

---

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Tensiol 10 mg filmsko obložene tablete  
Tensiol 20 mg filmsko obložene tablete  
Tensiol 40 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

medoksomilolmesartanat

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg medoksomilolmesartanata.  
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg medoksomilolmesartanata.  
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg medoksomilolmesartanata.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Tensiol 10 mg filmsko obložene tablete: ena filmsko obložena tableta vsebuje 61,6 mg laktoze monohidrata.

Tensiol 20 mg filmsko obložene tablete: ena filmsko obložena tableta vsebuje 123,2 mg laktoze monohidrata.

Tensiol 40 mg filmsko obložene tablete: ena filmsko obložena tableta vsebuje 246,4 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Tablete Tensiol 10 in 20 mg: bele, okrogle, filmsko obložene tablete, ki imajo na eni strani vtisnjeno oznako C13 oz. C14.

Tensiol 40 mg tablete: bele, ovalne, filmsko obložene tablete, ki imajo na eni strani vtisnjeno oznako C15.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih.  
Zdravljenje hipertenzije pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do manj kot 18 let.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje:

*Odrasli*

Priporočeni začetni odmerek medoksomilolmesartanata je 10 mg enkrat na dan. Pri bolnikih, pri katerih krvni tlak s tem odmerkom ni ustrezno urejen, je mogoče odmerek medoksomilolmesartanata povišati na 20 mg enkrat na dan kot optimalen odmerek. Če je potrebno dodatno znižanje krvnega tlaka, je mogoče odmerek medoksomilolmesartanata zvišati do največ 40 mg na dan ali dodati terapijo s hidroklorotiazidom.

Antihipertenzivni učinek medoksomilolmesartanata je občutno prisoten že v 2 tednih po začetku zdravljenja in je največji do približno 8. tedna po začetku zdravljenja. To je treba upoštevati pri spreminjanju odmerne sheme za posameznega bolnika.

#### *Starejši (65 let ali več)*

Pri starejših odmerka ni potrebno prilagajati (glejte odmerjanje pri okvari ledvic). Če je potrebno zvišanje doze do najvišjega odmerka 40 mg na dan, je priporočljiva natančna kontrola krvnega tlaka.

#### *Okvara ledvic*

Zaradi omejenih izkušenj z večjimi odmerki v tej skupini bolnikov je največji odmerek medoksomilolmesartanata pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 20 – 60 ml/min) 20 mg enkrat na dan. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 20 ml/min) medoksomilolmesartanata ni priporočljivo uporabljati, ker so izkušnje z njim v tej skupini bolnikov omejene (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z blago okvaro jeter odmerka ni potrebno prilagajati. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je priporočen začetni odmerek 10 mg medoksomilolmesartanata enkrat na dan, največji dnevni odmerek pa naj ne preseže 20 mg enkrat na dan. Pri bolnikih z okvaro jeter, ki že jemljejo diuretike in/ali ostala antihipertenzivna zdravila, je priporočljiva natančna kontrola krvnega tlaka in delovanja ledvic. Ker ni izkušenj pri bolnikih s hudo okvaro jeter, medoksomilolmesartanata ni priporočljivo uporabljati v tej skupini bolnikov (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Medoksomilolmesartanata se ne sme uporabljati pri bolnikih z biliarno obstrukcijo (glejte poglavje 4.3).

#### *Pediatrična populacija*

Otroci in mladostniki od 6 do manj kot 18 let:

Priporočen začetni odmerek medoksomilolmesartanata pri otrocih starih od 6 do manj kot 18 let je 10 mg enkrat na dan. Pri otrocih, ki s tem odmerkom nimajo ustrezno urejenega krvnega tlaka, je odmerek medoksomilolmesartanata mogoče povečati na 20 mg enkrat na dan. V primeru, da je potrebno pri otrocih, ki tehtajo  $\geq 35$  kg, dodatno znižati krvni tlak, je mogoče medoksomilolmesartanata povečati na maksimalen odmerek 40 mg. Pri otrocih, ki tehtajo < 35 kg, dnevni odmerek ne sme preseči 20 mg.

Druga skupina pediatrične populacije:

Varnost in učinkovitost medoksomilolmesartanata pri otrocih starih od 1 do 5 let še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8 in 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Medoksomilolmesartanata se ne sme uporabljati pri otrocih, starih manj kot 1 leto zaradi pomislekov glede varnosti in pomanjkanja podatkov v tej starostni skupini.

#### Način uporabe

Za boljše sodelovanje bolnika je priporočljivo, da bolnik tablete Tensiol vzame vsak dan ob približno istem času, bodisi s hrano ali brez nje, npr. pri zajtrku. Tablete je potrebno zaužiti z dovolj veliko količino tekočine (npr. z enim kozarcem vode). Tablet se ne sme žvečiti.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4. in 4.6).

Biliarna obstrukcija (glejte poglavje 5.2).

