

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Viacoram 3,5 mg/2,5 mg tablete
[Viacoram 7 mg/5 mg tablete]

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 2,378 mg perindoprila, kar ustreza 3,5 mg argininijevega perindoprilata, in 3,4675 mg amlodipinijevega besilata, kar ustreza 2,5 mg amlodipina.

[Ena tableta vsebuje 4,756 mg perindoprila, kar ustreza 7 mg argininijevega perindoprilata, in 6,935 mg amlodipinijevega besilata, kar ustreza 5 mg amlodipina.]

Pomožna snov z znanim učinkom: 31,62 mg laktoze monohidrata.

[Pomožna snov z znanim učinkom: 63,23 mg laktoze monohidrata.]

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bela, okrogla tableta s premerom 5 mm.

[Bela, okrogla tableta s premerom 6 mm in vtisnjeno oznako  na eni strani.]

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Viacoram je indicirano za zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Peroralna uporaba.

Zdravilo Viacoram 3,5 mg/2,5 mg je namenjeno kot prva linija zdravljenja pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo.

Priporočeni začetni odmerek zdravila Viacoram je 3,5 mg/2,5 mg enkrat na dan.

Pri bolnikih, ki nimajo ustrezno nadzorovanega krvnega tlaka z zdravilom Viacoram 3,5 mg/2,5 mg, lahko po najmanj štirih tednih zdravljenja odmerek povečate na 7 mg/5 mg enkrat na dan.

Posebne populacije

Bolniki z ledvično okvaro (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2)

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) je zdravilo Viacoram kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina med 30-60 ml/min) je priporočeni začetni odmerek zdravila Viacoram 3,5 mg/2,5 mg vsak drugi dan. Bolniki, ki nimajo ustrezno nadzorovanega krvnega tlaka, lahko jemljejo zdravilo Viacoram v odmerku 3,5 mg/2,5 mg enkrat na dan. Pri bolnikih, pri katerih ta odmerek ne zadošča za nadzor krvnega tlaka, lahko odmerek povečate. Običajno zdravniško spremljanje zajema meritve vrednosti kreatinina in kalija (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Bolniki z okvaro jeter (glejte poglavji 4.4 in 5.2)

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je pri predpisovanju zdravila Viacoram potrebna previdnost.

Starejši bolniki (glejte poglavji 4.4 in 5.2)

Učinkovitost in varnost zdravila Viacoram je bila dokazana pri starejših bolnikih. Glede na delovanje ledvic je ob uvedbi zdravljenja je potrebna previdnost.

Po uvedbi zdravljenja je pred povečanjem odmerka potrebno spremljanje delovanja ledvic, zlasti pri bolnikih, starejših od 75 let. Običajno zdravniško spremljanje zajema meritve vrednosti kreatinina in kalija.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Viacoram pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Ena tableta zdravila Viacoram na dan v enkratnem odmerku, najbolje zjutraj pred obrokom.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini, zaviralce ACE, derivate dihidropiridinov ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- Huda ledvična okvara (glejte poglavji 4.2 in 4.4);
- Angioedem v anamnezi, povezan s predhodnim zdravljenjem z zaviralcem ACE;
- Dedni ali idiopatični angioedem;
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6);
- Huda hipotenzija;
- Šok, vključno s kardiogenim šokom;
- Zapora pretoka krvi iz levega prekata (npr. aortna stenoza visoke stopnje);
- Hemodinamično nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu;
- Sočasna uporaba zdravila Viacoram in aliskirena pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali ledvično okvaro (stopnja glomerulne filtracije $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavji 4.5 in 5.1);
- Zunanjska zdravljenja, ki povzročijo stik krvi z negativno nabito površino (glejte poglavje 4.5);
- Signifikantna obojestranska stenoza ledvične arterije ali stenoza ledvične arterije ene same delujoče ledvice (glejte poglavje 4.4).
- Sočasna uporaba ob zdravljenju s kombinacijo sakubitril/valsartan. Zdravljenja s perindoprilom se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od prejema zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebna opozorila

Preobčutljivost in angioedem:

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, vključno s perindoprilom, so redko poročali o angioedemu obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika ter glotisa in/ali grla (glejte poglavje 4.8). Pojavi se lahko kadarkoli med zdravljenjem. V teh primerih morate zdravilo Viacoram takoj ukiniti in bolnika ustrezno spremljati do popolnega izginotja simptomov. Pri bolnikih, pri katerih je bilo otekanje omejeno na obraz in ustnice, so težave večinoma minile brez zdravljenja, čeprav so antihistaminiki pomagali pri zmanjševanju simptomov.

Angioedem lahko ob sočasnem edemu grla povzroči smrten izid. Kadar zajame jezik, glotis ali grlo in grozi zapora dihalnih poti, je potrebno takojšnje urgentno zdravljenje, ki lahko obsega dajanje adrenalina in/ali ohranjanje odprtih dihalnih poti. Bolnik mora ostati pod strogim zdravniškim nadzorom do popolnega in trajnega izginotja simptomov.

Bolnike z angioedemom v anamnezi, ki ni bil povezan z zdravljenjem z zaviralci ACE, lahko spremlja povečano tveganje za angioedem ob jemanju zdravila Viacoram (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, so redko opazali angioedem črevesa. Bolniki so tožili o trebušnih bolečinah (z navzeo ali bruhanjem ali brez njiju). Nekateri predhodno niso imeli angioedema obraza in so imeli normalne vrednosti esteraze C1. Angioedem so odkrivali s preiskavami, ki so vključevale računalniško tomografijo trebuha ali ultrazvočni pregled oziroma med kirurškim posegom. Simptomi so izginili po ukinitvi zaviralca ACE. Če bolniki, ki jemljejo zaviralce ACE, tožijo o trebušnih bolečinah, morate pri diferencialni diagnozi upoštevati angioedem črevesa (glejte poglavje 4.8).

Sočasna uporaba perindoprila s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za angioedem (glejte poglavje 4.3). Kombinacije sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od zadnjega odmerka pri zdravljenju s perindoprilom. Če bolnik prekine zdravljenje s kombinacijo sakubitril/valsartan, se zdravljenja s perindoprilom ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z zaviralci neprilizina (NEP) (npr. racekadotrilom), zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in gliptini (npr. linagliptinom, saksagliptinom, sitagliptinom, vildagliptinom) lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (npr. otekanja dihalnih poti ali jezika, z okvaro dihal ali brez nje) (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki že prejemajo zaviralec ACE, je na začetku uporabe racekadotrila, zaviralcev mTOR (npr. sirolimusa, everolimusa, temsirolimusa) in gliptinov (npr. linagliptina, saksagliptina, sitagliptina, vildagliptina) potrebna previdnost.

Pred uvedbo zdravljenja z zaviralci NEP (npr. racekadotrilom) je zato potrebno pri bolnikih, ki se zdravijo s perindoprilom, pazljivo oceniti razmerje med koristjo in tveganjem.

Anafilaktoidne reakcije med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL)

Bolniki, ki so jemali zaviralce ACE, kot je perindopril, med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL) z dekstransulfatom, so v redkih primerih doživeli smrtno nevarne anafilaktoidne reakcije. Tovrstnim reakcijam so se izognili z začasno odtegnitvijo zaviralcev ACE pred vsako aferezo.

Anafilaktoidne reakcije med desenzibilizacijo:

Bolniki, ki so jemali zaviralce ACE med desenzibilizacijskim zdravljenjem (na primer s strupom kožekrilcev), so imeli anafilaktoidne reakcije. Pri njih so tovrstne reakcije preprečili z začasno odtegnitvijo zaviralcev ACE, vendar so se pri nenamerni ponovni izpostavljenosti spet pojavile.

