

# POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

## 1. IME ZDRAVILA

Telmisartan Liconsa 40 mg tablete

Telmisartan Liconsa 80 mg tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Telmisartan Liconsa 40 mg tablete: Ena tableta vsebuje 40 mg telmisartana

Telmisartan Liconsa 80 mg tablete: Ena tableta vsebuje 80 mg telmisartana

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Telmisartan Liconsa 40 mg: bele, podolgovate tablete z vtisnjeno oznako „LC“ na eni strani.

Telmisartan Liconsa 80 mg: bele, podolgovate tablete z vtisnjeno oznako „LC“ na eni strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Hipertenzija:

Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih.

#### Preprečevanje srčnožilnih bolezni:

Zmanjšanje srčnožilne obolenosti pri odraslih:

- z manifestirano aterotrombotično srčnožilno boleznijo (s koronarno srčno boleznijo, možgansko kapjo ali periferno arterijsko boleznijo v anamnezi) ali
- s sladkorno boleznijo tipa 2 s potrjeno okvaro tarčnega organa.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

#### Zdravljenje esencialne hipertenzije:

Običajno učinkovit odmerek je 40 mg enkrat na dan. Pri nekaterih bolnikih učinkuje že dnevni odmerek 20 mg. Kadar s priporočenim odmerkom ne dosežemo želenega znižanja krvnega tlaka, lahko odmerek telmisartana povečamo do največ 80 mg enkrat na dan. Telmisartan lahko uporabljamo tudi v kombinaciji s tiazidnimi diuretiki, kot je npr. hidroklorotiazid, za katerega se je pokazalo, da ima v kombinaciji s telmisartanom aditivni učinek na znižanje krvnega tlaka. Ko presojava o povečanju odmerka, moramo upoštevati, da doseže zdravilo največji antihipertenzivni učinek večinoma štiri do osem tednov po začetku zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

#### Preprečevanje srčnožilnih bolezni:

Priporočeni odmerek je 80 mg enkrat na dan. Ni znano, ali so odmerki, manjši od 80 mg telmisartana, učinkoviti pri zmanjševanju srčnožilne obolenosti.

Ob začetku zdravljenja s telmisartanom za zmanjševanje srčnožilne obolenosti je priporočljivo pozorno spremljanje krvnega tlaka, morda pa bo treba tudi ustrezno prilagoditi odmerek zdravil, ki znižujejo krvni tlak.

#### Ledvična okvara

Izkušenj z bolniki s hudo ledvično okvaro ali hemodializo je malo. Pri teh bolnikih priporočamo nižji začetni odmerek 20 mg (glejte poglavje 4.4). Bolnikom z blago do zmerno ledvično okvaro ni treba prilagajati odmerka.

#### Jetrna okvara

Zdravilo Telmisartan Liconsa je kontraindicirano pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter odmerek ne sme preseči 40 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.4).

#### Starejši

Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagajati.

#### ***Pediatrična populacija***

Varnost in učinkovitost zdravila Telmisartan Liconsa pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani.

Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

#### Način uporabe

Telmisartan tablete se jemljejo peroralno enkrat na dan s tekočino, s hrano ali brez nje.

### **4.3 Kontraindikacije**

- preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- drugo ali tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6),
- obolenja z zaporo žolčevoda,
- huda jetrna okvara.

Sočasna uporaba zdravila Telmisartan Liconsa in zdravil, ki vsebujejo aliskiren je kontraindicirana 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**

#### Nosečnost

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

#### Jetrna okvara

Zdravila Telmisartan Liconsa ne dajemo bolnikom, ki imajo holestazo, obolenja z zaporo žolčevodov ali hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3), ker se telmisartan pretežno izloča z žolčem. Pri bolnikih z naštetimi obolenji je lahko zmanjšan jetrni očistek telmisartana. Zdravilo Telmisartan Liconsa moramo previdno dajati bolnikom z blago do zmerno jetrno okvaro.

### Ledvičnožilna hipertenzija

Pri bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvične arterije ali zožitvijo arterije samo ene delujoče ledvice zdravljenje z zdravili, ki delujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, poveča tveganje za hudo hipotenzijo in insuficienco ledvic.

### Ledvična okvara in ledvični presadek

Kadar bolnike z ledvično okvaro zdravimo z zdravilom Telmisartan Liconsa, moramo periodično nadzorovati ravni kalija in kreatinina v serumu. Pri bolnikih z nedavno presajeno ledvico ni izkušenj z uporabo zdravila Telmisartan Liconsa.

### Znotrajžilna hipovolemija

Pri bolnikih z zmanjšanim volumnom krvi in/ali zmanjšano količino natrija zaradi intenzivnega diuretičnega zdravljenja, omejitve količine soli v hrani, driske ali bruhanja, se zlasti po prvem odmerku zdravila Telmisartan Liconsa lahko pojavi simptomatična hipotenzija. Tovrstna stanja moramo uravnati pred zdravljenjem z zdravilom Telmisartan Liconsa. Pomanjkanje volumna ali natrija ali obe stanji moramo uravnati pred začetkom zdravljenja z zdravilom Telmisartan Liconsa.