Sočasno jemanje zdravila Tensiol in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirano pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

##### **Intravaskularno pomanjkanje volumna:**

Pri bolnikih, ki imajo zaradi intenzivnega zdravljenja z diuretiki, prehranskega omejevanja soli, driske ali bruhanja izčrpan volumen in/ali zalogo natrija, se lahko pojavi simptomatska hipotenzija, še zlasti po prvem odmerku. Zato je treba takšna stanja odpraviti pred uporabo medoksomilolmesartanata.

##### **Druga stanja s stimulacijo sistema renin-angiotenzin-aldosteron:**

Pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in delovanje ledvic v največji meri odvisna od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem ali osnovno boleznijo ledvic, vključno s stenozo ledvične arterije), so zdravljenje z drugimi zdravili, ki vplivajo na ta sistem, spremljale akutna hipotenzija, azotemija, oligurija ali, redko, akutna odpoved ledvic. Pri antagonistih receptorjev angiotenzina II ni mogoče izključiti podobnih učinkov.

##### **Renovaskularna hipertenzija:**

Če bolniki z bilateralno stenozo ledvične arterije ali stenozo arterije edine delujoče ledvice dobivajo zdravila, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, obstaja večje tveganje za hudo hipotenzijo in insuficienco ledvic.

##### **Okvara ledvic in presaditev ledvice:**

Med uporabo medoksomilolmesartanata pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je priporočljivo občasno kontrolirati koncentracijo kalija in kreatinina v serumu. Medoksomilolmesartanata ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina  $< 20 \text{ ml/min}$ ) (glejte poglavji 4.2, 5.2). Pri bolnikih, ki so imeli pred kratkim presajeno ledvico, in pri tistih s končno odpovedjo ledvic (tj. očistkom kreatinina  $< 12 \text{ ml/min}$ ) z uporabo medoksomilolmesartanata ni izkušenj.

##### **Okvara jeter:**

Izkušenj pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni, zato medoksomilolmesartanata v tej skupini bolnikov ni priporočljivo uporabljati (glejte poglavje 4.2 za priporočila za odmerjanje pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter).

##### **Hiperkaliemija:**

Zdravila, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, lahko povzročijo hiperkaliemijo.

Tveganje, da je ta zaplet lahko usoden, je večje pri starejših bolnikih, bolnikih z insuficienco ledvic, sladkornih bolnikih, bolnikih, sočasno zdravljenih z drugimi zdravili, ki lahko povečajo koncentracijo kalija, in/ali bolnikih s sočasnimi boleznimi.

Pred odločitvijo za sočasno uporabo zdravil, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, morate pretehtati razmerje med koristjo in tveganjem in razmisliti o drugih alternativah (glejte tudi odstavek spodaj "Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)").

Glavni dejavniki tveganja za hiperkaliemijo, ki jih morate upoštevati, so:

- Sladkorna bolezen, okvara ledvic, starost ( $> 70$  let)

- Kombinacija z enim ali več drugimi zdravili, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, in/ali dodatki kalija. Hiperkaliemijo lahko izzovejo nekatera zdravila ali terapevtske skupine zdravil: nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, diuretiki, ki varčujejo s kalijem, zaviralci ACE, antagonist receptorjev angiotenzina II, nesteroidna protivnetna zdravila (vključno s selektivnimi zaviralci COX-2), heparin, imunosupresivi (npr. ciklosporin ali takrolimus), trimetoprim.
- Sočasne bolezni, zlasti dehidracija, akutno srčno popuščanje, metabolična acidoza, slabše delovanje ledvic, nenadno poslabšanje stanja ledvic (npr. infekcijske bolezni), liza celic (npr. akutna ishemija uda, rabdmioliza, dolgotrajna travma).

Pri ogroženih bolnikih morate natančno kontrolirati kalij v serumu (glejte poglavje 4.5).

### **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 odpovedjo ledvic). 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.

### **Litij:**

Tako kot pri drugih antagonistih receptorjev angiotenzina II kombinacija litija in medoksomilolmesartanata ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

### **Stenoza aortne ali mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija:**

Tako kot pri drugih vazodilatatorjih je posebna previdnost potrebna pri bolnikih s stenozo aortne ali mitralne zaklopke ali z obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

### **Primarni aldosteronizem:**

Bolniki s primarnim aldosteronizmom se praviloma ne odzovejo na antihipertenzivna zdravila, ki delujejo z zavrtjem sistema renin-angiotenzin. Zato uporaba medoksomilolmesartanata pri takšnih bolnikih ni priporočljiva.