Bolniki na hemodializi:

Pri bolnikih, ki so prestajali dializo z visokopretočnimi membranami in sočasno jemali zaviralec ACE, so poročali o anafilaktoidnih reakcijah. Pri tovrstnih bolnikih premislite o uporabi druge vrste dializnih membran ali drugega razreda antihipertenzivov.

Nevtropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija:

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, so poročali o nevtropeniji/agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in brez drugih oteževalnih dejavnikov se nevtropenija pojavlja le redko. Izjemno previdni morate biti pri predpisovanju zdravila Viacoram bolnikom s kolagensko žilno boleznijo, imunosupresivnim zdravljenjem, ali če jemljejo alopurinol ali prokainamid ali imajo kombinacijo naštetih oteževalnih dejavnikov, zlasti ob že obstoječem okvarjenem delovanju ledvic. Pri nekaterih od njih so se pojavile resne okužbe, ki se v nekaj primerih niso odzivale na intenzivno zdravljenje z antibiotiki. Če tovrstnim bolnikom predpisujete zdravilo Viacoram, je priporočljivo redno spremljanje števila levkocitov; morate pa jim tudi naročiti, naj poročajo o vsakem znaku okužbe (npr. vneto grlo, povišana telesna temperatura).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno ledvično odpovedjo). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Primarni aldosteronizem:

Bolniki s primarnim hiperaldosteronizmom se običajno ne bodo odzvali na antihipertenzivna zdravila, ki delujejo preko zaviranja delovanja sistema renin-angiotenzin. Uporaba tega zdravila zato pri teh bolnikih ni priporočljiva.

Nosečnost:

Zdravljenja z zdravilom Viacoram se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti, razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zdravilom Viacoram nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zdravilom Viacoram takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Uporaba pri bolnikih z ledvično okvaro:

Zdravilo Viacoram je kontraindicirano pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina med 30-60 ml/min) je priporočeni začetni odmerek zdravila Viacoram 3,5 mg/2,5 mg vsak drugi dan (glejte poglavje 4.2). Običajno zdravniško spremljanje takšnih bolnikov mora zajemati meritve vrednosti kalija in kreatinina (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pri nekaterih bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvične arterije ali zožitvijo arterije v solitarno ledvico, ki so se zdravili z zaviralci ACE, so opazili povešanje vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v serumu, ki je običajno izginilo po prekinitvi zdravljenja. Ta učinek je zlasti verjeten pri bolnikih z ledvično insuficienco. Če imajo bolniki tudi ledvičnožilno hipertenzijo, obstaja povečano tveganje za hudo hipotenzijo in ledvično insuficienco. Pri nekaterih bolnikih s hipertenzijo brez znakov predhodno obstoječe ledvične žilne bolezni so se pojavile povišane vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v serumu, ki so bile običajno blage in prehodne, zlasti kadar so perindopril jemali sočasno z diuretikom. Ta pojav je bolj verjeten pri bolnikih z že obstoječo ledvično okvaro.

Pri bolnikih z ledvično odpovedjo se amlodipin lahko uporablja v običajnih odmerkih. Spremembe plazemskih koncentracij amlodipina niso v povezavi s stopnjo ledvične okvare. Amlodipina se z dializo ne da odstraniti.

Presaditev ledvic:

Izkušenj o uporabi zdravila Viacoram pri bolnikih z nedavno presaditvijo ledvice ni na voljo, zato zdravljenje z zdravilom Viacoram ni priporočljivo.

Ledvičnožilna hipertenzija:

Pri bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvične arterije ali zožitvijo arterije v solitarno ledvico, ki se zdravijo z zaviralci ACE, obstaja povečano tveganje za hipotenzijo in ledvično insuficienco (glejte poglavje 4.3). Zdravljenje z diuretiki lahko navedena stanja poslabša. Do izgube ledvičnega delovanja (že ob majhnih spremembah vrednosti kreatinina v serumu) lahko pride tudi pri bolnikih z le enostranskim zoženjem ledvične arterije.

Uporaba pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter:

V redkih primerih so bili zaviralci ACE povezani s sindromom, ki se je začel s holestatično zlatenico in napredoval v fulminantno jetrno nekrozo ter (včasih) smrt. Mehanizma tega sindroma ne poznamo. Če se pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Viacoram, pojavi zlatenica ali izrazito zvišane vrednosti jetrnih encimov, jim morate ukiniti zdravilo Viacoram in jih ustrezno zdravniško spremljati (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter je razpolovni čas amlodipina podaljšán, vrednosti AUC pa so višje.

Uporaba pri starejših bolnikih:

Pri starejših je pri uvedbi in povečevanju odmerka potrebna previdnost glede na delovanje ledvic, ki ga je potrebno spremljati pred povečanjem odmerka. Kontrolni pregledi morajo vključevati spremljanje vrednosti kalija in kreatinina (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Previdnostni ukrepi

Hipertenzivna kriza:

Varnost in učinkovitost amlodipina pri hipertenzivni krizi nista bili dokazani.

Uporaba pri bolnikih s srčnim popuščanjem:

Bolnike s srčnim popuščanjem je treba zdraviti previdno.

Zdravilo Viacoram je potrebno pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem uporabljati previdno, ker lahko amlodipin poveča tveganje za kasnejše srčno-žilne dogodke ter umrljivost.

Hipotenzija:

Zaviralci ACE lahko povzročijo padec krvnega tlaka. Simptomatična hipotenzija je redka pri bolnikih s hipertenzijo brez zapletov, verjetneje pa se pojavi pri tistih s hipovolemijo, na primer zaradi zdravljenja z diuretiki, omejitve soli v prehrani, dialize, driske ali bruhanja, ali pri bolnikih s hudo, od renina odvisno hipertenzijo (glejte poglavji 4.5 in 4.8). Pri bolnikih z visokim tveganjem za simptomatično hipotenzijo je potrebno med zdravljenjem z zdravilom Viacoram pozorno spremljati krvni tlak, delovanje ledvic in vrednosti serumskega kalija.

Podobni pomisleki veljajo tudi za bolnike z ishemično boleznijo srca ali možgansko-žilno boleznijo, pri katerih bi lahko preveliko znižanje krvnega tlaka povzročilo miokardni infarkt ali možgansko-žilni infarkt.

Če se pojavi hipotenzija, bolnika popležite in mu, če je potrebno, dajte intravensko infuzijo raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %). Prehoden hipotenzivni odziv ni kontraindikacija za nadaljnje odmerjanje, ki običajno poteka brez težav, potem ko se krvni tlak po povečanju volumna zviša.

Zožitev aorte in mitralne zaklopke ter hipertrofična kardiomiopatija:

Pri dajanju zaviralcev ACE bolnikom z zožitvijo mitralne zaklopke in oviranim iztokom iz levega prekata, na primer z zožitvijo aorte ali hipertrofično kardiomiopatijo, morate biti previdni.

Etnična skupina:

Zaviralci ACE pogosteje povzročajo angioedem pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih iz drugih etničnih skupin.

Zaviralci ACE lahko manj učinkovito znižujejo krvni tlak pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih iz drugih etničnih skupin, verjetno zaradi večje prevalence stanj z nizko vrednostjo renina pri bolnikih črne rase s hipertenzijo.

Kašelj:

Ob jemanju zdravila Viacoram so poročali o kašlju. Zanj je značilno, da je neproduktiven, trdovraten in izgine po prekinitvi zdravljenja. Pri diferencialni diagnozi kašlja upoštevajte tudi kašelj zaradi zaviralcev ACE.

