

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Viacoram 3,5 mg/2,5 mg, tabletid

Viacoram 7 mg/5 mg, tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

3,5 mg/2,5 mg: Üks tablett sisaldab 2,378 mg perindopriili, mis vastab 3,5 mg-le perindopriilarginiinile ja 3,4675 mg amlodipiinbesilaati, mis vastab 2,5 mg-le amlodipiinile.

7 mg/5 mg: Üks tablett sisaldab 4,756 mg perindopriili, mis vastab 7 mg-le perindopriilarginiinile ja 6,935 mg amlodipiinbesilaati, mis vastab 5 mg-le amlodipiinile.

INN. *Perindoprilum, amlodipinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

3,5 mg/2,5 mg: 31,62 mg laktoosmonohüdraati.


7 mg/5 mg: 63,23 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

3,5 mg/2,5 mg: Valge, ümmargune 5 mm diameetriga tablett.

7 mg/5 mg: Valge, ümmargune 6 mm diameetriga tablett, mille ühele küljele on pressitud „“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Suukaudne.

Viacoram 3,5 mg/2,5 mg on mõeldud kasutamiseks esmavaliku ravimina arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel.

Soovitav algannus on Viacoram 3,5 mg/2,5 mg tablett üks kord ööpäevas.

Patsientidel, kellel ei ole Viacoram 3,5 mg/2,5 mg tabletiga saavutatud piisavat vererõhu langust, võib pärast vähemalt 4-nädalast ravi annust suurendada 7mg/5 mg-ni üks kord ööpäevas.

Eripopulatsioonid

Neerukahjustusega patsiendid (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2)

Viacoram on vastunäidustatud raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) (vt lõik 4.3).

Mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens vahemikus 30 ml/min kuni 60 ml/min) on soovitatav algannus Viacoram 3,5 mg/2,5 mg tablett ülepäeviti. Patsiendid, kellel ei saavutata adekvaatset vererõhu kontrolli, võivad võtta Viacoram 3,5 mg/2,5 mg tableti üks kord ööpäevas. Patsientidel, kellel ei saavutata piisavat kontrolli, võib vajadusel annust suurendada. Tavapärane meditsiiniline jälgimine hõlmab kreatiniini ja kaaliumitaseme jälgimist (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustusega patsiendid (vt lõigud 4.4 ja 5.2)

Viacoram'i määramisel raske maksakahjustusega patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

Eakad (vt lõigud 4.4 ja 5.2)

Viacoram'i efektiivsus ja ohutus eakatel on tõestatud. Ravi alustamisel tuleb ettevaatust rakendada sõltuvalt neerufunktsioonist.

Pärast ravi alustamist tuleb neerufunktsiooni jälgida enne igat annuse suurendamist, eriti 75-aastastel ja vanematel patsientidel. Tavapärane meditsiiniline jälgimine hõlmab kreatiniini ja kaaliumitaseme jälgimist.

Lapsed

Viacoram'i ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Viacoram'i tablett tuleb manustada ühekordse annusena, eelistatult hommikul enne sööki.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete, teiste AKE inhibiitorite, dihidropüridiini derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes,
- Raske neerukahjustus (vt lõigud 4.2 ja 4.4),
- Anamneesis AKE-inhibiitorraviga seotud angioneurotiline ödeem,
- Pärilik või idiopaatiline angioödeem,
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6),
- Raske hüpotensioon,
- Šokk, sh kardiogeenne šokk,
- Vasaku vatsakese väljavoolu takistus (nt kõrge raskusastmega aordistenoos),
- Hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus pärast ägedat müokardi infarkti,
- Viacoram'i samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidel (vt lõigud 4.5 ja 5.1),
- Kehavälised ravimeetodid, mistõttu on tekkinud vere kokkupuude negatiivselt laetud pindadega (vt lõik 4.5),
- Märkimisväärne bilateraalne neeruarterite stenoos või unilateraalne stenoos üheainsa neeru olemasolul (vt lõik 4.4),
- Samaaegne kasutamine sakubitriili/valsartaaniga (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Erihoiatused

Ülitundlikkus/angioödeem:

AKE inhibiitoritega, sealhulgas perindopriiliga ravi saavatel patsientidel on harva teatatud näo, jäsemete, huulte, limaskestade, keele, häälepaelte ja/või kõri angioödeemi tekkest (vt lõik 4.8). See võib tekkida ükskõik millal ravi ajal. Sellistel juhtudel tuleb ravi Viacoram'iga koheselt katkestada ja jälgida patsienti kuni sümptomite täieliku taandumiseni. Juhtudel, mil turse piirneb näo ja huultega, taandub see tavaliselt ilma ravita, kuigi antihistamiinikumide kasutamine leevendab neid sümptomeid.

Angioödeem, mis on seotud kõritursega, võib osutada fataalseks. Juhul kui turse haarab keele, häälepaelad või kõri ning võib tekkida hingamistakistus, tuleb otsekohe anda esmaabi. See hõlmab

adrenaliini manustamist ja/või hingamisteede hoidmist avatuna. Patsient peab jääma pideva arstliku järelvalve alla kuni sümptomite täieliku taandumiseni.

Kui anamneesis on esinenud angioödeemi, mis ei ole seotud AKE inhibiitoriga, siis on suurem tõenäosus angioödeemi tekkeks ravi ajal Viacoram´iga (vt lõik 4.3).

Intestinaalsest angioödeemist on AKE inhibiitoritega ravi saavatel patsientidel teatatud harva. Neil patsientidel on esinenud ülakõhu valu (iivelduse või oksendamisega või ilma selleta); mõnedel juhtudel ei eelnenud sellele näo angioödeemi ja C1-esteraasi tase oli normaalne. Angioödeem diagnoositi ülakõhu CT uuringu, ultraheli või kirurgilise protseduuri käigus ja sümptomid kadusid peale AKE inhibiitorite kasutamise lõpetamist. AKE inhibiitoritega ravi saavatel patsientidel, kellel ilmneb ülakõhu valu, peab arvestama intestinaalse angioödeemi diferentsiaaldiagnoosiga (vt lõik 4.8).

Perindopriili kasutamine kombinatsioonis sakubitriili/valsartaaniga on vastunäidustatud angioödeemi suurenenud riski tõttu (vt lõik 4.3). Sakubitriili/valsartaani ei tohi võtta enne 36 tunni möödumist pärast perindopriili viimast annust. Kui ravi sakubitriili/valsartaaniga katkestatakse, ei tohi perindopriili võtta enne 36 tunni möödumist pärast sakubitriili/valsartaani viimast annust (vt lõigud 4.3 ja 4.5). NEP-inhibiitorite (nt ratsekadotriil) ja AKE-inhibiitorite samaaegne kasutamine võib samuti suurendada angioödeemi tekkeriski (vt lõik 4.5). Seega perindopriili saavate patsientide puhul tuleb enne NEP-inhibiitoritega (nt ratsekadotriil) ravi alustamist hoolikalt hinnata kasu-riski suhet.

Samaaegne kasutamine koos mTOR inhibiitoritega (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus):

Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt mTOR inhibiitoreid (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) võib esineda suurenenud risk angioödeemi (nt hingamisteede või keele turse koos hingamisraskusega või ilma) tekkeks (vt lõik 4.5).

Anafülaktoidsed reaktsioonid madala tihedusega lipoproteiin (LDL)-afereesi ajal

Harva on teatatud eluohtlikest anafülaktoidsetest reaktsioonidest patsientidel, kellel on läbi viidud madala tihedusega lipoproteiin (LDL)-aferees dekstraan-sulfaat absorbendiga. Reaktsioone saab vältida AKE inhibiitorravi ajutise katkestamisega enne iga afereesi.

Anafülaktoidsed reaktsioonid desensibiliseeriva ravi ajal:

On andmeid anafülaktoidsete reaktsioonide kohta patsientidel, kes saavad AKE inhibiitorravi ajal desensibiliseerivat ravi (nt kiletiivaliste mürgiga). Samadel patsientidel ei tekkinud neid reaktsioone, kui ravi AKE inhibiitoriga ajutiselt katkestati, kuid tekkisid uuesti tähelepanuta jätmisel.

