

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Olmesartan Genericon 10 mg filmom obložene tablete
Olmesartan Genericon 20 mg filmom obložene tablete
Olmesartan Genericon 40 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

olmesartan medoksomil

Jedna tableta od 10 mg sadrži 10 mg olmesartan medoksomila
Jedna tableta od 20 mg sadrži 20 mg olmesartan medoksomila
Jedna tableta od 40 mg sadrži 40 mg olmesartan medoksomila

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Filmom obložene tablete od 10 mg: jedna tableta od 10 mg sadrži 76,22 mg laktoza hidrata
Filmom obložene tablete od 20 mg: jedna tableta od 20 mg sadrži 152,45 mg laktoza hidrata
Filmom obložene tablete od 40 mg: jedna tableta od 40 mg sadrži 304,89 mg laktoza hidrata

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Olmesartan Genericon 10 mg filmom obložene tablete su bijele, okrugle, bikonveksne, s promjerom od 6,5 mm i oznakom OL 10 utisnutom s jedne strane.

Olmesartan Genericon 20 mg filmom obložene tablete su bijele, okrugle, bikonveksne, s promjerom od 8,5 mm i oznakom OL 20 utisnutom s jedne strane.

Olmesartan Genericon 40 mg filmom obložene tablete su bijele, ovalne, bikonveksne, s promjerom 15x7 mm i oznakom OL 40 utisnutom s jedne strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije u odraslih.

Liječenje hipertenzije u djece i adolescenata od 6 do 18 godina.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli bolesnici

Preporučena početna doza olmesartan medoksomila je 10 mg jednom dnevno. U bolesnika čiji krvni tlak nije primjereno kontroliran ovom dozom, doza olmesartan medoksomila može se povećati na 20 mg jednom dnevno kao optimalna doza. Ako je potrebno dodatno sniziti krvni tlak, doza olmesartan medoksomila može se povećati do maksimalno 40 mg dnevno ili se može dodati terapija hidroklorotiazidom.

Antihipertenzivni učinak olmesartan medoksomila u značajnoj je mjeri prisutan unutar 2 tjedna od početka terapije, a maksimalni učinak postiže se oko 8 tjedana nakon početka terapije. Ovo treba imati na umu kada se razmatra promjena režima doziranja u bilo kojeg bolesnika.

Stariji bolesnici (65 godina i stariji)

U načelu nije potrebna prilagodba doze za starije osobe (vidjeti niže preporuke doza za bolesnike s oštećenom funkcijom bubrega). Ako je potrebna titracija naviše do maksimalne doze od 40 mg dnevno, potrebno je pozorno pratiti krvni tlak.

Oštećena funkcija bubrega

Zbog ograničenog iskustva s višim dozama u ovoj skupini bolesnika, maksimalna doza za bolesnike s blago do teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina 20-60 ml/min) je 20 mg olmesartan medoksomila jednom dnevno. Ne preporučuje se upotreba olmesartan medoksomila u bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina < 20 ml/min) jer postoji samo ograničeno iskustvo u ovoj skupini bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećena funkcija jetre

Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s blago oštećenom funkcijom jetre. U bolesnika s umjereno oštećenom funkcijom jetre preporučuje se početna doza od 10 mg olmesartan medoksomila jednom dnevno, a maksimalna doza ne smije biti veća od 20 mg jednom dnevno. Savjetuje se pozorno praćenje krvnog tlaka i bubrežne funkcije u bolesnika s oštećenjem jetre koji već primaju diuretike i/ili druge antihipertenzive. Nema iskustva s olmesartan medoksomilom u bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre, stoga se ne preporuča upotreba u ovoj skupini bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Olmesartan medoksomil se ne smije upotrebljavati u bolesnika s bilijarnom opstrukcijom (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 18 godina:

Preporučena početna doza olmesartan medoksomila u djece od 6 do 18 godina je 10 mg olmesartan medoksomila jednom na dan. U djece kod koje pri ovoj dozi krvni tlak nije pod odgovarajućom kontrolom, doza olmesartan medoksomila može se povećati na 20 mg jednom na dan. Ako je potrebno dodatno snižavanje krvnog tlaka, u djece koja imaju ≥ 35 kg, doza olmesartan medoksomila može se povećati na najviše 40 mg. U djece koja imaju <35 kg, dnevna doza ne smije prelaziti 20 mg.

Ostala pedijatrijska populacija:

Nije utvrđena sigurnost i djelotvornost olmesartan medoksomila u djece u dobi od 1 do 5 godina. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8 i 5.1, ali nije moguće dati preporuke o doziranju.

Olmесartan medoksomil se ne smije upotrebljavati u djece mlađe od 1 godine zbog sigurnosnih pitanja i manjka podataka za tu dobnu skupinu.

Način primjene

U svrhu postizanja bolje suradljivosti, preporuča se uzimanje Olmesartan Genericon tableta otprilike u isto vrijeme svaki dan, sa ili bez hrane, primjerice u vrijeme doručka. Tabletu je potrebno progutati s dovoljno tekućine (npr. jednom čašom vode). Tableta se ne smije žvakati.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Bilijarna opstrukcija (vidjeti dio 5.2).