Kirurški posegi in anestezija:

Pri bolnikih, ki prestajajo večji kirurški poseg ali med anestezijo s hipotenzivnimi učinkovinami, lahko perindopril zavira tvorjenje angiotenzina II, kar je posledica kompenzacijskega sproščanja renina. Zdravilo Viacoram morate ukiniti en dan pred operacijo. Če se pojavi hipotenzija in menite, da jo povzroča opisani mehanizem, jo lahko odpravite s povečevanjem volumna.

Hiperkaliemija:

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, vključno s perindoprilom, so opazili povišanje vrednosti kalija v serumu. Dejavniki tveganja za nastanek hiperkaliemije vključujejo ledvično insuficienco, poslabšano delovanje ledvic, starost (> 70 let), sladkorno bolezen, vmesne dogodke (zlasti dehidracijo, akutno dekompenzacijo srca, metabolno acidozo), sočasno jemanje diuretikov, ki varčujejo s kalijem (na primer spironolaktona, eplerenona, triamterena ali amilorida, v monoterapiji ali kombinaciji), dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali pa sočasno jemanje drugih zdravil, povezanih s povišanjem vrednosti kalija v serumu (na primer heparina, drugih zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II, acetilsalicilne kisline v odmerku ≥ 3 g na dan, zaviralcev COX-2 in neselektivnih nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID), imunosupresivnih zdravil, kot sta ciklosporin ali takrolimus, trimetoprima in kotrimoksazola, imenovanega tudi trimetoprim/sulfametoksazol). Jemanje dodatkov kalija, diuretikov, ki

varčujejo s kalijem, ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, lahko zlasti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic privede do signifikantnega povišanja vrednosti kalija v serumu. Hiperkaliemija lahko povzroči resne aritmije, včasih s smrtnim izidom. Če menite, da je tovrstno sočasno jemanje zdravila Viacoram in katerekoli izmed zgoraj navedenih učinkovin ustrezno, morate biti pri predpisovanju previdni in pogosto meriti vrednosti kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

Bolniki s sladkorno boleznijo:

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki jemljejo peroralne antidiabetike ali insulin, morate v prvem mesecu zdravljenja z zdravilom Viacoram pazljivo spremljati raven glukoze v krvi (glejte poglavje 4.5).

Zdravila, ki varčujejo s kalijem, dodatki kalija ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij:

Kombinacija zdravila Viacoram in zdravil, ki varčujejo s kalijem, dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Pomožne snovi:

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS - renin-angiotensin-aldosterone system):

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno ledvično odpovedjo), kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Zdravila, ki povečujejo tveganje za angioedem

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana, ker povečuje tveganje za angioedem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in gliptini (npr. linagliptinom, saksagliptinom, sitagliptinom, vildagliptinom) lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki povzročajo hiperkaliemijo:

Nekatera zdravila ali terapevtski razredi zdravil lahko povečajo pojavnost hiperkaliemije: aliskiren, kalijeve soli, diuretiki, ki varčujejo s kalijem, zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II, nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), heparini, imunosupresivna zdravila, kot sta ciklosporin ali takrolimus, trimetoprim in kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol). Kombinacija zdravila Viacoram s temi zdravili poveča tveganje za hiperkaliemijo (glejte poglavje 4.4). Zato kombinacija zdravila Viacoram z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva. Če je sočasna uporaba indicirana, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati kalij v serumu.

Sočasna uporaba, ki je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3):

Aliskiren:

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali ledvično okvaro obstaja tveganje za hiperkaliemijo, poslabšanje delovanja ledvic ali povečano srčno-žilno obolevnost in umrljivost.

Zunajtelesna zdravljenja:

Zunajtelesna zdravljenja, ki povzročijo stik krvi z negativno nabitimi površinami, npr. dializa ali hemofiltracija z določenimi visokopretočnimi membranami (npr. poliakrilonitrilnimi membranami) in afereza lipoproteinov majhne gostote z dekstranovim sulfatom, zaradi večjega tveganja za hude anafilaktoidne reakcije (glejte poglavje 4.3). Če je takšno zdravljenje potrebno, je treba razmisliti o uporabi drugačne vrste dializne membrane ali druge skupine antihipertenzivov.

Sakubitril/valsartan

Sočasna uporaba perindopрила s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana, saj lahko sočasna uporaba zaviralca neprilizina (NEP) in zaviralca ACE poveča tveganje za angioedem. Kombinacije sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od zadnjega odmerka pri zdravljenju s perindoprilom. Zdravljenje s perindoprilom se ne sme začeti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Sočasna uporaba, ki ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4):

Estramustin:

Tveganje za povečanje neželenih učinkov, kot je angionevrotični edem (angioedem).

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. triamteren, amilorid), kalij (kalijeve soli):

Hiperkaliemija (potencialno smrtna), še posebej v povezavi z ledvično okvaro (dodatni hiperkaliemični učinki). Sočasna uporaba zaviralcev ACE in učinkovin, ki povzročajo hiperkaliemijo ni dovoljena, razen pri hipokaliemiji.

Kombinacija zdravila Viacoram z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Če je sočasna uporaba vseeno indicirana, je potrebna previdnost in pogosto spremljanje vrednosti kalija v serumu. Za uporabo spironolaktona pri srčnem popuščanju glejte spodaj.

Litij:

Med sočasnim jemanjem litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu ter toksičnosti. Jemanje zdravila Viacoram ob litiju ni priporočljivo, če pa je ta kombinacija vendarle potrebna, morate pozorno spremljati vrednost litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Dantrolen (infuzija):

Po dajanju verapamila in dantrolena intravensko so pri živalih opazili fibrilacijo prekatov in srčno-žilni kolaps s smrtnim izidom, v povezavi s hiperkaliemijo. Zaradi tveganja pojava hiperkaliemije se je priporočljivo izogibati sočasnemu dajanju zdravila Viacoram, ki vsebuje amlodipin (zaviralec kalcijevih kanalčkov), pri bolnikih, ki so dovzetni za maligno hipertermijo, in pri zdravljenju maligne hipertermije.

Sočasna uporaba, ki zahteva posebno pozornost:

Antidiabetiki (insulini, peroralni hipoglikemiki):

Epidemiološke študije nakazujejo, da sočasna uporaba zaviralcev ACE in antidiabetičnih zdravil (insulini, peroralni hipoglikemiki) lahko povzroči povečan učinek na znižanje ravni glukoze v krvi s tveganjem za hipoglikemijo. Ta pojav se pogosteje pojavi med prvimi tedni sočasnega zdravljenja in pri bolnikih z ledvično okvaro.

Baklofen:

Povečan antihipertenzivni učinek. Spremljajte krvni tlak in prilagodite odmerke antihipertenzivov, če je potrebno.

Diuretiki, ki ne varčujejo s kalijem:

Po uvedbi zdravljenja z zaviralci ACE se lahko pri bolnikih, ki jemljejo diuretike, še posebej pri tistih s hipovolemijo ali pomanjkanjem soli, pojavi preveliko znižanje krvnega tlaka. Možnost pojava hipotenzivnega učinka se lahko zmanjša z ukinitvijo diuretika, povečanjem vnosa tekočin ali soli pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Viacoram.

Pri arterijski hipertenziji, kjer je predhodno zdravljenje z diuretikom lahko povzročilo hipovolemijo in/ali pomanjkanje soli, je potrebno pred uvedbo zdravila Viacoram diuretik ukiniti. Diuretik, ki ne varčuje s kalijem, se pozneje lahko ponovno uvede.

Potrebno je spremljati delovanje ledvic (vrednosti kreatinina) v prvih nekaj tednih zdravljenja z zdravilom Viacoram.