Hemodialüüsi saavad patsiendid

Anafülaktoidsetest reaktsioonidest on teatatud patsientidel, kes on saanud hemodialüüsi *high-flux* membraanidega ja keda on samaaegselt ravitud AKE inhibiitoritega. Seetõttu tuleb nendel patsientidel kaaluda teist tüüpi dialüüsimembraani või teise ravimiklassi kuuluva antihüpertensiivse ravimi kasutamist.

Neutropeenia/agranulotsütoos/trombotsütopeenia/aneemia:

AKE inhibiitorravi saavatel patsientidel on esinenud neutropeeniat/agranulotsütoosi, trombotsütopeeniat ja aneemiat. Normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, kellel ei ole muid komplikatsioone, esineb neutropeeniat harva. Viacoram´i tuleb kasutada äärmise ettevaatlikusega veresoonte kollageenhaiguse, immuunosupressantravi, allopurinool- või prokaiinamiidravi või nende komplitseerivate tegurite kombinatsiooni korral, eriti eelneva teadaoleva neerupuudulikkuse korral. Mõnedel sellistel patsientidel arenes raske infektsioon, mis mõnel juhul ei allunud intensiivsele antibiootikumravile. Kui Viacoram´i kasutatakse sellistel patsientidel, on soovitatav perioodiliselt kontrollida leukotsüütide arvu ja patsiente tuleb teavitada, et nad teataksid igast võimalikust infektsiooninähest (nt valus kurk, palavik).

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad:

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni languse (sh äge neerupuudulikkus) 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 järelevalve all, jälgides hoolikalt neerufunktsiooni, elektrolüüte ja vererõhku.

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

Primaarne aldosteronism:

Patsientidel, kellel on primaarne hüperaldosteronism, ei teki üldiselt ravivastust antihüpertensiivsetele ravimitele, mis toimivad reniin-angiotensiin süsteemi kaudu. Seetõttu ei ole selle ravimi kasutamine soovitatav.

Rasedus:

Ravi Viacoram'iga ei tohi alustada raseduse ajal. Juhul, kui ravi jätkamist Viacoram'iga ei peeta esmavajalikuks, peavad rasedust planeerivad patsiendid üle minema alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille raseduse ajal kasutamise ohutusprofiil on tõestatud. Kui rasedus on diagnoositud, tuleb ravi Viacoram'iga kohe katkestada ja vajadusel alustada alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Kasutamine neerukahjustusega patsientidel:

Viacoram on vastunäidustatud raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) (vt lõik 4.3).

Mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens vahemikus 30 ml/min kuni 60 ml/min) on soovitatav algannus Viacoram 3,5 mg/2,5 mg tablett ülepäeviti (vt lõik 4.2). Tavapärane meditsiiniline jälgimine hõlmab kreatiniini ja kaaliumitaseme jälgimist (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Uni- või bilateraalse neeruarteri stenoosiga patsientidel, keda on ravitud AKE inhibiitoritega, on täheldatud uurea ja kreatiniini sisalduse tõusu veres, mis taandub pärast ravi lõpetamist. See on eriti tõenäoline neerupuudulikkusega patsientidel. Kui sellele lisandub renovaskulaarne hüpertensioon, siis on suurenenud risk raske hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse tekkeks. Mõnedel eelneva neeruhaigusega hüpertensiivsetel patsientidel on tõusnud uurea- ja kreatiniini sisaldus veres, mis on tavaliselt tagasihoidlik ja mööduva iseloomuga, eriti kui perindopriili on manustatud koos diureetikumiga. See on eriti tõenäoline eelnevalt esinenud neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel. Amlodipiini võib kasutada neerupuudulikkusega patsientidel tavalistes annustes. Muutused amlodipiini plasmakontsentratsioonides ei ole seotud neerukahjustuse raskusastmega. Amlodipiin ei ole dialüüsiv.

Neerusiirdamine:

Puuduvad kogemused Viacoram'i manustamise kohta hiljuti neerusiirdamise läbiteinud patsientidele, mistõttu ravi Viacoram'iga ei ole soovitatav.

Renovaskulaarne hüpertensioon:

Uni- või bilateraalse neeruarteristenoosiga patsientidel, kes saavad ravi AKE-inhibiitoritega, esineb suurenenud risk hüpotensiooni või neerupuudulikkuse tekkeks (vt lõik 4.3). Ravi diureetikumidega võib olla soodustavaks faktoriks. Neerufunktsiooni halvenemine võib ilmneda vaid väikse muutusena plasma kreatiniini sisalduses, isegi patsientide puhul, kellel on unilateraalne neeruarteristenoos.

Kasutamine maksakahjustusega patsientidel:

AKE inhibiitoreid on harva seostatud sündroomiga, mis algab kolestaatilise ikterusega ja progresseerub fulminantseks maksanekroosiks, mis võib (mõnikord) lõppeda surmaga. Selle sündroomi mehhanism ei ole teada. Viacoram'i saavad patsiendid, kellel areneb ikterus või tõuseb märkimisväärselt maksaensüümide aktiivsus, peavad lõpetama ravi Viacoram'iga ja saama vastavat meditsiinilist abi (vt lõik 4.8).

Maksakahjustusega patsientidel on amlodipiini poolestusaeg pikenenud ning AUC väärtused suurenenud.

Kasutamine eakatel:

Ravi alustamisel ja annuse suurendamisel eakatel tuleb olla ettevaatlik, lähtuda tuleb neerufunktsioonist.

Neerufunktsiooni tuleb jälgida enne igat annuse suurendamist. Tavapärane meditsiiniline jälgimine hõlmab seega kreatiniini ja kaaliumitaseme jälgimist (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Ettevaatusabinõud ravimi kasutamisel

Hüpertensiivne kriis:

Amlodipiini ohutust ja efektiivsust hüpertensiivse kriisi puhul ei ole tõestatud.

Kasutamine südamepuudulikkusega patsientidel:

Südamepuudulikkusega patsiente tuleb ravida ettevaatusega.

Viacoram´i tuleb kasutada ettevaatusega südame paispuudulikkusega patsientidel, kuna amlodipiin võib suurendada tulevaste kardiovaskulaarsete juhtude ja suremuse riski.

Hüpotensioon:

AKE inhibiitorid võivad põhjustada ülemäärast vererõhu langust. Sümpomaatiline hüpotensioon esineb mittekompitseeritud kõrgvererõhuhaigetel harva ning võib tõenäolisemalt esineda patsientidel, kellel on tekkinud vedelikuvaegus, nt pärast diureetikumravi, soolavaba dieeti, dialüüsi, kõhulahtisust või oksendamist, või kellel on raske reniinsõltuv hüpertensioon (vt lõigud 4.5 ja 4.8). Sümpomaatilise hüpotensiooni kõrge tekkeriskiga patsientidel tuleb ravi ajal Viacoram´iga pidevalt kontrollida vererõhku, neerufunktsiooni ning seerumi kaaliumitaset.

Südame isheemiatõve või tserebrovaskulaarse puudulikkusega patsientidel, kellel võib liigne vererõhu langus põhjustada müokardi või tserebrovaskulaarset infarkti, tuleb arvestada samade hoiatustega.

Kui vererõhk langeb, tuleb haige asetada selili lamama ja vajadusel tuleb manustada intravenoosselt 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahust. Mõõduva hüpotensiooni teke pärast algannuse manustamist ei ole vastunäidustuseks edasiste annuste manustamisel ning seda võib probleemideta teha juba siis, kui vererõhk on taastunud pärast intravenoosse lahuse manustamist.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos/hüpertroofiline kardiomiopaatia:

AKE inhibiitoreid tuleb manustada ettevaatusega mitraalklapi stenoosi ja vasaku vatsakese väljavoolu takistuse, näiteks aordistenoosi või hüpertroofilise kardiomiopaatia korral.

Rass:

AKE inhibiitorid põhjustavad mustanahalistel patsientidel angioödeemi sagedamini kui mitte mustanahalistel patsientidel.

AKE-inhibiitorite vererõhku alandav toime võib mustanahalistel patsientidel olla väiksem kui mitte mustanahalistel, tõenäoliselt madalama reniinisalduse suurema esinemissageduse tõttu mustanahaliste hüpertoonikute populatsioonis.

