

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Telmisartan Sandoz 40 mg tabletid

Telmisartan Sandoz 80 mg tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 40 mg telmisartaani.

Teadaolevat toimet omavad abiained: üks tablett sisaldab 153,381 mg laktoosi (veevaba laktoosina ja laktoosmonohüdraadina) ja 1,94 mg (0,084 mmol) naatriumi (naatriumhüdroksiidina).

Üks tablett sisaldab 80 mg telmisartaani.

Teadaolevat toimet omavad abiained: üks tablett sisaldab 306,761 mg laktoosi (veevaba laktoosina ja laktoosmonohüdraadina) ja 3,88 mg (0,169 mmol) naatriumi (naatriumhüdroksiidina).

INN. *Telmisartanum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Tablett.

Telmisartan Sandoz 40 mg

Valge piklik lame tablett, mille ühel küljel on poolitusjoon ja teisel küljel on pimetrükk „40”.

Tabletid on 11,5...11,8 mm pikkused ja 6,4...6,8 mm laiused.

Telmisartan Sandoz 80 mg

Valge piklik lame tablett, mille ühel küljel on poolitusjoon teisel küljel on pimetrükk „80”.

Tabletid on 14,7...15,0 mm pikkused ja 8,2... 8,6 mm laiused.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi täiskasvanutel.

Kardiovaskulaarse haigestumuse vähendamine täiskasvanutel, kel esineb:

- manifestne aterotrombootiline kardiovaskulaarne haigus (anamneesis südame isheemiatõbi, ajuinfarkt või perifeersete arterite ateroskleroos) või
- II tüüpi suhkurtõbi sihtorgani dokumenteeritud kahjustusega.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

*Essentsiaalse hüpertensiooni ravi*

Tavaline efektiivne annus on 40 mg üks kord ööpäevas. Mõned patsiendid võivad saada abi juba ööpäevasest 20 mg annusest. Juhtudel, kui eesmärgiks seatud vererõhku ei saavutata, võib

telmisartaani annust suurendada maksimaalselt kuni 80 mg-ni üks kord ööpäevas. Alternatiivselt võib telmisartaani kombineerida tiasiidi tüüpi diureetikumidega, nagu hüdroklorotiasiid, millel on koos telmisartaaniga aditiivne vererõhku langetav toime. Ravimi annuse suurendamisel tuleb arvestada, et maksimaalne vererõhku alandav toime saavutatakse tavaliselt 4 kuni 8 nädala jooksul pärast ravi alustamist (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

#### *Kardiovaskulaarne ennetus*

Soovitav annus on 80 mg üks kord ööpäevas. Ei ole teada, kas telmisartaani annused alla 80 mg on efektiivsed kardiovaskulaarse haigestumuse vähendamisel.

Ravi alustamisel telmisartaaniga kardiovaskulaarse haigestumuse vähendamiseks soovitatakse vererõhku hoolikalt jälgida ja vajalik võib olla vererõhku langetavate ravimite annuste kohandamine.

#### Patsientide erirühmad

##### *Neerukahjustus*

Raske neerukahjustusega või hemodialüüsi saavate patsientide puhul on kogemus piiratud. Nendel patsientidel on soovitatav väiksem algannus 20 mg (vt lõik 4.4).

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

##### *Maksakahjustus*

Telmisartan Sandoz on raske maksakahjustusega patsientidele vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei tohi ravimi annus ületada 40 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.4).

##### *Eakad*

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

##### *Lapsed*

Telmisartan Sandoze ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ja noorukitel ei ole kindlaks tehtud. Hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 5.1 ja 5.2, kuid soovitusi annustamise kohta pole võimalik anda.

#### Manustamisviis

Telmisartaani tablette võetakse suukaudselt üks kord ööpäevas koos vedelikuga ja koos toiduga või ilma.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Sapiteede obstruktiivsed häired.
- Raske maksakahjustus.
- Telmisartan Sandoze kasutamine koos aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

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

#### Rasedus

Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega ei tohi alustada raseduse ajal. Välja arvatud juhul, kui ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega ei ole äärmiselt vajalik, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, millel on raseduse ajal kasutamise jaoks kindlaks määratud ohutusprofiil. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega kohe lõpetada ja vajadusel alustada alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

#### Maksakahjustus

Telmisartan Sandozt ei tohi kasutada kolestaasi, biliaarse obstruktiivse häire või raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3), sest telmisartaan elimineeritakse peamiselt sapiga. Neil patsientidel võib oodata telmisartaani hepaatilise kliirensi vähenemist. Telmisartan Sandozt tuleb kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel kasutada ettevaatlikult.

#### Renovaskulaarne hüpertensioon

Kui kahepoolse neeruarteri stenoosi või ühte töötavat neeru varustava neeruarteri stenoosiga patsiente ravitakse reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi mõjutavate ravimiga, esineb risk raske hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse tekkeks.

#### Neerukahjustus ja neerutrantsplantatsioon

Telmisartan Sandoze kasutamisel neerutalitluse häirega patsientidel soovitatakse perioodiliselt jälgida kaaliumi- ja kreatiniini sisaldust seerumis. Puuduvad kogemused seoses Telmisartan Sandoze manustamisega hiljuti siiratud neeruga patsientidele.