### Dvojno zaviranje renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (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.

### Druga stanja, pri katerih prihaja do spodbujanja renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema

Pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in ledvična funkcija pretežno odvisna od delovanja renin-angiotenzinaldosteronskega sistema (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem ali ledvično boleznijo, tudi zožitvijo ledvične arterije), povezujejo zdravljenje z drugimi zdravili, katera delujejo na ta sistem, kot telmisartan, z akutno hipotenzijo, s hiperazotemijo, oligurijo in, redko, z akutno ledvično odpovedjo (glejte poglavje 4.8).

### Primarni aldosteronizem

Na splošno se bolniki s primarnim aldosteronizmom ne odzivajo na antihipertenzive, ki delujejo z zaviranjem renin-angiotenzinskega sistema, zato zanje zdravljenja s telmisartanom ne priporočamo.

### Zožitev aorte in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Enako kot za druge vazodilatatorje velja posebna previdnost pri dajanju telmisartana bolnikom z zožitvijo aorte ali mitralne zaklopke ali z obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

### Bolniki s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo z insulinom ali peroralnimi antidiabetiki

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo z insulinom ali peroralnimi antidiabetiki in telmisartanom, se lahko pojavi hipoglikemija. Pri njih je treba zato presoditi o potrebi po spremljanju krvnega sladkorja. Če za to obstaja indikacija, je včasih treba prilagoditi odmerek insulina ali peroralnega antidiabetika.

### Hiperkaliemija

Zdravila, ki učinkujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, lahko povzročijo hiperkaliemijo.

Za starejše bolnike in tiste z ledvično insuficienco ali s sladkorno boleznijo ter vse, ki se sočasno zdravijo z drugimi zdravili, katera lahko povečajo raven kalija, ali bolnike s sočasnimi dogodki, je lahko hiperkaliemija usodna.

Preden se bomo odločili za sočasno zdravljenje z zdravili, ki učinkujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, moramo oceniti razmerje med koristjo in tveganjem njihove uporabe.

Glavni dejavniki tveganja za pojav hiperkaliemije, ki jih je treba upoštevati, so:

- Sladkorna bolezen, ledvična okvara, starost (>70 let);
- Kombinacija z enim ali več drugimi zdravili, ki učinkujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, ali s kalijevimi nadomestki. Zdravila ali terapevtske skupine zdravil, ki lahko povzročijo hiperkaliemijo so nadomestki soli s kalijem, diuretiki, ki zadržujejo kalij, zaviralci ACE, antagonist receptorjev angiotenzina II, nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID, tudi selektivni zaviralci ciklooksigenaze 2); heparin, imunosupresivi (ciklosporin ali takrolimus) in trimetoprim;
- Sočasni dogodki, zlasti dehidracija, akutna srčna dekompenzacija, presnovna acidoza, poslabšanje ledvičnega delovanja, nenadno poslabšanje ledvične bolezni (na primer infekcijske bolezni), celična liza (na primer akutna ishemija uda, rabdomioliza, obsežna poškodba).

Pri bolnikih s povečanim tveganjem je priporočljivo natančno spremljati raven kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

#### Razlike med etničnimi skupinami

Kot je bilo ugotovljeno za zaviralce angiotenzinske konvertaze, tudi telmisartan in drugi antagonist receptorjev angiotenzina II manj učinkovito znižujejo krvni tlak pri črni rasi v primerjavi z drugimi rasami. To je verjetno posledica večje razširjenosti stanj z manjšo količino renina pri osebah črne rase, ki imajo hipertenzijo.

#### Drugo

Enako kot pri vseh antihipertenzivih lahko preveliko znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiomiopatijo ali ishemično srčnožilno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali kap.

#### Pomožne snovi

##### **Zdravilo Telmisartan Liconsa 40 mg /80 mg tablete vsebuje natrij.**

Ena tableta vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

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

#### Digoksin

Pri sočasni uporabi telmisartana in digoksina je prišlo do srednje velikega povečanja največje koncentracije digoksina v plazmi (49 %) in njegove najnižje koncentracije (20 %). Med uvajanjem telmisartana, prilagajanjem njegovega odmerka in ukinjanjem zdravljenja je treba spremljati koncentracijo digoksina in paziti, da ostane znotraj terapevtskega območja.

Telmisartan lahko tako kot druga zdravila, ki delujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, povzroči hiperkaliemijo (glejte poglavje 4.4). Tveganje je lahko povečano pri kombiniranem zdravljenju z drugimi zdravili, ki lahko povzročijo hiperkaliemijo (nadomestki soli s kalijem, diuretiki, ki zadržujejo kalij, zaviralci ACE, antagonist receptorjev angiotenzina II, nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID, tudi selektivni zaviralci ciklooksigenaze 2), heparin, imunosupresivi (ciklosporin ali takrolimus) in trimetoprim).