### **Sprui podobna enteropatija:**

V zelo redkih primerih so pri bolnikih, ki so začeli jemati olmesartan pred nekaj meseci ali leti, poročali o hudi, kronični diareji z znatnim zmanjšanjem telesne mase, ki je verjetno bila povzročena z lokalizirano zapoznelo preobčutljivostno reakcijo. Intestinalna biopsija bolnikov je pogosto pokazala atrofijo resic sluznice. V primeru, da bolnik razvije te simptome med jemanjem olmesartana in v odsotnosti drugih etiologij, je potrebno zdravljenje z olmesartanom nemudoma prekiniti in ga ne ponovno uvesti. Če driska ne mine v enem tednu od prekinitve zdravljenja, je potreben nadaljnji posvet pri zdravniku specialistu (npr. gastroenterologu).

### **Etnične razlike:**

Tako kot pri drugih antagonistih angiotenzina II je učinek medoksomilolmesartanata na znižanje krvnega tlaka nekoliko manjši pri bolnikih-črncih kot nečrncih, morda zaradi večje prevalence stanja z nizkim reninom med črno hipertenzivno populacijo.

### **Nosečnost:**

Zdravljenja z antagonistami angiotenzina II 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 antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

#### **Drugi:**

Kot velja za vsa antihipertenzivna zdravila, lahko čezmerno znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično boleznijo srca ali ishemično cerebrovaskularno boleznijo izzove miokardni infarkt ali možgansko kap.

Zdravilo vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnost laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### **Učinki drugih zdravil na medoksomilolmesartanat:**

#### *Druga antihipertenzivna zdravila:*

Sočasna uporaba drugih antihipertenzivnih zdravil lahko poveča učinek medoksomilolmesartanata na znižanje krvnega tlaka.

#### *Zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II ali aliskiren:*

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 pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

#### *Dodatki kalija in diuretiki, ki varčujejo s kalijem:*

Glede na izkušnje z drugimi zdravili, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin, lahko sočasna uporaba diuretikov, ki varčujejo s kalijem, dodatkov kalija, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko zvišajo koncentracijo kalija v serumu (npr. heparina), povzroči zvišanje kalija v serumu (glejte poglavje 4.4). Zato sočasna uporaba ni priporočljiva.

#### *Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID):*

NSAID (vključno z acetilsalicilno kislino v odmerkih > 3 g/dan in tudi zaviralcev COX-2) in antagonisti receptorjev angiotenzina II lahko delujejo sinergistično z zmanjšanjem glomerulne filtracije. Sočasno uporabo NSAID in antagonistov angiotenzina II spremlja tveganje za akutno odpoved ledvic. Na začetku zdravljenja je treba kontrolirati delovanje ledvic; potrebna je tudi redna hidracija bolnika.

Poleg tega lahko sočasno zdravljenje zmanjša antihipertenzivni učinek antagonistov receptorjev angiotenzina II, kar povzroči delno izgubo njihove učinkovitosti.

#### *Adsorbent žolčnih kislin holesevelam:*

Sočasno jemanje holesevelamijevega klorida, adsorbenta žolčnih kislin, povzroči zmanjšanje sistemske izpostavljenosti in najvišje plazemske koncentracije olmesartana ter zmanjšanje  $t_{1/2}$ . Jemanje medoksomilolmesartanata vsaj 4 ure pred jemanjem holesevelamijevega klorida, zmanjša učinek medsebojnega delovanja. Potrebno je premisliti o jemanju medoksomilolmesartanata vsaj 4 ure pred jemanjem holesevelamijevega klorida (glejte poglavje 5.2).

#### *Druga zdravila:*

Po zdravljenju z antacidi (aluminijev magnezijev hidroksid) so opazili zmerno zmanjšanje biološke uporabnosti olmesartana. Sočasna uporaba varfarina in digoksina ni vplivala na farmakokinetiko olmesartana.

#### **Učinki medoksomilolmesartanata na druga zdravila:**

##### *Litij:*

Med sočasno uporabo litija z zaviralci angiotenzinske konvertaze in antagonisti angiotenzina II so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu in povečanju njegovih toksičnih učinkov. Zato medoksomilolmesartanata in litija ni priporočljivo uporabljati v kombinaciji (glejte poglavje 4.4). Če pa je takšna kombinacija potrebna, je priporočljivo natančno spremljanje koncentracije litija v serumu.

##### *Druga zdravila:*

Med zdravili, ki so jih proučili v specifičnih kliničnih raziskavah pri zdravih prostovoljcih, so varfarin, digoksin, eden od antacidov (magnezijev aluminijev hidroksid), hidroklorotiazid in pravastatin. Klinično pomembnih medsebojnih delovanj niso opazili. Še zlasti medoksomilolmesartan ni pomembno vplival na farmakokinetiko ali farmakodinamiko varfarina ali farmakokinetiko digoksina.

Olmesartan in vitro ni klinično pomembno zaviral encimov 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A4 človeškega citokroma P450 ter ni imel ali je imel le minimalen indukcijski učinek na dejavnost podganjega citokroma P450. Zato raziskave medsebojnega delovanja z znanimi zaviralci in induktorji citokroma P450 in vivo niso bile narejene in med olmesartanom in zdravili, ki jih presnavljajo omenjeni encimi citokroma P450, ni pričakovati pomembnih interakcij.