#### Intravaskulaarne hüpotensioon

Sümptomaatiline hüpotensioon, eriti pärast Telmisartan Sandoze esimest annust, võib tekkida patsientidel, kellel on vedelikumaht ja/või naatriumisaldus vähenenud intensiivse diureetikumravi, soolasisaldust piirava dieedi, kõhulahtisuse või oksendamise tagajärjel. Selliseid seisundeid tuleb enne Telmisartan Sandoze manustamist korrigeerida. Vedeliku- ja/või naatriumivaegus tuleb enne Telmisartan Sandoze manustamist korrigeerida.

#### Reniini-angiotensiini-aldosteroonisüsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

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

#### Teised seisundid, millega kaasneb reniini-angiotensiini-aldosteroonisüsteemi stimulatsioon

Patsientidel, kelle veresoonte toonus ja neerufunktsioon sõltuvad peamiselt reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi aktiivsusest (nt raske südame paispuudulikkusega või kaasuva neeruhaigusega, sealhulgas neeruarteri stenoosiga patsiendid), on ravi seda süsteemi mõjutavate ravimitega, nagu telmisartaan, seotud ägeda hüpotensiooni, hüperasoteemia, oliguuria või harvadel juhtudel ägeda neerupuudulikkuse tekkega (vt lõik 4.8).

#### Primaarne aldosteronism

Primaarse aldosteronismiga patsiendid ei reageeri hüpertensioonivastastele ravimitele, mis toimivad reniin-angiotensiinsüsteemi pärssivalt. Seetõttu ei ole telmisartaani kasutamine soovitatav.

#### Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia

Nagu teiste vasodilataatorite puhul, tuleb erilise ettevaatusega ravida patsiente, kellel on aordi- või mitraalklapi stenoos või obstruktiivne hüpertroofiline kardiomiopaatia.

#### Insuliinravi saavad või teiste antidiabeetiliste ainetega ravitavad patsiendid

Nendel patsientidel võib ravi ajal telmisartaaniga tekkida hüpotensioon. Seetõttu tuleb kaaluda asjakohast vere glükoosisisalduse jälgimist; vajalik võib olla insuliini või antidiabeetiliste ravimite annuse kohandamine.

#### Hüperkaleemia

Reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi mõjutavate ravimite kasutamine võib põhjustada hüperkaleemiat.

Eakatel patsientidel, neerupuudulikkusega patsientidel, suhkurtõvega patsientidel, samaaegselt teisi

kaaliumi sisaldust suurendavaid ravimeid kasutataval patsientidel, ja/või kaasuvate haiguslike seisunditega patsientidel võib hüperkaleemia lõppeda surmaga.

Enne reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi mõjutavate ravimite samaaegset kasutamist tuleb hinnata kasu ja riski suhet.

Peamised hüperkaleemia riskitegurid on:

- suhkurtõbi, neerukahjustus, vanus (> 70 aasta);
- kombinatsioon ühe või enama ravimiga, mis mõjutavad reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi, ja/või kaaliumi sisaldavate preparaatidega. Ravimid või ravimite terapeutilised rühmad, mis võivad põhjustada hüperkaleemiat, on kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, kaaliumi säästvad diureetikumid, AKE inhibiitorid, angiotensiin II retseptorite antagonistid, mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d, sealhulgas selektiivsed COX-2 inhibiitorid), hepariin, immunosupressandid (tsüklosporiin või takroliimus) ja trimetoprim.
- kaasuvad haiguslikud seisundid, eriti dehüdratsioon, äge kardiaalne dekompensatsioon, metaboolne atsidoos, neerufunktsiooni halvenemine, neerude seisundi järsk halvenemine (nt infektsioossed haigused), rakkude lüüs (nt äge jäsene isheemia, rabdomüolüüs, ulatuslik trauma).

Riskipatsientidel soovitatakse tähelepanelikult jälgida seerumi kaaliumisisaldust (vt lõik 4.5).

#### Laktoos

See ravim sisaldab laktoosi. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, täielik laktaasidefitsiit või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohi seda ravimit kasutada.

#### Naatrium

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, seega on põhimõtteliselt naatriumivaba.

#### Etnilised erinevused

Nagu täheldatud teiste angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite puhul, võivad telmisartaan ja muud angiotensiin II retseptori antagonistid olla mustanahalistel patsientidel vähem tõhusad vererõhu langetamisel, arvatavasti väikese reniini sisalduse suurema esinemissageduse tõttu kõrge vererõhuga mustanahaliste populatsioonis.

#### Muud

Nagu kõigi antihüpertensiivsete ravimite puhul, võib liigne vererõhu langus isheemilise kardiopaatia või isheemilise kardiovaskulaarse haigusega patsientidel põhjustada müokardiinfarkti või insulti.

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

#### Digoksiin

Telmisartaani ja digoksiini samaaegsel manustamisel tuvastati digoksiini maksimaalse kontsentratsiooni ja minimaalse kontsentratsiooni keskmiste väärtuste tõusud, vastavalt 49% ja 20%. Telmisartaanravi alustamisel, korrigeerimisel ja lõpetamisel jälgige digoksiini plasmasisaldust, et hoida see terapeutilises vahemikus.

