

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Telmark 80 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu.
Pomocná látka so známym účinkom: 434,70 mg laktózy (ako monohydrát laktózy).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety.

Žlté oválne filmom obalené tablety s vyrytým '80' na jednej strane a 'T' na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hypertenzia

Liečba esenciálnej hypertenzie u dospelých.

Kardiovaskulárna prevencia

Zníženie kardiovaskulárnej morbidity u dospelých so:

- zreteľným aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením (anamnéza koronárneho ochorenia srdca alebo mozgová príhoda alebo periférne arteriálne ochorenie) alebo
- diabetes mellitus 2. typu s dokumentovaným poškodením cieľového orgánu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Liečba esenciálnej hypertenzie

Obvykle účinná dávka je 40 mg raz denne. Niektorým pacientom môže postačovať denná dávka už 20 mg. V prípadoch, keď sa nedosiahne cieľový tlak krvi, dávka telmisartanu sa môže zvýšiť na maximálne 80 mg raz denne. Telmisartan sa alternatívne môže použiť v kombinácii s tiazidovými diuretikami, ako je hydrochlorotiazid, pri ktorom sa ukázalo, že má s telmisartanom prídavný účinok na zníženie tlaku krvi. Keď sa zvažuje zvýšenie dávky, musí sa zohľadniť, že maximálny antihypertenzný účinok sa vo všeobecnosti dosiahne po štyroch až ôsmich týždňoch od začiatku liečby (pozri časť 5.1). Pre dávkovanie 20 mg a 40 mg treba použiť iný liek s nižšou silou, pretože Telmark nie je registrovaný s týmito silami.

Kardiovaskulárna prevencia

Odporúčaná dávka je 80 mg raz denne. Nie je známe, či dávky telmisartanu nižšie ako 80 mg sú účinné v znižovaní kardiovaskulárnej morbidity.

Keď sa začína liečba telmisartanom na zníženie kardiovaskulárnej morbidity, odporúča sa starostlivé monitorovanie krvného tlaku a ak je to vhodné, môže byť potrebná úprava liečby, ktorá znižuje krvný tlak.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo s hemodialýzou sú k dispozícii obmedzené skúsenosti. U týchto pacientov sa odporúča nižšia začiatková dávka 20 mg (pozri časť 4.4). U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava dávkovania. Telmisartan sa z krvi neodstráni hemofiltráciou a nie je dialyzovateľný.

Porucha funkcie pečene

Telmark je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3). U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nemá dávkovanie prekročiť 40 mg raz denne (pozri časť 4.4).

Starší ľudia

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávky.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Telmarku u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov nebola stanovená. Aktuálne dostupné údaje sú popísané v časti 5.1 a 5.2, ale nedajú sa z nich vyvodiť žiadne odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Tablety telmisartanu sú určené na perorálne podávanie jedenkrát denne a majú sa prehltnúť celé s tekutinou, s jedlom alebo bez jedla.

Opatrenia potrebné pri zaobchádzaní alebo podaní lieku

Telmisartan sa má uchovávať v zatavenom blistri pre hygroskopické vlastnosti tabliet. Tablety sa majú vybrať z blistra krátko pred užitím (pozri časť 6.6).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Obštrukčné žľčové poruchy.
- Ťažká porucha funkcie pečene.
- Súbežné používanie Telmarku s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Gravidita

Blokátory receptora angiotenzínu II sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je

pokračovanie liečby blokátormi receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú graviditu sa majú prestať na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri používaní v gravidite. Ak sa gravidita diagnostikuje, liečba blokátormi receptora angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Porucha funkcie pečene

Telmark sa nemá podávať pacientom s cholestázou, obštrukčnými žlčovými poruchami alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3), pretože telmisartan sa prevažne vylučuje žľou. U týchto pacientov možno očakávať znížený hepatálny klírens telmisartanu. Telmark sa má používať len s opatrnosťou u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene.

Renovaskulárna hypertenzia

U pacientov s bilaterálnou stenózou artérie renalis alebo stenózou artérie jednej funkčnej obličky, ktorí sa liečia liekmi, ktoré pôsobia na systém renín-angiotenzín-aldosterón, je zvýšené riziko závažnej hypotenzie a renálnej insuficiencie.

Porucha funkcie obličiek a transplantácia obličky

Ak sa Telmark používa u pacientov s poruchou funkcie obličiek, odporúča sa pravidelné sledovanie hladín sérového draslíka a kreatinínu. Nie sú žiadne skúsenosti s podávaním Telmarku pacientom s nedávnou transplantáciou obličky. Telmisartan sa z krvi neodstráni hemofiltráciou a nie je dialyzovateľný.