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (eplerenon, spironolakton):

Z eplerenonom in spironolaktonom v odmerkih med 12,5 mg in 50 mg na dan in z majhnimi odmerki zaviralcev ACE:

Pri zdravljenju srčnega popuščanja razreda II - IV (NYHA) z iztisnim deležem < 40 % obstaja pri bolnikih, predhodno zdravljenih z zaviralci ACE in diuretiki Henleyeve zanke, tveganje za potencialno smrtno hiperkaliemijo, še posebej v primeru neupoštevanja priporočil glede predpisovanja te kombinacije.

Pred uvedbo kombinacije teh zdravil preverite, ali ima bolnik hiperkaliemijo in ledvično okvaro.

Priporočeno je natančno spremljanje vrednosti kalija in kreatinina v serumu enkrat na teden v prvem mesecu zdravljenja in pozneje enkrat na mesec.

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), vključno z acetilsalicilno kislino v odmerku ≥ 3 g na dan:

Če bolniki jemljejo zaviralce ACE sočasno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (npr. acetilsalicilno kislino v odmerkih za protivnetno zdravljenje, zaviralce COX-2 in neselektivne NSAID), se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša. Sočasno jemanje zdravila Viacoram in NSAID lahko povzroči povečanje tveganja za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možnostjo akutne ledvične odpovedi, in povišanje vrednosti kalija v serumu, zlasti pri bolnikih s predhodno zmanjšanim delovanjem ledvic. Pri sočasnem predpisovanju morate biti previdni, zlasti pri starejših bolnikih. Bolnikom morate dajati dovolj tekočine in razmisliti o spremljanju delovanja ledvic na začetku sočasnega zdravljenja in nato v rednih presledkih.

Ciklosporin:

Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s ciklosporinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

Heparin:

Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s heparinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

Racekadotril:

Znano je, da lahko zaviralci ACE (npr. perindopril) povzročijo angioedem. To tveganje je lahko povečano ob sočasnem jemanju racekadotрила (zdravila za zdravljenje akutne diareje) (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci mTOR (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus):

Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zaviralci mTOR, se lahko poveča tveganje za angioedem (glejte poglavje 4.4).

Gliptini (linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin):

Povečano tveganje za angioedem zaradi zmanjšane aktivnosti dipeptidil peptidaze IV (DPP-IV) zaradi gliptina pri bolnikih sočasno zdravljenimi z zaviralci ACE.

Induktorji CYP3A4:

Ob sočasnem dajanju znanih induktorjev CYP3A4 se plazemska koncentracija amlodipina lahko spreminja. Zato je med in po sočasnem zdravljenju, zlasti z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. rifampicin, šentjanževka), treba spremljati krvni tlak in razmisliti o prilagoditvi odmerka.

Zaviralci CYP3A4:

Sočasna uporaba amlodipina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaz, azolski antimikotiki, makrolidi, kot sta eritromicin ali klaritromicin, verapamil ali diltiazem) lahko povzroči pomembno povečanje izpostavljenosti amlodipinu. Klinične posledice teh farmakokinetičnih sprememb so lahko izrazitejše pri starejših bolnikih. Zato bo pri njih lahko potrebno klinično spremljanje in prilagoditev odmerka zdravila Viacoram.

Pri bolnikih, ki prejemajo klaritromicin v kombinaciji z amlodipinom, obstaja povečano tveganje za hipotenzijo. Natančno opazovanje bolnikov je priporočljivo, kadar se amlodipin daje sočasno z klaritromicinom.

Sočasna uporaba, ki zahteva pozornost:

Antihipertenzivi (npr. antagonisti adrenergičnih receptorjev beta) in vazodilatatorji:

Sočasno jemanje teh zdravil lahko poveča hipotenzivni učinek zdravila Viacoram. Sočasno jemanje z nitroglicerinom in preostalimi nitrati ali drugimi vazodilatatorji lahko povzroči dodatno znižanje krvnega tlaka, zato je pri jemanju potrebna previdnost.

Triciklični antidepresivi, antipsihotiki, anestetiki:

Sočasna uporaba določenih anestetikov, tricikličnih antidepresivov in antipsihotikov z zdravilom Viacoram lahko povzroči nadaljnje zniževanje krvnega tlaka.

Simpatikomimetiki:

Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek zdravila Viacoram.

Kortikosteroidi, tetrakosaktid:

Zmanjšan antihipertenzivni učinek (zadrževanje vode in natrija v telesu zaradi kortikosteroidov).

Antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa (prazosin, alfuzosin, doksazosin, tamsulozin, terazosin):

Povečata se antihipertenzivni učinek in tveganje ortostatske hipotenzije.

Amifostin:

Lahko poveča antihipertenzivni učinek amlodipina.

Zlato:

Pri bolnikih, zdravljenih z injekcijami zlata (natrijev aurotiomalat), ki so sočasno jemali zaviralce ACE, vključno s perindoprilom, so redko poročali o nitritoidnih reakcijah (simptomi vključujejo rdečico obraza, navzeo, bruhanje in hipotenzijo).

Grenivka:

Jemanje zdravila Viacoram z grenivko ali grenivkinim sokom ni priporočljivo, ker se pri nekaterih bolnikih lahko poveča biološka uporabnost amlodipina in s tem poveča učinek na znižanje krvnega tlaka.

Takrolimus

Kadar se takrolimus daje sočasno z amlodipinom, obstaja tveganje za povečanje vrednosti takrolimusa v krvi. V izogib toksičnim učinkom takrolimusa je pri bolnikih, ki sočasno prejemajo amlodipin, potrebno spremljanje vrednosti takrolimusa v krvi in, če je potrebno, prilagoditi odmere takrolimusa.

Zaviralci mehanistične tarče rapamicina (mTOR)

Zaviralci mTOR, kot so sirolimus, temsirolimus in everolimus, so substrati CYP3A. Amlodipin je šibek zaviralec CYP3A. Ob sočasni uporabi zaviralcev mTOR lahko amlodipin poveča izpostavljenost zaviralcem mTOR.

Ciklosporin

Študije medsebojnega delovanja med ciklosporinom in amlodipinom na zdravih prostovoljcih ali drugih populacijah, razen pri bolnikih z ledvičnim presadkom, pri katerih so opazili spremenljivo povečanje najnižje koncentracije ciklosporina (za povprečno 0 – 40 %), niso bile izvedene. Pri bolnikih z ledvičnim presadkom, ki prejemajo amlodipin, je treba razmisliti o spremljanju nivoja ciklosporina in, če je potrebno, zmanjšati odmere ciklosporina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Glede na učinke posameznih učinkovin kombinacije v tem zdravilu na nosečnost in dojenje, zdravilo Viacoram ni priporočljivo v prvem trimesečju nosečnosti. Zdravilo Viacoram je kontraindicirano med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti.

Zdravilo Viacoram ni priporočljivo med dojenjem. Zato je potrebno z upoštevanjem pomembnosti zdravljenja za mater sprejeti odločitev, ali prenehati z dojenjem ali prekiniti jemanje zdravila Viacoram.

Nosečnost:

Povezano s perindoprilom:

Uporaba zaviralcev ACE v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba zaviralcev ACE je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj preiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost zaviralcem ACE v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti zaviralcem ACE od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Dojenčke, katerih matere so prejemale zaviralce ACE, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Povezano z amlodipinom:

Varnost amlodipina v nosečnosti pri ljudeh ni bila dokazana.

V študijah na živalih so pri velikih odmerkih opazili škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoja (glejte poglavje 5.3). Uporaba med nosečnostjo je priporočljiva samo v primeru, ko na voljo ni drugega bolj varnega zdravljenja in ko bolezen sama po sebi predstavlja večje tveganje za mater in plod.

Dojenje:

Povezano s perindoprilom:

Ker informacije glede uporabe perindoprila med dojenjem niso na voljo, uporaba perindoprila med dojenjem ni priporočljiva. Zaželeno so alternativna antihipertenzivna zdravljenja z bolj uveljavljenim varnostnim profilom za dojenje, zlasti med dojenjem novorojenčka ali nedonošenčka.