Kontraindicirana je istodobna upotreba lijeka Olmesartan Genericon i lijekova koji sadrže aliskiren kod bolesnika s dijabetesom melitusom ili oštećenom funkcijom bubrega ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Deplecija intravaskularnog volumena

Simptomatska hipotenzija, osobito nakon prve doze, moguća je u bolesnika s deplecijom volumena i/ili natrija zbog intenzivne terapije diureticima, prehrane s ograničenim unosom soli, proljeva ili povraćanja. Takva stanja potrebno je korigirati prije primjene olmesartan medoksomila.

Druga stanja sa stimulacijom renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava

U bolesnika čiji vaskularni tonus i funkcija bubrega pretežno ovise o aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (npr. bolesnika s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili postojećom bolešću bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije), liječenje drugim lijekovima koji utječu na ovaj sustav povezuje se s akutnom hipotenzijom, azotemijom, oligurijom ili u rijetkim slučajevima akutnim zatajenjem bubrega. Ne može se isključiti mogućnost sličnih učinaka s antagonistima receptora angiotenzina II.

Renovaskularna hipertenzija

Postoji povećan rizik od teške hipotenzije i insuficijencije bubrega kada se bolesnici s obostranom stenozom bubrežnih arterija ili stenozom renalne arterije jednog funkcionalnog bubrega liječe lijekovima koji utječu na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav.

Oštećenje bubrežne funkcije i transplantacija bubrega

Kad se olmesartan medoksomil upotrebljava u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije, AUCa se periodično praćenje razina kalija i kreatinina u serumu. Ne preporuča se upotreba olmesartan medoksomila u bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina $< 20 \text{ ml/min}$) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Nema iskustva s primjenom olmesartan medoksomila u bolesnika s nedavnom transplantacijom bubrega ili u bolesnika s terminalnom fazom oštećenja bubrežne funkcije (tj. klirens kreatinina $< 12 \text{ ml/min}$).

Oštećenje jetrene funkcije

Nema iskustva s bolesnicima s teškim oštećenjem jetrene funkcije i stoga se ne preporuča upotreba olmesartan medoksomila u ovoj skupini bolesnika (vidjeti dio 4.2 za preporuke o doziranju u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije).

Hiperkalijemija

Upotreba lijekova koji utječu na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav može uzrokovati hiperkalijemiju.

Rizik, koji može biti i smrtonosan, povećan je u starijih osoba, bolesnika s insuficijencijom bubrega i dijabetičara, u bolesnika istodobno liječenih drugim lijekovima koji mogu povišiti razine kalija i/ili bolesnika s interkurentnim događajima.

Prije nego se razmotri istodobna upotreba lijekova koji utječu na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, potrebno je procijeniti omjer koristi i rizika i razmotriti druge mogućnosti liječenja (vidjeti dio u nastavku „Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)“).

Glavni faktori rizika za hiperkalijemiju koje treba uzeti u obzir su:

- dijabetes, oštećena funkcija bubrega, dob (> 70 godina);
- kombinacija s jednim ili više drugih lijekova koji utječu na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav i/ili nadomjescima kalija. Neki lijekovi ili terapijske skupine lijekova mogu izazvati hiperkalijemiju: nadomjesci soli koji sadrže kalij, diuretici koji štede kalij, ACE inhibitori,

- antagonisti receptora angiotenzina II, nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (uključujući selektivne inhibitore COX-2), heparin, imunosupresive kao što su ciklosporin ili takrolimus, trimetoprim;
- interkurentni događaji, posebice dehidracija, akutna srčana dekompenzacija, metabolička acidoza, pogoršanje funkcije bubrega, naglo pogoršanje bolesti bubrega (npr. zarazne bolesti), stanična liza (npr. akutna ishemija ekstremiteta, rabdomioliza, dugotrajna trauma).

Preporuča se pozorno praćenje kalija u serumu u bolesnika s ovim rizikom (vidjeti dio 4.5).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalijemije i smanjene funkcije bubrega (uključujući akutno zatajenje bubrega). Iz tih se razloga ne preporuča dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, ona se smije odvijati samo pod nadzorom specijalista uz obavezno učestalo pozorno praćenje funkciju bubrega, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori receptora angiotenzina II ne smiju se upotrebljavati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Litij

Kao i s drugim antagonistima receptora angiotenzina II, ne preporuča se kombinacija litija i olmesartan medoksomila (vidjeti dio 4.5).

Stenoza aortnog ili mitralnog zaliska; opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kao i s drugim vazodilatatorima, potreban je osobit oprez u bolesnika sa stenozom aortnog ili mitralnog zaliska ili opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Primarni aldosteronizam

Bolesnici s primarnim aldosteronizmom u načelu neće reagirati na antihipertenzive koji djeluju inhibicijom renin-angiotenzinskog sustava. Stoga se ne preporuča upotreba olmesartan medoksomila u takvih bolesnika.

Enteropatija nalik na sprue:

U vrlo rijetkim slučajevima, nekoliko mjeseci ili godina nakon uvođenja lijeka prijavljen je teški, kronični proljev sa znatnim gubitkom težine u bolesnika koji su uzimali olmesartan, a moguće je da je uzrokovan lokaliziranom odgođenom reakcijom preosjetljivosti. Biopsije crijeva bolesnika često su pokazivale atrofiju viloznih resica. Ako bolesnik razvije ove simptome tijekom liječenja olmesartanom, i ako nema drugih očitih etiologija, potrebno je odmah prekinuti liječenje olmesartanom i ne smije ga se iznova započinjati. Ako se proljev ne poboljša nakon tjedan dana od prekida liječenja, potrebno je potražiti savjet specijalista (npr. gastroenterologa).