Kõha:

Ravi ajal Viacoram´iga võib esineda kõha. Kõha on mitteproduktiivne ja kuiv, mis kaob pärast ravi katkestamist. AKE inhibiitoritest indutseeritud kõha tuleb käsitleda osana kõha diferentsiaaldiagnostikast.

Kirurgia/anesteesia:

Ulatuslike operatsioonide või anesteesia ajal, mida viiakse läbi ainetega, mis võivad põhjustada hüpotensiivset šokki, võib perindopriil blokeerida angiotensiin II moodustumist, mis mõjutab omakorda reniini vabastamist. Ravi Viacoram´iga tuleb katkestada üks päev enne operatsiooni. Kui tekib oletatavasti selle mehhanismi järgi hüpotensioon, tuleb tagada organismi piisav vedelikumaht.

Hüperkaleemia:

Ravi ajal AKE inhibiitoritega, sealhulgas perindopriiliga, on mõnedel patsientidel esinenud seerumi kaaliumisisalduse tõusu. Hüperkaleemia riskifaktorid on neerupuudulikkus, langenud neerufunktsioon, vanus (> 70 aasta), *diabetes mellitus*, sellega seonduvad nähud, eriti dehüdratsioon, äge südame dekompensatsioon, metaboolne atsidoos ja kaaliumi säästvate diureetikumide (nt spironolaktoon,

eplerenoon, triamteren või amiloriid üksi või kombinatsioonis), kaaliumilisandite või kaaliumi sisaldavate soolaasendajate samaaegne kasutamine; või need patsiendid, kes kasutavad teisi seerumi kaaliumisisaldust suurendavaid ravimeid (nt hepariin, teised AKE-inhibiitorid, angiotensiin II antagonistid, atsetüülsalitsüülhape ≥ 3 g ööpäevas, COX-2 inhibiitorid ja mitteselektiivsed MSPVA-d, immunosupressandid, nagu tsüklosporiin või takroliimus, trimetoprim ja ko-trimoksaasool, mida teatakse ka kui trimetoprim/sulfametoksaasool). Kaaliumilisandite, kaaliumi säästvate diureetikumide või kaaliumi sisaldavate soolaasendajate kasutamine neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel võib viia seerumi kaaliumisisalduse märkimisväärsele suurenemisele. Hüperkaleemia võib põhjustada tõsiseid, mõnikord surmaga lõppevaid arütmiaid. Kui Viacoram ja eelpool nimetatud ainete samaaegne kasutamine on vältimatu, tuleb seda teha ettevaatusega ning sageli kontrollida kaaliumi sisaldust seerumis (vt lõik 4.5).

Diabeeti põdevad patsiendid:

Suukaudseid suhkrutõvevastaseid ravimeid või insuliini kasutavatel patsientidel tuleb Viacoram'iga ravi esimesel kuul jälgida pidevalt vere glükoositaset (vt lõik 4.5).

Kaaliumit säästvad diureetikumid, kaaliumilisandid või kaaliumit sisaldavad soolaasendajad:

Kaaliumit säästvate diureetikumide, kaaliumilisandite või kaaliumit sisaldavate soolaasendajate kombinatsioon Viacoram'iga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Abiained:

See ravim sisaldab laktoosi. Patsiendid, kellel esineb pärilik galaktoositalumatus, täielik laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire ei tohi seda ravimit võtta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

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

Hüperkaleemiat indutseerivad ravimid

Osad ravimid või ravimite rühmad võivad suurendada hüperkaleemia teket: aliskireen, kaaliumisoolad, kaaliumisäästvad diureetikumid, AKE inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid, MSPVA-d, hepariinid, immunosupressandid, nagu tsüklosporiin või takroliimus, trimetoprim ja ko-trimoksaasool (trimetoprim/sulfametoksaasool). Nende ravimite kombineerimine Viacoram'iga suurendab hüperkaleemia riski (vt lõik 4.4).

Kombinatsioonid, mis on vastunäidustatud (vt lõik 4.3)

Aliskireen:

Diabeetikutel või neerukahjustusega patsientidel on risk hüperkaleemia, neerufunktsiooni halvenemise ja kardiovaskulaarse haigestumise ja suremuse riski suurenemiseks.

Kehavälised ravimeetodid:

Kehavälised ravimeetodid, mis on põhjustanud vere kokkupuudet negatiivselt laetud pindadega, nt dialüüs või hemofiltratsioon teatud tüüpi *high-flux* membraanidega (nt polüakrülonitriilmembraanid) ja madala tihedusega lipoproteiin-aferees dekstraansulfaadiga, suurendavad riski anafülaktoidsete reaktsioonide tekkeks (vt lõik 4.3). Kui selline ravi on vajalik, tuleb kaaluda teist tüüpi dialüüsimembraanide või teise klassi kuuluvate antihüpertensiiivsete ravimite kasutamist.

Sakubitriil/valsartaan

Perindopriili kasutamine kombinatsioonis sakubitriili/valsartaaniga on vastunäidustatud, kuna neprilüsiini (NEP) ja angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) samaaegne inhibeerimine võib suurendada angioödeemi riski. Sakubitriili/valsartaani ei tohi võtta enne 36 tunni möödumist pärast perindopriili viimast annust (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Kombinatsioonid, mida ei soovitata kasutada (vt lõik 4.4)

Estramustiin:

Suurenenud kõrvaltoimete risk, nt angioneurootiline ödeem (angioödeem).

Kaaliumi säästvad diureetikumid (triamtereen, amiloriid), kaalium (soolad):

Hüperkaleemia (potentsiaalselt eluohtlik), eriti samaaegse neerukahjustuse esinemise korral (aditiivsed hüperkaleemilised toimed). AKE-inhibiitoreid ei tohi ühendada hüperkaleemiliste toimeainetega, välja arvatud hüpokaleemia korral.

Viacoram´i kasutamine koos eelpool mainitud ravimitega ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). Kui samaaegne manustamine on vältimatu, tuleb seda teha ettevaatusega ja kontrollides sageli seerumi kaaliumisisaldust. Spironolaktooni kasutamise kohta südamepuudulikkuse korral, vt allpool.

Liitium:

Liitiumi ja AKE inhibiitori koosmanustamisel on täheldatud liitiumisisalduse mööduvat tõusu seerumis ja toksilisust. Viacoram´i manustamist koos liitiumiga ei soovitata, kuid kombineerimise vajadusel tuleb seerumi liitiumisisaldust hoolikalt kontrollida (vt lõik 4.4).

Dantroleen (infusioon):

Loomadel on pärast verapamiili manustamist koos intravenoosse dantroleeniga täheldatud hüperkaleemiast tingitud letaalse vatsakeste fibrillatsiooni ja kardiovaskulaarse kollapsi teket. Hüperkaleemia riski tõttu on soovitatav vältida kaltsiumikanali blokaatorit, amlodipiini, sisaldava Viacoram´i manustamist patsientidele, kes on vastuvõtlikud maliigse hüpertermia tekkeks ja neile, kes saavad maliigse hüpertermia ravi.

Kombinatsioonid, mis nõuavad erilist hoolikust

Antidiabeetilised ravimid (insuliinid, suukaudsed hüpopglükeemilised ravimid):

Epidemioloogilised uuringud on viidanud, et AKE-inhibiitorite ja antidiabeetiliste ravimite (insuliinid, suukaudsed hüpopglükeemilised ravimid) samaaegne manustamine võib põhjustada suurenenud vere glükoositaset langetavat toimet ja seega hüpopglükeemia riski. See võib tõenäolisemalt ilmnedda selle kombinatsiooni kasutamise esimeste nädalate ajal ning neerukahjustusega patsientidel.

Baklofeen:

Suurenenud antihüpertensiivne toime. Jälgida vererõhku ja vajadusel kohandada antihüpertensiivset annust.

Kaaliumi mittesäästvad diureetikumid:

Diureetikume kasutavad patsiendid, eriti need, kellel on soolade ja/või vedeliku puudus, võivad pärast AKE inhibiitorravi alustamist kogeda järsku vererõhu langust. Hüpotensiooni tekkevõimalust saab vähendada, katkestades diureetilise ravi, suurendades vedeliku või soolade manustamist enne ravi algust Viacoram´iga.

