

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tezeo 80 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Tezeo 80 mg tablety:

Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 324,40 mg sorbitolu (E420).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Tezeo 80 mg tablety:

Takmer biele až žltkasté podlhovasté bikonvexné tablety s vytlačeným číslom „80“ na jednej strane; s dĺžkou približne 16 mm, šírkou približne 8 mm a hrúbkou 4,2 – 4,8 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hypertenzia

Liečba esenciálnej hypertenzie u dospelých.

Kardiovaskulárna prevencia

Zníženie kardiovaskulárnej morbidity u dospelých so:

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Liečba esenciálnej hypertenzie

Obvyklá účinná dávka je 40 mg raz denne. Niektorým pacientom môže postačovať denná dávka už 20 mg. Podanie 20 mg dávky sa môže dosiahnuť rozdelením 40 mg tablety v mieste deliacej ryhy. V prípadoch, kde 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).

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.

Osobitné skupiny pacientov

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.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek je súbežné použitie telmisartanu s aliskirénom kontraindikované (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene je Tezeo kontraindikované (pozri časť 4.3).

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

Starší pacienti

Nie je potrebná úprava dávkovania pre starších pacientov.

Pediatrická populácia

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

Aktuálne dostupné údaje sú uvedené v časti 5.1 a 5.2, ale nedajú sa urobiť žiadne odporúčania pre dávkovanie.

Spôsob podávania

Tablety Tezeo sa podávajú perorálne jedenkrát denne a majú sa užívať s tekutinou, s jedlom alebo bez jedla.

Opatrenia potrebné pri zaobchádzaní alebo podávaní lieku

Telmisartan sa má uchovávať v uzavretom blistri kvôli hygroskopickým vlastnostiam tabliet. Tablety sa majú vybrať z blistra krátko pred podaním (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 žľožové poruchy
- Ťažká porucha funkcie pečene
- U pacientov s diabetom mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek je súbežné použitie Tezea 80 mg s liekmi obsahujúcimi aliskirén kontraindikované (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.2, 4.4, 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Gravidita

Antagonisty receptora angiotenzínu II (AIIRA) sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby antagonistami receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú graviditu sa majú presunúť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný

bezpečnostný profil pri používaní v gravidite. Ak sa gravidita potvrdí, liečba antagonistami receptora angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Porucha funkcie pečene

Tezeo 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. Tezeo sa má používať len s opatrnosťou u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene.

Renovaskulárna hypertenzia

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

Porucha funkcie obličiek a transplantácia obličky

Ak sa Tezeo používa u pacientov s poruchou funkcie obličiek, odporúča sa pravidelné sledovanie hladín sérového draslíka a kreatinínu. Nie sú žiadne skúsenosti s podávaním telmisartanu pacientom s nedávnou transplantáciou obličky.

Intravaskulárna hypovolémia

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

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

U pacientov s diabetom mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek je použitie telmisartanu v kombinácii s aliskirénom kontraindikované (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (pozri časť 4.3).

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu 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 monitorovať 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 s existujúcou chorobou obličky vrátane stenózy renálnej artérie), sa liečba 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 systému renín-angiotenzín. Použitie telmisartanu sa preto neodporúča.

Stenóza aorty a mitrálnej 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.

Diabetickí pacienti liečení inzulínom alebo antidiabetikami

U týchto pacientov sa pri liečbe telmisartanom môže objaviť hypoglykémia. Preto sa má u týchto pacientov zväžiť sledovanie glukózy v krvi; môže byť potrebná úprava dávky inzulínu alebo antidiabetík, ak sú indikované.

Hyperkaliémia

Užívanie liekov, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, môže spôsobiť hyperkaliémiu. U starších pacientov, u pacientov s renálnou insuficienciou, u diabetikov, u pacientov liečených súčasne 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 zväžiť 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, antagonisti receptora angiotenzínu II, nesteroidné protizápalové lieky (NSA, vrátane selektívnych COX-2 inhibítorov), heparín, imunosupresíva (cyklosporín alebo takrolimus) a trimetoprim.
- Pridružené udalosti, hlavne dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická acidóza, zhoršovanie obličkových funkcií, náhle zhoršenie stavu obličiek (napr. infekčné ochorenie), odumieranie buniek (napr. akútna končatinová ischemia, rhabdomyolýza, rozsiahla trauma).

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

Etnické rozdiely

Ako sa pozorovalo pri inhibítoroch ACE, telmisartan a iné antagonisty 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.

Iné

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

Pomocné látky

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

Tento liek obsahuje 324,40 mg sorbitolu (E420) v každej tablete.

