

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Bilumid 150 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg bikalutamida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadrži 105 mg laktoze hidrat.

Za cjelovit popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bilumid 150 mg filmom obložene tablete su bijele, okrugle, bikonveksne filmom obložene tableta, promjera 10 mm, s oznakom „BCL“ na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Bilumid 150 mg tablete namijenjene su odraslim bolesnicima s lokalno uznapredovalim karcinomom prostate kod kojih postoji visoki rizik za progresiju bolesti, kao monoterapija ili kao adjuvantna terapija uz radikalnu prostatektomiju ili radioterapiju (vidjeti dio 5.1.).

Bilumid 150 mg tablete namijenjene su i odraslim bolesnicima s lokalno uznapredovalim karcinomom prostate, bez metastaza, za koje se procijeni da kirurška kastracija ili neka druga medicinska intervencija nije primjerena ili prihvatljiva.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli muškarci, uključujući starije

Jedna tableta od 150 mg uzima se jednom dnevno.

Bilumid 150 mg tablete treba neprekidno uzimati barem 2 godine ili dok bolest ne uznapreduje.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Bolesnicima s oštećenom funkcijom bubrega dozu ne treba prilagođavati.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Bolesnicima s blago oštećenom funkcijom jetre dozu ne treba prilagođavati. U bolesnika s umjereno do teško oštećenom funkcijom jetre moguće je povećano nakupljanje lijeka (vidjeti dio 4.4.).

Način primjene

Kroz usta.

4.3. Kontraindikacije

Bilumid se ne smije davati bolesnicima koji su pokazali preosjetljivost na djelatnu tvar ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Primjena lijeka Bilumid je kontraindicirana u žena i djece (vidjeti dio 4.6.).

Kontraindicirana je istodobna primjena lijeka Bilumid s terfenadinom, astemizolom ili cisapridom (vidjeti dio 4.5.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Liječenje se mora započeti pod nadzorom liječnika specijalista.

Bikalutamid se opsežno metabolizira u jetri. Podaci pokazuju da eliminacija lijeka iz organizma može biti usporena u bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre što može dovesti do povećanog nakupljanja bikalutamida u organizmu. Stoga se Bilumid mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s umjereno do teško oštećenom funkcijom jetre.

Zbog mogućih promjena na jetri potrebno je razmotriti periodičko testiranje jetrene funkcije. Većina se promjena očekuje tijekom prvih 6 mjeseci od početka terapije lijekom Bilumid.

Teške jetrene promjene i zatajenje jetre rijetko su zabilježeni uz primjenu bikalutamida, a zabilježeni su i smrtni ishodi (vidjeti dio 4.8.). Ukoliko su jetrene promjene teške, liječenje ovim lijekom mora se prekinuti.

Prekid liječenja lijekom Bilumid mora se razmotriti u bolesnika u kojih postoji objektivno napredovanje bolesti uz porast PSA.

Bikalutamid inhibira citokrom P450 (CYP3A4), zbog čega je nužan oprez pri istodobnoj primjeni bikalutamida s lijekovima koji se pretežno metaboliziraju putem citokroma CYP3A4 (vidjeti dijelove 4.3. te 4.5.).

Deprivacijska androgenska terapija može produljiti QT interval.

Kod bolesnika koji imaju produljenje QT intervala u anamnezi ili rizične faktore za produljenje QT intervala i kod bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji mogu produljiti QT interval (vidjeti dio 4.5), liječnici trebaju procijeniti odnos između koristi i rizika uključujući potencijal za Torsade de pointes prije početka liječenja lijekom Bilumid.

Antiandrogena terapija može uzrokovati morfološke promjene spermija. Iako učinak bikalutamida na morfologiju spermija nije procijenjen, niti su takve promjene zabilježene u bolesnika koji su primali bikalutamid, bolesnici i/ili njihove partnerice trebaju koristiti prikladnu kontracepciju tijekom, te 130 dana nakon prekida liječenja bikalutamidom.

Potenciranje antikoagulacijskog učinka kumarina bilo je prijavljeno u bolesnika koji su istodobno liječeni bikalutamidom, što može rezultirati produženjem protrombinskog vremena (PV) i povećanjem međunarodnog normalizirao omjera (INR – *engl. International normalised ration*). Neki slučajevi su bili povezani s povećanim rizikom od krvarenja. Preporučeno je pažljivo pratiti PV/INR, te uzeti u obzir i prilagodbu doze antikoagulansa (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.).