Arteriaalse hüpertensiooni korral, kui eelnev ravi diureetikumiga võib olla põhjustanud soola/vedeliku puudust, tuleb diureetikumravi enne Viacoram´i manustamist katkestada, mille järel võib alustada kaaliumi mittesäästva diureetikumiga uuesti.

Esimestel ravinädalatel Viacoram´iga tuleb jälgida neerufunktsiooni (kreatiniini tase).

Kaaliumi säästvad diureetikumid (eplerenoon, spironolaktoon):

Eplerenoon või spironolaktoon annuses 12,5 mg kuni 50 mg ööpäevas ja AKE inhibiitor väikeses annuses:

Eelnevalt AKE inhibiitorite ja lingudiureetikumidega ravitud II...IV klassi (NYHA) <40% väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkusega patsientidel esineb risk potentsiaalselt letaalse hüperkaleemia tekkeks, eriti juhul, kui selle kombinatsiooni puhul ei jälgita soovitatud annustamissoovitusi.

Enne kombinatsiooniga alustamist tuleb kontrollida hüperkaleemia ja neerukahjustuse puudumist.

Ravi esimese kuu jooksul soovitatakse hoolikalt jälgida kaleemia ja kreatineemia suhtes esialgu üks kord nädalas ja pärast üks kord kuus.

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d), sealhulgas atsetüülsalitsüülhape ≥ 3 g ööpäevas:
AKE inhibiitorite manustamisel koos mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (atsetüülsalitsüülhape põletikuvastase annustamisskeemiga, COX-2 inhibiitorid ja mitteselektiivsed MSPVA-d) võib tekkida antihüpertensiivse toime vähenemine. AKE inhibiitorite kasutamine koos mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega võib põhjustada neerufunktsiooni languse suurenenud riski, sh võimalikku ägedat neerupuudulikkust ja kaaliumisisalduse tõusu seerumis, eriti olemasoleva neerufunktsiooni langusega patsientidel. Seda kombinatsiooni tuleb manustada ettevaatusega, eriti eakatel. Patsientidele tuleb manustada küllaldaselt vedelikku ja jälgida neerufunktsiooni pärast kombinatsioonravi alustamist ning perioodiliselt ravi ajal.

Ratsekadotriil:

AKE inhibiitorid (nt perindopriil) põhjustavad teadaolevalt angioödeemi. Selle tekkerisk võib olla suurenenud samaaegsel kasutamisel koos ratsekadotriiliga (ravim, mida kasutatakse ägeda kõhulahtisuse raviks) (vt lõik 4.4).

mTOR inhibiitorid (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus):

Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt mTOR inhibiitoreid, võib esineda suurenenud risk angioödeemi tekkeks (vt lõik 4.4).

CYP3A4 indutseerijad:

Teadaolevate CYP3A4 indutseerijate samaaegsel manustamisel võib amlodipiini kontsentratsioon kõikuda. Seega tuleb jälgida vererõhku ja kaaluda annuse kohandamist teiste ravimite, eriti tugevate CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, liht-naistepuna), samaaegsel kasutamisel kui ka pärast seda.

CYP3A4 inhibiitorid:

Amlodipiini samaaegne kasutamine koos mõõdukate või tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (proteaasi inhibiitorid, asoolitüüpi seenevastased ained, makroliidid, nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või diltiaseem) võib olulisel määral suurendada amlodipiini kontsentratsiooni. Sellised farmakokineetilised variatsioonid võivad eakatel olla kliiniliselt rohkem väljendunud. Seega võib olla vajalik patsiendi kliiniline jälgimine ja annuse kohandamine.

Patsientidel, kes saavad klaritromütsiini samaaegselt amlodipiiniga, suureneb risk hüpotensiooniks. Amlodipiini samaaegsel manustamisel klaritromütsiiniga on vajalik patsientide pidev jälgimine.

Kombinatsioonid, mille kasutamine nõuab mõningast ettevaatlikkust

Antihüpertensiivsed ained (nagu beetablokaatorid) ja vasodilataatorid:

Nende ainete samaaegne kasutamine võib suurendada Viacorami hüpotensiivset toimet. Samaaegne kasutamine koos nitroglütseriiniga ja teiste nitraatide või vasodilataatoritega võib liigselt langetada vererõhku, mistõttu tuleb rakendada ettevaatust.

Gliptiinid (linagliptiin, saksagliptiin, sitagliptiin, vildagliptiin):

Suurenenud angioödeemi risk patsientidel, keda ravitakse samaaegselt AKE inhibiitoriga, kuna gliptiin vähendab dipeptidüül peptidaasi IV (DPP-IV) aktiivsust.

Tritsüklilised antidepressandid/antipsühhootikumid/anesteetikumid:

Teatud tüüpi anesteetikumide, tritsükliliste antidepressantide ja antipsühhootikumide kasutamine koos Viacorami-ga võib põhjustada liigset vererõhu langust.

Sümpatomimeetikumid:

Sümpatomimeetikumid võivad vähendada Viacorami antihüpertensiivset toimet.

Kortikosteroidid, tetrakosaktiid:

Antihüpertensiivse toime nõrgenemine (kortikosteroididest põhjustatud soola ja vee retentsioon).

Alfablokaatorid (prasosiin, alfusosiin, doksasosiin, tamsulosiin, terasosiin):
Antihüpertensiivse toime suurenemine ja ortostaatilise hüpotensiooni suurenenud risk.

Amifostiin:
Võib potentseerida amlodipiini antihüpertensiivset toimet.

Kuld:
Süstitava kulla (naatriumurotiomalaat) ja AKE inhibiitori, selhulgas perindopriili, koosmanustamine on harva põhjustanud patsientidel nitritoidseid reaktsioone (sümptomiteks on näo õhetus, iiveldus, oksendamine ja hüpotensioon).

Greipfruut:
Viacoram'i manustamine koos greipfruudi või greipfruudi mahlagaga ei ole soovitatav, kuna mõnedel patsientidel võib suureneeda amlodipiini biosaadavus, mille tulemusena tugevnevad vererõhku langetavad toimed.

Takroliimus:
Amlodipiiniga koosmanustamisel esineb risk takroliimuse taseme tõusuks veres. Et ära hoida takroliimuse toksilisust, tuleb amlodipiiniga ravi saavatel patsientidel, keda ravitakse takroliimusega, jälgida takroliimuse sisaldust veres ja vajaduse korral takroliimuse annust kohandada.

Rapamütsiini märklaua (mTOR) inhibiitorid:
mTOR inhibiitorid, nagu siroliimus, temsiroliimus ja everoliimus on CYP3A substraadid. Amlodipiin on nõrk CYP3A4 inhibiitor. mTOR inhibiitoritega samaaegsel kasutamisel võib amlodipiin suurendada mTOR inhibiitorite kontsentratsiooni.

Tsüklosporiin:
Tsüklosporiini ja amlodipiini koostoimeuringuid ei ole läbi viidud tervetel vabatahtlikel ega teistel populatsioonidel, välja arvatud siirdatud neeruga patsientidel, kellel täheldati tsüklosporiini suurenenud (keskmine 0...40%) muutuvat minimaalset kontsentratsiooni. Siirdatud neeruga patsientidel, kes saavad amlodipiini, tuleb jälgida tsüklosporiini kontsentratsiooni; vajadusel vähendada tsüklosporiini annust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Arvestades selles ravimis sisalduvate toimeainete toimet rasedusele ja imetamisele:
Viacoram'i ei soovitata raseduse esimesel trimestril kasutada. Raseduse teisel ja kolmandal trimestril on Viacoram'i kasutamine vastunäidustatud.

Viacoram'i kasutamine ei ole rinnaga toitmise ajal soovitatav. Otsus, kas imetamine lõpetada või katkestada Viacoram'i kasutamine, tuleb teha, arvestades ravist saadavat kasu emale.

