POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Telmisartan Lek 20 mg tablete
Telmisartan Lek 40 mg tablete
Telmisartan Lek 80 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 20 mg telmisartana.
Pomožne snovi z znanim učinkom:
Ena tableta vsebuje 76,690 mg laktoze (v obliki brezvodne laktoze in laktoze monohidrata) in 0,97 mg (0,042 mmol) natrija (v obliki natrijevega hidroksida).

Ena tableta vsebuje 40 mg telmisartana.
Pomožne snovi z znanim učinkom:
Ena tableta vsebuje 153,381 mg laktoze (v obliki brezvodne laktoze in laktoze monohidrata) in 1,94 mg (0,084 mmol) natrija (v obliki natrijevega hidroksida).

Ena tableta vsebuje 80 mg telmisartana.
Pomožne snovi z znanim učinkom:
Ena tableta vsebuje 306,761 mg laktoze (v obliki brezvodne laktoze in laktoze monohidrata) in 3,88 mg (0,169 mmol) natrija (v obliki natrijevega hidroksida).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Telmisartan Lek 20 mg tablete
Bela, okrogla, ploščata tableta z vtisnjeno oznako»20« na eni strani.
Tablete imajo dimenzijo 6,9 – 7,2 mm.

Telmisartan Lek 40 mg tablete
Bela, podolgovata, ploščata gladka tableta z razdelilno zarezo na eni strani in vtisnjeno oznako »40« na drugi strani.
Tablete so dolge 11,5 – 11,8 mm in široke 6,4 – 6,8 mm.

Telmisartan Lek 80 mg tablete
Bela, podolgovata, ploščata gladka tableta z razdelilno zarezo na eni strani in vtisnjeno oznako »80« na drugi strani.
Tablete so dolge 14,7 – 15,0 mm in široke 8,2 – 8,6 mm.

Tableta z razdelilno zarezo se lahko deli na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hipertenzija
Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih.

Preprečevanje srčnožilnih bolezni
Zmanjševanje pojavnosti srčnožilnih bolezni pri odraslih:
- z razvito aterotrombotično srčnožilno boleznijo (koronarna srčna bolezen, možganska kap ali periferna arterijska bolezen v anamnezi) ali
- s sladkorno boleznijo tipa 2 s potrjeno okvaro tarčnega organa.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravljenje esencialne hipertenzije
Običajno učinkovit odmerek je 40 mg enkrat na dan. Pri nekaterih bolnikih učinkuje že dnevni odmerek 20 mg. Kadar s priporočenim odmerkom ne dosežemo želenega krvnega tlaka, se lahko odmerek telmisartana poveča do največ 80 mg enkrat na dan. Telmisartan lahko uporabljamo tudi v kombinaciji s tiazidnimi diuretiki, kot je npr. hidroklorotiazid, za katerega se je pokazalo, da ima v kombinaciji s telmisartanom aditivni učinek na znižanje krvnega tlaka. Ko presojamo o povečanju odmerka, moramo upoštevati, da doseže zdravilo največji antihipertenzivni učinek večinoma štiri do osem tednov po začetku zdravljenja (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

Preprečevanje srčnožilnih bolezni
Priporočeni odmerek je 80 mg enkrat na dan. Ni znano, ali so manjši odmerki od 80 mg telmisartana učinkoviti pri zmanjševanju pojavnosti srčnožilnih bolezni.
Ob začetku zdravljenja s telmisartanom za zmanjševanje pojavnosti srčnožilnih bolezni se priporoča natančno spremljanje krvnega tlaka in, če je potrebno, prilagoditev zdravljenja z zdravili, ki znižujejo krvni tlak.

Posebne populacije

Okvara ledvic
Izkušnje z bolniki s hudo okvaro ledvic ali hemodializo so omejene. Pri teh bolnikih je priporočen nižji začetni odmerek 20 mg (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati.

Okvara jeter

Zdravilo Telmisartan Lek je kontraindicirano pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3). Odmerek za bolnike z blago do zmerno okvaro jeter ne sme prekoračiti 40 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.4).

Starejši
Starejšim osebam odmerka ni treba prilagajati.