Pacienti s nedostatkom objemu a/alebo sodíka

U pacientov, ktorí sú v objemovej a/alebo sodíkovej deplécii silnou diuretickou liečbou, diétnym obmedzením soli, diareou alebo vracaním, sa najmä po prvej dávke môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Tieto stavy sa musia pred podávaním Telmarku upraviť. Objemová a/alebo sodíková deplécia sa má upraviť ešte pred podávaním Telmarku.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie ACE inhibítorov, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím ACE inhibítorov, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Iné stavy spojené so stimuláciou systému renín-angiotenzín-aldosterón

U pacientov, ktorých vaskulárny tonus a funkcia obličiek závisí predovšetkým od činnosti systému renín-angiotenzín-aldosterón (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym zlyhaním srdca alebo existujúcou chorobou obličky vrátane stenózy renálnej artérie), sa pri liečbe liekmi, ktoré ovplyvňujú tento systém, ako aj telmisartan, spájala s akútnou hypotenziou, hyperazotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym zlyhaním obličky (pozri časť 4.8).

Primárny aldosteronizmus

Pacienti s primárnym aldosteronizmom všeobecne nereagujú na antihypertenzíva pôsobiace prostredníctvom inhibície renín-angiotenzínového systému. Použitie telmisartanu sa preto neodporúča.

Stenóza aorty a mitrálnnej srdcovej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Tak ako pri iných vazodilatanciách osobitná pozornosť je potrebná u pacientov trpiacich na aortálnu alebo mitrálnu stenózu alebo obštrukčnú hypertrofickú kardiomyopatiu.

Pacienti s diabetom liečení inzulínom alebo antidiabetikami

U týchto pacientov sa môže počas liečby telmisartanom objaviť hypoglykémia. Preto je potrebné u týchto pacientov zvážiť vhodné sledovanie glukózy v krvi; môže byť potrebná úprava dávky inzulínu alebo antidiabetík, ak sú indikované.

Hyperkaliémia

Používanie liekov, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón môže spôsobiť hyperkaliémiu. U starších ľudí, u pacientov s renálnou insuficienciou, u diabetikov, u pacientov liečených súbežne inými liekmi, ktoré môžu zvyšovať hladinu draslíka a/alebo u pacientov s pridruženými udalosťami môže byť hyperkaliémia smrteľná.

Pred zvážením súbežného použitia liekov, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón sa má zhodnotiť pomer prínosu a rizika.

Najdôležitejšie rizikové faktory pre vznik hyperkaliémie, ktoré treba zvážiť sú:

- diabetes mellitus, porucha funkcie obličiek, vek (>70 rokov)
- kombinácia s jedným alebo viacerými liekmi, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón a/alebo s doplnkami draslíka. Lieky alebo terapeutické skupiny liekov, ktoré môžu vyvolať hyperkaliémiu sú náhrady solí s obsahom draslíka, draslík-šetriace diuretiká, ACE inhibítory, blokátory receptora angiotenzínu II, nesteroidné protizápalové lieky (NSA, vrátane selektívnych COX-2 inhibítorov), heparín, imunosupresíva (cyklosporín alebo takrolimus) a trimetoprim.
- pridružené udalosti, hlavne dehydratácia, akútne srdcové zlyhanie, metabolická acidóza, zhoršovanie obličkových funkcií, náhle zhoršenie stavu obličiek (napr. infekčné ochorenie), odumieranie buniek (napr. akútna končatinová ischemia, rabdomyolýza, vonkajšia trauma).

U rizikových pacientov sa odporúča intenzívne sledovanie hladín draslíka v sére (pozri časť 4.5).

Laktóza

Tento liek obsahuje monohydrát laktózy. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Etnické rozdiely

Ako sa pozorovalo pri inhibítoroch ACE, telmisartan a iné blokátory receptora angiotenzínu II, sú zjavne menej účinné v znižovaní krvného tlaku u ľudí čiernej pleti ako u ostatných, pravdepodobne pre vyšší výskyt nízkoreninových stavov u čiernej populácie s hypertenziou.

Ischemická choroba srdca

Ako pri akomkoľvek inom antihypertenzíve, nadmerná redukcia tlaku krvi u pacientov s ischemickou kardiopatiou alebo ischemickou kardiovaskulárnou chorobou môže viesť k infarktu myokardu alebo mozgovej príhode.

Intestinálny angioedém

U pacientov liečených antagonistami receptorov angiotenzínu II bol hlásený intestinálny angioedém (pozri časť 4.8). U týchto pacientov sa vyskytla bolesť brucha, nauzea, vracanie a hnačka. Príznaky ustúpili po vysadení antagonistov receptorov angiotenzínu II. Ak je diagnostikovaný intestinálny angioedém, liečba Telmarkom Plus sa má prerušiť a má sa začať primerané sledovanie pacienta až do úplného vymiznutia

príznakov.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Digoxín

Pri súbežnom podaní telmisartanu s digoxínom sa pozoroval nárast mediánu plazmatickej koncentrácie (o 49%) a minimálnej koncentrácie (20%). Pri začatí, upravovaní alebo ukončovaní liečby telmisartanom je potrebné sledovať hladiny digoxínu, aby sa udržali v rozmedzí terapeutického rozsahu.