Intestinalni angioedem

Intestinalni angioedem prijavljen je u bolesnika liječenih antagonistima receptora angiotenzina II [uključujući olmesartan] (vidjeti dio 4.8). U tih se bolesnika očitovao kao bol u abdomenu, mučnina, povraćanje i proljev. Simptomi su se povukli nakon prekida primjene antagonista receptora angiotenzina II. Ako se dijagnosticira intestinalni angioedem, potrebno je prekinuti primjenu lijeka olmesartan i započeti odgovarajuće praćenje dok se ne postigne potpuno povlačenje simptoma.

Etničke razlike

Kao i kod svih drugih antagonista angiotenzina II, učinak snižavanja krvnog tlaka koji olmesartan medoksomil ima donekle je manji u bolesnika crne rase nego ostalih, a moguće objašnjenje je viša prevalencija niske razine renina u populaciji hipertenzivnih bolesnika crne rase.

Trudnoća

Tijekom trudnoće ne smiju se uvoditi antagonisti angiotenzina II. Osim ako se nastavak terapije antagonistima angiotenzina II smatra izrazito bitnim, bolesnicama koje planiraju trudnoću nužno je promijeniti terapiju zamjenskim antihipertenzivnim liječenjima koja imaju utvrđen sigurnosni profil za primjenu tijekom trudnoće. Kad se utvrdi trudnoća, odmah se mora prekinuti liječenje antagonistima angiotenzina II, te ako je prikladno, potrebno je započeti zamjensku terapiju (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Ostalo

Kao i sa svim antihipertenzivima, prekomjerno sniženje krvnog tlaka u bolesnika s ishemijskom bolesti srca ili ishemijskom cerebrovaskularnom bolešću može rezultirati infarktom miokarda ili moždanim udarom.

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim problemima intolerancije galaktoze, nedostatka Lapp laktaze ili malapsorpcije glukoze-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na olmesartan medoksomil

Ostali antihipertenzivi:

Učinak sniženja krvnog tlaka koji olmesartan medoksomil ima može biti povećan istodobnom upotrebom drugih antihipertenziva.

ACE inhibitori, blokatori receptora angiotenzina II ili aliskiren:

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom upotrebom ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja poput hipotenzije, hiperkalijemije i smanjene funkcije bubrega (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s upotrebom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Nadomjesci kalija i diuretici koji štede kalij:

Na temelju iskustva upotrebe drugih lijekova koji utječu na renin-angiotenzinski sustav, istodobna upotreba diuretika koji štede kalij, nadomjestaka kalija, nadomjestaka soli koji sadrže kalij ili drugih lijekova koji mogu povećati razine kalija u serumu (npr. heparin) može dovesti do povećanja razina kalija u serumu (vidjeti dio 4.4). Stoga se ne preporuča takva istodobna upotreba.

Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL-i):

NSAIL-i (uključujući acetilsalicilatnu kiselinu u dozama > 3 g/dan te također inhibitore COX-2) i antagonisti receptora angiotenzina II mogu djelovati sinergijski smanjenjem glomerularne filtracije. Istodobna upotreba NSAIL-a i antagonista receptora angiotenzina II nosi rizik od akutnog zatajenja bubrega. Nužno je preporučiti praćenje funkcije bubrega na početku liječenja, kao i redovitu hidraciju bolesnika.

Osim toga, istodobno liječenje može smanjiti antihipertenzivni učinak antagonista receptora angiotenzina II, što dovodi do djelomičnog gubitka njihove djelotvornosti.

Sekvestrant žučne kiseline kolesevelam:

Istodobna primjena sekvestranta žučne kiseline kolesevelam hidroklorida smanjuje sistemsku izloženost i vršnu koncentraciju olmesartana u plazmi, te smanjuje $t_{1/2}$. Primjena olmesartan medoksomila barem 4 sata prije kolesevelam hidroklorida smanjila je učinak interakcije lijeka. Potrebno je razmotriti primjenu olmesartan medoksomila barem 4 sata prije doze kolesevelam hidroklorida (vidjeti dio 5.2).

Ostali spojevi:

Nakon liječenja antacidom (magnezijevim aluminijevim hidroksidom) zabilježeno je umjereno smanjenje bioraspoloživosti olmesartana. Istodobna primjena varfarina i digoksina nije imala učinak na farmakokinetiku olmesartana.

Učinci olmesartan medoksomila na druge lijekove:

Litij:

Zabilježena su reverzibilna povećanja koncentracija litija u serumu, te toksičnost tijekom istodobne primjene litija s inhibitorima konvertaze angiotenzina i antagonistima angiotenzina II. Zato se ne preporuča upotreba olmesartan medoksomila i litija u kombinaciji (vidjeti dio 4.4). Ako se upotreba kombinacije pokaže nužnom, preporuča se pažljivo praćenje razina litija u serumu.