Povezano z amlodipinom:

Amlodipin se izloča v materino mleko. Ocenjujejo, da je delež materinega odmerka, ki ga prejme dojenček, v interkvartilnem razponu 3–7 %, najvišji delež pa je 15 %. Učinek amlodipina na dojene otroke ni znan. Odločiti se je treba med nadaljevanjem/prenehanjem dojenja in nadaljevanjem/prenehanjem zdravljenja z amlodipinom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja z amlodipinom za mater.

Plodnost:

Povezano s perindoprilom:

Ni bilo vpliva na sposobnost razmnoževanja ali plodnost.

Povezano z amlodipinom:

Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemijskih spremembah v glavih spermijev. Klinični podatki o možnem učinku amlodipina na plodnost so nezadostni. V študiji na podganah so ugotovili neželene učinke na plodnost pri samcih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu zdravila Viacoram na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

Perindopril in amlodipin imata lahko blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Odzivnost je lahko zmanjšana, če se pri bolniku pojavi omotica, glavobol, slabotnost, utrujenost ali slabost. Previdnost je priporočljiva predvsem na začetku zdravljenja z zdravilom Viacoram.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila:

Varnostni profil zdravila Viacoram so ocenjevali v 6-mesečni nadzorovani študiji, v katero je bilo vključenih 1.771 bolnikov, od katerih se jih je 887 zdravilo z zdravilom Viacoram, v 6-tedenski nadzorovani študiji, v katero je bilo vključenih 837 bolnikov, od katerih se jih je 279 zdravilo z zdravilom Viacoram, in v 8-tedenski s placebom primerjani študiji, v katero je bilo vključenih 1.581 bolnikov, od katerih se jih je 249 zdravilo z zdravilom Viacoram.

V omenjenih kliničnih študijah niso opazili nobenega pomembnega novega neželenega učinka pri zdravljenju s kombinacijo v primerjavi z znanimi neželenimi učinki posameznih učinkovin.

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih, so: omotica, kašelj in edemi.

Neželeni učinki zdravila, ki so povezani z eno od posameznih učinkovin zdravila Viacoram (perindopril in amlodipin), o katerih so predhodno poročali v kliničnih preskušanjih in/ali po pridobitvi dovoljenja za promet, so naštet v spodnji preglednici, ker se lahko pojavijo tudi pri uporabi fiksne kombinacije.

Tabelarni seznam neželenih učinkov:

Med zdravljenjem z zdravilom Viacoram ali pa s perindoprilom ali amlodipinom, ki so ju dajali ločeno, so opažali naslednje neželene učinke in jih razvrstili po klasifikaciji MedDRA po organskih sistemih in naslednji pogostnosti:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

MedDRA razred organskega sistema	Neželeni učinki	Pogostnost		
		Viacoram (perindopril/ amlodipin)	amlodipin	perindopril
Infekcijske in parazitske bolezni	rinitis	-	občasni	zelo redki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	eozinofilija	-	-	občasni*
	levkopenija/nevtropenija (glejte poglavje 4.4)	-	zelo redki	zelo redki
	agranulocitoza ali pancitopenija (glejte poglavje 4.4)	-	-	zelo redki
	trombocitopenija (glejte poglavje 4.4)	-	zelo redki	zelo redki
	hemolitična anemija, značilna za bolnike s prirojenim pomanjkanjem encima G-6PDH (glejte poglavje 4.4)	-	-	zelo redki
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije	-	zelo redki	občasni
Bolezni endokrinega sistema	sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)	-	-	redki
Presnovne in prehranske motnje	hiperkaliemija (glejte poglavje 4.4)	občasni	-	občasni*
	hiperglikemija	občasni	zelo redki	-
	hiponatriemija	-	-	občasni*
	hipoglikemija (glejte poglavji 4.4 in 4.5)	-	-	občasni*

MedDRA razred organskega sistema	Neželeni učinki	Pogostnost		
		Viacoram (perindopril/ amlodipin)	amlodipin	perindopril
Psihiatrične motnje	spremembe razpoloženja (vključno z anksioznostjo)	-	občasni	občasni
	nespečnost	-	občasni	-
	depresija	-	občasni	občasni*
	motnje spanja	-	-	občasni
	zmedenost	-	redki	zelo redki
Bolezni živčevja	omotica (zlasti na začetku zdravljenja)	pogosti	pogosti	pogosti
	glavobol (zlasti na začetku zdravljenja)	-	pogosti	pogosti
	somnolenca (zlasti na začetku zdravljenja)	-	pogosti	občasni*
	disgevzija	-	občasni	pogosti
	parestezije	-	občasni	pogosti
	sinkopa	-	občasni	občasni*
	hipestezija	-	občasni	-
	tremor	-	občasni	-
	hipertonija	-	zelo redki	-
	periferna nevropatija	-	zelo redki	-
	cerebrovaskularni inzult, ki je posledica prevelike hipotenzije pri bolnikih z velikim tveganjem (glejte poglavje 4.4)	-	-	zelo redki
	ekstrapiramidalne motnje (ekstrapiramidalni sindrom)	-	neznana	-
Očesne bolezni	motnje vida	-	pogosti	pogosti
	diplopija	-	pogosti	-
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus	-	občasni	pogosti
	vrtočlavlavica	-	-	pogosti
Srčne bolezni	palpitacije	-	pogosti	občasni *
	tahikardija	-	-	občasni *
	angina pectoris	-	-	zelo redki
	miokardni infarkt, verjetno sekundarno po preveliki hipotenziji pri bolnikih iz rizičnih skupin (glejte poglavje 4.4)	-	zelo redki	zelo redki
	aritmija (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)	-	občasni	zelo redki
Žilne bolezni	zardevanje	-	pogosti	redki*
	hipotenzija (in učinki povezani s hipotenzijo)	-	občasni	pogosti
	vaskulitis	-	zelo redki	občasni*
	Raynaudov fenomen	-	-	neznana
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj	pogosti	občasni	pogosti
	dispneja	-	pogosti	pogosti
	bronhospazem	-	-	občasni
	eozinofilna pljučnica	-	-	zelo redki
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu	-	pogosti	pogosti
	navzea	-	pogosti	pogosti
	bruhanje	-	občasni	pogosti
	dispepsija	-	pogosti	pogosti
	diareja	-	pogosti	pogosti
	zaprtje	-	pogosti	pogosti
	spremenjene prebavne navade	-	pogosti	-
	suha usta	-	občasni	občasni
	gingivalna hiperplazija	-	zelo redki	-