#### **Pediatrična populacija:**

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene samo pri odraslih.

Ni znano ali je medsebojno delovanje pri otrocih enako kot pri odraslih.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II 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. *Čeprav ni na voljo kontrolnih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil.* 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 antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II 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: Predklinični podatki o varnosti).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

### Dojenje

Olmesartan se izloča v mleku doječih podgan, ni pa znano, ali se tudi pri človeku izloča v materinem mleku. Podatkov o uporabi zdravila Tensiol med dojenjem ni na voljo, zato uporaba zdravila Tensiol med dojenjem ni priporočljiva. Med dojenjem je treba dati prednost alternativnim oblikam zdravljenja z bolj poznanim varnostnim profilom za uporabo med dojenjem. To še posebej velja v času dojenja novorojenčkov ali nedonošenčkov.

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Tensiol ima blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Pri bolnikih, ki jemljejo antihipertenzivna zdravila, se lahko občasno pojavi omotica ali utrujenost.

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila:

Najbolj pogosti poročani neželeni učinki med zdravljenjem z zdravilom Tensiol so glavobol (7,7%), gripi podobni simptomi (4%) in omotica (3,7%).

V placebo kontrolirani monoterapijski študiji, je bil edini neželen učinek, ki je nedvomno povezan z zdravljenjem, omotica (2,5% pojavnost v medoksomilolmesartanat skupini in 0,9% pojavnost v placebo skupini).

Pojavnost hipertrigliceridemije (2,0% proti 1,1%) in povišanega kreatinin fosfokinaze (1,3% proti 0,7%) je bila prav tako nekoliko višja v medoksomilolmesartanat skupini, v primerjavi s placebo.

### Tabelaričen seznam neželenih učinkov:

Neželeni učinki za zdravilo Tensiol iz kliničnih študij, pomarketinških varnostnih študij in spontanah poročil so povzeti v spodnji tabeli.

Naslednja terminologija je uporabljena z namenom klasifikacije pojavnosti neželenih učinkov: 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 ( $< 1/10.000$ ).

MedDRA organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitopenija	občasno
Bolezni imunskega sistema	anafilaktična reakcija	občasno
Presnovne in prehranske motnje	hipertrigliceridemija	pogosto
	hiperurikemija	pogosto
	hiperkaliemija	redko
Bolezni živčevja	omotica	pogosto
	glavobol	pogosto
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	vertoglavica	občasno
Srčne bolezni	angina pectoris	občasno

Žilne bolezni	hipotenzija	redko
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	bronhitis	pogosto
	faringitis	pogosto
	kašelj	pogosto
	rinitis	pogosto
Bolezni prebavil	gastroenteritis	pogosto
	driska	pogosto
	bolečine v trebuhu	pogosto
	navzea	pogosto
	dispepsija	pogosto
	bruhanje	občasno
	sprui podobna enteropatija (glejte poglavje 4.4)	zelo redko
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	avtoimunski hepatitis*	neznano
Bolezni kože in podkožja	eksantem	občasno
	alergijski dermatitis	občasno
	urtikarija	občasno
	izpuščaj	občasno
	pruritus	občasno
	angioedem	redko
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artritis	pogosto
	bolečine v hrbtu	pogosto
	skeletne bolečine	pogosto
	mialgija	občasno
	mišični krči	redko
Bolezni sečil	hematurija	pogosto
	okužba sečil	pogosto
	akutna odpoved ledvic	redko
	ledvična insuficienca	redko
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečina	pogosto
	bolečina v prsih	pogosto
	periferni edem	pogosto
	gripi podobni simptomi	pogosto
	utrujenost	pogosto
	edem obraza	občasno
	astenija	občasno
	splošno slabo počutje	občasno
	letargija	redko
Preiskave	zvišanje jetrnih encimov	pogosto
	zvišanje sečnine v krvi	pogosto



	zvišanje kreatinin fosfokinaze v krvi	pogosto
	zvišanje kreatinina v krvi	redko

\* V obdobju trženja so poročali o primerih avtoimunskega hepatitisa z latenco nekaj mesecev ali let, ki je bil po ukinitvi olmesartana reverzibilen.

Opisani so posamezni primeri rabdomiolize, časovno povezani z jemanjem antagonistov receptorjev angiotenzina II.

#### Dodatne informacije za posebne skupine bolnikov:

##### *Pediatrična populacija*

Varnost medoksomilolmesartanata so spremljali pri 361 otrocih in mladostnikih, starih 1-17 let, v dveh kliničnih študijah. Medtem ko sta narava in resnost neželenih učinkov pri otrocih podobni tistim pri odraslih, je pogostnost višja pri otrocih:

- Epistaksa, ki je pogost neželen učinek pri otrocih (t.j.  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), ni bila poročana pri odraslih.
- V dvojno slepi študiji, ki je trajala 3 tedne, se je število novih primerov zdravljenja nastajajoče omočice in glavobola skoraj podvojila pri otrocih starih 6-17 let v skupini z visokimi odmerki medoksomilolmesartanata.