Ostali spojevi:

Spojevi koji su ispitani u određenim kliničkim ispitivanjima na zdravim dobrovoljcima uključuju varfarin, digoksin, antacid (magnezijev aluminijev hidroksid), hidroklorotiazid i pravastatin. Nisu zabilježene klinički važne interakcije, a posebice olmesartan medoksomil nije imao značajan učinak na farmakokinetiku ni farmakodinamiku varfarina ili na farmakokinetiku digoksina.

Olmesartan nije imao klinički značajne inhibitorne učinke *in vitro* na ljudske enzime citokroma P450 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4, te nije imao nikakve ili je imao minimalne induksijske učinke na aktivnosti citokroma P450 u štakora. Zato nisu provedena *in vivo* ispitivanja interakcija s poznatim inhibitorima i induktorima enzima citokroma P450, te se ne očekuju klinički značajne interakcije između olmesartana i lijekova koji se metaboliziraju putem gore navedenih enzima citokroma P450.

Pedijatrijska populacija:

Studije interakcije provedene su samo na odraslima.

Nije poznato jesu li interakcije u djece slične onima u odraslih osoba.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne preporuča se upotreba antagonista angiotenzina II tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4). Kontraindicirana je upotreba antagonista angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Epidemiološki dokazi u vezi s rizikom od teratogenosti nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće nisu konačni; međutim, ne može se isključiti mali porast rizika. *Iako nema kontroliranih epidemioloških podataka o riziku s antagonistima angiotenzina II, mogući su slični rizici za ovu klasu lijekova.* Osim ako se nastavak terapije blokatorom receptora angiotenzina smatra izrazito bitnim, bolesnicama koje planiraju trudnoću potrebno je promijeniti terapiju zamjenskim antihipertenzivnim liječenjima koja imaju utvrđen sigurnosni profil za upotrebu tijekom trudnoće. Kad se utvrdi trudnoća, mora se odmah prekinuti liječenje antagonistima angiotenzina II, te ako je prikladno, potrebno je započeti zamjensku terapiju.

Poznato je da izloženost terapiji antagonistima angiotenzina II u drugom i trećem tromjesečju izaziva fetotoksičnost u ljudi (smanjenje funkcije bubrega, oligohidramniji, zaostajanje u osifikaciji lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti također dio 5.3 „Neklinički podaci o sigurnosti primjene“).

Ako se izloženost antagonistima angiotenzina II dogodi od drugog tromjesečja trudnoće, preporuča se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje.

Dojenčad čije su majke uzimale antagoniste angiotenzina II potrebno je pažljivo nadzirati radi moguće hipotenzije (vidjeti također dijelove 4.3 i 4.4).

Dojenje

Olmesartan se izlučuje u mlijeko ženki štakora u fazi laktacije, ali nije poznato izlučuje li se olmesartan u majčino mlijeko. Budući da nisu dostupne informacije u vezi s upotrebom lijeka Olmesartan Genericon tijekom dojenja, ne preporučuje se primjena Olmesartan Genericon za vrijeme dojenja, te se daje prednost zamjenskim načinima liječenja s bolje utvrđenim sigurnosnim profilima tijekom dojenja, osobito ako se doji novorođenče ili nedonošče.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Olmesartan ima mali ili umjereni utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Povremeno su moguće omaglica ili umor u bolesnika koji uzimaju antihipertenzivnu terapiju, što može smanjiti sposobnost reagiranja.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila:

Najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja olmesartanom su glavobolja (7,7 %), simptomi nalik gripi (4,0 %) i omaglica (3,7 %).

U placebom kontroliranim ispitivanjima monoterapije, jedina nuspojava izazvana lijekom koja je jednoznačno bila vezana uz liječenje bila je omaglica (incidencija 2,5 % na olmesartan medoksomilu i 0,9 % na placebo).

Incidencija je također bila donekle veća s olmesartan medoksomilom u usporedbi s placebom za hipertrigliceridemiju (2,0 % naspram 1,1 %), te za povišenu kreatin fosfokinazu (1,3 % naspram 0,7 %).

Tablični popis nuspojava:

Nuspojave olmesartana iz kliničkih ispitivanja, ispitivanja sigurnosti nakon odobrenja za stavljanje lijeka u promet i spontanijih prijava sažete su u donjoj tablici.

Za klasifikaciju učestalosti nuspojava koristi se sljedeća terminologija:

vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$, $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Nuspojave	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sustava	trombocitopenija	manje često
Poremećaji imunološkog sustava	anafilaktička reakcija	manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipertrigliceridemija	često
	hiperuricemija	često
	hiperkalijemija	rijetko
Poremećaji živčanog sustava	omaglica	često
	glavobolja	često
Poremećaji uha i labirinta	vertoglavica	manje često
Srčani poremećaji	angina pectoris	manje često
Krvožilni poremećaji	hipotenzija	rijetko
Poremećaji probavnog sustava	gastroenteritis	često
	proljevo	često
	bol u abdomenu	često
	mučnina	često

	dispepsija	često
	povraćanje	manje često
	intestinalni angioedem	rijetko
	enteropatija nalik na sprue (vidjeti dio 4.4)	vrlo rijetko
Poremećaji jetre i žuči	autoimuni hepatitis*	nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	egzantem	manje često
	alergijski dermatitis	manje često
	urtikarija	manje često
	osip	manje često
	pruritus	manje često
	angioedem	rijetko
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artritis	često
	bol u leđima	često
	bol u kostima	često
	mialgija	manje često
	mišićni spazmi	rijetko
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	hematurija	često
	infekcija mokraćnog trakta	često
	akutno zatajenje bubrega	rijetko
	insuficijencija bubrega	rijetko
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol	često
	bol u prsima	često
	periferni edem	često
	simptomi nalik gripi	često
	umor	često
	edem lica	manje često
	astenija	manje često
	malaksalost	manje često
	letargija	rijetko
Pretrage	povišeni jetreni enzimi	često
	povišena ureja u krvi	često
	povišena kreatin fosfokinaza u krvi	često
	povišen kreatinin u krvi	rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	bronhitis	često
	faringitis	često
	kašalj	često
	rinitis	često

* Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi autoimunog hepatitisa s latencijom od nekoliko mjeseci do godina, a bili su reverzibilni nakon prestanka primjene olmesartana.

Prijavljeni su pojedinačni slučajevi rabdomiolize koji su vremenski povezani s uzimanjem blokatora receptora angiotenzina II.

Dodatne informacije o posebnim populacijama

Pedijatrijska populacija

Sigurnost olmesartan medoksomila praćena je u 361 djeteta i adolescenata u dobi od 1-17 godina tijekom 2 klinička ispitivanja. Iako su narav i ozbiljnost štetnih događaja slični onima u odraslih osoba, učestalost sljedećih veća je u djece:

- Epistaksa je čest štetni događaj u djece (tj. $\geq 1/100$ do $< 1/10$) koji nije prijavljen u odraslih.
- Tijekom 3 tjedna dvostruko slijepog ispitivanja, incidencija omaglice i glavobolje koje su se javile tijekom lijećenja gotovo se udvostručila u djece stare 6-17 godina u skupini koja je primala visoku dozu olmesartan medoksomila.

Opći sigurnosni profil za olmesartan medoksomil u pedijatrijskih bolesnika ne razlikuje se značajno od sigurnosnog profila u odraslih.

Stariji bolesnici (65 godina ili više)

U starijih osoba učestalost hipotenzije blago se povećava od rijetke do manje česte.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Dostupne su samo ograničene informacije o predoziranju u ljudi. Najvjerojatniji učinak predoziranja je hipotenzija. U slučaju predoziranja, bolesnika je potrebno pažljivo pratiti, a liječenje treba biti simptomatsko i suportivno.

Nisu dostupne informacije o mogućnosti uklanjanja olmesartana dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antagonisti angiotenzina II, čisti, ATK oznaka: C09C A 08.

Mehanizam djelovanja

Olmesartan medoksomil je snažan, oralno aktivan, selektivan antagonist receptora angiotenzina II (tip AT_1). Očekuje se da će blokirati sva djelovanja angiotenzina II koja posreduje receptor AT_1 , bez obzira na izvor ili put sinteze angiotenzina II. Selektivni antagonizam receptora angiotenzina II (AT_1) rezultira porastima razina renina u plazmi te koncentracija angiotenzina I i II, kao i određenim smanjenjem koncentracija aldosterona u plazmi.

Farmakodinamički učinci

Angiotenzin II je primarni vazoaktivni hormon renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava te ima značajnu ulogu u patofiziologiji hipertenzije putem receptora tipa 1 (AT_1).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Kod hipertenzije olmesartan medoksomil uzrokuje dugotrajno smanjenje arterijskog krvnog tlaka koje je ovisno o dozi. Nema dokaza hipotenzije nakon prve doze, tahifilaksije tijekom dugotrajnog lijećenja ili povratne hipertenzije nakon ukidanja terapije.

Doziranje olmesartan medoksomila jednom dnevno pruža učinkovito i glatko smanjenje krvnog tlaka tijekom intervala doziranja od 24 sata. Doziranje jednom dnevno dovelo je do sličnih smanjenja krvnog tlaka kao i doziranje dvaput dnevno u istoj ukupnoj dnevnoj dozi.

Kod kontinuiranog liječenja, maksimalna smanjenja krvnog tlaka postižu se do 8 tjedana nakon početka terapije, iako se bitan udio učinka sniženja krvnog tlaka vidi već nakon 2 tjedna liječenja. Kad se upotrebljava zajedno s hidroklorotiazidom, smanjenje krvnog tlaka je aditivno, a istodobna primjena dobro se podnosi.

Učinak olmesartana na mortalitet i morbiditet još uvijek nije poznat.

Ispitivanje ROADMAP (Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention, engl.) na 4447 bolesnika s dijabetesom tipa 2, normoalbuminurijom i barem jednim dodatnim kardiovaskularnim faktorom rizika, ispitalo je može li liječenje olmesartanom odgoditi početak mikroalbuminurije. Tijekom praćenja s medijanom trajanja od 3,2 godine bolesnici su primali ili olmesartan ili placebo uz ostale antihipertenzive, izuzev ACE inhibitora ili ARB-a.

Za primarnu mjeru ishoda, ispitivanje je pokazalo značajno smanjenje rizika tijekom vremena do početka mikroalbuminurije, i to u korist olmesartana. Nakon korekcije za razlike u krvnom tlaku, ovo smanjenje rizika više nije bilo statistički značajno. 8,2 % (178 od 2160) bolesnika u skupini koja je primala olmesartan i 9,8 % (210 od 2139) u skupini koja je primala placebo razvili su mikroalbuminuriju.