Pomoćne tvari

Laktoza

Bilumid tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

In vitro studije pokazale su da je R-bikalutamid inhibitor CYP3A4, dok u manjoj mjeri inhibira aktivnost CYP2C9, 2C19 i 2D6.

Iako klinička ispitivanja u kojima je antipirin korišten kao marker aktivnosti citokroma P450 (CYP) nisu pokazala potencijal za interakciju s bikalutamidom, istodobna primjena bikalutamida i midazolama tijekom 28 dana povećala je površinu ispod krivulje (AUC) za midazolam za do 80%. Ovakvo povećanje može biti od značaja za lijekove s uskim terapijskim indeksom.

Istodobna primjena terfenadina, astemizola i cisaprida je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.).

Oprez je potreban pri istodobnoj primjeni bikalutamida s lijekovima kao što su ciklosporin i blokatori kalcijevih kanala. Može biti potrebno smanjiti dozu ovih lijekova, naročito ako se pojave znaci pojačanog djelovanja ili nuspojava lijeka. Pri istodobnoj primjeni ciklosporina i bikalutamida potrebno je pratiti koncentraciju ciklosporina u plazmi te kliničko stanje bolesnika, osobito na početku ili nakon prekida liječenja bikalutamidom.

Oprez je potreban i kad se bikalutamid propisuje s lijekovima koji mogu inhibirati oksidaciju, kao što su cimetidin i ketokonazol. Teoretski, to može povećati koncentraciju bikalutamida u plazmi i dovesti do povećanja nuspojava.

In vitro studije su pokazale da bikalutamid može istisnuti kumarinski antikoagulans varfarin, s njegovih veznih mjesta na proteinima plazme. Prijavljeni su slučajevi povećanog učinka varfarina i ostalih kumarinskih antikoagulanasa pri istovremenoj primjeni s bikalutamidom. Stoga se preporuča pažljivo praćenje PV/INR-a, u bolesnika koji istovremeno primaju takve antikoagulanse, te je potrebno uzeti u obzir i prilagodbu doze antikoagulanasa (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.).

Budući da liječenje deprivacijskom androgenskom terapijom može produljiti QT interval, treba pažljivo procijeniti istodobnu primjenu bikalutamida s lijekovima za koje je poznato da produljuju QT interval ili lijekovima koji mogu izazvati *Torsade de pointes* kao što su lijekovi klase IA (npr. kinidin, dizopiramid) ili klase III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid) antiaritmici, metadon, moksifloksacin, antipsihotici, i sličnima (vidjeti 4.4.).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena lijeka Bilumid je kontraindicirana u žena i lijek se ne smije se primjenjivati u trudnica.

Dojenje

Bilumid je kontraindiciran tijekom dojenja.

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama, opaženo je reverzibilno oštećenje plodnosti u mužjaka (vidjeti dio 5.3.). Kod muškaraca se očekuje razdoblje smanjene plodnosti, odnosno neplodnosti.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bilumid ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, treba napomenuti da ponekad može doći do somnolencije. Svaki bolesnik koji je imao taj simptom, mora biti oprezan pri upravljanju vozilima ili strojevima.

4.8. Nuspojave

U ovom poglavlju, učestalost nuspojava je klasificirana na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Učestalost nuspojava

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Često	Anemija
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	Preosjetljivost, angioedem i urtikarija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Smanjeni apetit
Psihijatrijski poremećaji	Često	Smanjeni libido Depresija
Poremećaji živčanog sustava	Često	Omaglica Somnolencija
Srčani poremećaji	Nepoznato	Produljenje QT intervala (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.)
Krvožilni poremećaji	Često	Naleti vrućine
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja	Manje često	Intersticijska bolest pluća ^e (prijavljeni su smrtni ishodi)
Poremećaji probavnog sustava	Često	Bol u abdomenu Konstipacija Dispepsija Flatulencija Mučnina
Poremećaji jetre i žuči	Često	Hepatotoksičnost, žutica, hipertransaminazemija ^a
	Rijetko	Zatajenje jetre ^d (prijavljeni su smrtni ishodi)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	Osip
	Često	Alopecija Hirzutizam/ponovni rast kose Suha koža ^e Pruritus
	Rijetko	Reakcija fotoosjetljivosti
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Često	Hematurija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Vrlo često	Ginekomastija i osjetljivost grudi ^b