Ako iné lieky účinkujúce na systém renín-angiotenzín-aldosterón, telmisartan môže vyvolať hyperkaliémiu (pozri časť 4.4). Riziko sa môže zvýšiť v prípade liečby kombináciou s inými liekmi, ktoré môžu tiež vyvolať hyperkaliémiu (náhrady soli s obsahom draslíka, draslík-šetriace diuretiká, ACE inhibítory, blokátory receptora angiotenzínu II, nesteroidné protizápalové lieky (NSA, vrátane selektívnych COX-2 inhibítorov), heparín, imunosupresíva (cyklosporín alebo takrolimus) a trimetoprim).

Výskyt hyperkaliémie závisí od pridružených rizikových faktorov. Riziko sa zvyšuje v prípade vyššie uvedených liečebných kombinácií. Riziko je obzvlášť vysoké pri kombinácii draslík-šetriacich diuretík, keď sú kombinované s náhradami soli s obsahom draslíka. Kombinácia s ACE inhibítormi alebo NSA napríklad predstavuje nižšie riziko pri dodržaní odporúčaných zásad používania.

Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča

Draslík šetriace diuretiká a doplnky draslíka

Blokátory receptora angiotenzínu II, ako telmisartan, zmierňujú straty draslíka spôsobené diuretikami. Draslík šetriace diuretiká, napr. spironolaktón, eplerenón, triamterén alebo amilorid, doplnky draslíka alebo náhrady soli s obsahom draslíka môžu viesť k významnému zvýšeniu sérového draslíka. Ak je súbežné použitie týchto liečiv indikované pri dokázanej hypokaliémii, majú sa užívať veľmi opatrne a majú sa pravidelne monitorovať sérové hladiny draslíka.

Lítium

Počas súbežného podávania lítia s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu a s blokátormi receptora angiotenzínu II, vrátane telmisartanu, boli hlásené reverzibilné zvýšenia sérových koncentrácií lítia a toxicita. Ak sa ukáže nevyhnutnosť použitia takejto kombinácie, odporúča sa dôkladné monitorovanie hladín lítia v sére.

Súbežné použitie, ktoré vyžaduje zvýšenú pozornosť

Nesteroidné protizápalové lieky

NSA (t.j. acetylsalicylová kyselina v protizápalových dávkovacích režimoch, COX-2 inhibítory a neselektívne NSA) môžu znížiť antihypertenzný účinok blokátorov receptora angiotenzínu II. U niektorých pacientov so zníženou funkciou obličiek (napr. dehydrovaní pacienti alebo starší pacienti so zníženou funkciou obličiek) súčasné podávanie blokátorov receptora angiotenzínu II a účinných látok, ktoré inhibujú cyklooxygenázu, môže viesť k ďalšiemu zhoršeniu funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je zvyčajne reverzibilné. A preto, táto kombinácia sa má podávať veľmi opatrne obzvlášť u starších pacientov. Pacienti majú byť dostatočne hydratovaní, má sa zväziť monitorovanie obličkových funkcií po začiatku súbežnej liečby a pravidelne počas jej trvania.

V jednej štúdii súbežné podávanie telmisartanu a ramiprilu viedlo k 2,5-násobnému zvýšeniu AUC_{0-24} a C_{max} ramiprilu a ramiprilátu. Klinická významnosť tohto pozorovania nie je známa.

Diuretiká (tiazidové diuretiká alebo slučkové diuretiká)

Predchádzajúca liečba s vysokými dávkami diuretík ako je furosemid (slučkové diuretikum) a hydrochlorotiazid (tiazidové diuretikum), môže viesť k hypovolémii a riziku hypotenzie pri začatí liečby telmisartanom.

Pri súbežnom užívaní treba vziať do úvahy

Iné antihypertenzíva

Účinok telmisartanu na znižovanie krvného tlaku môže byť zvýšený pri súbežnom užití iných antihypertenzných liekov.

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím ACE inhibítorov, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Na základe farmakologických vlastností možno očakávať, že nasledujúce lieky môžu zosilniť hypotenzný účinok všetkých antihypertenzív vrátane telmisartanu: baklofén, amifostín. Navyše, ortostatická hypotenzia môže byť zhoršená alkoholom, barbiturátmi, narkotikami alebo antidepresívami.

Kortikosteroidy (systémové použitie)

Zníženie antihypertenzného účinku.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Užívanie blokátorov receptora angiotenzínu II sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie blokátorov receptora angiotenzínu II je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o užívaní Telmarku gravidnými ženami. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po vystavení účinku ACE inhibítorom počas prvého trimestra gravidity nie sú preukazné, napriek tomu, malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Pokiaľ neexistujú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku blokátorov receptora angiotenzínu II, pre túto triedu liečiv môžu existovať podobné rizika. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby blokátormi receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú graviditu sa majú prestať na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri používaní v gravidite. Ak sa gravidita diagnostikuje, liečba blokátormi receptora angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Expozícia liečbe blokátormi receptora angiotenzínu II počas druhého a tretieho trimestra je známa tým, že indukuje fetotoxicitu u ľudí (znížená funkcia obličiek, oligohydramnión, retardácia osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri časť 5.3).