Skupni varnostni profil za pediatrične bolnike zdravljene z medoksomilolmesartanatom ni pomembno drugačen od varnostnega profila za odrasle.

##### Starejši (stari 65 let in več)

Pri starejših se je pogostnost hipotenzije zvečala iz redke v občasno pojavljanje.

##### 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 Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2 SI-1000 Ljubljana, Faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

O prevelikem odmerjanju pri človeku so na voljo le omejene informacije. Najverjetnejši učinek prevelikega odmerjanja je hipotenzija. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika skrbno nadzirati; zdravljenje mora biti simptomatsko in podporno.

O možnosti odstranjevanja olmesartana z dializo ni nobenih informacij.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Antagonisti angiotenzina II. ATC oznaka: C09C A 08.

#### Mehanizem delovanja / Farmakodinamični učinki

Medoksomilolmesartanat je močan, peroralno aktiven, selektiven antagonist receptorjev (tipa AT<sub>1</sub>) angiotenzina II. Pričakovati je, da prepreči vse učinke angiotenzina II, ki potekajo prek receptorja

AT<sub>1</sub>, ne glede na vir ali pot sinteze angiotenzina II. Posledica selektivnega antagonizma receptorjev angiotenzina II (AT<sub>1</sub>) je povečanje plazemske ravni renina in koncentracije angiotenzina I in II ter nekoliko zmanjšanje plazemske koncentracije aldosterona.

Angiotenzin II je primarni vazoaktivni hormon sistema renin-angiotenzin-aldosteron in ima prek receptorjev tipa 1 (AT<sub>1</sub>) pomembno vlogo v patofiziologiji hipertenzije.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Pri hipertenziji medoksomilolmesartanat povzroči od odmerka odvisno, dolgotrajno znižanje arterijskega krvnega tlaka. Ni ugotovitev o hipotenziji po prvem odmerku, tahifilaksiji med dolgotrajnim zdravljenjem ali »rebound« hipertenziji po prenehanju terapije.

Odmerjanje medoksomilolmesartanata enkrat na dan zagotavlja učinkovito in enakomerno znižanje krvnega tlaka v celotnem 24-urnem odmernem intervalu. Odmerjanje enkrat na dan je povzročilo podobno znižanje krvnega tlaka kot uporaba enakega celotnega dnevnega odmerka, razdeljenega dvakrat na dan.

Med nadaljevanjem zdravljenja je največje znižanje krvnega tlaka doseženo do 8 tednov po začetku zdravljenja, a je bistven delež učinka na znižanje krvnega tlaka opazen že po 2 tednih zdravljenja. Ob hkratni uporabi s hidroklorotiazidom je znižanje krvnega tlaka aditivno in bolniki takšno kombinirano uporabo dobro prenašajo.

Učinek olmesartana na umrljivost in obolevnost še ni znan.

V študiji "The Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention" (ROADMAP) so pri 4.447 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, normoalbuminurijo in z vsaj enim dodatnim kardiovaskularnim dejavnikom tveganja, preučevali ali zdravljenje z olmesartanatom odloži začetek nastanka mikroalbuminurije. V medianem času sledenja 3,2 leti so bolniki prejeli bodisi olmesartanat ali placebo z dodatnimi antihipertenzivi, razen zaviralcev ACE ali antagonistov angiotenzinskih receptorjev.

Kar zadeva primarni opazovani dogodek, je študija pokazala pomembno zmanjšanje tveganja časa do pojava mikroalbuminurije v korist skupine, zdravljene z olmesartanatom. Po upoštevanju razlik v krvnem tlaku, to zmanjšanje tveganja ni bilo več statistično značilno. Mikroalbuminurija se je razvila pri 8,2% bolnikov v skupini z olmesartanatom (178 od 2.160) in pri 9,8% bolnikov v placebo skupini (210 od 2.139).

Sekundarni opazovani dogodki - kardiovaskularni dogodki so se pojavili pri 96 bolnikih (4,3%), ki so prejeli olmesartanat, in pri 94 bolnikih (4,2%) iz placebo skupine. Incidenca smrtnosti zaradi kardiovaskularnih dogodkov je bila višja v skupini z olmesartanatom kot v placebo skupini (15 bolnikov v primerjavi s 3 bolniki (0,1%)), kljub podobnemu odstotku možganske kapi brez smrtnega izida (14 bolnikov (0,6%) v primerjavi z 8 bolniki (0,4%)), miokardnem infarktu brez smrtnega izida (17 bolnikov (0,8%) v primerjavi s 26 bolniki (1,2%)) in smrtnosti zaradi nekardiovaskularnih dogodkov (11 bolnikov (0,5%) v primerjavi z 12 bolniki (0,5%)). Celokupna smrtnost z olmesartanatom je bila večja (26 bolnikov (1,2%) v primerjavi s 15 bolniki (0,7%)), predvsem zaradi povečanega števila kardiovaskularnih dogodkov s smrtnim izidom.