Pojav hiperkaliemije je odvisen od spremljajočih dejavnikov. Pri naštetih oblikah kombiniranega zdravljenja je tveganje povečano. Zlasti veliko je pri kombinaciji z diuretiki, ki zdržujejo kalij, in če jih kombiniramo z nadomestki soli s kalijem. Na primer kombinacija z zaviralci ACE ali nesteroidnimi protivnetnimi zdravili je manj tvegana, če natančno upoštevamo previdnostne ukrepe za uporabo.

Sočasne uporabe ne priporočamo.

#### Diuretiki, ki zadržujejo kalij, ali kalijeve nadomestki

Antagonisti receptorjev angiotenzina II, kot je telmisartan, zmanjšajo izgubo kalija, ki jo povzročajo diuretiki. Diuretiki, ki zadržujejo kalij, na primer spironolakton, eplerenon, triamteren ali amilorid, kalijeve nadomestki ali nadomestki soli s kalijem, lahko močno povečajo raven kalija v serumu. Če je sočasna uporaba indicirana zaradi potrjene hipokaliemije, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati raven kalija v serumu.

#### Litij:

Med sočasnim dajanjem litija in zaviralcev angiotenzin-konvertaze ter antagonistov receptorjev angiotenzina II, vključno s telmisartanom, so poročali o reverzibilnem povečanju ravni litija v serumu in toksičnih pojavih. Če je kombinacija potrebna, je priporočljivo skrbno spremljati raven litija v serumu.

Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.

#### Nesteroidna protivnetna zdravila

Nesteroidna protivnetna zdravila (acetilsalicilna kislina v odmerkih, ki učinkujejo protivnetno; zaviralci ciklooksigenaze 2 in neselektivna nesteroidna protivnetna zdravila) lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek antagonistov receptorjev angiotenzina II. Pri nekaterih bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem (na primer pri dehidriranih ali starejših z zmanjšanim ledvičnim delovanjem) lahko sočasno dajanje antagonistov receptorjev angiotenzina II in zdravil, ki zavirajo ciklooksigenazo, povzroči nadaljnje poslabšanje ledvičnega delovanja, tudi akutno ledvično odpoved, ki je običajno reverzibilna. Zato je treba kombinacijo zlasti starejšim bolnikom dajati previdno. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani, na začetku sočasnega zdravljenja in v rednih razmikih med njim pa je treba presoditi tudi o spremljanju delovanja ledvic.

V eni študiji sta se med sočasnim dajanjem telmisartana in ramiprila do 2,5-krat povečala  $AUC_{0-24}$  in  $C_{max}$  ramiprila in ramiprilata. Klinični pomen tega pojava ni znan.

#### Diuretiki (tiazidni diuretiki ali diuretiki Henlejeve zanke)

Ob uvedbi telmisartana sta možni posledici predhodnega zdravljenja z visokimi odmerki diuretikov, kot sta furosemid (diuretik zanke) in hidroklorotiazid (tiazidni diuretik), izguba zunajcelične tekočine in nevarnost hipotenzije.

Sočasno zdravljenje, ki ga je potrebno upoštevati.

#### Drugi antihipertenzivi

Sočasno jemanje drugih antihipertenzivov lahko poveča telmisartanov antihipertenzivni učinek.

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).

Zdravili, ki lahko zaradi svojih farmakoloških lastnosti povečata hipotenzivne učinke vseh antihipertenzivov, tudi telmisartana, sta baklofen in amifostin.

Poleg tega alkohol, barbiturati, narkotiki ali antidepresivi poslabšajo ortostatsko hipotenzijo.

#### Kortikosteroidi (sistemski)

Zmanjšajo antihipertenzivni učinek.

## 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).

Ni zadostnih podatkov o uporabi zdravila Telmisartan Liconsa pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontroliranih 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 hipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom 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 (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

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

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

### Dojenje

Ker o uporabi zdravila Telmisartan Liconsa med dojenjem ni podatkov, ga ne priporočajo, zato je treba med dojenjem, še zlasti med dojenjem novorojenčkov ali prezgodaj rojenih dojenčkov, dajati prednost alternativnim zdravilom, katerih varnostne lastnosti so bolj raziskane.

### Plodnost

V predkliničnih študijah niso zasledili učinkov zdravila Telmisartan Liconsa na plodnost moških in žensk.

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje strojev

Bolniki, ki vozijo motorna vozila ali upravljajo stroje, morajo upoštevati, da lahko antihipertenzivno zdravljenje, na primer z zdravilom Telmisartan Liconsa, včasih povzroči omotico ali dremavost.

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila zdravila

Resni neželeni učinki so anafilaktična reakcija in angioedem, ki sta redka ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), in akutna odpoved ledvic.