Nagu teised reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi mõjutavad ravimid, võib ka telmisartaan põhjustada hüperkaleemiat (vt lõik 4.4). See risk võib suureneda ravi kombineerimisel teiste ravimitega, mis võivad samuti põhjustada hüperkaleemiat (kaaliumi sisaldavad soolaasendajad, kaaliumisäästvad diureetikumid, AKE inhibiitorid, angiotensiin II retseptorite antagonistid, mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d, sealhulgas selektiivsed COX-2 inhibiitorid), hepariin, immunosupressandid (tsüklosporiin või takroliimus) ja trimetoprim).

Hüperkaleemia teke oleneb kaasuvatest riskiteguritest. Risk on suurem ülalnimetatud ravimitega kombineerimise korral. Risk on eriti suur kombinatsioonis kaaliumisäästvate diureetikumide ja kaaliumi sisaldavate soolaasendajatega. AKE-inhibiitorite või MSPVA-dega kombineerimisel kaasneb

väiksem risk, kui kasutamisel järgitakse rangelt ettevaatusabinõusid.

*Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav*

#### Kaaliumisäästvad diureetikumid või kaaliumi sisaldavad preparaadid

Angiotensiin II retseptori antagonistid, nagu telmisartaan, vähendavad diureetikumide poolt põhjustatud kaaliumikaotust. Kaaliumisäästvad diureetikumid, nt spironolaktoon, eplerenoon, triamtereen või amiloriid, kaaliumi sisaldavad preparaadid või soolaasendajad võivad põhjustada seerumi kaaliumisisalduse olulist suurenemist. Kui nende samaaegne kasutamine on dokumenteeritud hüpokaleemia tõttu näidustatud, tuleb neid kasutada ettevaatusega ja seerumi kaaliumisisaldust sageli jälgida.

#### Liitium

Liitiumi samaaegsel kasutamisel angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistidega, sealhulgas telmisartaaniga, on teatatud liitiumi kontsentratsiooni pöörduvast suurenemisest seerumis ja selle toksilisuse suurenemisest. Kui nende koosmanustamine on vajalik, soovatakse liitiumisisaldust seerumis hoolikalt jälgida.

*Samaaegne kasutamine nõuab ettevaatust*

#### Mittesteroidsed põletikuvastased ained

MSPVA-d (st atsetüülsalitsüülhappe põletikuvastastes annustamisskeemides, COX-2 inhibiitorid ja mitteselektiivsed MSPVA-d) võivad vähendada angiotensiin II retseptori antagonistide antihüpertensiivset toimet. Mõnedel nõrgenenud neerufunktsiooniga patsientidel (st dehüdreeritud patsientidel või neerufunktsiooni kahjustusega eakatel patsientidel) võib samaaegne angiotensiin II antagonistide ja tsüklooksügenaasi inhibiitorite ravimite manustamine põhjustada edasist neerufunktsiooni halvenemist, sealhulgas võimalikku ägedat neerupuudulikkust, mis on tavaliselt pöörduv. Seetõttu tuleb sellist kombinatsiooni manustada ettevaatlikult, eriti eakatele patsientidele. Patsiendid peavad olema piisavalt hüdreeritud. Pärast samaaegse ravi alustamist ja perioodiliselt hiljem tuleb mõelda neerufunktsiooni jälgimisele.

Ühes uuringus kaasnes telmisartaani ja ramipriili samaaegse kasutamisega kuni 2,5-kordne ramipriili ning ramipriilaadi  $AUC_{0-24}$  ja  $C_{max}$ -i suurenemine. Selle tähelepaneku kliiniline tähtsus ei ole teada.

#### Diureetikumid (tiasiidid või lingudiureetikumid)

Eelnev ravi diureetikumide suurte annustega, nagu furosemiid (lingudiureetikum) ja hüdroklorotiasiid (tiasiiddiureetikum), võib ravi alustamisel telmisartaaniga põhjustada vedelikumahu vähenemist ja hüpotensiooni riski.

*Samaaegsel kasutamisel tuleb arvestada*

#### Teised antihüpertensiivsed ravimid

Koosmanustamisel teiste antihüpertensiivsete ravimitega võib telmisartaani vererõhku langetav toime tugevneda.

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse halvenemise (sh äge neerupuudulikkus) sagenemisega võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Farmakoloogiliste omaduste alusel võib oodata, et järgmised ravimid tugevdavad kõigi antihüpertensiivsete ravimite, sealhulgas telmisartaani hüpotensiivseid toimeid: baklofeen, amifostiin. Lisaks võivad ortostaatilist hüpertensiooni süvendada alkohol, barbituraadid, narkootikumid või antidepressandid.

#### Kortikosteroidid (süsteemsed)

Antihüpertensiivse toime vähenemine.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasedus

Angiotensiin II retseptori antagonistide ei soovitata kasutada raseduse esimese trimestri jooksul (vt lõik 4.4). Angiotensiin II retseptori antagonistide kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Telmisartan Sandoze kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud toksilist toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Epidemioloogilised tõendid teratogeensuse riski kohta pärast kokkupuudet AKE inhibiitoritega raseduse esimese trimestri ajal ei ole olnud veenvad, siiski ei saa välistada väikest riski suurenemist. Kuigi puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed riski kohta angiotensiin II retseptori antagonistidega, võivad samasugused riskid selle ravimite klassi jaoks olemas olla. Välja arvatud juhul, kui ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega ei ole äärmiselt vajalik, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, millel on raseduse ajal kasutamise jaoks kindlaks määratud ohutusprofiil. Raseduse kinnitamisel tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega kohe lõpetada ja vajaduse korral alustada alternatiivse raviga.