Ak došlo od druhého trimestra gravidity k vystaveniu účinkom blokátorov receptora angiotenzínu II, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebký.

Dojčatá, ktorých matky užívali blokátory receptora angiotenzínu II, sa majú starostlivo sledovať z dôvodu hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

Dojčenie

Keďže nie sú dostupné žiadne informácie ohľadom používania Telmarku počas dojčenia, Telmark sa neodporúča a vhodnejšie je používať alternatívne liečby s lepšie preukázanými profilmi bezpečnosti pre obdobie dojčenia, najmä počas dojčenia novorodencov alebo predčasne narodených detí.

Fertilita

Počas predklinického skúšania sa nepozoroval žiadny účinok Telmarku na fertilitu samcov a samíc.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pri vedení vozidiel a obsluhu strojov sa musí vziať do úvahy, že pri užívaní antihypertenzných liekov, ako je Telmark, sa občas môže vyskytnúť synkopa alebo vertigo.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Závažné nežiaduce reakcie zahŕňajú anafylaktickú reakciu a angioedém, ktoré sa môžu objaviť zriedkavo ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) a akútne zlyhanie obličiek.

V kontrolovaných klinických skúšaniach u pacientov liečených na hypertenziu bol celkový výskyt nežiaducich reakcií hlásených s telmisartanom (41,4%) zvyčajne porovnateľný s placebom (43,9%) v placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov liečených na hypertenziu.

Výskyt nežiaducich reakcií nebol závislý od dávky a nebola preukázaná súvislosť s pohlavím, vekom alebo rasou pacientov. Bezpečnostný profil telmisartanu u pacientov podstupujúcich liečbu na zníženie kardiovaskulárnej morbidity bol zhodný s tým, ktorý sa získal u pacientov s hypertenziou.

Nežiaduce reakcie, uvedené nižšie, sa zhromaždili z kontrolovaných klinických skúšaní s pacientmi liečenými na hypertenziu a z post-marketingových hlásení. Zoznam tiež zohľadňuje závažné nežiaduce reakcie a nežiaduce reakcie vedúce k prerušeniu liečby, ktoré sa hlásili v troch dlhodobých klinických skúšaniach, ktoré zahŕňali 21 642 pacientov liečených telmisartanom na zníženie kardiovaskulárnej morbidity počas šiestich rokov.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce reakcie sú usporiadané podľa frekvencie výskytu s použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Infekcie a nákazy

Menej časté: Infekcie močových ciest, cystitída, infekcie horných dýchacích ciest, vrátane faryngitídy a sinusitídy.

Zriedkavé: Sepsa vrátane smrteľných následkov¹.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Menej časté: Anémia.
Zriedkavé: Eozinofília, trombocytopénia.

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: Anafylaktická reakcia, precitlivosť.

Poruchy metabolizmu a výživy

Menej časté: Hyperkaliémia.
Zriedkavé: Hypoglykémia (u pacientov s diabetom), hyponatriémia.

Psychické poruchy

Menej časté: Nespavosť, depresia.
Zriedkavé: Úzkosť.

Poruchy nervového systému

Menej časté: Mdloby.
Zriedkavé: Somnolencia.

Poruchy oka

Zriedkavé: Porucha videnia.

Poruchy ucha a labyrintu

Menej časté: Vertigo.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Menej časté: Bradykardia.
Zriedkavé: Tachykardia.

Poruchy ciev

Menej časté: Hypotenzia², ortostatická hypotenzia.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: Dyspnoe, kašeľ.
Veľmi zriedkavé: Intersticiálna choroba pľúc⁴.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Menej časté: Bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, flatulencia, vracanie.
Zriedkavé: Sucho v ústach, abdominálny diskomfort, dysgeúzia.

Poruchy pečene a žľazových ciest

Zriedkavé: Abnormálna funkcia pečene/poruchy pečene³.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: Pruritus, hyperhidróza, vyrážka.
Zriedkavé: Angioedém (vrátane smrteľných následkov), ekzém, erytém, urtikária, lieková erupcia, toxická kožná erupcia.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Menej časté: Bolesť chrbta (napr. ischias), svalové kŕče, myalgia.

Zriedkavé: Artralgia, bolesť v končatinách, bolesť šliach (symptómy podobné tendinitíde).

Poruchy obličiek a močových ciest

Menej časté: Porucha funkcie obličiek (vrátane akútneho poškodenia obličiek).

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Menej časté: Bolesť na hrudníku, asténia (slabosť).

Zriedkavé: Ochorenie podobné chrípke.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Menej časté: Zvýšenie kreatinínu v krvi.

Zriedkavé: Zníženie hemoglobínu, zvýšenie kyseliny močovej v krvi, zvýšenie pečeňových enzýmov, zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi.