MedDRA razred organskega sistema	Neželeni učinki	Pogostnost		
		Viacoram (perindopril/ amlodipin)	amlodipin	perindopril
	pankreatitis	-	zelo redki	zelo redki
	gastritis	-	zelo redki	-
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	hepatitis, zlatenica	-	zelo redki	-
	hepatitis ali citolitični ali holestatični (glejte poglavje 4.4)	-	-	zelo redki
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj, eksantem	-	občasni	pogosti
	pruritus	-	občasni	pogosti
	hiperhidroza	-	občasni	občasni
	alopecija	-	občasni	-
	purpura	-	občasni	-
	sprememba barve kože	-	občasni	-
	pemfigoid	-	-	občasni*
	angioedem obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika ter glotisa in/ali grla (glejte poglavje 4.4).	-	zelo redki	občasni
	urtikarija	-	občasni	občasni
	fotosenzitivne reakcije	-	zelo redki	občasni*
	multiformni eritem	občasni	zelo redki	zelo redki
	Quinckejev edem	-	zelo redki	-
	Stevens-Johnsonov sindrom	-	zelo redki	-
	eksfoliativni dermatitis	-	zelo redki	-
	toksična epidermalna nekroliza	-	neznana	-
	poslabšanje psoriaze	-	-	redki
Bolezni mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v hrbtu	-	občasni	-
	otekanje sklepov (otekanje gležnjev)	-	pogosti	-
	mišični spazmi	-	pogosti	pogosti
	artralgija, mialigija	-	občasni	občasni*
Bolezni sečil	motnje uriniranja, nokturija, polakiurija	-	občasni	-
	ledvična odpoved	-	-	občasni
	akutna ledvična odpoved	-	-	redki
	anurija/oligurija	-	-	redki*
Motnje reprodukcije in dojk	erektilna disfunkcija	-	občasni	občasni
	ginekomastija	-	občasni	-
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	periferni edem	pogosti	-	občasni*
	edem	-	zelo pogosti	-
	utrujenost	občasni	pogosti	-
	astenija	-	pogosti	pogosti
	bolečina v prsnem košu	-	občasni	občasni*
	splošno slabo počutje	-	občasni	občasni*
	bolečina	-	občasni	-
	pireksija	-	-	občasni*
Laboratorijske preiskave	povečana telesna masa, zmanjšana telesna masa	-	občasni	-
	povišane vrednosti sečnine v krvi	-	-	občasni*
	povišane vrednosti kreatinina v krvi	-	-	občasni*
	povišane vrednosti bilirubina v krvi	-	-	redki
	povišane vrednosti jetrnih encimov	-	zelo redki	redki
	znižanje vrednosti hemoglobina in hematokrita	-	-	zelo redki
Poškodbe, zastrupitve, in zapleti pri posegih	padec	-	-	občasni *

* Pogostnost je za neželene učinke iz spontanah poročil izračunana na podlagi podatkov iz kliničnih preskušanj

Dodatne informacije o kombinaciji perindopril/amlodipin:

8-tedenska randomizirana dvojno slepa, s placebom primerjana študija je pokazala, da so pri bolnikih, ki so jemali kombinacijo perindopril 3,5 mg/amlodipin 2,5 mg, opazili nižjo pojavnost perifernega edema, ki je prepoznani neželeni učinek amlodipina, kot pri bolnikih, ki so jemali amlodipin v odmerku 5 mg v monoterapiji (1,6 % oz. 4,9 %).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, tel: +386 (0)8 2000 500, faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

S prevelikim odmerjanjem zdravila Viacoram ni izkušenj.

Izkušnje z namernim prevelikim odmerjanjem amlodipina pri ljudeh je malo.

Simptomi: Razpoložljivi podatki kažejo, da lahko močno preveliko odmerjanje povzroči obsežno periferno vazodilatacijo in morda refleksno tahikardijo. Poročali so o izraziti in potencialno dolgotrajni sistemski hipotenziji, ki lahko privede do šoka s smrtnim izidom.

Po prevelikem odmerjanju amlodipina so redko poročali o nekardiogenem pljučnem edemu, ki se lahko pojavi kasneje (24 do 48 ur po zaužitju) in zahteva ventilacijsko podporo. Zgodnji ukrepi oživljanja (vključno s preobremenitvijo s tekočino) za vzdrževanje perfuzije in minutnega volumna srca so lahko sprožilni dejavniki.

Zdravljenje: Klinično pomembna hipotenzija zaradi prevelikega odmerjanja amlodipina zahteva aktivno podporo kardiovaskularnega sistema, vključno s pogostim spremljanjem delovanja srca in dihal, dviganjem okončin ter spremljanjem volumna tekočine v obtoku in količine izločenega urina.

Pri ponovnem vzpostavljanju žilnega tonusa in krvnega tlaka lahko pomaga vazokonstriktor, če za njegovo uporabo ni kontraindikacij. Intravenska uporaba kalcijevega glukonata lahko koristi za odpravljanje učinkov blokade kalcijevih kanalčkov.

V nekaterih primerih lahko koristi izpiranje želodca. Pri zdravih prostovoljcih je uporaba aktivnega oglja v časovnem obdobju 2 ur po zaužitju 10 mg amlodipina zmanjšala stopnjo njegove absorpcije. Ker se amlodipin v veliki meri veže na beljakovine, dializa verjetno ni koristna.

Za perindopril je na voljo malo podatkov o prevelikem odmerjanju pri ljudeh. Simptomi, povezani s prevelikim odmerjanjem zaviralcev ACE, lahko vključujejo hipotenzijo, cirkulatorni šok, motnje elektrolitskega ravnovesja, ledvično odpoved, hiperventilacijo, tahikardijo, palpitacije, bradikardijo, omotico, tesnobo in kašelj.

Priporočeno zdravljenje prevelikega odmerjanja je intravenska infuzija fiziološke raztopine. Če se pojavi hipotenzija, moramo bolnika namestiti v ležeč položaj z dvignjenimi nogami. Če je na voljo, lahko razmislimo o zdravljenju z infuzijo angiotenzina II in/ali intravenskih kateholaminov. Perindopril lahko odstranimo iz sistemskega krvnega obtoka s hemodializo (glejte poglavje 4.4). Zdravljenje s spodbujevalcem srčnega ritma je indicirano pri bradikardiji, ki se ne odziva na drugo zdravljenje. Nenehno moramo spremljati vitalne znake, serumske vrednosti elektrolitov in koncentracijo kreatinina.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, zaviralci angiotenzinske konvertaze in zaviralci kalcijevih kanalčkov, oznaka ATC: C09BB04.

Mehanizem delovanja:

Zdravilo Viacoram vsebuje dve antihipertenzivni učinkovini s komplementarnima mehanizmoma delovanja za uravnavanje krvnega tlaka pri bolnikih z esencialno hipertenzijo: amlodipin spada v skupino zaviralcev kalcijevih kanalčkov, perindopril pa v skupino zaviralcev angiotenzinske konvertaze.

Kombinacija teh učinkovin ima aditiven učinek na zniževanje krvnega tlaka.

Farmakodinamični učinki:

Perindopril:

Perindopril je zaviralec encima, ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II (encim angiotenzinska konvertaza - ACE). Angiotenzinska konvertaza ali kinaza je eksopeptidaza, ki omogoča pretvorbo angiotenzina I v vazokonstriktor angiotenzin II, pa tudi razgradnjo vazodilatatorja bradikinin v neaktiven heptapeptid. Zaviranje angiotenzinske konvertaze povzroči zmanjšanje ravni angiotenzina II v plazmi, s čimer poveča aktivnost renina v plazmi (z zaviranjem negativnega povratnega učinka sproščanja renina) in zmanjšuje izločanje aldosterona. Ker ACE inaktivira bradikinin, njeno zaviranje privede tudi do povečane aktivnosti kalikreinsko-kininskega sistema v krvnem obtoku in lokalno (in s tem tudi do aktivacije prostaglandinskega sistema). Možno je, da ta mehanizem prispeva k antihipertenzivnemu učinku zaviralcev ACE in da je delno odgovoren za nekatere njihove neželene učinke (npr. kašelj).

Perindopril deluje prek svojega aktivnega presnovka, perindoprilata. Drugi presnovki perindoprila ne zavirajo aktivnosti ACE *in vitro*.

Amlodipin:

Amlodipin je zaviralec dotoka kalcijevih ionov iz skupine dihidropiridinov (počasi delujoči zaviralec kanalčkov oziroma antagonist kalcijevih ionov) in zavira vtok kalcijevih ionov skozi membrano v srčno in žilno gladko mišičje.