Za sekundarne mjere ishoda, kardiovaskularni događaji javili su se u 96 bolesnika (4,3 %) na olmesartanu i 94 bolesnika (4,2 %) na placebo. Incidencija kardiovaskularnog mortaliteta bila je viša kod liječenja olmesartanom u odnosu na placebo (15 bolesnika (0,7 %) naspram 3 bolesnika (0,1 %)), unatoč sličnim stopama za nefatalni moždani udar (14 bolesnika (0,6 %) naspram 8 bolesnika (0,4 %)), nefatalni infarkt miokarda (17 bolesnika (0,8 %) naspram 26 bolesnika (1,2 %)) i nekardiovaskularni mortalitet (11 bolesnika (0,5 %) naspram 12 bolesnika (0,5 %)). Sveukupni mortalitet bolesnika na olmesartanu brojčano je porastao (26 bolesnika (1,2 %) naspram 15 bolesnika (0,7 %)), za što je pretežno bio zaslužan viši broj smrtonosnih kardiovaskularnih događaja.

Ispitivanje ORIENT (Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial, engl.) ispitalo je učinke olmesartana na bubrežne i kardiovaskularne ishode u 577 randomiziranih japanskih i kineskih bolesnika s dijabetesom tipa 2 s prisutnom nefropatijom. Tijekom medijana praćenja od 3,1 godine, bolesnici su primali ili olmesartan ili placebo kao dodatak drugim antihipertenzivnim lijekovima, uključujući ACE inhibitore.

Primarna kompozitna mjera ishoda (vrijeme do prvog događaja udvostručenja kreatinina u serumu, završnog stadija bubrežne bolesti, smrti od bilo kojeg uzroka) javila se u 116 bolesnika u skupini koja je dobivala olmesartan (41,1 %) i 129 bolesnika u skupini na placebo (45,4 %) (HR 0,97 (95 % CI 0,75 do 1,24); p=0,791). Kompozitna sekundarna kardiovaskularna mjera ishoda javila se u 40 bolesnika liječenih olmesartanom (14,2 %) i 53 bolesnika liječenih placebo (18,7 %). Ova kompozitna kardiovaskularna mjera ishoda uključivala je smrt od kardiovaskularnih uzroka kod 10 (3,5 %) bolesnika koji su primali olmesartan naspram 3 (1,1 %) koji su primali placebo, ukupni mortalitet kod 19 (6,7 %) naspram 20 (7,0 %), nefatalni moždani udar kod 8 (2,8 %) naspram 11 (3,9 %) i nefatalni infarkt miokarda kod 3 (1,1 %) naspram 7 (2,5 %) bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Antihipertenzivni učinci olmesartana u pedijatrijskoj populaciji procijenjeni su u randomiziranom, dvostruko slijepom i placebo kontroliranom ispitivanju na 302 hipertenzivna bolesnika u dobi od 6 do 17 godina. Ispitivana populacija sastojala se od kohorte u kojoj je svih 112 bolesnika bilo crne rase i kohorte od 190 bolesnika miješanih rasa, uključujući 38 osoba crne rase. Etiologija hipertenzije bila je pretežno esencijalna hipertenzija (87 % kohorte s crnom rasom i 67 % kohorte s miješanim rasama). Bolesnici s težinom od 20 do < 35 kg randomizirani su na 2,5 mg (nisku dozu) ili 20 mg (visoku dozu) olmesartana jednom dnevno, a bolesnici s težinom ≥ 35 kg randomizirani su na 5 mg (nisku dozu) ili 40 mg (visoku dozu) olmesartana jednom dnevno. Olmesartan je značajno smanjio i sistolički i dijastolički krvni tlak na način prilagođen prema težini i ovisan o dozi. Olmesartan u niskim dozama značajno je smanjio sistolički krvni tlak za 6,6, a u visokim dozama za 11,9 mmHg u odnosu na početnu vrijednost. Ovaj učinak također je zabilježen tijekom 2 tjedna randomizirane faze

ustezanja lijeka, pri čemu su i srednja vrijednost sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka pokazale statistički značajan povratni učinak u skupini na placebo u usporedbi sa skupinom na olmesartanu. Liječenje je bilo učinkovito i u pedijatrijskih bolesnika s primarnom i onih sa sekundarnom hipertenzijom. Kao što je zabilježeno u odraslim populacijama, smanjenja krvnog tlaka bila su manja u bolesnika crne rase.

U tom istom ispitivanju, 59 bolesnika u dobi od 1 do 5 godina s težinom ≥ 5 kg su primali 0,3 mg/kg olmesartana jednom dnevno tijekom tri tjedna u otvorenoj fazi, a zatim su randomizirani na primanje olmesartana ili placebo u dvostruko slijepoj fazi. Na kraju drugog tjedna ustezanja lijeka, srednja vrijednost sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka u najnižoj točki bila je za 3/3 mmHg niža u skupini randomiziranoj na primanje olmesartana, a ta razlika u krvnom tlaku nije bila statistički značajna (95 % CI -2 do 7/-1 do 7).

Ostale informacije

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial, engl.) i VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes, engl.) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom receptora angiotenzina II.