Pacienti s dedičnou intoleranciou fruktózy (HFI) nemajú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Kontraindikované (pozri časť 4.3)

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

U pacientov s diabetom mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek je kombinácia telmisartanu s aliskirénom kontraindikovaná (GFR <60 ml/min/1,73 m²) a neodporúča sa ani pre iných pacientov (pozri časti 4.3, 4.4).

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, 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).

Tak 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 vyvolať hyperkaliémiu: náhrady solí s obsahom draslíka, draslík šetriace diuretiká, ACE inhibítory, antagonisty receptorov 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 solí s obsahom draslíka. Napríklad kombinácia s ACE inhibítormi alebo NSA predstavuje nižšie riziko za predpokladu prísneho dodržania odporúčaní pre používanie.

Digoxín

Ak sa telmisartan súbežne podával s digoxínom, pozoroval sa medián zvýšenia maximálnej plazmatickej koncentrácie (49 %) a minimálnej koncentrácie (20 %) digoxínu. Pri začatí terapie, úprave dávkovania a vysadzovaní telmisartanu monitorujte hladiny digoxínu, aby sa udržali v terapeutickom rozsahu.

Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča

Draslík šetriace diuretiká a doplnky draslíka

Antagonisty receptora angiotenzínu II (AIIA), zmierňujú straty draslíka spôsobené diuretikami. Draslík šetriace diuretiká, napr. spironolaktón, eplerenón, triamterén alebo amilorid, doplnky draslíka alebo náhrady solí 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 antagonistami 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 pozornosť

Nesteroidné protizápalové lieky

NSA (t.j. acetylsalicylová kyselina v protizápalových dávkovacích režimoch, COX-2 inhibítory a neselektívne NSA) môžu znížiť antihypertenzný účinok antagonistov receptora angiotenzínu II. U niektorých pacientov so zníženou funkciou obličiek (napr. dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti so zníženou funkciou obličiek) súčasné podávanie antagonistov 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. Preto sa má táto kombinácia 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 štúdií súbežné podávanie telmisartanu a ramiprilu viedlo k 2,5-násobnému zvýšeniu AUC₀₋₂₄ a C_{max} ramiprilu a ramiprilátu. Klinická významnosť tohto pozorovania nie je známa.

Diuretiká (tiazidové diuretiká alebo slučkové diuretiká)

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

Pri súbežnom používaní treba vziať do úvahy

Iné antihypertenzné látky

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

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

Kortikosteroidy (systémové užívanie)

Zníženie antihypertenzného účinku.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Užívanie antagonistov receptora angiotenzínu II (AIIRA) sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie antagonistov 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 telmisartanu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po vystavení účinku ACE inhibítorov počas prvého trimestra gravidity nie sú preukazné, napriek tomu, malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Pokiaľ neexistujú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku antagonistov receptora angiotenzínu II, pre túto triedu liečiv môžu existovať podobné riziká. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby antagonistami 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 potvrdí, liečba antagonistami receptora angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Expozícia liečbe antagonistami 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 antagonistov receptora angiotenzínu II, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky.

Dojčatá, ktorých matky užívali antagonisty 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 Tezea počas dojčenia, Tezeo 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

V predklinických štúdiách sa nepozorovali žiadne vplyvy Tezea 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 liečbe antihypertenzívami ako je Tezeo sa občas môže vyskytnúť závrat alebo ospalosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Závažné nežiaduce reakcie liekov zahŕňajú anafylaktickú reakciu a angioedém, ktoré sa môžu vyskytovať zriedkavo ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1000$) a akútne zlyhanie obličiek.

Celkový výskyt nežiaducich reakcií hlásených s telmisartanom bol zvyčajne porovnateľný s placebom (41,4 % verus 43,9 %) v placebom kontrolovaných klinických skúšaní. 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 skúšaní, ktoré zahŕňali 21 642 pacientov liečených telmisartanom na zníženie kardiovaskulárnej morbidity počas šiestich rokov.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú usporiadané podľa názvov frekvencie s použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (nedajú sa odhadnúť z dostupných údajov).

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

Infekcie a nákazy:

Menej časté: infekcie močových ciest, vrátane cystitídy, infekcie horných dýchacích ciest, vrátane faryngitídy a sinusitídy
Zriedkavé: sepsa, vrátane sepsy so smrteľným následkom¹

Poruchy krvi a lymfatického systému

Menej časté: anémia
Zriedkavé: eozinofília, trombocytopenia

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: anafylaktická reakcia, precitlivosť

Poruchy metabolizmu a výživy

Menej časté: hyperkaliémia
Zriedkavé: hypoglykémia (u pacientov s diabetom)

Psychické poruchy

Menej časté: nespavosť, depresia
Zriedkavé: úzkosť

Poruchy nervového systému

Menej časté: synkopa
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: intersticiálne ochorenie pľúc⁴