Študija »The Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial« (ORIENT) je raziskovala učinke olmesartanata na ledvični in kardiovaskularni izid pri 577 randomiziranih Japoncih in Kitajcih s sladkorno boleznijo tipa 2 in z očitno nefropatijo. V mediana času sledenja 3,1 let, so bolniki prejeli ali olmesartanat ali placebo z dodanim antihipertenzivom, vključno z ACE zaviralci.

Primarni sestavljen opazovani dogodek (čas do prvega primera podvojitve serumskega kreatinina, končna odpoved ledvic, celokupna smrtnost) je bil dosežen pri 116 bolnikih v skupini z olmesartanatom (41,1%) in 129 bolnikih v placebo skupini (45,4%) (HR 0,97 (95% CI 0,75 do 1,24); p=0,791). Sekundarni sestavljen kardiovaskularni opazovani dogodek je bil dosežen pri 40 bolnikih, zdravljenih z olmesartanatom (14,2%), in pri 53 bolnikih, ki so prejeli placebo (18,7%). Sestavljen kardiovaskularni opazovani dogodek je vključeval smrt zaradi kardiovaskularnega dogodka pri 10 bolnikih (3,5%), ki so prejeli olmesartan, v primerjavi s 3 (1,1%), ki so prejeli placebo, celokupna smrtnost pri 19 bolnikih (6,7%) v primerjavi z 20 (7,0%), možganska kap brez smrtnega dogodka pri 8 bolnikih (2,8%) v primerjavi z 11 (3,9%) v placebo skupini in miokardni infarkt brez smrtnega dogodka pri 3 bolnikih (1,1%) v primerjavi s 7 (2,5%) v placebo skupini.

### Pediatrična populacija

Antihipertenziven učinek medoksomilolmesartanata je bil pri pediatrični populaciji preučevan v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, ki je vključevala 302 hipertenzivnih bolnikov starih od 6 do 17 let. Študijsko populacijo je sestavljala skupina 112 temnopoltih bolnikov in rasno mešana skupina 190 bolnikov, v kateri je bilo 38 temnopoltih. Pri večini je bila etiologija hipertenzije esencialna hipertenzija (87% v temnopolti in 67% v rasno mešani skupini). Bolniki, ki so tehtali od 20 do < 35 kg so bili randomizirani v skupino, ki je prejela do 2,5 mg (nizek odmerek) ali 20 mg (visok odmerek) medoksomilolmesartanata na dan, bolniki, ki so tehtali  $\geq$  35 kg pa so bili randomizirani v skupino, ki je prejela do 5 mg (nizek odmerek) ali 40 mg (visok odmerek) medoksomilolmesartanata na dan. Medoksomilolmesartan je značilno pomembno znižal tako sistoličen kot diastoličen krvni tlak pri bolnikih, ki so prejeli glede na telesno maso prilagojene odmerke. Medoksomilolmesartan je tako v nizkem kot v visokem odmerku znižal krvni tlak za 6,6 oziroma 11,9 mmHg od osnove. Ta učinek je bil prav tako opažen v obdobju 2 tednov randomizirane faze prenehanja jemanja, kjer se je pri srednjem sistoličnem in diastoličnem krvnem tlaku pokazal statistično pomemben povratni učinek v skupini placebo glede na skupino, ki je prejela olmesartan. Zdravljenje je bilo uspešno pri pediatričnih bolnikih s primarno in sekundarno hipertenzijo. Kot je bilo opaženo v populaciji odraslih, je bilo znižanje krvnega tlaka manjše pri temnopoltih bolnikih.

V isti študiji je 59 bolnikov, starih od 1 do 5 let, ki so tehtali  $\geq$  5 kg, prejelo 0,3 mg/kg medoksomilolmesartanata enkrat na dan tri tedne. Bolniki so bili nato vključeni v dvojno slepo študijo, kjer so bili randomizirani v skupino, ki je prejela medoksomilolmesartan ali placebo. Ob koncu drugega tedna prenehanja jemanja je bil srednji sistoličen/diastoličen krvni tlak v minimumu krivulje 3/3 mmHg nižji v randomizirani skupini, ki je prejela medoksomilolmesartan. Razlika krvnih tlakov ni bila statistično pomembna (95% C.I. -2 do 7/-1 do 7).