Pediatrična populacija
Varnost in učinkovitost zdravila Telmisartan Lek pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani.
Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.1 in 5.2, vendar ni mogoče dati priporočil za odmerjanje.

Način uporabe
Tablete telmisartana se jemljejo peroralno enkrat na dan s tekočino, s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost za učinkovino ali katero koli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6)
- obolenja z zaporo žolčevoda
- huda okvara jeter
- sočasna uporaba zdravila Telmisartan Lek in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m^2) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nosečnost

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

Okvara jeter

Zdravila Telmisartan Lek se ne sme dajati bolnikom, ki imajo holestazo, obolenja z zaporo žolčevoda ali hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3), ker se telmisartan pretežno izloča z žolčem. Pri teh bolnikih je lahko zmanjšan jetrni očistek telmisartana. Zdravilo Telmisartan Lek se sme pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter uporabljati le previdno.

Ledvičnožilna hipertenzija

Pri bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvične arterije ali zožitvijo arterije samo ene delujoče ledvice, je pri zdravljenju z zdravili, ki delujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, povečano tveganje za hudo hipotenzijo in zmanjšanje ledvičnega delovanja.

Okvara ledvic in presaditev ledvic

Kadar se zdravilo Telmisartan Lek uporablja pri bolnikih z okvaro ledvic, se priporoča periodično spremljanje ravni kalija in kreatinina v serumu. Pri bolnikih z nedavno presajeno ledvico ni izkušenj z uporabo zdravila Telmisartan Lek.

Intravaskularna hipovolemija

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

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1).
Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.
Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

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

Pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in ledvična funkcija pretežno odvisna od delovanja renin-angiotenzin- aldosteronskega sistema (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem ali boleznijo ledvic, vključno z zožitvijo ledvične arterije), povezujejo zdravljenje z zdravili, ki vplivajo na ta sistem (kot je telmisartan), z akutno hipotenzijo, s hiperazotemijo, oligurijo ali redko, z akutno odpovedjo ledvic (glejte poglavje 4.8).

Primarni aldosteronizem

Na splošno se bolniki s primarnim aldosteronizmom ne odzivajo na antihipertenzive, ki delujejo z zaviranjem renin-angiotenzinskega sistema. Zato se zanje zdravljenje s telmisartanom ne priporoča.

Zožitev aorte in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Enako kot velja za druge vazodilatatorje, je potrebna posebna previdnost pri bolnikih z

zožitvijo aorte ali mitralne zaklopke ali z obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Bolniki s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo z insulinom ali peroralnimi antidiabetiki
Pri teh bolnikih se pri zdravljenju s telmisartanom lahko pojavi hipoglikemija. Pri njih je treba zato presoditi o primernem načinu spremljanja krvnega sladkorja. Če za to obstaja indikacija, je včasih treba prilagoditi odmerek insulina ali peroralnega antidiabetika.

Hiperkaliemija

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

Za starejše, bolnike z insuficienco ledvic, sladkorno boleznijo, tiste, ki se sočasno zdravijo z drugimi zdravili, ki lahko zvečajo raven kalija, in/ali bolnike s sočasnimi dogodki, je lahko hiperkaliemija usodna.

Pred odločanjem o sočasnem zdravljenje z zdravili, ki učinkujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, se mora oceniti razmerje med koristjo in tveganjem njihove uporabe.

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

- sladkorna bolezen, okvara ledvic, starost (> 70 let);
- kombinacija z enim ali več drugimi zdravili, ki delujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, in/ali s kalijevimi nadomestki. Zdravila ali terapevtske skupine zdravil, ki lahko povzročijo hiperkaliemijo so nadomestki soli s kalijem, diuretiki, ki zadržujejo kalij, zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II, nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze 2), heparin, imunosupresivi (ciklosporin ali takrolimus) in trimetoprim.
- sočasni dogodki, zlasti dehidracija, akutna srčna dekompenzacija, presnovna acidoza, poslabšanje delovanja ledvic, nenadno poslabšanje bolezni ledvic (na primer infekcijske bolezni), celična liza (na primer akutna ishemija uda, rabdomioliza, obsežna poškodba).