V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri bolnikih, ki so se zdravili zaradi hipertenzije, je bila skupna pogostnost neželenih dogodkov podobna pri telmisartanu in placebo (41,4 % v primerjavi s 43,9 %). Pogostnost neželenih učinkov ni bila povezana z odmerkom in ni kazala korelacije s spolom, starostjo ali raso bolnika. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravljenje za

zmanjšanje srčnožilne obolevnosti, je bil varnostni profil telmisartana skladen z varnostnim profilom pri bolnikih s hipertenzijo.

Našteti neželeni učinki zdravila so zbrani iz nadzorovanih kliničnih preskušanj pri bolnikih, ki so se zdravili zaradi hipertenzije, in iz poročil po začetku trženja. V seznamu so zajeti tudi resni neželeni učinki in neželeni učinki, zaradi katerih je bilo treba zdravljenje prekiniti, o katerih so poročali v treh dolgoročnih kliničnih študijah, v katerih je sodelovalo 21.642 bolnikov, ki so do šest let prejeli telmisartan za zmanjševanje srčnožilne obolevnosti..

#### Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so razvrščeni glede na pogostnost po naslednjih kriterijih:

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 ( $< 1/10.000$ ). Pri vsaki pogostnostni skupini so neželeni učinki prikazani v padajočem vrstnem redu glede na njihovo resnost.

Pri vsaki pogostnostni skupini so neželeni učinki prikazani v padajočem vrstnem redu glede na njihovo resnost.

<b>Organski sistem</b>	<b>Občasni (<math>\geq 1/1.000</math> in <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Redki (<math>\geq 1/10.000</math> in <math>&lt; 1/1.000</math>)</b>	<b>Zelo redki (<math>&lt; 1/10.000</math>)</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	Okužba sečil, tudi cistitis, okužba zgornjih dihal, tudi faringitis in sinuzitis	Sepsa, tudi s smrtnim izidom <sup>1</sup>	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Anemija	Eozinofilija, trombocitopenija	
Bolezni imunskega sistema		Anafilaktična reakcija, preobčutljivost	
Presnovne in prehranske motnje	Hiperkaliemija	Hipoglikemija (pri bolnikih s sladkorno boleznijo)	
Psihiatrične motnje	Nespečnost, depresija	Anksioznost	
Bolezni živčevja	Sinkopa	Somnolenca	
Očesne bolezni		Motnje vida	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Vrtoglavica		
Srčne bolezni	Bradikardija	Tahikardija	
Žilne bolezni	Hipotenzija <sup>2</sup> , ortostatska hipotenzija		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Dispneja, kašelj		Intersticijska pljučna bolezen <sup>4</sup>
Bolezni prebavil	Trebušna bolečina, driska, dispepsija, napenjanje, bruhanje	Suha usta, želodčne težave, disgevizija	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		Nenormalno delovanje jeter/jetno obolenje <sup>3</sup>	
Bolezni kože in podkožja	Pruritus, hiperhidroza, izpuščaji	Angioedem (tudi s smrtnim izidom), ekcem, eritem, urtikarija,	

		medikamentni izpuščaj, toksični kožni izpuščaj	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Bolečina v hrbtu (npr. išias), mišični krči, mialgija	Artralgija, bolečine v okončinah, bolečina v kitah (tendinitisu podobni simptomi)	
Bolezni sečil	Ledvična okvara, tudi akutna odpoved ledvic		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Bolečine v prsnem košu, astenija (oslabelost)	Gripi podobna bolezen	
Preiskave	Zvišana raven kreatinina	Znižana raven hemoglobina, zvišana raven sečne kisline v krvi, zvišana raven jetrnih encimov, zvišana raven kreatin-fosfokinaze v krvi	

1,2,3,4: Za podrobnejši opis glejte podpoglavje »Opis izbranih neželenih učinkov«

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### Sepsa

V preskušanju PROFEESS so pri uporabi telmisartana opazili večjo pogostnost sepse kot pri uporabi placeba. Ta pojav je lahko naključen, ali pa povezan s še neznanim mehanizmom (glejte poglavje 5.1).

##### Hipotenzija

Ta neželena reakcija je bila pogosta pri bolnikih z uravnanim krvnim tlakom, katerim so telmisartan predpisali dodatno ob standardnem zdravljenju, da bi zmanjšali zboleznost za srčnožilnimi boleznimi.

##### Nenormalno delovanje jeter/ jetrna bolezen

O večini primerov nenormalnega delovanja jeter ali jetrne bolezni so v obdobju po začetku trženja telmisartana poročali pri japonskih bolnikih, pri katerih tudi sicer obstaja večja verjetnost teh neželenih reakcij.

##### Intersticijska pljučna bolezen

V obdobju po začetku trženja zdravila so poročali o primerih intersticijske pljučne bolezni, ki so bili časovno povezani z jemanjem telmisartana. Vzročna povezanost ni dokazana.

##### 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 nacionalni center za poročanje:

Javna agencija 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**

O prevelikem odmerjanju pri ljudeh je na voljo le malo podatkov.