### Drugi podatki:

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistii 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 okvare končnih 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

odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II, saj 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. Prav tako je bilo število neželenih učinkov in resnih pomembnih neželenih učinkov (hiperkaliemija, hipotenzija in ledvična disfunkcija) večje v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija in porazdelitev

Medoksomilolmesartanat je predzdravilo. Esteraze v črevesni sluznici in portalni krvi ga med absorpcijo iz prebavil hitro spremenijo v farmakološko aktivni presnovek, olmesartan.

V plazmi ali izločkih niso odkrili nespremenjenega medoksomilolmesartanata ali intaktne stranske verige medoksomilne skupine. Povprečna absolutna biološka uporabnost olmesartana v obliki tablet je 25,6%.

Povprečna največja koncentracija olmesartana v plazmi ( $C_{max}$ ) je dosežena v približno 2 urah po uporabi medoksomilolmesartanata in koncentracija olmesartana v plazmi narašča približno linearno z naraščajočim posamičnimi peroralnimi odmerki do približno 80 mg.

Hrana le minimalno vpliva na biološko uporabnost olmesartana, zato je medoksomil-olmesartanat mogoče jemati s hrano ali brez nje.

Med spoloma niso ugotovili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki olmesartana.

Olmkartan je v veliki meri (99,7%) vezan na beljakovine v plazmi, a možnost za klinično pomembne interakcije zaradi izpodrivanja z beljakovin med olmesartanom in drugimi sočasno uporabljanimi zdravili, ki so v veliki meri vezana nanje, je majhna (kar potrjuje odsotnost klinično pomembne interakcije med medoksomilolmesartanatom in varfarinom). Vezava olmesartana na krvne celice je zanemarljiva. Povprečni volumen distribucije po intravenski uporabi je majhen (16–29 l).

### Biotransformacija in izločanje

Celotni plazemski očistek je bil značilno 1,3 l/uro (KV 19%) in je bil razmeroma počasen v primerjavi z jetrnim pretokom krvi (približno 90 l/h). Po enem peroralnem odmerku medoksomilolmesartanata, označenega s  $^{14}C$ , se je 10–16% aplicirane radioaktivnosti izločilo v urinu (velika večina v 24 urah po aplikaciji odmerka), preostanek zaznane radioaktivnosti pa v blatu. Na osnovi 25,6-odstotne systemske uporabnosti je mogoče izračunati, da se absorbirani olmesartan odstrani z ledvičnim (približno 40%) in hepatobiliarnim (približno 60%) izločanjem. Vso zaznano radioaktivnost so identificirali kot olmesartan. Odkrili niso nobenega drugega pomembnega presnovka. Enterohepatično kroženje olmesartana je minimalno. Ker se velik delež olmesartana izloči po biliarni poti, je njegova uporaba kontraindicirana pri bolnikih z biliarno obstrukcijo (glejte poglavje 4.3).

Terminalni eliminacijski razpolovni čas olmesartana po večkratni peroralni uporabi je bil med 10 in 15 ur. Stanje dinamičnega ravnovesja je bilo doseženo po prvih nekaj odmerkih in po 14-dnevni uporabi ni bilo opaznega dodatnega kopičenja. Ledvični očistek je bil približno 0,5–0,7 l/uro in ni bil odvisen od odmerka.

### Farmakokinetika v posebnih populacijah

#### *Pediatrična populacija:*

Farmakokinetika olmesartana je bila preučevana pri pediatričnih hipertenzivnih bolnikih starih od 1 do 16 let. Očistek olmesartana, prilagojen telesni masi, je bil pri pediatričnih bolnikih podoben kot pri odraslih bolnikih.

Na voljo ni farmakokinetičnih podatkov za pediatrične preiskovance z ledvično okvaro.

#### *Starejši (stari 65 let ali več):*

Pri hipertenzivnih bolnikih je bila AUC v stanju dinamičnega ravnovesja pri starejših bolnikih (starih 65–75 let) v primerjavi z mlajšo starostno skupino večja za približno 35%, pri zelo starih bolnikih (starih  $\geq 75$  let) pa za približno 44%. To je lahko vsaj delno povezano s povprečno zmanjšano ledvično funkcijo pri tej skupini bolnikov.

#### *Okvara ledvic:*

Pri bolnikih z okvaro ledvic je bila AUC v stanju dinamičnega ravnovesja v primerjavi z zdravimi kontrolnimi osebami pri blagi okvari ledvic večja za 62%, pri zmerni za 82% in pri hudi za 179% (glejte poglavji 4.2, 4.4).

#### *Okvara jeter:*

Po enkratni peroralni uporabi so bile vrednosti AUC olmesartana pri bolnikih z blago okvaro jeter večje za 6%, pri tistih z zmerno okvaro pa za 65% v primerjavi z ujemajočimi se zdravimi kontrolnimi osebami. Nevezani delež olmesartana je bil 2 uri po odmerku pri zdravih preiskovancih 0,26%, pri bolnikih z blago okvaro jeter 0,34% in pri bolnikih z zmerno okvaro jeter 0,41%. Po večkratnem odmerjanju bolnikom z zmerno okvaro jeter, so bile povprečne vrednosti AUC olmesartana za 65% višje kot pri zdravih kontrolnih osebah. Povprečne vrednosti  $C_{max}$  so bile pri bolnikih z zmerno okvaro jeter primerljive z vrednostmi pri zdravih osebah. Medoksomilolmesartanata niso raziskovali pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.2, 4.4).