1,2,3,4: pre ďalšie informácie, prosím, pozri časť „*Opis vybraných nežiaducich reakcií*“.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Sepsa

V klinickom skúšaní PROfESS sa po telmisartane, v porovnaní s placebom, pozorovala zvýšená incidencia sepsy. Udalosť môže byť náhodným nálezom alebo môže súvisieť s mechanizmami, ktoré v súčasnosti nie sú známe (pozri časť 5.1).

Hypotenzia

Táto nežiaduca reakcia bola často hlásená u pacientov s kontrolovaným krvným tlakom, ktorí sa liečili telmisartanom na zníženie kardiovaskulárnej morbidity na najvyššej úrovni štandardnej liečby.

Abnormálna funkcia pečene/porucha funkcie pečene

Väčšina prípadov abnormálnej funkcie pečene/porúch funkcie pečene hlásených z postmarketingových štúdií sa objavili u pacientov japonskej národnosti. Japonci sú častejšie náchylní k výskytu týchto nežiaducich reakcií.

Intersticiálna choroba pľúc

Prípady intestinálnej choroby pľúc boli hlásené z postmarketingových štúdií v časovej súvislosti u užívaním telmisartanu. Spojenie medzi nimi sa však nepreukázalo.

Intestinálny angioedém

Po použití antagonistov receptorov angiotenzínu II boli hlásené prípady intestinálneho angioedému (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Čo sa týka predávkovania u ľudí, dostupné sú len obmedzené údaje.

Príznaky

Najhlavnejšie prejavy predávkovania telmisartanom boli hypotenzia a tachykardia; taktiež sa zaznamenali

bradykardia, závraty, zvýšenie kreatinínu v sére a akútne zlyhanie obličiek.

Menežment

Telmisartan sa neodstráni hemofiltráciou a nie je dialýzovateľný. Pacient musí byť starostlivo monitorovaný a liečba má byť symptomatická a podporná. Liečba závisí od času užívania a závažnosti symptómov. Navrhované opatrenia zahŕňujú vyvolanie vracania a/alebo výplach žalúdka. Aktívne uhlie môže byť užitočné pri liečbe predávkovania. Často sa majú sledovať sérové elektrolyty a kreatinín. Ak sa objaví hypotenzia, pacient sa má uložiť do polohy na chrbte a urýchlene podať náhrady solí a objemu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Blokátory angiotenzínu II, samotné
ATC kód: C09CA07

Mechanizmus účinku

Telmisartan je perorálne aktívny a špecifický blokátor receptora angiotenzínu II (typ AT1). Telmisartan vytesňuje angiotenzín II s veľmi vysokou afinitou z jeho väzbového miesta na subtype receptora AT1, ktorý je zodpovedný za známe pôsobenie angiotenzínu II. Telmisartan nejaví žiadnu parciálnu agonistickú účinnosť na AT1 receptor. Telmisartan sa selektívne viaže na AT1 receptor. Táto väzba je dlhodobá. Telmisartan nevykazuje afinitu k iným receptorom vrátane AT2 a iné menej charakterizované AT receptory. Funkčná úloha týchto receptorov nie je známa, ani účinok ich možnej nadmernej stimulácie angiotenzínom II, ktorého hladiny sa zvyšujú telmisartanom. Plazmatické hladiny aldosterónu sa telmisartanom znižujú. Telmisartan neinhibuje ľudský plazmatický renín ani neblokuje iónové kanály. Telmisartan neinhibuje enzým konvertujúci angiotenzín (kininázu II), enzým, ktorý taktiež odbúrava bradykinín. Preto sa neočakáva, že sa zosilnia bradykinínom sprostredkované nežiaduce účinky.

U ľudí, 80 mg dávka telmisartanu takmer úplne inhibuje angiotenzínom II vyvolané zvýšenie tlaku krvi. Inhibičný účinok sa zachová v priebehu 24 hodín a je merateľný do 48 hodín.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Liečba esenciálnej hypertenzie

Po prvej dávke telmisartanu sa antihypertenzná aktivita postupne prejavuje v priebehu 3 hodín. Maximálne zníženie tlaku krvi sa zvyčajne dosiahne za 4 až 8 týždňov od začiatku liečby a pretrváva počas dlhodobej liečby.

Ako sa ukázalo pri ambulantných meraniach krvného tlaku, antihypertenzný účinok pretrváva konštantne počas 24 hodín po podaní dávky vrátane posledných 4 hodín pred ďalšou dávkou. Toto potvrdzujú pomery najnižšej a najvyššej koncentrácie, ktoré sú trvalo nad 80 % po dávkach 40 a 80 mg telmisartanu v placebom kontrolovaných klinických skúšaniach. Je zrejмый vzťah dávky k času návratu na základnú úroveň systolického tlaku krvi (STK). Z tohto hľadiska sú údaje týkajúce sa diastolického tlaku krvi (DTK) rozporné.