Mehanizem antihipertenzivnega delovanja amlodipina temelji na neposrednem relaksacijskem vplivu na gladko žilno mišičje. Natančnega mehanizma, s katerim amlodipin olajša angino pectoris, še niso podrobno opredelili, vendar pa je znano, da amlodipin zmanjša skupno ishemično breme z naslednjima učinkoma:

- Amlodipin širi periferne arteriole, s tem pa zmanjša skupni periferni upor (*afterload*), ki ga mora pri svojem delovanju premagovati srce. Srčni utrip ostaja stabilen, zato taka razbremenitev srca zmanjša miokardno porabo energije in potrebo po kisiku.
- Mehanizem delovanja amlodipina obsega verjetno tudi širitev glavnih koronarnih arterij in koronarnih arteriol, tako v normalnih kot v ishemičnih področjih. Ta širitev poveča dostavo kisika v miokard pri bolnikih s spazmom koronarne arterije (Prinzmetalova oziroma variantna angina pectoris).

Klinična učinkovitost in varnost:

Perindopril/amlodipin:

V 8-tedenski multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom primerjani faktorski študiji s paralelnima skupinama, ki je vključevala 1.581 bolnikov z blago do zmerno hipertenzijo, je kombinacija perindopril 3,5 mg/amlodipin 2,5 mg klinično in statistično značilno znižala povprečni sistolični/diastolični krvni tlak (SKT/DKT) za 22,0/13,6 mm Hg v primerjavi s placebom (14,2/9,3 mm Hg), perindoprilom v odmerku 3,5 mg (16,3/19,7 mm Hg) in amlodipinom v odmerku 2,5 mg (16,0/10,3 mm Hg) ($p < 0,001$ za vse primerjave).

V 6-mesečni, multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, primerjalni študiji, je 1.774 bolnikov z blago do zmerno hipertenzijo jemalo bodisi kombinacijo perindopril 3,5 mg/amlodipin 2,5 mg, ki so jo povečevali do odmerka 7 mg/5 mg in 14 mg/10 mg ter nato do odmerka 14 mg/10 mg v kombinaciji z indapamidom v odmerku 1,5 mg, bodisi so jemali valsartan in amlodipin (valsartan v odmerku 80 mg so povečevali do odmerka 160 mg in do kombinacije valsartan/amlodipin 160 mg/5 mg, nato pa do odmerka valsartan/amlodipin 160 mg/10 mg).

Po 3 mesecih spremljanja je strategija z zdravilom Viacoram pokazala klinično in statistično pomembno povprečno znižanje SKT/DKT (25,9/16,9 mm Hg) v primerjavi s strategijo valsartan/amlodipin (23,6/15,5 mm Hg) ($p < 0,001$ za vse primerjave).

Krvni tlak je bil uravnan pri 56,4 % bolnikov, ki so jemali zdravilo Viacoram, v primerjavi z 49,0 % bolnikov, ki so jemali valsartan/amlodipin ($p=0,002$). Delež bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje, pa je bil 87,4 % pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Viacoram, v primerjavi z 81,6 % pri bolnikih, ki so jemali valsartan/amlodipin ($p < 0,001$).

Večjo učinkovitost strategije z zdravilom Viacoram pri zniževanju krvnega tlaka in deležu bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje, v primerjavi s strategijo valsartan/amlodipin, so opažali od 1. meseca zdravljenja, učinkovitost pa se je ohranjala pri vsakem obisku do 6 mesecev.

Te rezultate so potrdili s 24-urnim avtomatskim ambulantnim merjenjem krvnega tlaka, ki so ga opravili pri podskupini 1.029 bolnikov. Po 3 in 6 mesecih zdravljenja je bilo povprečno 24-urno znižanje SKT in DKT večje pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Viacoram (15,5/9,4 mm Hg oz. 17/10,4 mm Hg) v primerjavi z bolniki, ki so jemali valsartan in amlodipin (12,7/8,0 mm Hg oz. 14,7/9,2 mm Hg) ($p \leq 0,001$).

V 8-mesečnem odprtem spremljanju, ki je vključevalo 1.554 bolnikov, je bil varnostni profil zdravila Viacoram skladen z varnostnima profiloma perindoprila in amlodipina.

V 9-mesečni multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, primerjalni študiji, je 3.270 vključenih bolnikov z blago do hudo hipertenzijo prejelo bodisi kombinacijo perindopril/amlodipin 3,5 mg/2,5 mg, s povečevanjem odmerka na 7 mg/5 mg, 14 mg/5 mg in nato na 14 mg/10 mg, bodisi so jemali irbesartan in hidroklorotiazid (irbesartan v odmerku 150 mg, nato kombinacijo irbesartan/hidroklorotiazid 150 mg/12,5 mg, 300 mg/12,5 mg in 300 mg/25 mg).

Delež bolnikov z uravnanim krvnim tlakom se je statistično značilno povečeval z vsakim od odmerkov kombinacije perindopril/amlodipin v vsakem ocenjevalnem obdobju ($p < 0,001$ do 3. meseca in $p \leq 0,003$ do 6. meseca).

Po 6-mesečnem zdravljenju je bilo povprečno znižanje krvnega tlaka v skupini, ki je prejela kombinacijo perindopril/amlodipin (22,0/10,1 mm Hg), podobno kot v skupini, ki je prejela kombinacijo irbesartan/hidroklorotiazid (22,5/9,6 mm Hg), za SKT ($p = 0,116$) in DKT ($p = 0,050$).

Najpogostejši neželeni učinki v kliničnih preskušanjih so bili omotica, kašelj in edem (glejte poglavje 4.8).

Neželeni učinki, ki so jih bolniki navajali v kliničnih preskušanjih, so bili skladni z neželenimi učinki, ki so bili predvideni v varnostnem profilu učinkovin perindoprila in amlodipina.

Podatki kliničnih preskušanj dvojne blokade sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) in VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*). Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki končne okvare organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno poškodbo ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi neželeni učinki in značilni resni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Hitrost in obseg absorpcije perindoprila in amlodipina iz zdravila Viacoram se signifikantno ne razlikujeta od hitrosti in obsega absorpcije perindoprila ali amlodipina iz tablet s posameznima učinkovinama.

Perindopril:

Absorpcija:

Po peroralnem jemanju se perindopril hitro absorbira in doseže največjo koncentracijo v 1 uri. Razpolovni čas perindoprila v plazmi znaša 1 uro.

Perindopril je predzdravilo. 27 % zaužitega odmerka perindoprila vstopa v krvni obtok v obliki aktivnega presnovka, perindoprilata. Poleg aktivnega perindoprilata perindopril tvori še pet presnovkov, ki so vsi neaktivni. Perindoprilat doseže največjo koncentracijo v plazmi v 3–4 urah.

Ker uživanje hrane zmanjšuje pretvorbo v perindoprilat in zato tudi biološko uporabnost, morajo bolniki argininijev perindoprilat jemati peroralno v enem odmerku na dan, zjutraj pred obrokom.

Dokazali so linearno razmerje med odmerkom perindoprila in izpostavljenostjo v plazmi.

Porazdelitev:

Volumen porazdelitve je pri nevezanem perindoprilatu približno 0,2 l/kg. Vezava perindoprilata na beljakovine v plazmi znaša 20 %, večinoma na angiotenzinsko konvertazo, a je odvisna od koncentracije.

Izločanje:

Perindoprilat se iz telesa izloča z urinom, končni razpolovni čas nevezane frakcije znaša približno 17 ur, stanje dinamičnega ravnovesja pa je doseženo v 4 dneh.

Amlodipin:

Absorpcija, porazdelitev, vezava na plazemske proteine:

Po peroralnem vnosu terapevtskega odmerka se amlodipin dobro absorbira, največjo koncentracijo v krvi pa doseže 6–12 ur po vnosu. Ocenjujejo, da je absolutna biološka uporabnost amlodipina od 64 % do 80 %. Volumen porazdelitve je približno 21 l/kg. Študije *in vitro* so pokazale, da se približno 97,5 % amlodipina, ki je v obtoku, veže na proteine v plazmi.