Teadaolevalt põhjustab kokkupuude angiotensiin II retseptori antagonistidega raseduse teisel ja kolmandal trimestril inimesel fetotoksilisust (neerufunktsiooni vähenemine, oligohüdrarnion, kolju luustumise aeglustumine) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui kokkupuude angiotensiin II retseptori antagonistidega on aset leidnud alates raseduse teisest trimestrist, on soovitatav neerutalitluse ja kolju ultraheliuuring.

Lapsi, kelle emad on võtnud angiotensiin II retseptori antagonistide, tuleb hoolikalt jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

### Imetamine

Puudub teave seoses Telmisartan Sandoze kasutamisega imetamise ajal, seega ei soovitata Telmisartan Sandoze imetamise ajal kasutada ja eelistatavad on paremini kindlaks tehtud ohutusprofiilidega alternatiivsed ravimid, eriti vastsündinu või enneaegse lapse rinnaga toitmisel.

### Fertiilsus

Prekliinilistes uuringutes telmisartaaniga ei täheldatud toimeid isas- ja emasloomade viljakusele.

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Sõidukite juhtimisel või masinate käsitsemisel tuleb arvestada, et vahel võib antihüpertensiivse ravi korral (nt Telmisartan Sandozega) esineda peeringlust või uimasust.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Tõsised kõrvaltoimed on anafülaktilised reaktsioonid ja angioödeem, mis võivad tekkida harva ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), ja äge neerupuudulikkus.

Kontrollitud uuringutes oli hüpertensiooni näidustusel ravitud patsientidel üldine kõrvaltoimete esinemissagedus telmisartaani puhul tavaliselt võrreldav platseebo puhul täheldatuga (41,4% vs. 43,9%). Kõrvaltoimete esinemissagedus ei sõltunud annusest ega näidanud korrelatsiooni patsientide soo, vanuse või rassiga. Telmisartaani ohutusprofiil patsientidel, keda raviti kardiovaskulaarse haigestumuse vähendamiseks, oli samasugune kui hüpertensiivsetel patsientidel.

Allpool loetletud ravimi kõrvaltoimed on kogutud hüpertensiooni näidustusel ravitud patsientidega läbi viidud kontrollitud kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgetest teadetest. Loetelus on arvesse

võetud ka tõsised kõrvaltoimed ning ravi lõpetamiseni viinud kõrvaltoimed. Need esinesid kolmes pikaajalises kliinilises uuringus 21 642 patsiendil, keda raviti telmisartaaniga kardiovaskulaarse haigestumuse vähendamise eesmärgil kuni kuue aasta jooksul.

#### Kõrvaltoimete kokkuvõte tabelina

Kõrvaltoimed on liigitatud esinemissageduse alusel, kasutades järgmist kokkulepet: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

#### *Infektsioonid ja infestatsioonid*

Aeg-ajalt: ülemiste hingamisteede nakkused, sealhulgas farüngiit ja sinusiit, kuseteede nakkused, sealhulgas tsüstiit.

Harv: sepsis, sealhulgas fataalse lõppega<sup>1</sup>.

#### *Vere ja lümfisüsteemi häired*

Aeg-ajalt: aneemia.

Harv: eosinofiilia, trombotsütopeenia.

#### *Immuunsüsteemi häired*

Harv: anafülaktiline reaktsioon, ülitundlikkus.

#### *Ainevahetus- ja toitumishäired*

Aeg-ajalt: hüperkaleemia.

Harv: hüpoplükeemia (diabeetikutel).

#### *Psühhiaatrilised häired*

Aeg-ajalt: depressioon, unetus.

Harv: ärevus.

#### *Närvisüsteemi häired*

Aeg-ajalt: süngoop.

Harv: somnolentsus.

#### *Silma kahjustused*

Harv: nägemishäired.

#### *Kõrva ja labürindi kahjustused*

Aeg-ajalt: peapööritus.

#### *Südame häired*

Aeg-ajalt: bradükardia.

Harv: tahhükardia.

#### *Vaskulaarsed häired*

Aeg-ajalt: hüpotensioon<sup>2</sup>, ortostaatiline hüpotensioon.

#### *Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired*

Aeg-ajalt: düspnoe, köha.

Väga harv: interstitsiaalne kopsuhaigus<sup>3</sup>.

#### *Seedetrakti häired*

Aeg-ajalt: kõhuvalu, kõhulahtisus, düspepsia, kõhupuhitus, oksendamine.

Harv: ebanormaalne maksatalitlus/maksahäire<sup>4</sup>.

#### *Maksa ja sapiteede häired*

Harv: ebanormaalne maksatalitlus/maksahäire<sup>4</sup>.

### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

Aeg-ajalt: hüperhidroos, sügelus, lõõve.

Harv: angioödeem (ka fataalse lõppega), ekseem, erüteem, urtikaaria, ravimlõõve, toksiline nahalõõve.