U pacientov s hypertenziou telmisartan znižuje tak systolický, ako aj diastolický tlak krvi bez ovplyvnenia tepovej frekvencie. Diuretický a natriuretický účinok prínosu lieku k jeho hypotenznému pôsobeniu sa ešte len bude určovať. Antihypertenzná účinnosť telmisartanu je porovnateľná s účinnosťou predstaviteľov iných tried antihypertenzív (demonštrovala sa v klinických skúšaniach porovnávajúcich telmisartan s amlodipínom, atenololom, enalaprilom, hydrochlorotiazidom a lizinoprilom).

Po prerušení liečby telmisartanom sa krvný tlak postupne vracia na hodnoty pred liečbou v priebehu niekoľkých dní bez dôkazu rebound hypertenzie.

Výskyt suchého kašľa bol signifikantne nižší u pacientov liečených telmisartanom ako u tých, ktorí užívali inhibitory enzýmu konvertujúceho angiotenzín v klinických skúšaníach priamo porovnávajúcich tieto dve antihypertenzné liečby.

Kardiovaskulárna prevencia

ONTARGET štúdia (**ON**going **T**elmisartan **A**lone and in Combination with **R**amipril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial) porovnávala účinky telmisartanu, ramiprilu a kombinácie telmisartanu s ramiprilom v kardiovaskulárnych ukazovateľoch u 25620 pacientov vo veku 55 rokov alebo starších s anamnézou koronárneho ochorenia srdca, mozgovej príhody, periférneho vaskulárneho ochorenia alebo diabetu mellitus 2. typu sprevádzaného známami poškodenia cieľového orgánu (t.j. retinopatia, hypertrofia ľavej komory, makro- alebo mikroalbuminúria), ktoré predstavujú širokú populáciu pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom.

Pacienti boli randomizovaní do jednej z troch nasledovných liečebných skupín: telmisartan 80 mg (n = 8 542), ramipril 10 mg (n = 8 576) alebo kombinácia telmisartanu 80 mg s ramiprilom 10 mg (n = 8 502) a následne boli sledovaní priemerne počas obdobia 4,5 roka.

Telmisartan preukázal podobnú účinnosť ako ramipril pri znižovaní primárnych kompozitných cieľových ukazovateľov kardiovaskulárnej smrti, nefatálneho infarktu myokardu a nefatálnej mozgovej príhody alebo hospitalizácie z dôvodu kongestívneho srdcového zlyhania. Incidencia primárnych ukazovateľov bola podobná v skupine pacientov liečených telmisartanom (16,7%) a ramiprilom (16,5%). Pomer rizika telmisartanu v porovnaní s ramiprilom bol 1,01 (97,5% CI 0,93-1,10; p (non-inferiority) =0,0019 pri hranici 1,13). Pomer všetkých prípadov mortality bol 11,6% a 11,8% medzi pacientmi liečenými telmisartanom a ramiprilom.

Pri telmisartane bola zistená podobná účinnosť ako pri ramiprile v predšpecifikovaných sekundárnych konečných ukazovateľoch kardiovaskulárnej smrti, nefatálneho infarktu myokardu a nefatálnej mozgovej príhody [0,99 (97,5% CI 0,90-1,08), p (non-inferiority) =0,0004], v primárnych ukazovateľoch referenčnej štúdie HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), ktorá skúmala účinky ramiprilu v porovnaní s placebom.

V TRANSCEND štúdii sa randomizovali ACE-I intolerantní pacienti na základe podobných inkluzných kritérií ako v ONTARGET štúdii do skupiny telmisartan 80 mg (n=2 954) alebo placebo (n=2 972), v oboch pri najvyššej úrovni štandardnej liečby. Sledovanie trvalo priemerne 4 roky a 8 mesiacov. Nezistil sa žiadny štatisticky významný rozdiel v primárnych kompozitných cieľových ukazovateľoch (kardiovaskulárnej smrti, nefatálneho infarktu myokardu a nefatálnej mozgovej príhody alebo hospitalizácie z dôvodu kongestívneho srdcového zlyhania [15,7% v skupine s telmisartanom a 17,0% v skupine s placebom s mierou rizika 0,92 (95% CI 0,81-1,05, p=0,22)]. Zistil sa prínos telmisartanu v porovnaní s placebom v predšpecifikovaných kompozitných sekundárnych výsledkoch pri kardiovaskulárnej smrti, nefatálnom infarkte myokardu a nefatálnej mozgovej príhode [0,87 (95% CI 0,76-1,00; p=0,048)]. Nezistil sa žiadny benefit v kardiovaskulárnej mortalite (miera rizika 1,03; 95% CI 0,85-1,24).

Kašeľ a angioedém sa zaznamenali menej často u pacientov liečených telmisartanom než u pacientov liečených ramiprilom, zatiaľ čo hypotenzia sa častejšie zaznamenala pri telmisartane.