### **Medsebojno delovanje zdravil**

#### *Adsorbent žolčnih kislin holesevelam:*

Sočasna uporaba 40 mg medoksomilolmesartanata in 3750 mg holesevelamijevega klorida je pri zdravih prostovoljcih povzročila 28% zmanjšanje  $C_{max}$  oziroma 39% zmanjšanje AUC olmesartana. Manjši učinki, 4% zmanjšanje  $C_{max}$  oziroma 15% zmanjšanje AUC, so bili opaženi, če je bil medoksomilolmesartanat vzet 4 ure pred uporabo holesevelamijevega klorida.

Razpolovni čas izločanja olmesartana je bil zmanjšan za 50 – 52% ne glede na to ali je bil vzet sočasno ali 4 ure pred uporabo holesevelamijev klorid (glejte poglavje 4.5).

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V raziskavah kronične toksičnosti pri podganah in psih je medoksomilolmesartan pokazal podobne učinke kot drugi antagonisti receptorjev  $AT_1$  in zaviralci ACE: zvišanje sečnine in kreatinina v krvi (zaradi funkcijskih ledvičnih sprememb, ki jih povzroči blokada receptorjev  $AT_1$ ), zmanjšanje teže srca, zmanjšanje parametrov rdečih celic (eritrociti, hemoglobin, hematokrit), histološke znake okvare ledvic (regeneracijske lezije ledvičnega epitela, zadebelitev bazalne membrane, razširitev tubulov). Ti neželeni učinki, ki jih povzroči farmakološko delovanje

medoksomilolmesartanata, so se v predkliničnih preizkušanjih pojavili tudi po dajanju drugih antagonistov receptorjev AT<sub>1</sub> in zaviralcev ACE. Zmanjšati jih je mogoče s sočasnim peroralnim dajanjem natrijevega klorida.

Pri obeh živalskih vrstah so opazili povečano aktivnost renina v plazmi ter hipertrofijo/hiperplazijo jukstaglomerularnih ledvičnih celic. Zdi se, da te spremembe, ki so značilen učinek skupine zaviralcev ACE in drugih antagonistov receptorjev AT<sub>1</sub>, klinično niso pomembne.

Tako kot za druge antagoniste receptorjev AT<sub>1</sub> so tudi za medoksomilolmesartanat ugotovili, da v celičnih kulturah *in vitro* poveča incidenco prelomov kromosomov. V več raziskavah *in vivo*, v katerih so medoksomilolmesartanat uporabljali v zelo velikih peroralnih odmerkih do 2.000 mg/kg, niso opazili pomembnih učinkov. Celotni podatki o obsežnem testiranju genotoksičnosti kažejo, da so genotoksični učinki v pogojih klinične uporabe olmesartana zelo malo verjetni.

Medoksomilolmesartanat ni bil kancerogen niti v 2-letni raziskavi na podganah niti v dveh 6-mesečnih raziskavah kancerogenosti na miših z uporabo transgenskih vrst.

V raziskavah razmnoževanja na podganah medoksomilolmesartanat ni vplival na plodnost in ni pokazal znakov teratogenega delovanja. Tako kot pri drugih antagonistih angiotenzina II se je po izpostavljenosti medoksomilolmesartanatu zmanjšalo preživetje potomstva, po izpostavljenosti samic-mater med pozno brejostjo in dojenjem pa so opazili razširitev ledvičnih mehov. Tako kot druga antihipertenzivna zdravila se je tudi medoksomilolmesartanat izkazal za bolj toksičnega pri brejih samicah kuncev kot pri brejih podganah, ni pa bilo znakov fetotoksičnega vpliva.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

*Jedro tablete:*

celuloza mikrokristalna  
laktoza monohidrat  
hidroksipropilceluloza  
malo substituirana hidroksipropilceluloza  
magnezijev stearat

*Obloga tablete*

titanov dioksid (E 171)  
smukec  
hipromeloza

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Laminiran pretisni omot iz poliamida/aluminija/polivinilklorida//aluminija.

Pakiranja po 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 in 10 x 28 filmsko obloženih tablet.

Pakiranja s perforiranimi pretisnimi omoti za posamezen odmerek z 10, 50 in 500 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Menarini International O.L.S.A.  
1 Avenue de la Gare  
L-1611 Luksemburg  
Luksemburg

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

H/05/01511/001-033

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 23. 08. 2005

Datum zadnjega podaljšanja: 19. 09. 2008

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

28.02.2022