Rasedus:
Perindopriiliga seotud:

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

Epidemioloogiline tõendusmaterjal AKE inhibiitorite teratogeensuse riski kohta kasutamise korral raseduse esimesel trimestril ei ole lõplik, kuigi väikest riski suurenemist ei saa siiski välistada. Juhul kui ravi jätkamist AKE inhibiitoriga ei peeta esmavajalikuks, peavad rasedust planeerivad patsiendid üle minema alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille raseduse ajal kasutamise ohutusprofiil on tõestatud. Kui rasedus on avastatud, tuleb ravi AKE inhibiitoritega koheselt katkestada ja vajadusel alustada alternatiivset ravi.

AKE inhibiitori kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril indutseerib teadaolevalt inimese lootetoksilisust (neerufunktsiooni vähenemine, oligohüdrarnion, koljuluude deformatsioon) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui AKE inhibiitorit on kasutatud alates raseduse teisest trimestrist, siis on soovitatav neerufunktsiooni ja kolju ultraheliuuring.

Imikuid, kelle emad on kasutanud AKE inhibiitoreid, peab hoolikalt jälgima hüpotensiooni tekke osas (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Amlodipiiniga seotud:

Amlodipiini kasutamise ohutust raseduse ajal ei ole tõestatud.

Loomkatsete käigus täheldati reproduktiivset toksilisust kõrgete annuste kasutamisel (vt lõik 5.3). Kasutamine raseduse ajal on soovitatav vaid juhul, kui puudub ohutum alternatiiv ning kui haiguse ravimata jätmine kujutab emale ja lootele suuremat ohtu.

Imetamine:

Perindopriiliga seotud:

Kuna ei ole saadaval infot perindopriili kasutamise kohta rinnaga toitmise ajal, ei ole perindopriil soovitatav ning eelistatult tuleks kasutada alternatiivset ravi, mille ohutuse profiil rinnaga toitmise ajal on paremini tõestatud, eriti kui imetatakse vastsündinut või enneaegset imikut.

Amlodipiiniga seotud:

Amlodipiin eritub rinnapiima. Hinnanguliselt jääb imiku saadav annus ema annusega võrreldes kvartiilide vahemikku 3...7%, maksimaalselt 15%. Amlodipiini toime imikutele ei ole teada. Otsus, kas jätkata/katkestada imetamine või kas jätkata/katkestada ravi amlodipiiniga, tuleb teha arvestades imetamise kasulikkust lapsele ning amlodipiini ravi vajadust emale.

Fertiilsus:

Perindopriiliga seotud:

Toime reproduktiivsusele või fertiilsusele puudub.

Amlodipiiniga seotud:

Mõnedel kaltsiumikanali blokaatoritega ravi saavatel patsientidel on teatatud spermatoosidide pöörduvatest biokeemilistest muutustest. Kliinilised andmed amlodipiini võimalikust toimest fertiilsusele on puudulikud. Ühes rottidega teostatud uuringus täheldati kõrvaltoimeid isasel rotil (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid Viacoram'i toimest autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole läbi viidud.

Perindopriil ja amlodipiin võivad mõjutada kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kui patsiendil tekib pearinglus, peavalu, väsimus, kurnatus või iiveldus, võib reaktsioonivõime olla halvenenud.

Ravi ajal Viacoram'iga on soovitatav ettevaatus, eriti ravi alguses.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Viacoram'i ohutusprofiili on hinnatud 6-kuulises kontrolliga uuringus, mis hõlmas 1771 patsienti, kellest 887 said Viacoram'i, 6-nädalases kontrolliga uuringus, mis hõlmas 837 patsienti, kellest 279 said Viacoram'i ning 8-nädalases platseebokontrolliga uuringus, mis hõlmas 1581 patsienti, kellest 249 patsienti said Viacoram'i.

Nende kliiniliste uuringute käigus ei täheldatud selle kombinatsiooni kasutamisel olulisi uusi kõrvaltoimeid võrreldes nendele toimeainetele iseloomulike kõrvaltoimetega.

Kliiniliste uuringute käigus leiti, et kõige sagedamini teatud kõrvaltoimed olid järgmised: pearinglus, köha ja turse.

Allolevas tabelis on loetletud kõrvaltoimed, mida on eelnevate kliiniliste uuringute ja/või turuletulekujärgsete kogemuste käigus teatatud seoses Viacoram'i toimeainetega (perindopriil ja amlodipiin), kuna need võivad ilmned ka nende fikseeritud kombinatsiooni kasutamisel.

Kõrvaltoimete tabel

Ravi ajal Viacoram'iga või perindopriili või amlodipiini eraldi kasutamise ajal on esinenud järgmisi kõrvaltoimeid, mis on reastatud MedDRA organsüsteemi klassifikatsiooni ning järgneva esinemissageduse järgi:

Väga sage ($\geq 1/10$); 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 ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

MedDRA organsüsteemi klassifikatsioon	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus		
		Viacoram (perindopriil/amlodipiin)	Amlodipiin	Perindopriil
Infektsioonid ja infestatsioonid	Riniit	-	Aeg-ajalt	Väga harv
Vere ja lümfisüsteemi häired	Eosinofiilia	-	-	Aeg-ajalt*
	Leukopeenia/neutropeenia (vt lõik 4.4)	-	Väga harv	Väga harv
	Agranulotsütoos või pantsütopeenia (vt lõik 4.4)	-	-	Väga harv
	Trombotsütopeenia (vt lõik 4.4)	-	Väga harv	Väga harv
	Ensüümspetsiifiline hemolüütiline aneemia patsientidel, kellel on kaasasündinud G-6PDH puudulikkus (vt lõik 4.4)	-	-	Väga harv
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus	-	Väga harv	Aeg-ajalt
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüperkaleemia (vt lõik 4.4)	Aeg-ajalt	-	Aeg-ajalt
	Hüperglükeemia	Aeg-ajalt	Väga harv	-
	Hüponatreemia	-	-	Aeg-ajalt*
	Hüpoglükeemia (vt lõigud 4.4 ja 4.5)	-	-	Aeg-ajalt*
Psühhiaatrilised häired	Meeleolumuutused (sealhulgas ärevus)	-	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Unetus	-	Aeg-ajalt	-
	Depressioon	-	Aeg-ajalt	-
	Unehäired	-	-	Aeg-ajalt
	Segasusseisund	-	Harv	Väga harv
Närvisüsteemi häired	Pearinglus (eriti ravi alguses)	Sage	Sage	Sage
	Peavalu (eriti ravi alguses)	-	Sage	Sage
	Unisus (eriti ravi alguses)	-	Sage	Aeg-ajalt*
	Maitsetundlikkuse häired	-	Aeg-ajalt	Sage
	Paresteesia	-	Aeg-ajalt	Sage

MedDRA organsüsteemi klassifikatsioon	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus		
		Viacoram (perindoprii l/amlodipiin)	Amlodipiin	Perindopriil
	Sünkoop	-	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt*
	Vähenenud tundlikkus	-	Aeg-ajalt	-
	Treemor	-	Aeg-ajalt	-
	Hüpertoonia	-	Väga harv	-
	Perifeerne neuropaatia	-	Väga harv	-
	Tserebrovaskulaarsed juhud, tõenäoliselt sekundaarselt liigse hüpotensiooni tõttu kõrge riskiga patsientidel (vt lõik 4.4)	-	-	Väga harv
	Ekstrapüramidaalsed häired (ekstrapüramidaalsündroom)	-	Teadmata	-
Silma kahjustused	Nägemiskahjustus	-	Sage	Sage
	Diploopia	-	Sage	-
Kõrva ja labürindi kahjustused	Tinnitus	-	Aeg-ajalt	Sage
	Vertiigo	-	-	Sage
Südame häired	Südamepekslemine	-	Sage	Aeg-ajalt*
	Tahhükardia	-	-	Aeg-ajalt*
	Stenokardia	-	-	Väga harv
	Müokardiinfarkt, tõenäoliselt sekundaarselt liigse hüpotensiooni tõttu kõrge riskiga patsientidel (vt lõik 4.4)	-	Väga harv	Väga harv
	Arütmia (sealhulgas bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja kodade virvendusarütmia)	-	Aeg-ajalt	Väga harv
Vaskulaarsed häired	Nahaõhetus	-	Sage	-
	Hüpotensioon (ja sellega seotud toimed)	-	Aeg-ajalt	Sage
	Vaskuliit	-	Väga harv	Aeg-ajalt*
	Raynaud' sündroom	-	-	Teadmata
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Köha	Sage	Aeg-ajalt	Sage
	Düspnoe	-	Sage	Sage
	Bronhospasm	-	-	Aeg-ajalt
	Eosinofiilne kopsupõletik	-	-	Väga harv
Seedetrakti häired	Kõhuvalu	-	Sage	Sage
	Iiveldus	-	Sage	Sage
	Oksendamine	-	Aeg-ajalt	Sage
	Düspepsia	-	Sage	Sage
	Kõhulahtisus	-	Sage	Sage