### *Lihaskoe ja sidekoe kahjustused*

Aeg-ajalt: lihasvalu, seljavalu (nt ishias), lihaskrambid.

Harv: liigesevalu, valu jäsemetes, kõõlusevalu (tendoniidilaadsed sümptomid).

### *Neerude ja kuseteede häired*

Aeg-ajalt: neerukahjustus, sealhulgas äge neerupuudulikkus.

### *Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*

Aeg-ajalt: valu rinnus, asteenia (nõrkus).

Harv: gripisarnane haigus.

### *Uuringud*

Aeg-ajalt: kreatiniini sisalduse suurenemine veres.

Harv: kusihaiguse sisalduse suurenemine veres, maksaensüümide aktiivsuse tõus, kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine veres, hemoglobiini sisalduse vähenemine.

<sup>1,2,3,4</sup>: edasise teabe saamiseks vt alalõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

## Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

### <sup>1</sup>*Sepsis*

Uuringus PROFESS täheldati telmisartaanravi saanud patsientidel sepsise suurenenud esinemissagedust võrreldes platseeboga. Selline leid võib olla juhuslik või seotud mõne praegu teadmata mehhanismiga (vt lõik 5.1).

### <sup>2</sup>*Hüpotensioon*

Sellest kõrvaltoimest teatati sageli patsientidel, kelle vererõhk oli kontrolli all ja keda raviti telmisartaaniga kardiovaskulaarse haigestumuse vähendamise eesmärgil lisaks standardravile.

### <sup>3</sup>*Interstitsiaalne kopsuhaigus*

Turuletulekujärgselt teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtud on ajalises seoses telmisartaani tarvitamisega. Kuid põhjuslikku seost ei ole kindlaks tehtud.

### <sup>4</sup>*Ebanormaalne maksafunktsioon/maksahäire*

Turuletulekujärgselt esines enamik ebanormaalse maksafunktsiooni/maksahäire juhtudest Jaapani päritolu patsientidel, kes kogevad seda kõrvaltoimet suurema tõenäosusega.

## Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

## **4.9 Üleannustamine**

Teated üleannustamisest inimestele on piiratud.

### Sümptomid

Telmisartaani üleannustamise kõige silmapaistvamad sümptomid olid hüpotensioon ja tahhükardia. Samuti on teatatud bradükardiast, peeringlusest, kreatiniini kontsentratsiooni tõusust seerumis ning ägedast neerupuudulikkusest.

### Ravi

Telmisartaan ei ole hemodialüüsi abil eemaldatav. Patsienti tuleb hoolikalt jälgida ja ravi peab olema



sümptomaatiline ning toetav. Ravi sõltub manustamisest möödunud ajast ja sümptomite raskusastmest. Soovitavad meetmed hõlmavad oksendamise esilekutsumist ja/või maoloputust. Üleannustamise ravis võib kasu olla aktiivsõe manustamisest. Sageli tuleb jälgida elektrolüütide ja kreatiniini sisaldust seerumis. Kui tekib hüpotensioon, tuleb patsient asetada selili ning manustada kiiresti soolalahust ja plasmaasendajaid.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: angiotensiin II antagonistid

ATC-kood: C09CA07.

#### Toimemehhanism

Telmisartaan on suukaudsel manustamisel aktiivne ja spetsiifiline angiotensiin II retseptori (tüüp AT<sub>1</sub>) antagonist. Telmisartaan tõrjub väga suure afiinsusega välja angiotensiin II tema seondumiskohast AT<sub>1</sub> retseptori alatüübil, mis vastutab angiotensiin II teadaolevate toimete eest. Telmisartaanil ei ole mingit osalist agonistlikku toimet AT<sub>1</sub> retseptorite suhtes. Telmisartaan seob selektiivselt AT<sub>1</sub> retseptoreid. Sidumine on pikaajaline. Telmisartaan ei oma afiinsust teiste retseptorite, sealhulgas AT<sub>2</sub> ja teiste vähem iseloomustatud AT-retseptorite suhtes. Nende retseptorite funktsionaalne roll ei ole veel selge, samuti ei ole teada nende võimalik ülestimuleerimine angiotensiin II poolt, mille hulk telmisartaani toime suureneb. Telmisartaan vähendab aldosterooni sisaldust plasmas. Telmisartaan ei inhibeeri inimese plasmas reniini ega blokeeri ioonkanaleid. Telmisartaan ei inhibeeri angiotensiini konverteerivat ensüümi (kininaas II), st ensüümi, mis samuti lõhustab bradükiniini. Seetõttu ei ole tõenäoline bradükiniini poolt vahendatud kõrvaltoimete esinemine.

80 mg telmisartaani annus inhibeerib inimesel peaaegu täielikult angiotensiin II poolt tekitatud vererõhu tõusu. Inhibeeriv toime säilib üle 24 tunni ja on mõõdetav kuni 48 tunni möödumisel.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

##### Essentsiaalse hüpertensiooni ravi

Pärast telmisartaani esimese annuse manustamist ilmneb antihüpertensiivne toime järk-järgult 3 tunni jooksul. Maksimaalne vererõhu langus saabub tavaliselt 4...8 nädala jooksul pärast ravi alustamist ja püsib pikaajalise ravi jooksul.