Uživanje hrane na biološko uporabnost amlodipina ne vpliva.

Biotransformacija, izločanje:

Končni plazemski razpolovni čas izločanja je okrog 35–50 ur, kar se ujema z odmerjanjem enkrat na dan. Amlodipin se v jetih v velikem obsegu presnovi v neaktivne presnovke, pri čemer se v urinu izloči 10 % starševske spojine in 60 % presnovkov.

Posebne populacije:

Pediatrična populacija (mlajši od 18 let):

Pri otrocih in mladostnikih farmakokinetični podatki niso na voljo.

Starejši bolniki:

Čas za doseganje vrha plazemske koncentracije amlodipina je pri mlajših in starejših osebah podoben. Očistek amlodipina je pri starejših bolnikih pogosto zmanjšan, kar posledično pomeni povečanje AUC in podaljšanje razpolovnega časa izločanja.

Ob uvedbi zdravljenja in povečevanju odmerka pri starejših morate biti previdni in upoštevati delovanje ledvic. Izločanje perindoprilata iz telesa je počasnejše pri starejših bolnikih. Pred povečanjem odmerka je potrebno spremljati delovanje ledvic. Rutinsko spremljanje vrednosti kreatinina in kalija je del običajne medicinske prakse pri tovrstnih bolnikih (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Ledvična okvara:

Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina med 30–60 ml/min) je začetni priporočeni odmerek zdravila Viacoram 3,5 mg/2,5 mg vsak drugi dan (glejte poglavje 4.2).

Ledvična okvara ni imela signifikantnega vpliva na farmakokinetične lastnosti amlodipina. Amlodipina se z dializo ne da odstraniti.

Izločanje perindoprilata iz telesa je počasnejše pri bolnikih s srčnim popuščanjem ali ledvično odpovedjo.

Rutinsko spremljanje vrednosti kreatinina in kalija je del običajne medicinske prakse pri tovrstnih bolnikih (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Jetrna okvara:

Pri bolnikih z boleznijo jeter je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Kliničnih podatkov o uporabi amlodipina pri bolnikih z okvaro jeter je zelo malo. Očistek amlodipina je pri bolnikih z insuficienco jeter zmanjšan, kar se odraža v daljšem razpolovnem času in povečanju AUC za približno 40–60 %.

Dializni očistek perindoprilata je 70 ml/min. Kinetika perindopрила je spremenjena pri bolnikih s cirozo: pri njih se jetrni očistek osnovne molekule zmanjša za polovico. Ker pa se količina nastalega perindoprilata ne zmanjša, odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Perindopril/amlodipin:

Predklinična študija o varnosti je pokazala, da so podgane dobro prenašale kombinacijo perindopрила in amlodipina. Ugotovitve iz 13-tedenske študije peroralne toksičnosti pri podganah so bile skladne z ugotovitvami o perindoprilu in amlodipinu, kadar so bolniki omenjeni učinkovini prejemali v monoterapiji. Pri tem niso ugotovili nobenega novega toksičnega vpliva ali povečane resnosti toksičnega vpliva, povezanega s katerokoli od obeh učinkovin.

Perindopril:

V študijah o kronični peroralni toksičnosti pri podganah ter opicah so bile tarčni organ ledvice, kjer so opazili reverzibilne poškodbe.

V študijah *in vivo* ter *in vitro* niso opazili mutagenosti.

Študije o toksičnem vplivu na sposobnost razmnoževanja in razvoja pri podganah, miših, kuncih in opicah niso pokazale nikakršnih znakov embriotoksičnosti ali teratogenosti. Vendar so za razred zaviralcev angiotenzinske konvertaze dokazali, da povzročajo neželene učinke na poznejši razvoj plodu, ki so privedli do njegovega odmrtja ali prirojenih napak pri glodavcih in kuncih: opazili so poškodbe ledvic in povečan predporodni ter porodni pogin.

V dolgoročnih študijah pri podganah in miših niso opazili nikakršne kancerogenosti. Plodnost ni bila prizadeta ne pri podganjih samcih ne pri samicah.

Amlodipin:

Vpliv na sposobnost razmnoževanja:

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na podganah in miših so pokazale poznejši datum kotitve, podaljšano trajanje kotitve in zmanjšan delež preživetja mladičev pri odmerkih, ki so bili približno 50-krat večji od maksimalnega priporočenega odmerka pri človeku izraženega v mg/kg.

Okvara plodnosti:

Pri podganah, ki so jim dajali amlodipin (samcem 64 dni, samicam pa 14 dni pred parjenjem) v odmerkih do 10 mg/kg/dan (8-kratnik* maksimalnega priporočenega odmerka 10 mg pri človeku izraženega v mg/m²), ni bilo vpliva na plodnost. V drugi študiji, v kateri so podganjim samcem 30 dni dajali amlodipinjev besilat v odmerkih, ki so bili primerljivi z odmerki pri človeku (izraženi v mg/kg), so ugotovili znižano raven folikel stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter tudi zmanjšanje gostote sperme in števila zrelih spermatid ter Sertolijevih celic.

Kancerogenost, mutagenost:

Pri podganah in miših, ki so jim 2 leti s hrano dajali amlodipin v koncentracijah, preračunanih tako, da so zagotavljale dnevne odmerke v višini 0,5 mg/kg/dan, 1,25 mg/kg/dan in 2,5 mg/kg/dan, niso našli nobenega dokaza za kancerogenost. Največji odmerek (pri miših je ta v mg/m² izražen odmerek podoben maksimalnemu priporočenemu kliničnemu odmerku 10 mg, pri podganah pa predstavlja dvakratnik* tega odmerka) je bil pri miših, vendar ne pri podganah, blizu maksimalnega odmerka, ki so ga še prenašale.

Študije mutagenosti niso pokazale z zdravilom povezanih učinkov niti na ravni genov niti na ravni kromosomov.

*Na osnovi telesne mase bolnika 50 kg.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat,
mikrokristalna celuloza (E460),
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551),
magnezijev stearat (E470b),

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Vsebnik z 10 tabletami: po prvem odprtju je treba zdravilo Viacoram porabiti v 10 dneh.
Vsebnik z 28 ali s 30 tabletami: po prvem odprtju je treba zdravilo Viacoram porabiti v 30 dneh.
Vsebnik s 50 tabletami: po prvem odprtju je treba zdravilo Viacoram porabiti v 50 dneh.
Vsebnik s 100 tabletami: po prvem odprtju je treba zdravilo Viacoram porabiti v 90 dneh.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10, 28, 30, 50 ali 100 tablet v vsebniku iz polipropilena, opremljenim z zamaškom iz polietilena majhne gostote, ki vsebuje sušilno sredstvo (silikagel) in zmanjševalec pretoka iz polietilena majhne gostote.

Škatla z 1 vsebnikom z 10 tabletami.

Škatla z 1 vsebnikom z 28 tabletami.

Škatla s 3 vsebniki z 28 tabletami.

Škatla z 1 vsebnikom s 30 tabletami.

Škatla z 2 vsebnikoma s 30 tabletami.

Škatla s 3 vsebniki s 30 tabletami.

Škatla z 2 vsebnikoma s 50 tabletami.

Škatla z 1 vsebnikom s 100 tabletami.

Škatla s 5 vsebniki s 100 tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Servier Pharma d.o.o.
Podmilščakova ulica 24
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/15/02053/001-018

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21.09.2015

Datum zadnjega podaljšanja: 08.05.2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

5. 7. 2022