	Često	Eretilna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Astenija
	Često	Bol u prsištu Edemi
Pretrage	Često	Povećanje tjelesne težine

^a Promjene funkcije jetre su u rijetkim slučajevima teške i često su bile prolazne naravi te su se poboljšavale ili razrješavale nastavkom terapije ili prestankom uzimanja lijeka.

^b Većina bolesnika koji primaju bikalutamid 150 mg kao monoterapiju imaju ginekomastiju i/ili bol u dojka. U studijama su se ti simptomi smatrali teškima u 5% bolesnika. Ginekomastija se ne mora u svim slučajevima razriješiti spontano s prestankom uzimanja lijeka, poglavito nakon dugotrajnog liječenja.

^c Zbog konvencija kodiranja korištenih u studijama iz EPC programa, prijavljeni štetni događaji „suhe kože“ su prema COSTART terminologiji bili kodirani pod termin „osip“. Zbog toga nije moguće odrediti posebnu kategoriju učestalosti za bikalutamid 150 mg, međutim pretpostavlja se da je učestalost ista kao i za dozu od 50 mg.

^d Uvršteno kao nuspojava nakon provedene analize podataka o primjeni lijeka nakon stavljanja u promet. Učestalost je utvrđena prema incidenciji prijavljenih štetnih događaja zatajenja jetre u skupini ispitanika koji su dobivali bikalutamid u otvorenim krakovima studija EPC programa za dozu od 150 mg (EPC, skraćeno od engl. *Early Prostate Cancer Programme*).

^e Uvršteno kao nuspojava nakon provedene analize podataka o primjeni lijeka nakon stavljanja u promet. Učestalost je utvrđena prema incidenciji prijavljenih štetnih događaja intersticijske pneumonije u randomiziranom periodu liječenja u studijama EPC programa za dozu od 150 mg (EPC, skraćeno od engl. *Early Prostate Cancer Programme*).

Produženje PT/INR-a:

nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljeni su slučajevi interakcije između kumarinskih antikoagulanasa i bikalutamida (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Nema iskustva s predoziranje u ljudi. Nema specifičnog antidota. Liječenje treba biti simptomatsko. Dijaliza neće imati očekivani učinak, jer se bikalutamid veže na proteine plazme u visokom postotku i ne pojavljuje se nepromijenjen u mokraći. Indicirane su opće potporne mjere, uključujući česti nadzor vitalnih funkcija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: endokrina terapija; anti-androgeni, ATK oznaka: L02BB03

Bikalutamid je nesteroidni antiandrogen, bez ostalih endokrinoloških učinaka. Veže se za androgene receptore normalnog ili divljeg tipa i pritom ne aktivira gensku ekspresiju. Tako inhibira stvaranje androgena. Regresija tumora prostate rezultat je te inhibicije. Prekid uzimanja bikalutamida može u nekih bolesnika klinički rezultirati tzv. „antiandrogenskim sindromom ustezanja“.

Bikalutamid 150 mg ispitivan je u liječenju bolesnika s lokaliziranim (T1-T2, N0 ili NX, M0) ili lokalno uznapredovalim (T3-T4, bilo koji N, M0; T1-T2, N+, M0) rakom prostate bez metastaza u kombiniranoj analizi triju placebo kontroliranih, dvostruko slijepih kliničkih studija u 8113 bolesnika. Bikalutamid je davan kao promptna hormonska terapija ili kao adjuvantna terapija uz radikalnu prostatektomiju ili radioterapiju (prije svega perkutana radioterapija x-zrakama). Uz medijan praćenja od 9,7 godina, u 36,6% bolesnika koji su primali bikalutamid i 38,17% bolesnika koji su primali placebo objektivno se pokazalo napredovanje bolesti.