Ambulatoorsed vererõhu mõõtmise tulemused näitavad, et vererõhku langetav toime püsib pärast annustamist muutumatuna 24 tundi, sealhulgas viimased 4 tundi enne uut manustamist. Seda kinnitab minimaalse ja maksimaalse kontsentratsiooni suhe, mis oli platseebkontrollitud kliinilistes uuringutes 40 mg ja 80 mg telmisartaani manustamise järel püsivalt üle 80%. Esialgse süstoolse vererõhu taastumise aeg on ilmselt annusest sõltuv. Diastoolse vererõhu kohta saadud andmed on selles suhtes vastuolulised.

Hüpertensiooniga patsientidel langetab telmisartaan nii süstoolset kui ka diastoolset vererõhku pulsisagedust muutmata. Ravimi diureetilise ja natriureetilise toime osa selle hüpotensiivses aktiivsuses ei ole seni täpselt kindlaks tehtud. Telmisartaani hüpertensioonivastane tõhusus on võrreldav antihüpertensiivsete ravimite teiste klasside esindajate tõhususega (seda on näidatud kliinilistes uuringutes, mis võrdlesid telmisartaani amlodipiini, atenolooli, enalapriili, hüdroklorotiasiidi ja lisinopriiliga).

Telmisartaanravi järsul lõpetamisel taastub vererõhk mõne päevaga järk-järgult ravieelsele tasemele ilma tagasilöögi fenomenita.

Kliinilistes uuringutes, mis võrdlesid otseselt neid kaht antihüpertensiivset ravivõimalust, esines telmisartaaniga ravitud patsientidel kuiva kõha tunduvalt vähem kui angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega ravitud patsientidel.

### Kardiovaskulaarne ennetus

Uuringus ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) võrreldi telmisartaani, ramipriili ning telmisartaani ja ramipriili kombinatsiooni toimeid kardiovaskulaarsetele lõpptulemustele 25 620 patsiendil, kes olid 55-aastased või vanemad ning kellel esines anamneesis koronaararterite haigus, insult, transitoorne isheemiline atakk, perifeersetes arterites haigus või II tüüpi suhkurtõbi, millega kaasnesid tõendid lõpporgani kahjustusest (nt retinopaatia, vasaku vatsakese hüpertroofia, makro- või mikroalbuminuuria). See on suurenenud riskiga populatsioon kardiovaskulaarsete sündmuste jaoks.

Patsiendid randomiseeriti ühte kolmest järgnevast ravirühmast: telmisartaan 80 mg (n = 8542), ramipriil 10 mg (n = 8576) või 80 mg telmisartaani ja 10 mg ramipriili kombinatsioon (n = 8502). Neid jälgiti keskmiselt 4,5 aasta jooksul.

Telmisartaan näitas samaväärset mõju ramipriiliga esmase kombineeritud tulemusnäitaja vähendamises, milleks olid kardiovaskulaarne surm, mittefataalne müokardiinfarkt, mittefataalne insult või hospitaliseerimine südame paispuudulikkuse tõttu. Esmase tulemusnäitaja esinemissagedus oli sarnane telmisartaani (16,7%) ja ramipriili (16,5%) rühmades. Riskisuhe telmisartaan vs. ramipriil oli 1,01 [97,5% UI 0,93...1,10, p (mittehalvemus) = 0,0019 lubatava piiri 1,13 juures]. Suremus kõigil põhjustel oli telmisartaaniga ravitud patsientidel 11,6% ja ramipriili puhul 11,8%.

Telmisartaan osutus samavõrra tõhusaks ramipriiliga eelnevalt kindlaksmääratud teisese tulemusnäitaja osas (kardiovaskulaarne surm, mittefataalne müokardiinfarkt ja mittefataalne insult) [0,99 (97,5% UI 0,90...1,08, p (mittehalvemus) = 0,0004)], mis olid esmaseks tulemusnäitajaks referentsuuringus HOPE (*The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*), milles uuriti ramipriili toimet võrreldes platseeboga.

Uuringus TRANSCEND randomiseeriti AKE inhibiitoreid mittetaluvad patsiendid, muus osas kasutati samasuguseid uuringusse kaasamise kriteeriume kui uuringus ONTARGET: patsiendid said telmisartaani 80 mg (n = 2954) või platseebot (n = 2972), kusjuures mõlemat manustati lisaks standardravile.

Keskmine jälgimise kestus oli 4 aastat ja 8 kuud. Mingit statistiliselt suurt erinevust esmase kombineeritud tulemusnäitaja (kardiovaskulaarne surm, mittefataalne müokardiinfarkt, mittefataalne insult või hospitaliseerimine südame paispuudulikkuse tõttu) esinemissageduse osas ei leitud [15,7% telmisartaani- ja 17,0% platseeborühmades riskisuhtega 0,92 (95% UI 0,81...1,05, p = 0,22)]. Võrreldes platseeboga esines tõendusmaterjal telmisartaani kasuks eelnevalt kindlaksmääratud teisese kombineeritud tulemusnäitaja osas, mis koosnes kardiovaskulaarsest surmast, mittefataalsest müokardiinfarktist ja mittefataalsest insuldist [0,87 (95% UI 0,76...1,00, p = 0,048)]. Ei esinenud mingeid tõendeid, mis viitaksid kasule kardiovaskulaarse suremuse osas (riskisuhe 1,03, 95% UI 0,85...1,24).