Kombináciou telmisartanu s ramiprilom sa nepridal ďalší benefit prevyšujúci ramipril alebo

telmisartan samotný. Kardiovaskulárna mortalita a všetky následky mortality boli numericky vyššie pri kombinácii. Ďalej, v skupine s kombináciou bol signifikantne vyšší výskyt hyperkaliémie, renálneho zlyhania, hypotenzie a synkopy. Preto sa v tejto skupine pacientov použitie kombinácie telmisartanu s ramiprilom neodporúča.

V klinickom skúšaní "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PRoFESS) s 50-ročnými a staršími pacientmi, ktorí mali nedávno mozgovú príhodu, bola po telmisartane v porovnaní s placebom zaznamenaná zvýšená incidencia sepsy 0,70% voči 0,49% [RR 1,43 (95% interval spoľahlivosti 1,00-2,06)]; incidencia smrteľných prípadov sepsy bola zvýšená u pacientov užívajúcich telmisartan (0,33%) voči pacientom užívajúcim placebo (0,16%) [RR 2,07 (95% interval spoľahlivosti 1,14-3,76)]. Pozorovaná zvýšená miera výskytu sepsy v súvislosti s používaním telmisartanu môže byť buď náhodným nálezom alebo môže súvisieť s mechanizmami, ktoré v súčasnosti nie sú známe.

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné ACE inhibítory a blokátory receptorov angiotenzínu II.

ACE inhibítory a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítormi ACE alebo blokátormi receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placeba a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placeba.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť telmisartanu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov nebola stanovená.

Krvný tlak znižujúce účinky dvoch dávok telmisartanu sa hodnotili u 76 pacientov s hypertenziou, so značnou nadváhou, vo veku od 6 do < 18 rokov (telesná hmotnosť ≥ 20 kg a ≤ 120 kg, priemer 74,6 kg) po užívaní telmisartanu 1 mg/kg (n = 29 liečených pacientov) alebo 2 mg/kg (n = 31 liečených pacientov) v priebehu 4-týždňového obdobia liečby. Pri zaradovaní sa neskúmala prítomnosť sekundárnej hypertenzie. U niektorých zo sledovaných pacientov boli použité dávky vyššie ako sú odporúčané v liečbe hypertenzie u dospelých populácie, čím sa dosiahla denná dávka porovnateľná s dávkou 160 mg, ktorá sa skúmala u dospelých. S ohľadom na účinky vo vekovej skupine upravené priemerné zmeny STK v porovnaní s východiskovými hodnotami (primárny cieľ) boli -14,5 (1,7) mm Hg

v skupine užívajúcej telmisartan 2 mg/kg, -9,7 (1,7) mm Hg v skupine užívajúcej telmisartan 1 mg/kg a -6,0 (2,4) mm Hg v skupine užívajúcej placebo. Upravené zmeny DTK v porovnaní s východiskovými hodnotami boli -8,4 (1,5) mm Hg v skupine užívajúcej telmisartan 2 mg/kg, -4,5 (1,6) mm Hg v skupine užívajúcej telmisartan 1 mg/kg a -3,5 (2,1) mm Hg v skupine užívajúcej placebo. Zmeny boli závislé od dávky. Údaje o bezpečnosti získané v tejto štúdii u pacientov vo veku 6 až < 18 rokov sa javia vo všeobecnosti ako podobné s údajmi, aké sa pozorovali u dospelých. Bezpečnosť dlhodobej liečby telmisartanom u detí a dospievajúcich sa nehodnotila.

Nárast počtu eozinofilov, ktorý sa zistil v tejto patientskej populácii nebol zaznamenaný u dospelých.

Klinický význam a dôležitosť tohto zistenia je neznámy.

Tieto klinické údaje neumožňujú urobiť závery ohľadom účinnosti a bezpečnosti telmisartanu u detí a dospievajúcich s hypertenziou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Telmisartan sa absorbuje rýchlo, hoci sa absorbované množstvo líši. Priemerná absolútna biologická dostupnosť telmisartanu je okolo 50%. Keď sa telmisartan užíva s jedlom, redukcia plochy pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času ($AUC_{0-\infty}$) telmisartanu sa mení od približne 6% (40 mg dávka) do približne 19% (160 mg dávka). Od 3 hodín po podaní telmisartanu nalačno alebo s jedlom sú plazmatické koncentrácie podobné.

Linearita/ne-linearita

Nepredpokladá sa, že by malé zníženie AUC zapríčinilo zníženie terapeutickú účinnosti. Medzi dávkami a plazmatickými hladinami nie je lineárny vzťah. C_{max} a v menšej miere AUC sa pri dávkach nad 40 mg zvyšujú disproporčne.

Distribúcia

Telmisartan sa z veľkej časti viaže na plazmatické proteíny (>99,5%), hlavne na albumíny a kyslý alfa-1 glykoproteín. Zjavný distribučný objem (V_{dss}) pri priemernom rovnovážnom stave je približne 500 l.

Biotransformácia

Telmisartan sa metabolizuje konjugáciou na glukuronid základnej zlúčeniny. Konjugát nevykazuje žiadnu farmakologickú aktivitu.