Smanjenje rizika od objektivnog napredovanja bolesti uočeno je u većini skupina bolesnika, ali je bilo najizrazitije u onim skupinama koje su imale najveći rizik od napredovanja bolesti. Liječnik može, stoga, donijeti odluku da je za bolesnike s niskim rizikom od napredovanja bolesti, poglavito za one koji su podvrgnuti radikalnoj prostatektomiji, najbolje odgoditi hormonsku terapiju dok se ne pojave znaci napredovanja bolesti.

Nije primijećena razlika u stopi ukupnog preživljenja pri medijanu praćenja od 9,7 godina. Smrtnost je iznosila 31,4% (HR= 1.01; 95% CI 0,94 do 1,09). Neki trendovi očitovali su se, međutim, u eksploratornim analizama podskupina.

U tablicama su sažeti podaci o preživljenju bez progresije bolesti i ukupnome preživljenju za bolesnike s lokalno uznapredovalom bolesti, temeljeni na Kaplan-Meir-ovoj procjeni.

Tablica 1. Udio bolesnika s lokalno uznapredovalom bolesti s progresijom bolesti tijekom vremena po terapijskim podskupinama

Analizirana populacija	Liječenje	Događaji (%) nakon 3 godine	Događaji (%) nakon 5 godina	Događaji (%) nakon 7 godina	Događaji (%) nakon 10 godina
Dugoročna ambulantna opservacija (n=657)	Bikalutamid 150 mg	19,7%	36,3%	52,1%	73,2%
	Placebo	39,8%	59,7%	70,7%	79,1%
Radioterapija (n=305)	Bikalutamid 150 mg	13,9%	33,0%	42,1%	62,7%
	Placebo	30,7%	49,4%	58,6%	72,2%
Radikalna prostatektomija (n=1719)	Bikalutamid 150 mg	7,5%	14,4%	19,8%	29,9%
	Placebo	11,7%	19,4%	23,2%	30,9%

Tablica 2. Ukupno preživljenje u bolesnika s lokalno uznapredovalom bolesti po terapijskim podskupinama

Analizirana populacija	Liječenje	Događaji (%) nakon 3 godine	Događaji (%) nakon 5 godina	Događaji (%) nakon 7 godina	Događaji (%) nakon 10 godina
Dugoročna ambulantna opservacija (n=657)	Bikalutamid 150 mg	14,2%	29,4%	42,2%	65,0%
	Placebo	17,0%	36,4%	53,7%	67,5%

Radioterapija (n=305)	Bikalutamid 150 mg	8,2%	20,9%	30,0%	48,5%
	Placebo	12,6%	23,1%	38,1%	53,3%
Radikalna prostatektomija (n=1719)	Bikalutamid 150 mg	4,6%	10,0%	14,6%	22,4%
	Placebo	4,2%	8,7%	12,6%	20,2%

U bolesnika s lokaliziranom bolešću koji su liječeni samo bikalutamidom, nije bilo značajne razlike u preživljenju bez progresije bolesti. Nije bilo značajne razlike u ukupnom preživljenju kod bolesnika s lokaliziranom bolešću koji su dobivali bikalutamid kao adjuvantnu terapiju, uz radioterapiju (HR= 0,98; 95% CI 0,80 do 1,20) ili radikalnu prostatektomiju (HR= 1,03; 95% CI 0,85 do 1,25). U bolesnika s lokaliziranom bolešću, koji bi u drugim okolnostima bili samo dugoročno praćeni, uočen je također trend smanjenja stope preživljenja u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (HR= 1,15; 95% CI 1,00 do 1,32). S obzirom na to, profil odnosa koristi i rizika za primjenu bikalutamida nije povoljan u skupini bolesnika s lokaliziranom bolešću.

U zasebnome programu, dokazana je djelotvornost bikalutamida 150 mg u liječenju bolesnika s lokalno uznapredovalim rakom prostate bez metastaza, kojima je kastracija indicirana kao prva terapijska metoda, u kombiniranoj analizi dviju studija s 480 bolesnika s rakom prostate bez metastaza (M0) koji prethodno nisu bili liječeni. Uz stopu smrtnosti od 56% i medijan praćenja od 6,3 godina nije bilo značajne razlike u preživljenju između skupine koja je primala bikalutamid i skupine koja je podvrgnuta kastraciji (omjer rizika = 1,05, [CI 0,81 do 1,36]). O ekvivalentnosti dvaju načina liječenja nije se, međutim, moglo zaključivati statistički.