Köha ja angioödeemi täheldati telmisartaaniga ravitud patsientidel harvem kui ramipriiliga ravitutel, samas kui hüpotensiooni täheldati sagedamini telmisartaani puhul.

Telmisartaani ja ramipriili kombineerimine ei lisanud täiendavat kasu võrreldes ramipriili või telmisartaani monoterapiaga. Kardiovaskulaarne suremus ja kõigil põhjustel suremus oli arvuliselt suurem ravimikombinatsiooni puhul. Lisaks esines kombinatsiooni saanud rühmas palju suurem hüperkaleemia, neerupuudulikkuse, hüpotensiooni ja süngoobi esinemissagedus. Seetõttu ei ole telmisartaani ja ramipriili kombinatsiooni kasutamine selles populatsioonis soovitatav.

Uuringus PROFESS (*Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes*), milles osalesid 50-aastased ja vanemad patsiendid, kel oli hiljuti esinenud insult, täheldati ravi puhul telmisartaaniga suuremat sepsise esinemissagedust kui platseebot puhul: 0,70% vs. 0,49% [RR (suhteline risk) 1,43 (95% usaldusintervall 1,00...2,06)]. Surmaga lõppenud sepsisejuhtude esinemissagedus oli telmisartaani saavatel patsientidel suurenenud (0,33%) võrreldes platseeboga (0,16%) [RR 2,07 (95% usaldusintervall 1,14...3,76)]. Telmisartaani kasutamisega kaasnev sepsise suurenenud esinemissagedus võib olla kas juhuslik leid või seotud mõne praegu teadmata mehhanismiga.

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

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südame-veresoonkonna- või ajuveresoonkonnahaigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundikahjustusega patsiente. Üksikasjalikum teave on eespool lõigus „Kardiovaskulaarne ennetus”. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südame-veresoonkonna tulemusnäitajatele ning suuremale, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

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

### Lapsed

Telmisartaani ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole kindlaks tehtud.

Neljanädalase raviperioodi jooksul hinnati telmisartaani kahe annuse vererõhku langetavat toimet 76 hüpertensiivsel suure ülekaaluga patsiendil vanuses 6 kuni < 18 aastat (kehakaal  $\geq 20$  kg ja  $\leq 120$  kg, keskmine 74,6 kg) pärast telmisartaani annuse 1 mg/kg (n = 29 ravitud) või 2 mg/kg (n = 31 ravitud) võtmist. Uuringusse kaasamisel ei uuritud sekundaarse hüpertensiooni olemasolu. Mõnel uuritud patsientidest kasutati annuseid, mis olid suuremad täiskasvanutel hüpertensiooni raviks soovitatud annusest, ulatudes ööpäevase annuseni, mis on võrreldav täiskasvanutel katsetatud 160 mg annusega. Pärast kohandamist vanuserühma järgi süstoolse vererõhu (SVR) muutused algväärtusest (esmane eesmärk) olid -14,5 (1,7) mmHg telmisartaani 2 mg/kg rühmas, -9,7 (1,7) mmHg telmisartaani 1 mg/kg rühmas ja -6,0 (2,4) platseeborühmas. Kohandatud diastoolse vererõhu (DVR) muutus algväärtusest oli vastavalt -8,4 (1,5) mmHg, -4,5 (1,6) mmHg ja -3,5 (2,1) mmHg. Muutus sõltus annusest. Sellest uuringust saadud ohutusandmed 6- kuni 18-aastastel patsientidel näisid olevat üldiselt sarnased täiskasvanuil täheldatule. Pikaajalise telmisartaanravi ohutust lastel ja noorukitel ei hinnatud.

Selles patsiendirühmas täheldatud eosinofiilide arvu suurenemist ei ole täiskasvanutel täheldatud. Selle kliiniline tähendus ja olulisus ei ole teada.

Nende kliiniliste andmete põhjal ei ole võimalik teha järeldusi telmisartaani efektiivsuse ja ohutuse kohta hüpertensiivsetel lastel.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Telmisartaani imendumine on kiire, kuigi imendunud kogus võib varieeruda. Telmisartaani absoluutne biosaadavus on ligikaudu 50%. Telmisartaani manustamisel koos toiduga väheneb plasma kontsentratsiooni-aja kõver ( $AUC_{0-\infty}$ ) varieeruvalt ligikaudu 6%-st (40 mg annuse korral) kuni ligikaudu 19%-ni (160 mg annuse korral). Kolm tundi pärast manustamist on plasmakontsentratsioonid sarnased olenemata sellest, kas telmisartaani manustati tühja kõhuga või koos toiduga.

### Lineaarsus/mittelineaarsus

AUC vähene alanemine ei vähenda tõenäoliselt ravimi ravitõhusust. Lineaarne seos annuste ja plasmasisalduste vahel puudub.  $C_{max}$  ja vähemal määral AUC suurenevad mitteproportsionaalselt 40 mg ületavate annuste puhul.

#### Jaotumine

Telmisartaan seondub suures osas plasmavalkudega (> 99,5%), peamiselt albumiini ja alfa-1-happelise glükoproteiiniga. Keskmine näiv jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni puhul ( $V_{dss}$ ) on ligikaudu 500 l.