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

Laktoza
Zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

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

Razlike med etničnimi skupinami
Kot opaženo pri zaviralcih angiotenzinske konvertaze, kaže, da so telmisartan in drugi antagonisti

receptorjev angiotenzina II manj učinkoviti pri zniževanju krvnega tlaka pri bolnikih črne rase v primerjavi z drugimi rasami, možno zaradi večje prevalence stanj z nizko količino renina pri bolnikih črne rase s hipertenzijo.

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Digoksin
Pri sočasnem dajanju telmisartana skupaj z digoksinom, so opazili povečanja mediane največje plazemske koncentracije digoksina (49 %) in najnižje koncentracije (20%). Pri uvajanju, prilagajanju in ukinitvi telmisartana, je treba spremljati koncentracijo digoksina, da se ohrani koncentracijo v terapevtskem območju.

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

Pojav hiperkaliemije je odvisen od spremljajočih dejavnikov tveganja. Tveganje je povečano pri zgoraj navedenih oblikah kombiniranega zdravljenja. Tveganje je zlasti veliko pri kombinaciji z diuretiki, ki zadržujejo kalij, in pri kombinaciji z nadomestki soli s kalijem. Na primer kombinacija z zaviralci ACE ali nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, je manj tvegana, ob pogoju, da se natančno upošteva previdnostne ukrepe za uporabo.

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Diuretiki, ki zadržujejo kalij, ali kalijevi nadomestki

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

Litij

Pri sočasni uporabi litija in zaviralcev angiotenzin-konvertaze ter antagonistov receptorjev angiotenzina II, vključno s telmisartanom, so poročali o reverzibilnem povečanju ravni litija v serumu in toksičnih pojavih. Če je kombinacija potrebna, se priporoča skrbno spremljanje ravni litija v serumu.

Sočasna uporaba, ki zahteva previdnost

Nesteroidna protivnetna zdravila

Nesteroidna protivnetna zdravila (npr. acetilsalicilna kislina v protivnetnih odmerkih, zaviralci ciklooksigenaze 2 in neselektivna nesteroidna protivnetna zdravila) lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek antagonistov receptorjev angiotenzina II. Pri nekaterih bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic (npr. pri dehidriranih bolnikih ali starejših bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic) lahko sočasna uporaba antagonistov receptorjev angiotenzina II in zdravil, ki zavirajo ciklooksigenazo, povzroči nadaljnje poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možno akutno odpovedjo ledvic, ki je običajno reverzibilna. Zato je treba kombinacijo uporabljati previdno, zlasti pri starejših bolnikih. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani in na začetku sočasnega zdravljenja ter v rednih razmikih med njim je treba presoditi o spremljanju delovanja ledvic.
V eni študiji sta se pri sočasni uporabi telmisartana in ramiprila do 2,5-krat povečala AUC_{0-24} in C_{max} ramiprila in ramiprilata. Klinični pomen tega pojava ni znan.

Diuretiki (tiazidni diuretiki ali diuretiki Henlejeve zanke)

Predhodno zdravljenje z visokimi odmerki diuretikov kot sta furosemid (diuretik zanke) in hidroklorotiazid (tiazidni diuretik) ima lahko za posledico zmanjšanje volumna in tveganje za hipotenzijo ob uvedbi zdravljenja s telmisartanom.

Sočasno zdravljenje, ki ga je potrebno upoštevati

Drugi antihipertenzivi

Pri sočasni uporabi drugih antihipertenzivov se lahko poveča antihipertenzivni učinek telmisartana.

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšanega delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).
Zdravili, ki lahko zaradi svojih farmakoloških lastnosti povečata hipotenzivne učinke vseh antihipertenzivov, tudi telmisartana, sta baklofen, amifostin. Poleg tega lahko ortostatsko hipotenzijo poslabšajo alkohol, barbiturati, narkotiki ali antidepresivi.

Kortikosteroidi (sistemski)

Zmanjšajo antihipertenzivni učinek.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti se ne priporoča (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3. in 4.4).