MedDRA organsüsteemi klassifikatsioon	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus		
		Viacoram (perindoprii l/amloidiin)	Amlodipiin	Perindopriil
	Kõhukinnisus	-	Sage	Sage
	Sooletegevuse muutused	-	Sage	-
	Suukuivus	-	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Igemete hüperplaasia	-	Väga harv	-
	Pankreatiit	-	Väga harv	Väga harv
	Gastriit	-	Väga harv	-
Maksa ja sapiteede häired	Maksapõletik, kollatõbi	-	Väga harv	-
	Tsütolüütiline või kolestaatiline maksapõletik (vt lõik 4.4)	-	-	Väga harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve, eksanteem	-	Aeg-ajalt	Sage
	Sügelus	-	Aeg-ajalt	Sage
	Hüperhidroos	-	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Alopeetsia	-	Aeg-ajalt	-
	Purpur	-	Aeg-ajalt	-
	Naha värvuse muutused	-	Aeg-ajalt	-
	Pemfigoid	-	-	Aeg-ajalt*
	Näo, jäsemete, huulte, limaskestade, keele, häälepaelte ja/või kõri angioödeem (vt lõik 4.4)	-	Väga harv	Aeg-ajalt
	Urtikaaria	-	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Valgustundlikkusreaktsioon	-	Väga harv	Aeg-ajalt*
	Multiforme erüteem	Aeg-ajalt	Väga harv	Väga harv
	Quincke ödeem	-	Väga harv	-
	Stevensi-Johnsoni sündroom	-	Väga harv	-
	Eksfoliatiivne dermatiit	-	Väga harv	-
	Toksiline epidermaalne nekrolüüs	-	Teadmata	-
Psoriaasi süvenemine	-	-	Harv	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Seljavalu	-	Aeg-ajalt	-
	Liigeste turse (pahkluu turse)	-	Sage	-
	Lihaskrambid	-	Sage	Sage
	Artralgia, lihasvalu	-	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt*
Neerude ja kusetee häired	Urineerimishäired, noktuuria, pollakisuuria	-	Aeg-ajalt	-
	Neerupuudulikkus	-	-	Aeg-ajalt
	Äge neerupuudulikkus	-	-	Väga harv

MedDRA organsüsteemi klassifikatsioon	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus		
		Viacoram (perindoprii l/amloidiin)	Amlodipiin	Perindopriil
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Ereksioonihäired	-	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Günekomastia	-	Aeg-ajalt	-
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Perifeerne turse	Sage	-	Aeg-ajalt*
	Turse	-	Väga sage	-
	Väsimus	Aeg-ajalt	Sage	-
	Asteenial	-	Sage	Sage
	Valu rinnus	-	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt*
	Halb enesetunne	-	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt*
	Valu	-	Aeg-ajalt	-
	Püreeksia	-	-	Aeg-ajalt*
Uuringud	Kehakaalu tõus, kehakaalu langus	-	Aeg-ajalt	-
	Vere ureasisalduse suurenemine	-	-	Aeg-ajalt*
	Vere kreatiniinisalduse suurenemine	-	-	Aeg-ajalt*
	Vere bilirubiinisalduse suurenemine	-	-	Harv
	Maksaensüümide aktiivsuse tõus	-	Väga harv	Harv
	Hemoglobiini ja hematokriti langus	-	-	Väga harv
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Kukkumine	-	-	Aeg-ajalt*

* Esinemissagedus arvatud kliinilistest uuringutest pärinevate spontaansete kõrvaltoime teatise alusel

Antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroomist (SIADH) on teatatud teiste AKE-inhibiitorite kasutamisel. SIADH on väga harva tekkiv, kuid siiski võimalik komplikatsioon, mida võib seostada AKE-inhibiitor-raviga sealhulgas perindopriili raviga.

Lisateave perindopriili/amloidiini kombinatsiooni kohta

Randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga 8 nädalat kestnud uuring näitas, et amloidiini teadaolevat kõrvaltoimet, perifeerset turset, ilmnes vähem patsientidel, kes said perindopriil 3,5 mg/amloidiin 2,5 mg kombinatsiooni, võrreldes nendega, kes said 5 mg amloidiini monoterapiana (vastavalt 1,6% ja 4,9%).

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.raviamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Andmed Viacoram'i üleannustamise kohta puuduvad.

Kogemused amloidiini tahtliku üleannustamise kohta inimestel on piiratud.

Sümptomid: olemasolevad andmed viitavad, et üleannustamine võib tekitada liigset perifeerset vasodilatatsiooni ja tõenäoliselt ka reflekstahhükardiat. On teatatud märkimisväärse ja tõenäoliselt pikenenud süsteemse hüpotensiooni tekkest kuni letaalse lõppega šokini.

Ravi: amlodipiini üleannustamise tagajärjel tekkinud kliiniliselt oluline hüpotensioon vajab aktiivset kardiovaskulaarset tuge, sealhulgas pidevat südame ja respiratoorse funktsiooni jälgimist, jäsemete ülestõstmist ning tsirkuleeriva vedelikumahu ning uriinierituse jälgimist.

Veresooni ahendavate ainete manustamine võib aidata taastada soonte toonust ja vererõhku, tingimusel, et nende kasutamine ei ole vastunäidustatud. Kasulik võib olla ka kaltsiumglükonaadi intravenoosne manustamine, kuna sel on vastupidine toime kaltsiumikanali blokaadile.

Mõningatel juhtudel võib kasu olla maoloputusest. On täheldatud, et aktiivsõe manustamine tervetele vabatahtlikele 2 tunni jooksul pärast 10 mg amlodipiini manustamist vähendas amlodipiini imendumist.

Kuna amlodipiin seondub valkudega suurel määral, ei anna dialüüsi tegemine tõenäoliselt mingit kasu.

Perindopriili üleannustamise kohta inimestel on andmed piiratud. Sümptomid, mis kaasnevad AKE inhibiitorite üleannustamisega, võivad olla hüpotensioon, tsirkulatoorne šokk, elektrolüütide tasakaaluhäired, neerupuudulikkus, hüperventilatsioon, tahhükardia, südamepekslemine, bradükardia, pearinglus, ärevus ja kõha.

Üleannustamise raviks soovitatakse manustada infusioonina tavalist soolalahust. Hüpotensiooni tekkimisel tuleb haige asetada lamavasse asendisse ning tõsta jalad peast kõrgemale. Võimalusel võib kaaluda angiotensiin II lahuse ja/või intravenoosse katehoolamiini manustamist. Perindopriili on võimalik üldtsirkulatsioonist eemaldada ka hemodialüüsi teel (vt lõik 4.4). Ravile allumatu bradükardia puhul on näidustatud ravi kardiostimulaatoriga. Elulisi märke, seerumi elektrolüütide ja kreatiini sisaldust tuleb pidevalt jälgida.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: reniin-angiotensiinsüsteemi toimivad ained, angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid ja kaltsiumikanali blokaatorid, ATC-kood: C09BB04.

Toimemehhanism

Viacoram sisaldab kahte antihüpertensiivset toimeainet, mis täiendavad üksteise toimet vererõhu langetamisel essentsiaalse hüpertensiooniga patsientidel: amlodipiin kuulub kaltsiumikanali blokaatorite klassi ja perindopriil AKE-inhibiitorite klassi.

Nende toimeainete kombinatsioonil on aditiivne antihüpertensiivne toime.