ONTARGET je bilo ispitivanje koje je provedeno na bolesnicima s anamnezom kardiovaskularne ili cerebrovaskularne bolesti ili dijabetesom melitusom tipa 2 s dokazima oštećenja ciljnih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje na bolesnicima s dijabetesom tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ova ispitivanja nisu pokazala značajan koristan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i mortalitet, ali zabilježen je povećan rizik od hiperkalijemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. Obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ovi su rezultati također važni za druge ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II.

Stoga se ACE inhibitori i blokatori receptora angiotenzina II ne smiju upotrebljavati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Ispitivanje ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints, engl.) bilo je dizajnirano kako bi ispitalo korist od dodavanja aliskirena standardnoj terapiji ACE inhibitorom ili blokatorom receptora angiotenzina II u bolesnika s dijabetesom melitusom tipa 2 i kroničnom bubrežnom bolešću, kardiovaskularnom bolešću ili objema. Ispitivanje je prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. I smrt od kardiovaskularnih uzroka i moždani udar su bili brožčano češći u skupini koja je dobivala aliskiren nego u skupini koja je dobivala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalijemija, hipotenzija i disfunkcija bubrega) češće su zabilježeni u skupini koja je dobivala aliskiren nego u skupini na placebo.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Olmesartan medoksomil je prolijek. Brzo se konvertira u farmakološki aktivan metabolit, olmesartan, putem esteraza u sluznici probavnog trakta i portalnoj krvi tijekom apsorpcije iz gastrointestinalnog trakta.

U plazmi i ekskretima nisu uočeni nepromijenjeni olmesartan medoksomil ili nepromijenjeni postranični lanac medoksomilovog dijela. Srednja vrijednost apsolutne bioraspodivnosti olmesartana iz formulacije u tableti bila je 25,6 %.

Distribucija

Srednja vršna koncentracija olmesartana u plazmi (C_{max}) postiže se u roku od 2 sata nakon uzimanja oralne doze olmesartan medoksomila, a koncentracije olmesartana u plazmi povećavaju se otprilike linearno s rastućim jednokratnim oralnim dozama do oko 80 mg.

Hrana je imala minimalan učinak na bioraspoloživost olmesartana i stoga se olmesartan medoksomil može primjenjivati sa ili bez hrane.

U farmakokinetici olmesartana nisu zabilježene klinički važne razlike povezane sa spolom.

Olmesartan se u visokoj mjeri veže na proteine u plazmi (99,7 %), ali potencijal klinički značajnih interakcija istiskivanja u vezanju na proteine između olmesartana i drugih istodobno primijenjenih lijekova s visokim stupnjem vezanja je nizak (kao što potvrđuje manjak klinički značajnih interakcija između olmesartan medoksomila i varfarina). Vezanje olmesartana za krvne stanice je zanemarivo. Srednja vrijednost volumena distribucije nakon intravenskog doziranja je niska (16 - 29 l).

Biotransformacija

Ukupni klirens u plazmi obično je bio 1,3 l/h (CV, 19 %), a bio je relativno spor u usporedbi s jetrenim krvotokom (oko 90 l/h). Nakon jednokratne oralne doze ^{14}C -označenog olmesartan medoksomila, 10 - 16 % primijenjenog radioaktivnog sredstva izlučeno je u urin (velika većina u roku od 24 sata od primjene doze), a ostatak prikupljenog radioaktivnog sredstva izlučen je u feces. Na temelju sistemske raspoloživosti od 25,6 % može se izračunati da se apsorbirani olmesartan uklanja i izlučivanjem putem bubrega (oko 40 %) i hepatobilijarnim izlučivanjem (oko 60 %). Cjelokupno prikupljeno radioaktivno sredstvo identificirano je kao olmesartan. Nije uočen nijedan drugi značajan metabolit. Enterohepatičko kruženje olmesartana je minimalno. Budući da se velik udio olmesartana izlučuje bilijarnim putem, kontraindicirana je upotreba u bolesnika s bilijarnom opstrukcijom (vidjeti dio 4.3).

Eliminacija

Terminalni eliminacijski poluvijek olmesartana kretao se od 10 do 15 sati nakon višestrukih oralnih doza. Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je nakon prvih nekoliko doza, a nikakvo daljnje nakupljanje nije bilo vidljivo nakon 14 dana ponovljenog doziranja. Bubrežni klirens bio je približno 0,5 – 0,7 l/h i nije bio ovisan o dozi.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Pedijatrijska populacija:

Farmakokinetika olmesartana ispitivana je u pedijatrijskih bolesnika s hipertenzijom u dobi od 1 do 16 godina. Klirens olmesartana u pedijatrijskih bolesnika bio je sličan onome u odraslih bolesnika nakon korekcije prema tjelesnoj težini.

Nisu dostupne farmakokinetičke informacije za pedijatrijske ispitanike s oštećenjem bubrega.

Stariji bolesnici (65 godina i stariji):

U bolesnika s hipertenzijom, površina ispod krivulje (AUC; engl. *Area Under the Curve*) u stanju dinamičke ravnoteže povećala se za približno 35 % u starijih bolesnika (65 - 75 godina starosti), te za otprilike 44 % u vrlo starih bolesnika (≥ 75 godina starosti) u usporedbi s mlađom dobnom skupinom. Ovo bi moglo biti barem djelomice povezano sa srednjom vrijednošću smanjenja funkcije bubrega u ovoj skupini bolesnika.