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

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontroliranih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno hipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.
Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

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

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

Dojenje
Podatkov o uporabi zdravila Telmisartan Lek med dojenjem ni na voljo, zato se uporabe zdravila Telmisartan Lek med dojenjem ne priporoča. Med dojenjem je treba dati prednost alternativnim oblikam zdravljenja z bolj poznanim varnostnim profilom za uporabo med dojenjem. To še posebej velja v času dojenja novorojenčkov ali nedonošenčkov.

Plodnost
V predkliničnih študijah niso zasledili učinkov telmisartana na plodnost moških in žensk.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Resni neželeni učinki so anafilaktična reakcija in angioedem, ki sta redka (≥1/10.000 do <1/1.000), in akutna ledvična odpoved.

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri bolnikih, ki so se zdravili zaradi hipertenzije, je bila skupna pogostnost neželenih učinkov podobna pri telmisartanu in placebu (41,4 % v primerjavi s 43,9 %). Pogostnost neželenih učinkov ni bila povezana z odmerkom in ni kazala korelacije s spolom, starostjo ali raso bolnika. Varnostni profil telmisartana je bil pri bolnikih, ki so zdravilo jemali za zmanjševanje pojavnosti srčnožilnih bolezni enak kot pri bolnikih s hipertenzijo.

Spodaj navedeni neželeni učinki zdravila so zbrani iz nadzorovanih kliničnih preskušanj pri bolnikih, ki so se zdravili zaradi hipertenzije, in iz poročil po začetku trženja. V seznamu so zajeti tudi resni neželeni učinki in neželeni učinki, zaradi katerih je bilo treba zdravljenje prekiniti, iz treh dolgotrajnih kliničnih študij, ki so vključevale skupno 21.642 bolnikov, ki so jemali telmisartan do šest let za zmanjševanje pojavnosti srčnožilnih bolezni.

Tabelarični pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki so razvrščeni glede na pogostnost po naslednjih kriterijih:
zelo pogosti (≥ 1/10); pogosti (≥ 1/100 do < 1/10); občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100); redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000); zelo redki (< 1/10.000).

Znotraj skupin pogostnosti so neželeni učinki prikazani po padajoči resnosti.

Infekcijske in parazitske bolezni
Občasni: okužba zgornjih dihal, tudi faringitis in sinuzitis, okužba sečil vključno z cistitisom
Neznana: sepsa, tudi z usodnim izidom[1]

Bolezni krvi in limfatičnega sistema
Občasni: anemija
Redki: eozinofilija, trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema
Redki: anafilaktična reakcija, preobčutljivost

Presnovne in prehranske motnje
Občasni: hiperkaliemija
Redki: hipoglikemija (pri bolnikih s sladkorno boleznijo)

Psihiatrične motnje
Občasni: depresija, nespečnost
Redki: anksioznost

Bolezni živčevja
Občasni: sinkopa
Redki: somnolenca

Očesne bolezni

Redki: motnje vida

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta
Občasni: vrtoglavica

Srčne bolezni
Občasni: bradikardija
Redki: tahikardija

Žilne bolezni
Občasni: hipotenzija[2], ortostatska hipotenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora
Občasni: dispneja, kašelj
Zelo redki: intersticijska pljučna bolezen[3]

Bolezni prebavil
Občasni: trebušna bolečina, driska, dispepsija, napenjanje, bruhanje
Redki: želodčne težave, suha usta, disgevzija

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov
Redki: nenormalno delovanje jeter / bolezen jeter[4]

Bolezni kože in podkožja
Občasni: hiperhidroza, pruritus, izpuščaj
Redki: angioedem (tudi s smrtnim izzidom), ekcem, eritem, urtikarija, izpuščaj zaradi zdravil, toksični kožni izpuščaj

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva
Občasni: mialgija, bolečina v hrbtu (npr. išias), mišični krči
Redki: artralgija, bolečine v okončini, bolečina v kitah (tendinitisu podobni simptomi)

Bolezni sečil
Občasni: okvara ledvic, vključno z akutno odpovedjo ledvic

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije
Občasni: bolečina v prsih, astenija (oslabelost)
Redki: gripi podobna bolezen

Preiskave
Občasni: zvišana raven kreatinina v krvi
Redki: zvišana raven sečne kisline v krvi, zvišana raven jetrnih encimov, zvišana raven kreatin-fosfokinaze v krvi, znižana raven hemoglobina

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

Opis izbranih neželenih učinkov

[1]Sepsa
V preskušanju PRoFESS so opazili povečano pogostnost sepse pri telimisartanu v primerjavi s placebom. Dogodek je lahko naključna ugotovitev ali pa je povezan s še neznanim mehanizmom (glejte poglavje 5.1).

