28, 56 või 98 kõvakapslit.  
Pakendis on vastavalt 2, 4 või 7 blistrit, mis sisaldavad 14 kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Mylan Healthcare SIA  
Mūkusalas 101  
Rīga, LV 1004  
Lāti

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Gopten 2 mg: 121195  
Gopten 4 mg: 655509

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VĀLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPĀEV**

Gopten 2 mg:  
Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08.06.2001  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10.06.2011

Gopten 4 mg:  
Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22.12.2009  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 05.12.2014

## **10. TEKSTI LĀBIVAATAMISE KUUPĀEV**

Detsember 2020