##### Simptomi

Najizrazitejša znaka prevelikega odmerjanja telmisartana sta hipotenzija in tahikardija; poročali so tudi o bradikardiji, omotici, zvišani ravni kreatinina v serumu in akutni ledvični odpovedi.

##### Zdravljenje

Telmisartan se s hemodializo ne odstrani. Bolnika moramo natančno spremljati ter uvesti simptomatsko in podporno zdravljenje. Ukrepe zdravljenja določimo glede na čas, ki je pretekel od zaužitja, in resnost simptomov. Predlagana ukrepa sta sprožitev bruhanja in/ali izpiranje želodca. Po zaužitju prevelikega odmerka je lahko koristna uporaba aktivnega oglja. Pogosto je treba meriti serumske elektrolite in kreatinin. Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v ležeči položaj in hitro začeti z nadomeščanjem soli in volumna.

### **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti angiotenzina II, enokomponentna zdravila, oznaka ATC: C09CA07.

##### Mehanizem delovanja:

Telmisartan je peroralno aktiven antagonist receptorjev angiotenzina II (tipa AT<sub>1</sub>) s specifičnim delovanjem. Z veliko afiniteto spodriva angiotenzin II z njegovega vezavnega mesta na podtipu receptorja AT<sub>1</sub>, ki je odgovoren za znane učinke angiotenzina II. Na receptorju AT<sub>1</sub> nima nikakršnega delnega agonističnega učinka. Na receptor AT<sub>1</sub> se veže selektivno. Vezava je dogotrajna. Telmisartan nima afinitete za druge receptorje, niti za AT<sub>2</sub> niti za druge manj raziskane receptorje AT. Funkcija teh receptorjev ni znana, kakor tudi ne posledice njihovega prevelikega spodbujanja z angiotenzinom II, katerega količino telmisartan poveča. Telmisartan zmanjša količino aldosterona v plazmi. Pri človeku ne zavira renina v plazmi niti ne blokira ionskih kanalov. Ne zavira angiotenzinske konvertaze (kinaze II) – encima, ki tudi razgrajuje bradikinin, zato predvidoma ne poveča neželenih učinkov, katere povzroča bradikinin.

Pri človeku odmerek telmisartana 80 mg skoraj povsem zavre povečanje krvnega tlaka, ki ga povzroča angiotenzin II. Zaviralni učinek traja 24 ur, izmerimo pa ga lahko še do 48 ur po vnosu zdravila.

##### Klinična učinkovitost in varnost:

##### Zdravljenje esencialne hipertenzije:

Po prvem odmerku telmisartana postane antihipertenzivni učinek ponovno zaznaven v 3 urah. Največje znižanje krvnega tlaka, ki ga telmisartan običajno doseže 4 do 8 tednov po začetku zdravljenja, se med dolgotrajnim zdravljenjem ne spreminja.

Antihipertenzivni učinek ostaja enakomeren 24 ur po zaužitju zdravila, tudi zadnje 4 ure pred naslednjim odmerkom, kar so pokazala ambulantna merjenja krvnega tlaka. Enakomerno trajanje učinka potrjujejo razmerja med najmanjšimi in največjimi vrednostmi, ki so bila v placebno nadzorovanih kliničnih študijah po vnosu odmerkov po 40 in 80 mg telmisartana dosledno večja

od 80 %. Rezultati študij kažejo na nakazano povezanost med odmerkom in časom, v katerem se povrnejo začetne vrednosti sistoličnega krvnega tlaka. Za diastolični krvni tlak si ti podatki nasprotujejo.

Telmisartan pri hipertenzivnih bolnikih znižuje sistolični in diastolični krvni tlak, ne da bi vplival na srčni utrip. Prispevek diuretičnega in natriuretičnega učinka zdravila k hipotenzivnemu še ni podrobneje raziskan. Antihipertenzivna učinkovitost telmisartana je primerljiva z učinkovitostjo zdravil iz drugih skupin antihipertenzivnih zdravil (primerljivost dokazujejo klinična preskušanja, v katerih so telmisartan primerjali z amlodipinom, atenololom, enalaprilom, hidroklorotiazidom in lizinoprilom).

Po nenadni ukinitvi zdravljenja s telmisartanom se krvni tlak v nekaj dneh postopno poveča na vrednosti pred zdravljenjem, ne da bi prišlo do povratne hipertenzije.

Pogostnost suhega kašlja je bila med bolniki, ki so se zdravili s telmisartanom, značilno manjša kot pri tistih, ki so jemali zaviralce angiotenzinske konvertaze, kar dokazujejo rezultati kliničnih preskušanj, v katerih so neposredno primerjali obe vrsti antihipertenzivov.