[2]Hipotenzija
Ta neželena reakcija je bila poročana kot pogosta pri bolnikih z nadzorovanim krvnim tlakom, ki so jemali telmisartan za zmanjševanje pojavnosti srčnožilnih bolezni dodatno ob standardnem zdravljenju.

[3]Intersticijska pljučna bolezen
V obdobju po začetku trženja zdravila so poročali o primerih intersticijske pljučne bolezni, ki so bili časovno povezani z jemanjem telmisartana. Vzročna povezanost ni bila dokazana.

[4]Nenormalno delovanje jeter/bolezen jeter
O večini primerov nenormalnega jetrnega delovanja ali jetrne bolezni so v obdobju po začetku trženja telmisartana poročali pri japonskih bolnikih. Pri japonskih bolnikih tudi sicer obstaja večja verjetnost teh neželenih reakcij.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (8) 2000 500, Faks: +386 (8) 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju pri ljudeh je na voljo malo podatkov.

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

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

Telmisartan je peroralno aktiven in specifičen antagonist receptorjev angiotenzina II (tipa AT_1). Z veliko afiniteto spodriva angiotenzin II z njegovega vezavnega mesta na podtipu receptorja AT_1, ki je odgovoren za znane učinke angiotenzina II. Telmisartan nima na receptorju AT_1 nikakršnega delnega agonističnega učinka. Telmisartan se selektivno veže na receptor AT_1 . Vezava je dolgotrajna. Telmisartan ne kaže afinitete za druge receptorje, niti za AT_2 niti za druge manj raziskane receptorje AT. Funkcija teh receptorjev ni znana, kakor tudi ne posledice njihovega prevelikega spodbujanja z angiotenzinom II, katerega količino telmisartan poveča. Telmisartan zmanjša količino aldosterona v plazmi. Pri človeku ne zavira renina v plazmi niti ne blokira ionskih kanalov. Telmisartan ne zavira angiotenzinske konvertaze (kininaze II) – encima, ki razgrajuje tudi bradikinin. Zato ni pričakovati, da bi ojačal z bradikininom povezane neželene dogodke.

Pri človeku, 80 mg odmerek telmisartana skoraj povsem zavre povečanje krvnega tlaka, ki ga povzroča angiotenzin II. Zaviralni učinek traja 24 ur in je merljiv še do 48 ur.

Klinična učinkovitost in varnost

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

Antihipertenzivni učinek ostaja enakomeren 24 ur po odmerku zdravila, tudi zadnje 4 ure pred naslednjim odmerkom, kar so pokazala ambulantna merjenja krvnega tlaka. To potrjujejo razmerja med najmanjšimi in največjimi vrednostmi, ki so bila v s placebo nadzorovanih kliničnih študijah po odmerku 40 in 80 mg telmisartana dosledno večja od 80 %. Razviden je trend povezanosti med odmerkom in časom, potrebnim za povrnitev sistoličnega tlaka na začetno vrednost (SBP). V tem oziru podatki za diastolični krvni tlak niso konsistentni.

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

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

V kliničnih preskušanjih, kjer so neposredno primerjali zdravljenje z obema vrstama antihipertenzivov, je bila pogostnost suhega kašlja med bolniki, ki so se zdravili s telmisartanom, pomembno manjša kot pri tistih, ki so jemali zaviralce angiotenzinske konvertaze.