Farmakodünaamilised toimed

Perindopriil

Perindopriil on ensüümi inhibiitor, mis muudab angiotensiin I angiotensiin II-ks (angiotensiini konverteeriv ensüüm – AKE). Konverteeriv ensüüm ehk kinaas on eksopeptidaas, mis võimaldab muuta angiotensiin I vasokonstriktorseks angiotensiin II-ks, lagundades veresooni laiendava bradükiniini inaktiivseks heptapeptiidiks. AKE pärssimise tulemuseks on angiotensiin II sisalduse vähenemine plasmas, mis aktiveerib plasma reniini, inhibeerides reniini vallandumise negatiivset tagasisidet ja vähendab aldosterooni sekretsiooni. Kuna AKE inaktiveerib bradükiniini, põhjustab AKE inhibiitori kasutamine bradükiniini suurema aktiivsuse ringlevates ja lokaalsetes kallikreiinkiniini süsteemides (ja seega ka prostaglandiinsüsteemi aktiveerumise). Võimalik, et selline mehhanism aitab kaasa AKE inhibiitorite vererõhku alandavale toimele ja on osaliselt vastutav tema mõnede kõrvaltoimete eest (nt kõha).

Perindopriil toimib oma aktiivse metaboliidi – perindopriilaadi – kaudu. Teised metaboliidid ei oma *in vitro* mitte mingisugust AKE aktiivsust pärssivat toimet.

Amlodipiin

Amlodipiin on dihidropüridiiniidide gruppi kuuluv kaltsiumioonide sisenemisinhibiitor (aeglase kanali blokaator või kaltsiumioonide antagonist), mis takistab kaltsiumioonide transmembraanset transporti südame ja veresoonte silelihasrakkudesse.

Amlodipiini vererõhku alandav toime on tingitud veresoonte seinte silelihaste otsesest lõõgastamisest. Täpne mehhanism, kuidas amlodipiin leevendab stenokardiat, ei ole veel täielikult välja selgitatud, kuid on teada, et ta alandab kogu isheemilist koormust kahel järgneval viisil:

- amlodipiin laiendab perifeerseid arterioole ning seeläbi alandab perifeerset vaskulaarset resistentsust (järelkoormus), mille vastu süda pidevalt töötab. Kuna südame löögisagedus jääb samaks, väheneb alanenud koormusega südames energiatarbimine ning hapnikuvajadus.
- amlodipiini toimemehhanism hõlmab tõenäoliselt ka peamiste koronaararterite ja arterioolide laiendamist, seda nii normaalses kui ka isheemilistes piirkondades. Veresoonte laienemine suurendab südamelihase hapnikuvarustust koronaarspasmide (Prinzmetal'i või variantne stenokardia) korral.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Perindopriil/amlodipiin

8-nädalane, mitmekeskuseline, randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga, paralleelrühmadega faktoriaalne uuring, mis viidi läbi 1582-l kerge kuni mõõduka hüpertensiooniga patsiendil, näitas, et perindopriil 3,5 mg/amlodipiin 2,5 mg kombinatsioon vähendas kliiniliselt ja statistiliselt olulisel määral keskmist süstoolset/diastoolset vererõhku 22,0/13,6 mmHg võrreldes platseeboga (14,2/9,3 mmHg), perindopriiliga annuses 3,5 mg (16,3/9,7 mmHg) ja amlodipiiniga 2,5 mg (16,0/10,3 mmHg) ($p < 0,001$ kõikide võrdluste puhul).

6-kuulises, mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, aktiivkontrolliga uuringus said 1774 kerge kuni mõõduka hüpertensiooniga patsienti kas 3,5 mg perindopriili/2,5 mg amlodipiini, mis tiitriti annuseni 7 mg/5 mg kuni 14 mg/10 mg kombineerituna 1,5 mg indapamiidiga või valsartaan-amlodipiini ravi (80 mg valsartaani, mis tiitriti 160 mg-ni ning edasi valsartaan/amlodipiini kombinatsioonini annuses 160 mg/5 mg ning seejärel annuseni 160 mg/10 mg).

3. kuul täheldati Viacorami-ravi puhul kliiniliselt ja statistiliselt olulist langust süstoolse/diastoolse vererõhu (25,9/16,9 mmHg) võrreldes valsartaan-amlodipiini raviga (23,6/15,5 mmHg) ($p < 0,001$ kõikide võrdluste puhul).

Viacorami-ravi puhul oli vererõhk kontrollitud 56,4%-l patsientidest võrreldes 49%-ga valsartaan-amlodipiini-ravi puhul ($p = 0,002$), ja ravivastuste määrad olid vastavalt 87,4% versus 81,6%, ($p < 0,001$). Viacorami-ravi paremust vererõhu langusele ja ravivastuste määrale võrreldes valsartaan-amlodipiini strateegiaga täheldati alates 1. kuust ning see püsis igal visiidil kuni 6. kuuni.

Tulemusi kinnitas 24-tunnine automaatne vererõhu jälgimine, mis teostati 1029 patsiendil. 3.-l ja 6.-l kuul oli Viacorami ravirühmas keskmine süstoolse ja diastoolse vererõhu langus 24 tunni jooksul suurem (vastavalt 15,5/9,4 mmHg ja 17/10,4 mmHg) võrreldes valsartaan-amlodipiini ravirühmaga (vastavalt 12,7/8,0 mmHg ja 14,7/9,2 mmHg) ($p \leq 0,001$).

8-kuulisel avatud jälgimisel 1554 patsiendil vastas Viacorami ohutusprofiil perindopriili ja amlodipiini ohutusprofiilidele.

9-kuulises, mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, aktiivkontrolliga uuringus said 3270 kerge kuni raske hüpertensiooniga patsienti kas 3,5 mg perindopriili/2,5 mg amlodipiini, mis tiitriti annuseni 7 mg/5 mg kuni 14 mg/10 mg või irbesartaan-hüdroklorotiasiidravi (150 mg irbesartaani, seejärel irbesartaan-hüdroklorotiasiidravi annustes 150 mg/12,5 mg, 300 mg/12,5 mg and 300 mg/25 mg).

Patsientide osakaal, kellel saavutati vererõhu kontroll, suurenes statistiliselt olulisel määral iga perindopriili/amlodipiini annuse puhul kogu hindamisperioodi vältel ($p < 0,001$ kuni 3 kuud ja $p \leq 0,003$ kuni 6 kuud).

Pärast 6-kuulist ravi oli keskmine vererõhu langus sarnane perindopriil/amlodipiini rühmas (22,0/10,1 mmHg) ja irbesartaan/hüdroklorotiasiidrühmas (22,5/9,6 mmHg) nii süstoolse ($p = 0,116$) kui diastoolse ($p = 0,050$) rõhu puhul.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks kliinilistes uuringutes olid pearinglus, kõha ja turse (vt lõik 4.8).

Kliiniliste uuringute käigus teatatud kõrvaltoimed olid vastavuses perindopriili ja amlodipiini ohutusprofiiliga.

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordse blokaadi kliiniliste uuringute andmed:

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) uuriti kombinatsioonravi ACE-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 monoteerapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste ACE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. ACE-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 ACE-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 neerufunktsiooni häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Amlodipiini ja perindopriili imendumise kiirus ja määr Viacoram'i tabletist ei erine oluliselt sellest, kuidas see toimiks vastavalt vaid amlodipiini või perindopriili sisaldavast tabletist.

Perindopriil

Imendumine

Perindopriil imendub suukaudse manustamise järgselt kiiresti, plasmakontsentratsiooni maksimum saabub 1 tunni jooksul. Perindopriili poolestuaeg plasmas on ligikaudu 1 tund.

Perindopriil on eelravim, 27% manustatud ravimist jõuab vereringesse selle aktiivse metaboliidi perindopriilina. Lisaks aktiivsele perindopriilile, tekib veel 5 inaktiivset metaboliiti. Perindopriilide maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 3...4 tunni jooksul.

Kuna toit vähendab perindopriili muutmist perindopriiliks ning sellest tulenevalt ka biosaadavust, tuleks perindopriilarginiini päevane annus manustada hommikuti enne sööki.

On tõestatud, et perindopriili annus ja selle kontsentratsioon plasmas on lineaarselt seotud.