#### Preprečevanje srčnožilnih bolezni:

V preskušanju **ONTARGET** (**ON**going **T**elmisartan **A**lone and in **C**ombination with **R**amipril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial – Potekajoče globalno preskušanje telmisartana samega in v kombinaciji z ramiprilom) so primerjali učinke telmisartana, ramiprila in kombinacije telmisartana ter ramiprila na srčnožilne izide pri 25.620 bolnikih, starih 55 ali več, s koronarno arterijsko boleznijo, možgansko kapjo, tranzitorno ishemično atako, periferno arterijsko boleznijo ali sladkorno boleznijo tipa 2 in dokazi o poškodbah ciljnih organov (npr. retinopatija, hipertrofija levega ventrikla, makro- ali mikroalbuminurija) v anamnezi, ki je populacija, pri kateri obstaja tveganje za srčnožilne dogodke.

Bolnike so naključno razporedili v eno izmed naslednjih treh skupin: telmisartan 80 mg (n = 8.542), ramipril 10 mg (n = 8.576), ali kombinacija telmisartana 80 mg in ramiprila 10 mg (n = 8.502), in jih spremljali povprečno 4,5 let.

Pri zmanjšanju primarnega sestavljenega opazovanega dogodka (smrti zaradi srčnožilnih vzrokov, miokardnega infarkta brez smrtnega izida, možganske kapi brez smrtnega izida ali hospitalizacije zaradi kongestivnega srčnega popuščanja) je samostojno uporabljen telmisartan imel podoben učinek kot ramipril. V skupinah, v katerih so bolniki prejeli telmisartan (16,7 %) in ramipril (16,5%) je bila incidenca primarnega opazovanega dogodka podobna. Razmerje ogroženosti za telmisartan v primerjavi z ramiprilom je bilo 1,01 (97,5-odstotni IZ 0,93–1,10, p (neinferiornosti) = 0,0019 pri meji 1,13). Stopnja umrljivosti zaradi vseh vzrokov je bila pri bolnikih, ki so prejeli telmisartan 11,6 %, pri bolnikih, ki so prejeli ramipril pa 11,8 %.

Ugotovili so, da je učinkovitost telmisartana podobna učinkovitosti ramiprila pri predhodno opredeljenem sestavljenem sekundarnem opazovanem dogodku (smrt zaradi srčnožilnih vzrokov, miokardni infarkt brez smrtnega izida in možganska kap brez smrtnega izida [0,99 (97,5-odstotni IZ 0,90–1,08), p (neinferiornosti) = 0,0004]), ki so bili primarni opazovani dogodek v referenčni študiji HOPE (**T**he **H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation **S**tudy – Študija ocene preprečevanja izidov zaradi srčnih vzrokov), v kateri so ugotavljali učinke ramiprila v primerjavi s placebom.

V študiji TRANSCEND so naključno razporedili bolnike, ki niso prenašali zaviralcev ACE, s sicer podobnimi merili za vključitev v študijo kot pri študiji ONTARGET, v skupini, v katerih so bolniki prejeli telmisartan 80 mg (n = 2.954) ali placebo (n = 2.972), pri čemer so v obeh skupinah bolniki prejeli zdravljenje ob standardni oskrbi. Srednje trajanje sledenja je bilo 4 leta in 8 mesecev. Pojavnost primarnega sestavljenega opazovanega dogodka (smrt zaradi srčnožilnega dogodka, neusodni miokardni infarkt, neusodna možganska kap ali bolnišnično

zdravljenje zaradi kongestivnega srčnega popuščanja) se ni statistično pomembno razlikovala [15,7 % v skupinah s telmisartanom in 17,0 % v skupinah s placebom ob razmerju tveganja 0,92 (95-odstotni interval zaupanja 0,81 - 1,05,  $p = 0,22$ )]. Podatki dokazujejo korist zdravljenja s telmisartanom v primerjavi s placebom glede na vnaprej opredeljeni sekundarni sestavljeni opazovani dogodek, in sicer smrt zaradi srčnožilnega dogodka, neusodni miokardni infarkt in neusodno možgansko kap [0,87 (95-odstotni interval zaupanja 0,76 - 1,00,  $p = 0,048$ )], medtem ko korist pri srčnožilni umrljivosti ni bila dokazana (razmerje tveganja 1,03, 95-odstotni interval zaupanja 0,85 - 1,24).

Pri bolnikih, ki so prejeli telmisartan, so redkeje poročali o kašlju in angioedemu kot pri bolnikih, ki so prejeli ramipril, pri bolnikih, ki so prejeli telmisartan, pa so pogosteje poročali o hipotenziji.

Kombinacija telmisartana in ramiprila ni imela dodatnih koristi v primerjavi s samim ramiprilom ali telmisartanom. Umrljivost zaradi srčnožilnih vzrokov in umrljivost zaradi vseh vzrokov sta bili pri kombinaciji numerično višji. Poleg tega je bila incidenca hiperkaliemije, ledvične odpovedi, hipotenzije in sinkope v skupini, ki je prejela kombinacijo, bistveno višja. Zato uporaba kombinacije telmisartana in ramiprila pri tej populaciji ni priporočljiva.