Preprečevanje srčnožilnih bolezni

V študiji **ONTARGET** (**ON**going **T**elmisartan **A**lone and in Combination with **R**amipril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial) so primerjali učinke telmisartana, ramiprila in kombinacije telmisartana in ramiprila na srčnožilne izide pri 25.620 bolnikih, starih 55 let ali starejših, s koronarno arterijsko boleznijo, možgansko kapjo, TIA, periferno žilno boleznijo ali sladkorno boleznijo tipa 2 v anamnezi, hkrati s potrjeno okvaro tarčnih organov (npr. retinopatijo, hipertrofijo levega prekata, makro- ali mikroalbuminurijo) in predstavljajo populacijo bolnikov s tveganjem za srčnožilne dogodke.
Bolnike so naključno razdelili v eno od naslednjih treh skupin zdravljenja: telmisartan po 80 mg (n = 8.542), ramipril po 10 mg (n = 8.576) ali kombinacija telmisartana po 80 mg in ramiprila po 10 mg (n = 8.502) in jih spremljali povprečno opazovalno obdobje 4,5 leta.

Telmisartan je pokazal podobno učinkovitost kot ramipril pri zmanjšanju primarnega sestavljenega opazovanega dogodka, ki vključuje smrt zaradi srčnožilnega dogodka, neusodni miokardni infarkt, neusodno možgansko kap ali bolnišnično zdravljenje zaradi kongestivnega srčnega popuščanja. Pojavnost primarnega opazovanega dogodka je bila podobna v skupinah, ki so jemale telmisartan (16,7 %) ali ramipril (16,5 %). Razmerje tveganja za telmisartan v primerjavi z ramiprilom je bilo 1,01 (97,5% CI 0,93 - 1,10, p 10 (neinferiornost) = 0,0019 pri meji 1,13). Odstotek umrljivosti zaradi vseh vzrokov je bil 11,6 % oziroma 11,8 % pri bolnikih, ki so se zdravili s telmisartanom oziroma ramiprilom.

Telmisartan je bil podobno učinkovit kot ramipril pri vnaprej opredeljenem sestavljenem sekundarnem opazovanem dogodku, ki vključuje smrt zaradi srčnožilnega dogodka, neusodnega miokardnega infarkta in neusodne možganske kapi [0,99 (97,5% CI 0,90 - 1,08), p (neinferiornost) = 0,0004], in primarnem opazovanem dogodku v referenčni študiji HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), v kateri so proučevali učinek ramiprila v primerjavi s placebom.

V študiji TRANSCEND so naključno vključili bolnike, ki ne prenašajo zaviralcev ACE, sicer pa imajo podobne vključitvene kriterije kot v študiji ONTARGET in so poleg standardne terapije dodatno prejemali telmisartan v odmerku 80 mg (n = 2.954) ali placebo (n = 2.972). Povprečno trajanje spremljanja je bilo 4 leta in 8 mesecev. Pojavnost primarnega sestavljenega opazovanega dogodka (smrt zaradi srčnožilnega dogodka, neusodni miokardni infarkt, neusodna možganska kap ali bolnišnično zdravljenje zaradi kongestivnega srčnega popuščanja) se ni statistično značilno razlikovala [15,7 % v skupinah s telmisartanom in 17,0 % v skupinah s placebom ob razmerju tveganja 0,92 (95- odstotni interval zaupanja 0,81 - 1,05, p = 0,22)]. Podatki dokazujejo korist zdravljenja s telmisartanom v primerjavi s placebom glede na vnaprej opredeljeni sekundarni sestavljeni opazovani dogodek, in sicer smrt zaradi srčnožilnega dogodka, neusodni miokardni infarkt in neusodno možgansko kap [0,87 (95-odstotni interval zaupanja 0,76 - 1,00, p = 0,048)]. Korist pri srčnožilni umrljivosti ni bila dokazana (razmerje tveganja 1,03, 95-odstotni interval zaupanja 0,85 - 1,24).

O kašlju in angioedemu so poročali manj pogosto pri bolnikih, ki so se zdravili s telmisartanom, kot pri tistih, ki so se zdravili z ramiprilom, medtem ko je bila hipotenzija pri telmisartanu pogostejša.

Korist zdravljenja s kombinacijo telmisartana in ramiprila ni bila večja kot pri zdravljenju s samim ramiprilom ali telmisartanom. Srčnožilna umrljivost in umrljivost zaradi vseh vzrokov sta bili številčno večji pri kombinaciji. Poleg tega je bila pri kombinaciji pomembno večja incidenca hiperkaliemije, odpovedi ledvic, hipotenzije in sinkope. Zato se uporabe kombinacije telmisartana in ramiprila pri tej populaciji ne priporoča.