U kombiniranoj analizi rezultata dviju studija s 805 prethodno neliječenih bolesnika čija je bolest metastazirala (M1), uz stopu smrtnosti od 43%, bikalutamid 150 mg pokazao je manju učinkovitost nego kastracija glede vremena preživljenja (omjer rizika = 1,30 [CI 1,04 do 1,65]), s numeričkom razlikom u procjeni vremena do smrti od 42 dana (6 tjedana) iznad medijana vremena preživljenja od 2 godine.

Bikalutamid je racemat kod kojeg antiandrogenu aktivnost gotovo isključivo nosi R-enantiomer.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Bikalutamid se nakon peroralne primjene dobro apsorbira. Nema dokaza da hrana ima značajan utjecaj na njegovu bioraspoloživost.

(S)-enantiomer se u odnosu na (R)-enantiomer brzo izlučuje iz organizma. Poluvrijeme eliminacije (R)-enantiomera iz plazme iznosi oko jedan tjedan.

Nakupljanje (R)-enantiomera u plazmi deset puta je veće pri svakodnevnoj primjeni bikalutamida 150 mg što je posljedica njegova dugog poluvremena.

Tijekom svakodnevne primjene bikalutamida 150 mg primijećena koncentracija (R)-enantiomera u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je približno 22 µg/ml. U stanju dinamičke ravnoteže na predominantni (R)- enantiomer otpada 99% ukupno cirkulirajućih enantiomera.

Na farmakokinetiku (R)-enantiomera ne utječu dob, oštećena funkcija bubrega, ni blago do umjereno oštećena funkcija jetre. Postoje dokazi da se u bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre (R)-enantiomer sporije eliminira iz plazme.

Bikalutamid se u visokom postotku veže na proteine plazme (96 % racemata, više od 99 % (R)-enantiomera) i opsežno se metabolizira (oksidacijom i glukuronidacijom). Njegovi se metaboliti izlučuju u približno jednakim omjerima putem bubrega i žuči.

U jednoj kliničkoj studiji prosječna je koncentracija R-bikalutamida u sjemenu muškaraca koji su primali bikalutamid 150 mg iznosila 4,9 µg/ml. Količina bikalutamida koja bi se mogla prenijeti ženskoj partnerici tijekom seksualnog odnosa je mala i iznosi približno 0,3 µg/kg. To je ispod razine koja je potrebna za induciranje promjena na okotu laboratorijskih životinja.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Bikalutamid je snažan antiandrogen i na životinjskim modelima pokazao je indukciju oksidaza mješovitih funkcija. Promjene na ciljnim organima, uključivši induciranje tumora (Leydigove stanice, štitnjača, jetra) na životinjskim modelima povezane su s tim učincima. Induciranje enzima nije primijećeno u ljudi i smatra se da niti jedan od tih nalaza nema značaja za liječenje bolesnika s rakom prostate. Atrofija sjemenih kanalića testisa očekivani je učinak razreda antiandrogena i primijećen je kod svih ispitivanih vrsta. Atrofija testisa i negativni učinci na plodnost mužjaka bili su reverzibilni u ispitivanjima na štakorima i psima u trajanju od 6 odnosno 12 mjeseci u dozama relevantnima za primjenu u ljudi, a oporavak se pojavio nakon 4 odnosno 6 mjeseci.

U dozama relevantnima za primjenu u ljudi, zabilježeni su negativni učinci na plodnost štakora nakon 11 tjedana doziranja ali je oporavak zapažen nakon 7 tjedana bez doze.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
povidon
karmelozanatrij, umrežena
natrijev laurilsulfat
laktoza hidrat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

hipromeloza (E 464)
polidekstroza (E 1200)
titanijev dioksid (E 171)
makrogol 4000

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25° C.

Čuvati u originalnom pakiranju.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

28 i 30 filmom obloženih tableta u (PVC/PVdC//Al) blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb

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

HR-H-468004666

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 07.06.2011.
Datum posljednje obnove odobrenja: 12.07.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

12. srpnja 2022.