V preskušanju »Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes« (Režim preventivne za učinkovito preprečevanje druge možganske kapi - PROFESS) se je pri bolnikih, starih 50 let in starejših, ki so pred kratkim doživeli možgansko kap, med jemanjem telmisartana povečala pojavnost sepse, in sicer pri 0,70 % v primerjavi z 0,49 % pri zdravljenih s placebom [RR 1,43 (95-odstotni interval zaupanja 1,00 do 2,06)]. Pri bolnikih, ki so jemali telmisartan (0,33 %), se je v primerjavi s placebom (0,16 %) povečala pojavnost usodne sepse [RR 2,07 (95-odstotni interval zaupanja 1,14 do 3,76)]. Opažena povečana pogostnost sepse, povezana z uporabo telmisartana, je lahko naključna, ali pa je povezana s še neznanim mehanizmom.

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 okvare končnih organov. Za podrobnejše informacije glejte zgoraj pod naslovom "Preprečevanje srčnožilnih bolezni".

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 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 resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Telmisartan Liconsa pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani.

Učinek dveh odmerkov telmisartana na znižanje krvnega tlaka so ocenili pri 76 hipertenzivnih bolnikih, starih 6 do < 18 let, pretežno s preveliko telesno maso (telesna masa  $\geq 20$  kg in  $\leq 120$  kg, povprečna 74,6 kg), po štiritedenskem zdravljenju s telmisartanom po 1 mg/kg (n = 29 zdravljenih) ali 2 mg/kg (n = 31 zdravljenih). Ob vključitvi niso ugotavljali prisotnosti sekundarne hipertenzije. Pri nekaterih bolnikih so uporabili odmerke, ki so bili večji od priporočenih odmerkov za zdravljenje hipertenzije pri odrasli populaciji, in sicer do dnevnega odmerka, primerljivega z odmerkom po 160 mg, katerega so preskušali pri odraslih. Po prilagoditvi glede na starostno skupino so bile povprečne vrednosti sistoličnega krvnega tlaka v primerjavi z izhodično vrednostjo (primarni opazovani dogodek) -14,5 (1,7) mmHg v skupini, ki je prejela odmerke telmisartana po 2 mg/kg, -9,7 (1,7) mm Hg v skupini, ki je prejela odmerke telmisartana po 1 mg/kg in -6,0 (2,4) mm Hg v skupini, ki je prejela placebo. Prilagojene spremembe diastoličnega krvnega tlaka v primerjavi z izhodično vrednostjo so bile -8,4 (1,5) mm Hg, -4,5 (1,6) mm Hg in -3,5 (2,1) mm Hg. Sprememba je bila odvisna od velikosti odmerka. Podatki o varnosti so bili pri bolnikih v tej raziskavi, starih 6 do < 18 let, na splošno podobni kot pri odraslih. Varnosti dolgotrajnega zdravljenja otrok in mladostnikov s telmisartanom niso ocenjevali.

O povečanju eozinofilcev, o katerem so poročali pri tej populaciji bolnikov, pri odraslih niso poročali. Njegov klinični pomen ni znan.

Klinični podatki nam ne omogočajo, da bi sklepali o učinkovitosti in varnosti telmisartana pri pediatrični populaciji s hipertenzijo.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija:

Telmisartan se hitro absorbira, toda v različni količini. Povprečna absolutna biološka uporabnost telmisartana je približno 50 %. Kadar jemlje bolnik telmisartan s hrano, površina pod krivuljo plazemske koncentracije telmisartana v odvisnosti od časa ( $AUC_{0-\infty}$ ) niha od približno 6 % (odmerek 40 mg) do približno 19 % (odmerek 160 mg). Tri ure po jemanju so plazemske koncentracije pri jemanju na tešče in s hrano podobne.

### Linearnost/nelinearnost:

Nekoliko zmanjšana površina pod krivuljo (AUC) predvidoma ne zmanjša terapevtične učinkovitosti. Razmerje med odmerki in plazemskimi koncentracijami ni linearno. Največja koncentracija v plazmi ( $C_{max}$ ) in nekoliko manj tudi AUC se pri odmerkih nad 40 mg večata nesorazmerno.

### Porazdelitev:

Telmisartan se obsežno veže na plazemske beljakovine (>99,5 %), predvsem albumin in kisli glikoprotein alfa-1. Povprečen navidezni porazdelitveni volumen v stanju dinamičnega ravnovesja ( $V_{dss}$ ) je približno 500 l.

Biotransformacija: Telmisartan se s konjugacijo presnavlja v glukuronid matične spojine. Konjugat ni farmakološko aktiven.

### Izločanje:

Za telmisartan je značilna farmakokinetika dvoeksponentne razgradnje s končnim razpolovnim časom izločanja >20 ur. Največja plazemska koncentracija ( $C_{max}$ ) in, nekoliko manj, površina pod krivuljo plazemske koncentracije in časa (AUC) se večata nesorazmerno glede na odmerek. Študije niso pokazale klinično pomembnega kopičenja telmisartana, kadar ga bolnik jemlje v priporočenih odmerkih. Plazemske koncentracije so bile pri ženskah večje kot pri moških, kar pa ne vpliva pomembneje na učinkovitost.