V študiji »Režim preventive za učinkovito preprečevanje druge možganske kapi« (PRoFESS - Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes), ki vključuje bolnike stare 50 let in starejše, ki so pred kratkim doživeli možgansko kap, so pri telmisartanu opazili zvečano incidence sepse v primerjavi s placebom, 0,70 % proti 0,49 % [RR 1,43 (95% CI 1,00 do 2,06)]; incidenca primerov usodne sepse je bila povečana pri bolnikih, ki so jemali telmisartan (0,33 %) v primerjavi z bolniki, ki so jemali placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95% CI 1,14 do 3,76)]. Opaženo povečanje incidence sepse v povezavi z jemanjem telmisartana je lahko naključna ugotovitev ali pa je povezana s še neznanim mehanizmom.

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).
Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov.
Za podrobnejši opis glejte zgoraj "Preprečevanje srčnožilnih bolezni". Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.
Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne. Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.
Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejemala aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejemala placebo. Tudi neželeni učinki in resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejemala aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejemala placebo.

Pediatrična populacija
Varnost in učinkovitost telmisartana pri otrocih in mladostnikih mlajših od 18 let ni bila dokazana.

Ocenjevali so učinke znižanja krvnega tlaka dveh odmerkov telmisartana pri 76 hipertenzivnih bolnikih z močno preveliko telesno maso starosti 6 do < 18 let (telesna masa ≥ 20 kg in ≤ 120 kg, srednja vrednost 74,6 kg) po jemanju telmisartana 1 mg/kg (n = 29 zdravljenih) ali 2 mg/kg (n= 31 zdravljenih) v obdobju zdravljenja 4 tedne. Z vključitvijo prisotnost sekundarne hipertenzije ni bila raziskana. Pri nekaterih preiskovanih bolnikih so bili uporabljeni odmerki višji od odmerkov, ki so priporočeni za zdravljenje hipertenzije pri odrasli populaciji in so dosegali dnevne odmerke primerljive 160 mg, ki so bili preskušani pri odraslih. Po prilagoditvi odmerka glede na starostno skupino so bile povprečne spremembe SBP (*systolic blood pressure*) glede na izhodišče (primarni cilj) -14,5 (1,7) mm živega srebra v skupini z odmerkom telmisartana 2 mg/kg, -9,7 (1,7) mm živega srebra v skupini z odmerkom telmisartana 1 mg/kg in -6,0 (2,4) v skupini s placebom. Prilagojene spremembe DBP (*diastolic blood pressure*) glede na izhodišče so bile -8,4 (1,5) mm živega srebra, -4,5 (1,6) mm živega srebra oziroma -3,5 (2,1) mm živega srebra. Sprememba je bila odvisna od odmerka. Varnostni podatki iz te študije pri bolnikih, starih 6 do < 18 let se na splošno zdijo podobni tistim, ki so bili opaženi pri odraslih. Varnost dolgotrajnega zdravljenja s telmisartanom pri otrocih in mladostnikih ni bila ovrednotena.

Povečanje eozinofilcev so poročali v tej starostni skupini, ni pa bilo zabeleženo pri odraslih. Klinična značilnost in pomen tega ni znan.

Ti klinični podatki ne omogočajo zaključkov o učinkovitosti in varnosti telmisartana pri hipertenzivni pediatrični populaciji.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

Linearnost/nelinearnost

Majhno zmanjšanje površine pod krivuljo (AUC) predvidoma ne zmanjša terapevtske učinkovitosti. Razmerje med odmerki in plazemskimi koncentracijami ni linearno. Največja plazemska koncentracija (C_{max}) in v manjši meri AUC se pri odmerkih nad 40 mg povečujeta nesorazmerno.