#### Biotransformatsioon

Telmisartaan metaboliseerub lähteühendi konjugeerimise teel glükuroniidiks. Konjugaadil ei ole farmakoloogilist aktiivsust näidatud.

#### Eritumine

Telmisartaani iseloomustab bieksponeentsiaalne lagunemise farmakokineetika, tema terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg on > 20 tundi. Maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) ja vähemal määral plasmakontsentratsiooni-aja kõveraallane pindala (AUC) suurenevad mitteproportsionaalselt annusega. Telmisartaani manustamisel soovitatavas ööpäevases annuses puuduvad tõendid kliiniliselt olulise akumulierumise kohta. Naistel oli plasmakontsentratsioon võrreldes meestega suurem ilma suurema mõjuta tõhususele.

Telmisartaan eritub suukaudse (ja intravenoosse) manustamise järel peaaegu täielikult väljaheitena, peamiselt muutumatul kujul. Kumulatiivne eritumine uriiniga moodustab < 1% annusest. Plasma kogukliirens ( $Cl_{tot}$ ) on kõrge (ligikaudu 1000 ml/min) võrreldes maksa verevooluga (ligikaudu 1500 ml/min).

### ***Eripopulatsioonid***

#### Lapsed

Telmisartaani kahe annuse farmakokineetikat hinnati sekundaarse eesmärgina hüpertensiivsetel patsientidel (n = 57) vanuses 6 kuni <18 aastat pärast telmisartaani annuste 1 mg/kg või 2 mg/kg võtmist neljanädalase raviperioodi jooksul. Farmakokineetilisteks eesmärkideks olid telmisartaani tasakaalukontsentratsiooni kindlaks määramine lastel ja noorukitel ning vanusega seotud erinevuste uurimine. Ehkki uuring oli liiga väikesemahuline farmakokineetika tähendusrikkaks hindamiseks alla 12-aastastel lastel, on tulemused üldiselt kooskõlas täiskasvanuult saadud leidudega ning kinnitavad telmisartaani mittelineaarsust, eriti  $C_{max}$  osas.

#### Sugu

Plasmakontsentratsioonide vahel täheldati erinevusi: naistel olid  $C_{max}$  ligikaudu 3 ja AUC ligikaudu 2 korda suurem kui meestel.

#### Eakad

Telmisartaani farmakokineetika eakatel ja alla 65-aastastel ei erine.

#### Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel täheldati plasmakontsentratsioonide kahekordistumist. Siiski täheldati dialüüsi saavatel neerupuudulikkusega patsientidel väiksemaid plasmakontsentratsioone. Telmisartaan seondub neerupuudulikkusega patsientidel tugevalt plasmavalkudega ega ole dialüüsitav. Eliminatsiooni poolväärtusaeg ei ole neerukahjustusega patsientidel muutunud.

#### Maksakahjustus

Farmakokineetilised uuringud näitasid maksakahjustusega patsientidel ravimi absoluutse biosaadavuse suurenemist kuni peaaegu 100%-ni. Eliminatsiooni poolväärtusaeg ei ole maksakahjustusega patsientidel muutunud.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Normotensiivsetel loomadel läbiviidud prekliinilistes ohutusuuringutes täheldati annuste korral, mille ekspositsioon oli võrreldav kliinilise terapeutilise vahemikuga, punavere näitajate (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit) vähenemist, muutusi neerude hemodünaamikas (vere uurea lämmastiku ja kreatiniini tõus) ning kaaliumisisalduse suurenemist seerumis. Koertel täheldati neerutorukeste dilatatsiooni ja atroofiat. Samuti täheldati rottidel ja koertel mao limaskesta kahjustusi (erosioonid, haavandid või põletik). Need farmakoloogiliselt vahendatud kõrvaltoimed, mis on teada prekliinilistest uuringutest nii angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite kui ka angiotensiin II retseptori antagonistidega, olid välditavad naatriumkloriidilahuse suukaudse manustamisega.

Mõlemal liigil täheldati plasma reniini suurenenud aktiivsust ja neerude jukstaglomerulaarsete rakkude hüpertroofiat/hüperplasiat. Nimetatud muutused, mis on ka angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite ja teiste angiotensiin II retseptori antagonistide ravimklasside toimed, ei oma suurt kliinilist tähendust.

Selgeid tõendeid teratogeense toime kohta ei täheldatud, kuid telmisartaani toksiliste annuste puhul täheldati toimet järglaste postnataalsele arengule, nagu väiksem kehakaal ja silmade hilinevad avanemine.

*In vitro* uuringutes ei esinenud tõendeid mutageensuse kohta ja olulist klastogeenset aktiivsust ning kartsinogeensuse kohta rottidel ja hiirtel.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Naatriumhüdroksiid,  
meglumiin,  
povidoon K25,  
laktoosmonohüdraat,  
povidoon,  
krospovidoon,  
veevaba laktoos,  
magneesiumstearaat.

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Alu//Alu blistrid, mis sisaldavad 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 tabletti.  
Alu//Alu üksikannuselised blistrid, mis sisaldavad 28 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Sandoz d.d.  
Verovskova 57  
SI-1000 Ljubljana  
Slovenia

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

40 mg: 717410  
80 mg: 717310

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23.11.2010  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15.10.2015

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Juuni 2018