Po peroralnem (in intravenskem) dajanju se telmisartan skoraj povsem izloči z blatom, največ kot nespremenjena spojina. S sečem se skupno izloči <1 % odmerka. Skupni očistek iz plazme ( $Cl_{tot}$ ) je v primerjavi z jetrnim pretokom krvi (približno 1.500 ml/min) velik (približno 1.000 ml/min).

#### Pediatrična populacija

Farmakokinetiko dveh odmerkov telmisartana so ocenjevali kot sekundarni cilj pri hipertenzivnih bolnikih ( $n = 57$ ), starih 6 do < 18 let, po štiritedenskem jemanju telmisartana v odmerkih po 1 mg/kg ali 2 mg/kg. Cilja farmakokinetične raziskave sta bila določitev stanja dinamičnega ravnotežja telmisartana pri otrocih in mladostnikih in proučitev s starostjo povezanih razlik. Raziskava je bila premajhna, da bi lahko zanesljivo ocenili farmakokinetiko zdravila pri otrocih, mlajših od 12 let, toda njeni rezultati se na splošno ujemajo z izsledki pri odraslih in potrjujejo nelinearnost telmisartana, zlasti njegove  $C_{max}$ .

#### Spol

Plazemske koncentracije se med spoloma razlikujejo.  $C_{max}$  in AUC sta pri ženskah približno trikrat oziroma dvakrat večja kot pri moških.

#### Starejši:

Farmakokinetika telmisartana se pri starostnikih in mlajših od 65 let ne razlikuje.

#### Ledvična okvara:

Pri bolnikih z blago do zmerno in hudo ledvično okvaro so opazili podvojitev plazemske koncentracije. Kakorkoli, bolnikom z ledvično okvaro, ki so se zdravili z dializo, so izmerili manjše koncentracije v plazmi. Telmisartan se pri bolnikih z ledvično okvaro obsežno veže na plazemske beljakovine in ga z dializo ne moremo odstraniti. Razpolovni čas izločanja se pri bolnikih z ledvično okvaro ne spremeni.

#### Jetna okvara:

Farmakokinetične študije so pri bolnikih z jetrno okvaro pokazale skoraj 100 % povečano absolutno biološko uporabnost. Razpolovni čas izločanja se pri bolnikih z jetrno okvaro ne spremeni.

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

V predkliničnih študijah o varnosti so se po vnosu odmerkov, po katerih je bila izpostavljenost zdravilu primerljiva s tisto pri kliničnem terapevtičnem razponu odmerjanja, zmanjšali parametri rdečih krvničk (eritrociti, hemoglobin, hematokrit), spremenila se je ledvična hemodinamika (povečala se je vsebnost dušika sečnine v krvi in kreatinina) in povečala količina kalija v serumu normotenzivnih živali. Pri psih so zasledili razširjene ledvične tubule in atrofijo. Pri podganah in psih so zasledili še poškodbe želodčne sluznice (erozije, razjede ali vnetje). Te farmakološke neželene učinke, ki so jih odkrile predklinične študije tako pri zaviralcih angiotenzinske konvertaze kot antagonistih receptorjev angiotenzina II, so preprečili s peroralnim dajanjem solne raztopine.

Pri obeh živalskih vrstah se je povečala aktivnost renina v plazmi in pojavila hipertrofija/hiperplazija ledvičnih jukstaglomerulnih celic. Kaže, da te spremembe, ki so skupna značilnost celotne skupine zdravil, kamor sodijo zaviralci angiotenzinske konvertaze in drugi antagonisti receptorjev angiotenzina II, niso klinično pomembne.

Jasnih dokazov o teratogenem učinku ni bilo, toda toksični odmerki telmisartana so vplivali na postnatalni razvoj mladičev in povzročili motnje, kot so manjša telesna masa in zapoznelo odpiranje oči.

Študije *in vitro* pri podganah in miših niso odkrile mutagenega niti pomembnega klastogenega ali kancerogenega delovanja.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

povidon  
meglumin  
natrijev hidroksid  
manitol  
magnezijev stearat  
krospovidon

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

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

Pretisni omot iz aluminij/aluminija:  
Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Zunanja ovojnina je kartonska škatla.

Zdravilo Telmisartan Liconsa 40 mg in 80 mg tablete je na voljo v pretisnih oмотih (aluminij/aluminij), ki vsebujejo 14, 28, 30, 56, 84, 90 ali 98 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

Ni posebnih zahtev.  
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

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

Laboratorios Liconsa, S.A.  
C/ Dulcinea S/N, 28805 Alcalá de Henares, Madrid, Španija

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

H/10/00475/001-014

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

Datum prve odobritve: 22. 10. 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 29. 8. 2018

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

30.6.2022