Oštećena funkcija bubrega:

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, AUC u stanju dinamičke ravnoteže povećao se za 62 %, 82 % i 179 % u skupinama bolesnika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega, u usporedbi sa zdravim kontrolama (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećena funkcija jetre:

Nakon jednokratne oralne primjene, olmesartanove vrijednosti AUC-a bile su za 6 %, odnosno 65 % više u bolesnika s blago, odnosno umjereno oštećenom jetrom, u odnosu na njihove pridružene odgovarajuće zdrave kontrole. Nevezana frakcija olmesartana 2 sata nakon doze u zdravih ispitanika, u bolesnika s blago oštećenom funkcijom jetre i u bolesnika s umjereno oštećenom funkcijom jetre

bila je 0,26 %, 0,34 % odnosno 0,41 %. Nakon ponovljenih doziranja u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, olmesartanova srednja vrijednost AUC-a opet je bila oko 65 % viša nego u odgovarajućih zdravih kontrola. Olmesartanove srednje vrijednosti C_{max} bile su slične u ispitanika s oštećenom jetrom i zdravih ispitanika. Olmesartan medoksomil nije ispitan u bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Interakcije između lijekova

Sekvestrant žučne kiseline kolesevelam:

Istodobna primjena 40 mg olmesartan medoksomila i 3750 mg kolesevelam hidroklorida u zdravih ispitanika rezultirala je smanjenjem vrijednosti C_{max} za 28 % i smanjenjem vrijednosti AUC olmesartana za 39 %. Manji učinci, tj. smanjenja vrijednosti C_{max} za 4 % i vrijednosti AUC za 15 %, zabilježena su kada je olmesartan medoksomil primijenjen 4 sata prije kolesevelam hidroklorida. Poluvijek eliminacije olmesartana smanjio se za 50 – 52 %, neovisno o tome je li primijenjen istodobno ili 4 sata prije kolesevelam hidroklorida (vidjeti dio 4.5).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima kronične toksičnosti na štakorima i psima, olmesartan medoksomil iskazao je slične učinke kao i drugi antagonisti receptora AT_1 i ACE inhibitori: povišena ureja u krvi (BUN) i kreatinin (putem funkcionalnih promjena u bubrežima koje uzrokuje blokada receptora AT_1); smanjenje težine srca; smanjenje eritrocitnih parametara (eritrociti, hemoglobin, hematokrit); histološki pokazatelji oštećenja bubrega (regenerativne lezije bubrežnog epitela, zadebljanje bazalne membrane, dilatacija tubula). Ove nuspojave uzrokovane farmakološkim djelovanjem olmesartan medoksomila također su se pojavile i u pretkliničkim ispitivanjima s drugim antagonistima receptora AT_1 i ACE inhibitorima, te se mogu smanjiti simultanom oralnom primjenom natrijeva klorida.

Kod obje vrste životinja zabilježene su povećana aktivnost renina u plazmi i hipertrofija/hiperplazija jukstaglomerularnih stanica bubrega. Ove promjene, koje su tipičan učinak klase ACE inhibitora i drugih antagonista receptora AT_1 , nemaju vidljivu kliničku važnost.

Kao i drugi antagonisti receptora AT_1 , utvrđeno je da olmesartan medoksomil povećava incidenciju kromosomskih lomova u staničnim kulturama *in vitro*. Nisu zabilježeni važni učinci u nekoliko *in vivo* ispitivanja s olmesartan medoksomilom u vrlo visokim oralnim dozama do najviše 2000 mg/kg. Opći podaci iz opsežnog ispitivanja genotoksičnosti ukazuju na to da postoji vrlo mala vjerojatnost genotoksičnih učinaka olmesartana u uvjetima kliničke upotrebe.

Olmесartan medoksomil nije bio karcinogen ni za štakore u dvogodišnjem ispitivanju, ni za miševe koji su testirani u dva ispitivanja karcinogenosti duga 6 mjeseci koja su koristila transgenske modele.

U ispitivanjima reprodukcije na štakorima, olmesartan medoksomil nije utjecao na plodnost te nije bilo dokaza teratogenog učinka. Kao i kod drugih antagonista angiotenzina II, preživljenje mladunčadi bilo je manje nakon izloženosti olmesartan medoksomilu, a zabilježena je pelvična dilatacija bubrega nakon izloženosti ženki u kasnoj fazi gravidnosti i fazi laktacije. Kao i kod drugih antihipertenziva, olmesartan medoksomil pokazao je veću toksičnost za gravidne kuniće nego gravidne ženke štakora, međutim, nije bilo znakova fetotoksičnog učinka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalična

laktoza hidrat

hidroksipropilceluloza

hidroksipropilceluloza, djelomično supstituirana

magnezijev stearat

Obloga tablete:

titanijev dioksid (E 171)

hipromeloza 6cP

laktoza hidrat

makrogol 3350

triacetin

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva nikakve posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/aluminij blister pakiranje.

Pakiranja od 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 i 100 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H, Hafnerstrasse 211, 8054 Graz, Austrija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Olmesartan Genericon 10 mg filmom obložene tablete: HR-H-442371693

Olmesartan Genericon 20 mg filmom obložene tablete: HR-H-574893578

Olmesartan Genericon 40 mg filmom obložene tablete: HR-H-249076792

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

20. lipnja 2017./05. studenoga 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

15.01.2025.