Eliminácia

Telmisartan je charakterizovaný farmakokinetikou biexponenciálneho rozkladu s terminálnym polčasom eliminácie >20 hodín. Maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) a v menšej miere plocha pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času (AUC) sa zvyšuje s dávkou disproporčne.

Nie je dôkaz klinicky významnej akumulácie telmisartanu, ak sa užíva v odporúčanej dávke.

Plazmatické koncentrácie boli vyššie u žien ako u mužov bez významného vplyvu na účinnosť.

Po perorálnom (a intravenóznom) podaní sa telmisartan takmer výlučne vylučuje stolicou prevažne ako nezmenená zlúčenina. Kumulatívne vylučovanie močom je <1% dávky. Celkový plazmatický klírens (Cl_{tot}) je vysoký (približne 1000 ml/min) v porovnaní s prietokom krvi v pečeni (okolo 1500 ml/min).

Pediatrická populácia

Farmakokinetika dvoch dávok telmisartanu sa ako sekundárny cieľ hodnotila u pacientov s hypertenziou (n = 57) vo veku 6 až < 18 rokov po užívaní telmisartanu 1 mg/kg alebo 2 mg/kg v priebehu 4-týždňového obdobia liečby. Ciele farmakokinetiky zahŕňali určenie rovnovážneho stavu telmisartanu u detí a mladistvých a preskúmanie rozdielov súvisiacich s vekom. Hoci štúdia bola príliš malá na účelné hodnotenie farmakokinetiky detí mladších ako 12 rokov, výsledky sa vo všeobecnosti zhodujú so

zisteniami u dospelých a potvrdzujú nelinearitu telmisartanu, obzvlášť $C_{\max}$.

Pohlavie

Pozorovali sa rozdiely v plazmatických koncentráciách medzi pohlaviami, $C_{\max}$ a AUC boli približne 3- a 2-násobne vyššie u žien v porovnaní s mužmi.

Starší ľudia

U mladších ako 65 rokov a starších ľudí sa farmakokinetika telmisartanu nelíši.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pozorovali dvojnásobne plazmatické koncentrácie. Avšak u pacientov s renálnou insuficienciou, ktorí sa podrobujú dialýze, sa pozorovali nižšie plazmatické koncentrácie. Telmisartan má u pacientov s renálnou insuficienciou pevnú väzbu na proteíny plazmy a nemôže sa odstrániť dialýzou. Počas vylučovania sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek nemení.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetické štúdie u pacientov s poruchou funkcie pečene ukázali zvýšenie absolútnej biologickej dostupnosti až do takmer 100%. Počas vylučovania sa u pacientov s poruchou funkcie pečene nemení.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V predklinických štúdiách bezpečnosti s normotenznými zvieratami dávky porovnateľné s klinickým terapeutickým rozsahom vyvolávali zníženie parametrov červených krviniek (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit), zmeny v renálnej hemodynamike (zvýšený dusík močoviny v krvi a kreatinín), ako aj zvýšenie sérového draslíka. U psov bola pozorovaná dilatácia obličkových kanálikov a atrofia. U potkanov a psov sa tiež zaznamenalo poškodenie žalúdočnej sliznice (erózia, vredy alebo zápal). Týmto farmakologicky sprostredkovaným nežiaducim účinkom, známym z predklinických štúdií s obidvoma inhibítormi ACE a blokátormi receptora angiotenzínu II, sa predchádzalo perorálnou náhradou solí.

U oboch druhov sa pozorovala zvýšená aktivita plazmatického renínu a hypertrofia/hyperplázia renálnych juxtaglomerulárnych buniek. Tieto zmeny, ako aj skupinový účinok inhibítorov ACE a iných blokátorov receptora angiotenzínu II, však zrejme nemajú klinický význam.

Nepozoroval sa jasný dôkaz teratogénneho účinku, avšak pri toxickej hladine dávky telmisartanu sa pozoroval účinok na postnatálny vývoj plodu, ako je nižšia telesná hmotnosť a oneskorené otvorenie očí.

Nedokázala sa mutagenita a významná klastogénna aktivita v štúdiách *in vitro* ani karcinogenita u potkanov a myší.

Nepozorovali sa žiadne účinky telmisartanu na mužskú alebo ženskú fertilitu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

hydroxid sodný
povidón (K-25)
meglumín
monohydrát laktózy

krospovidón
žltý oxid železitý (E172)
stearát horečnatý

Filmová vrstva obsahuje:
hypromelóza
oxid titaničitý (E171)
makrogol 400
mastenec
žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliníkovo/hliníkové blistre (za studena formovaná and teplom formovaná hliníková fólia).

Veľkosti balenia:
Blister: 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90 alebo 98 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Telmisartan sa má uchovávať v uzavretom blistri pre hygroskopické vlastnosti tabliet.
Tablety sa majú vybrať z blistra tesne pred podaním.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b
140 78 Praha 4
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

58/0259/11-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14.04.2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 12.4.2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2025