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Menej časté: bolesť brucha, diarea, dyspepsia, flatulencia, vracanie

Zriedkavé: sucho v ústach, žalúdočný dyskomfort, dysgeúzia

Poruchy pečene a žlčových ciest

Zriedkavé: abnormálna funkcia pečene/poruchy pečene³

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: pruritus, hyperhidróza, vyrážka

Zriedkavé: angioedém (aj so smrteľnými následkami), 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 zlyhania 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 kreatín fosfokinázy v krvi

^{1, 2, 3, 4}: ďalší popis, prosím, pozrite v časti „*Popis vybraných nežiaducich reakcií*“.

Popis 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 sa hlásila ako častá u pacientov s kontrolovaným krvným tlakom, ktorí sa liečili telmisartanom na zníženie kardiovaskulárnej morbidity na najvyššej úrovni štandardnej liečby.

Abnormálna funkcia pečene/porucha pečene

Väčšina prípadov abnormálnej funkcie pečene/poruchy pečene na základe skúseností po uvedení lieku na trh sa vyskytla u japonských pacientov. Tieto nežiaduce reakcie sa pravdepodobnejšie vyskytnú u japonských pacientov.

Intersticiálne ochorenie pľúc

V časovej súvislosti s užívaním telmisartanu sa z údajov získaných po uvedení lieku na trh zaznamenali prípady intersticiálneho ochorenia pľúc. Avšak, kauzálny vzťah nebol stanovený.

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.

Liečba: Telmisartan sa neodstráni hemodialýzou. Pacient musí byť starostlivo monitorovaný a liečba má byť symptomatická a podporná. Liečba závisí od času užitia a závažnosti symptómov. Navrhované opatrenia zahŕňajú 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 soli a objemu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá s účinkom na renín-angiotenzínový systém, blokátory receptorov angiotenzínu II (ARBs), samotné,
ATC kód: C09CA07

Mechanizmus účinku:

Telmisartan je perorálne aktívny a špecifický antagonist receptoru angiotenzínu II (typ AT₁). Telmisartan vytesňuje angiotenzín II s veľmi vysokou afinitou z jeho väzbového miesta na subtype receptoru 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 iným menej charakterizovaným AT receptorom. 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 skúšaníach.

Je zrejmý 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 skúšaníach porovnávajúcich telmisartan s amlodipínom, atenololom, enalaprilom, hydrochlorotiazidom a lizinoprilom).

Po náhlom 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 inhibítory 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 25 620 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=8542), ramipril 10 mg (n=8576) alebo kombinácia telmisartanu 80 mg s ramiprilom 10 mg (n=8502) 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 štúdiu sa randomizovali ACE-I intolerantní pacienti na základe podobných inklúzyčných kritérií ako v ONTARGET štúdiu do skupiny telmisartan 80 mg (n=2 954) alebo placebo (n=2 972), v oboch prípadoch pridaných k štandardnej liečbe. 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 cieľových ukazovateľoch 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 mortalita z akýchkoľvek príčin 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 inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE 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 inhibítorm ACE alebo blokátorom 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 placebo

a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

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 na dávke. Údaje o bezpečnosti získané v tejto štúdiu 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.

Distribúcia

Telmisartan sa z veľkej časti viaže na plazmatické proteíny (>99,5 %), hlavne na albumín 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 disproportčne. 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 l/min).

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.

Osobitné skupiny pacientov

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, s C_{max} a AUC boli približne 3- a 2-násobne vyššie u žien v porovnaní s mužmi.

Starší pacienti

Farmakokinetika telmisartanu sa u pacientov mladších ako 65 rokov a starších pacientov nelíši.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pozorovali dvojnásobné 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 inhibítormi ACE a antagonistami receptora angiotenzínu II, sa predchádzalo perorálnou náhradou soli. 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 antagonistov receptora angiotenzínu II, však zrejme nemajú klinický význam.

Nepozoroval sa priamy dôkaz teratogénneho účinku, ale pozorovalo sa, že hladiny toxickej dávky telmisartanu majú mierny vplyv 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.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

meglumín
sorbitol (E420)
hydroxid sodný
povidón 25
stearát horečnatý.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

OPA/Al/PVC/Al blister, papierová skladacia škatuľka.

Veľkosť balenia: 28, 30, 56 alebo 90 tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Tezeo sa má uchovávať v uzavretom blistri kvôli hygroskopickým vlastnostiam tabliet. Tablety sa majú vyberať z blistra krátko pred podaním.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10 - Dolní Měcholupy
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

58/0120/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. marec 2010
Dátum posledného predĺženia registrácie: 09.12.2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2021