Porazdelitev

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

Biotransformacija

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

Izločanje

Za telmisartan je značilna farmakokinetika dvoeksponentne razgradnje s končno razpolovno dobo izločanja > 20 ur. Povečanje največje plazemske koncentracije (C_{max}) in, v manjši meri, površine pod krivuljo plazemske koncentracije in časa (AUC) ni sorazmerno z odmerkom. Pri jemanju terapevtskih odmerkov ni dokazov o klinično pomembnem kopičenju telmisartana. Plazemske koncentracije so bile pri ženskah večje kot pri moških, kar pa ni pomembneje vplivalo na učinkovitost.

Po peroralnem (in intravenskem) dajanju se telmisartan skoraj izključno izloča z blatom, večinoma v nespremenjeni obliki. S sečem se skupno izloči < 1 % odmerka. Skupni očistek iz plazme (Cl_{tot}) je v primerjavi z jetrnim pretokom krvi (približno 1.500 ml/min) velik (približno 1.000 ml/min).

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Farmakokinetika dveh odmerkov telmisartana je bila ocenjena kot sekundarni cilj pri hipertenzivnih bolnikih (n = 57) starosti 6 do < 18 let po jemanju telmisartana 1 mg/kg ali 2 mg/kg v obdobju zdravljenja štiri tedne. Farmakokinetični cilji so vključevali določitev dinamičnega ravnovesja telmisartana pri otrocih in mladostnikih in proučevanje s starostjo povezanih razlik. Čeprav je bila študija premajhna za značilno oceno farmakokinetike pri otrocih mlajših od 12 let, so rezultati na splošno konsistentni z ugotovitvami pri odraslih in potrjujejo nelinearnost telmisartana, še posebej za C_{max}.

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

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

Okvara ledvic
Pri bolnikih z blago do zmerno in hudo okvaro ledvic so opazili podvojitev plazemske koncentracije. Vendar pa so opazili nižje plazemske koncentracije pri bolnikih z insuficienco ledvic na dializi. Telmisartan se pri bolnikih z insuficienco ledvic obsežno veže na plazemske beljakovine in ga z dializo ne moremo odstraniti. Razpolovna doba izločanja se pri bolnikih z okvaro ledvic ne spremeni.

Okvara jeter

Farmakokinetične študije so pri bolnikih z okvaro jeter pokazale skoraj 100 % povečano absolutno biološko uporabnost. Razpolovna doba izločanja se pri bolnikih z okvaro jeter ne spremeni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V predkliničnih študijah o varnosti, so se po odmerkih, kjer je bila izpostavljenost zdravilu primerljiva s tisto v kliničnem terapevtskem razponu, zmanjšali parametri rdečih krvnih celic (eritrociti, hemoglobin, hematokrit), spremenila se je ledvična hemodinamika (povečana vsebnost sečninskega dušika v krvi in kreatinina) ter povečala količina kalija v serumu normotenzivnih živali. Pri psih so zasledili razširjene ledvične tubule in atrofijo. Pri podganah in psih so zasledili še poškodbe želodčne sluznice (erozije, razjede ali vnetje). Te farmakološke neželene učinke, poznane iz predkliničnih študij tako pri zaviralcih angiotenzinske konvertaze kot antagonistih receptorjev angiotenzina II, so preprečili s peroralnim dajanjem raztopine natrijevega klorida.

Pri obeh živalskih vrstah so opazili povečano aktivnost renina v plazmi in hipertrofijo/hiperplazijo ledvičnih jukstaglomerularnih celic. Kaže, da te spremembe, ki so skupna značilnost celotne skupine zaviralcev angiotenzinske konvertaze in drugih antagonistov receptorjev angiotenzina II, niso klinično pomembne.

Jasnih dokazov o teratogenem učinku ni bilo, vendar so toksični odmerki temisartana vplivali na postnatalni razvoj zaroda, kot npr. zmanjšana telesna masa, zakasnjeno odpiranje oči.

V študijah *in vitro* ni dokazov o mutagenem in pomembnem klastogenem delovanju ter pri podganah in miših ni dokazov o karcinogenem delovanju.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidroksid
meglumin
povidon K25
laktoza monohidrat
povidon
krospovidon
brezvodna laktoza
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz aluminija/aluminija. Velikost pakiranja: 28 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

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

H/11/01507/001-005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17.01.2011
Datum zadnjega podaljšanja: 03.05.2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

29.3.2018