Jaotumine

Seondumata perindopriilide jaotusruumala on ligikaudu 0,2 l/kg. Perindopriil seondub plasmavalkudega, peamiselt angiotensiini konverteeriva ensüümiga (see on kontsentratsioonist sõltuv), 20% ulatuses.

Eritumine

Perindopriil eritub uriiniga, mitteseotud fraktsiooni poolväärtusaeg on 17 tundi, mistõttu tasakaalukontsentratsioon saabub 4 päeva jooksul.

Amlodipiin

Imendumine, jaotumine, seondumine plasmavalkudega

Amlodipiin imendub terapeutilistes annustes pärast suukaudset manustamist hästi ning maksimaalne tase plasmas saabub 6...12 tundi pärast manustamist. Absoluutne biosaadavus kõigub vahemikus 64...80%. Jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringud on näidanud, et ligikaudu 97,5% ringlevast amlodipiinist on seotud plasmavalkudega.

Toit ei mõjuta amlodipiini biosaadavust.

Biotransformatsioon, eritumine

Lõplik plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on 35...50 tundi ning on seetõttu sobiv ühekordse ööpäevase annuse manustamisega. Amlodipiin metaboliseerub peamiselt maksas, kus see muudetakse inaktiivseteks metaboliitideks, millest 10% eritub muutumatul kujul ning 60% metaboliitidena uriiniga.

Eripopulatsioonid

Lapsed (alla 18-aastased)

Farmakokineetilised andmed lastel puuduvad.

Eakad

Amlodipiini maksimaalse plasmasisalduse saavutamiseks kuluv aeg on eakatel ja noorematel patsientidel ühesugune. Eakatel patsientidel aeglustub amlodipiini kliirens paralleelselt AUC ja eliminatsiooni poolväärtusaja pikenedamisega.

Ravi alustamine ja annuse suurendamine peab eakatel toimuma ettevaatusega, kuna see sõltub neerufunktsioonist.

Perindopriilaadi eritumine on eakatel vähenenud. Enne annuse suurendamist tuleb kontrollida neerufunktsiooni. Tavapärane meditsiiniline jälgimine hõlmab seetõttu kreatiniini ja kaaliumitaseme jälgimist (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Neerukahjustus

Mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens vahemikus 30 ml/min kuni 60 ml/min) on soovitatav Viacoram algannus 3,5 mg/2,5 mg ülepäeviti (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus ei mõjuta amlodipiini farmakokineetikat olulisel määral. Amlodipiin ei ole dialüüsitav. Perindopriilaadi eliminatsioon on vähenenud südame- või neerupuudulikkusega patsientidel.

Seetõttu hõlmab tavapärane meditsiiniline jälgimine kreatiniini ja kaaliumitaseme jälgimist (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Maksakahjustus

Maksahaigusega patsientidel tuleb olla ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Amlodipiini kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel on saadaval väga piiratud hulgal andmeid. Maksapuudulikkusega patsientidel on amlodipiini kliirens vähenenud, mille tulemusena pikenes poolväärtusaeg ja suurenes AUC ligikaudu 40...60 %.

Perindopriilaadi kliirens dialüüsil on 70 ml/min. Perindopriilaadi farmakokineetika on muutunud maksatsirroosiga haigetel: perindopriili maksakliirens on vähenenud poole võrra. Samas ei ole tekkiva perindopriilaadi moodustumine vähenenud ja annust ei ole vaja korrigeerida (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Perindopriil/amlodipiin

Prekliinilised ohutusuringud on näidanud, et perindopriili ja amlodipiini kombinatsioon oli rottidel hästi talutav. 13. nädalase toksilisuse suukaudse uuringu käigus saadud leiud rottidel olid vastavuses andmetega perindopriili ja amlodipiini kohta, kui neid mõlemaid toimeaineid manustati eraldi. Ei esinenud uusi toksilisusi või toksilisuse raskuse suurenemist, mis olid seotud kummagi toimeainega.

Perindopriil

Korduvtoksilisuse suukaudsetes uuringutes (rotid ja ahvid) olid märklaudorganiks neerud, kuid neerukahjustus oli mööduv.

In vitro ja *in vivo* uuringutes ei ole täheldatud mutageensust.

Reproduktiivtoksikoloogia uuringutes (rotid, hiired, küülikud ja ahvid) ei ilmnenud embrüotoksilisust ega teratogeensust. Siiski on andmeid, et angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid mõjutavad loote arengut hilises faasis, mis võib viia näriliste ja küülikute loote surmani ja kaasasündinud toimeteni: on täheldatud neerukahjustusi ja loote- ning sünnijärgset surma.

Kartsinogeensust rottidel ja hiirtel pikaajastes uuringutes ei täheldatud. Fertiilsus ei halvenenud ei emastel ega isastel rottidel.

Amlodipiin

Reproduktiivsustotoksikoloogia:

Reproduktiivsusuuringud rottidel ja hiirtel näitasid, et ligikaudu 50 korda suurema annuse manustamisel inimese maksimaalsest soovituslikust annusest mg/kg kohta, pikenes tiinus- ning poegimisaeg ning vähenes poegade elulemus.

Fertiilsuse halvenemine:

Amlodipiiniga ravitud rottidel (isastele 64 päeva jooksul ning emastele 14 päeva jooksul enne paaritumist) annuses 10 mg/kg ööpäevas (põhinedes mg/m² kohta, oli see 8 korda* suurem annus võrreldes inimese maksimaalse soovitusliku annusega 10 mg) puudus toime fertiilsusele. Teises uuringus, kus isased rotid said amlodipiinbesilaati 30 päeva jooksul annuses, mis on võrreldav inimese soovitusliku annusega mg/m² suhtes, leiti, et vähenes follikulit stimuleeriva hormooni ja testosterooni hulk plasmas, samuti vähenes ka sperma tihedus ning küpsete spermatoosoidide ja Sertoli rakkude arv.

Kartsinogenees, mutagenees:

Rottidel ja hiirtel, kes said amlodipiini toiduga 2 aasta jooksul kontsentratsioonis, mis ümberarvutatuna annab ööpäevaseks annusevahemikuks 0,5 mg, 1,25 mg ja 2,5 mg kg/kehakaalu kohta päevas, ei leitud viited kartsinogeensusele. Kõrgeim annus (oli ligikaudne inimese maksimaalse soovitusliku annusega 10 mg mg/m² kohta hiirtel, rottidel kahekordne*) oli lähedal hiirte maksimaalsele talutavale annusele, mis rottidel on aga suurem.

Mutageensusuuringud ei viidanud ravimiga seotud kõrvaltoimetele ei geeni ega kromosoomitasandil.

* vastavalt patsiendile kehakaaluga 50 kg.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat,
mikrokristalliline tselluloos (E460),
kolloidne veevaba ränidioksiid (E551),
magneesiumstearaat (E470B).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

10 tabletti sisaldav pakend: Viacoram tuleb ära kasutada 10 päeva jooksul pärast avamist.

28 või 30 tabletti sisaldav pakend: Viacoram tuleb ära kasutada 30 päeva jooksul pärast avamist.

50 tabletti sisaldav pakend: Viacoram tuleb ära kasutada 50 päeva jooksul pärast avamist.

100 tabletti sisaldav pakend: Viacoram tuleb ära kasutada 90 päeva jooksul pärast avamist.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10, 28, 30, 50 või 100 tabletti polüpropüleenist pakendis, mis on varustatud madala tihedusega polüetüleenist takistiga, mis sisaldab voolavuse vähendajat ning niiskust imavat geeli.

Karp ühe 10 tabletti sisaldava pakendiga.

Karp ühe 28 tabletti sisaldava pakendiga.

Karp kolme 28 tabletti sisaldava pakendiga.

Karp ühe 30 tabletti sisaldava pakendiga.

Karp kahe 30 tabletti sisaldava pakendiga.

Karp kolme 30 tabletti sisaldava pakendiga.

Karp kahe 50 tabletti sisaldava pakendiga.

Karp ühe 100 tabletti sisaldava pakendiga.

Karp viie 100 tabletti sisaldava pakendiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

3,5 mg/2,5 mg: 877715

7 mg/5 mg: 877815

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 02.07.2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25.06.2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuni 2020