

1. NAZIV LIJEKA

Budosan 4 mg čepići

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan čepić sadrži 4 mg budezonida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Čepić.

Bijeli čepići u obliku torpeda (duljine približno 2 cm), glatke površine.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kratkotrajno liječenje blagog do umjerenog akutnog ulceroznog kolitisa koji je ograničen na rektum (ulcerozni proktitis) u odraslih bolesnika.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena dnevna doza iznosi 4 mg budezonida u obliku jednog čepića od 4 mg.

Način primjene

Samo za rektalnu primjenu.

Budosan 4 mg čepiće potrebno je primjeniti prije odlaska na spavanje. Ukoliko je to moguće savjetuje se prije primjene Budosan 4 mg čepića isprazniti crijeva kako bi se postigli najbolji rezultati.

Trajanje liječenja

Trajanje liječenja određuje liječnik. Akutna epizoda obično se smiruje nakon 6 do 8 tjedana, te se nakon tog perioda Budosan 4 mg čepići više se ne bi trebali primjenjivati.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Trenutno nema dostupnih podataka o primjeni lijeka u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Budući da se budezonid izlučuje putem bubrega samo u manjoj mjeri, bolesnike s blagim do umjerenim oštećenjem može se liječiti jednakim dozama kao i bolesnike bez oštećenja funkcije bubrega.

Iako se ne očekuje da će se u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega promijeniti farmakokinetika budezonida, u nedostatku dodatnih podataka potrebno je s oprezom primjenjivati lijek u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Budosan 4 mg čepići nisu ispitivani u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, pa je u tih bolesnika lijek potrebno primjeniti s oprezom (vidjeti također dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Starije osobe (> 65 godina)

Nije potrebna posebna prilagodba doze. Međutim, iskustvo s primjenom Budosan 4 mg čepića u starijih osoba je ograničeno.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Budosan 4 mg čepića u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nije utvrđena. Nema dostupnih podataka.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Oprez je potreban u bolesnika s tuberkulozom, hipertenzijom, diabetes mellitusom, osteoporozom, peptičkim ulkusom, glaukomom, kataraktom, dijabetesom u obiteljskoj anamnezi, glaukomom u obiteljskoj anamnezi ili nekom drugom stanju u kojem glukokortikosteroidi mogu imati nuspojave.

Mogu se pojaviti sistemski učinci glukokortikosteroida. Ovi učinci mogu uključivati Cushingov sindrom, adrenalnu supresiju, smanjenu gustoću minerala kostiju, kataraktu, glaukom i širok raspon psihijatrijskih ili biheviornalnih učinaka (vidjeti dio 4.8).

Infekcije

Supresija upalnog odgovora i imunološke funkcije povećava sklonost infekcijama i njihovu ozbiljnost. U obzir se pažljivo mora uzeti rizik od pogoršanja infekcija uzrokovanih bakterijama, gljivicama, amebama i virusima za vrijeme liječenja glukokortikosteroidima. Klinička slika često može biti atipična, a ozbiljne infekcije, kao što su septikemija i tuberkuloza, mogu biti maskirane i tako dostići uznapredovali stadij prije nego što su prepoznate.

Vodene kozice

Posebna pažnja mora se obratiti na vodene kozice, budući da ova obično blaga bolest može biti smrtonosna u imunosuprimiranih bolesnika. Bolesnike koji ovu bolest još nisu preboljeli potrebno je savjetovati da izbjegavaju bliski kontakt s osobama oboljenima od vodenih kozica ili herpes zoster, te da odmah potraže hitnu liječničku pomoć ako su im bili izloženi. Ako je bolesnik dijete, roditelju se mora dati gore navedeni savjet. Pasivna imunizacija imunoglobulinom *varicella zoster* (engl. *varicella-zoster immunoglobulin*, VZIG) potrebna je za izložene neimunizirane bolesnike koji primaju sistemske glukokortikosteroide ili su ih primjenjivali u posljednja 3 mjeseca; potrebno ju je primijeniti unutar 10 dana od izloženosti vodenim kozicama. Ako je dijagnoza vodenih kozica potvrđena, bolest zahtijeva nadzor specijalista i hitno liječenje. Primjena glukokortikosteroida se ne smije prekinuti, a dozu će možda biti potrebno povećati.

Ospice

Potrebno je da bolesnici kompromitiranog imuniteta koji dođu u kontakt s ospicama, kada god je moguće, prime normalni imunoglobulin što je ranije moguće nakon izloženosti.

Cjepiva

Živa cjepiva se ne smiju davati osobama koje kronično primjenjuju glukokortikosteroide. Odgovor protutijelima na druga cjepiva može biti umanjen.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Temeljem iskustva s bolesnicima koji imaju kasni stadij primarnog biliarnog kolangitisa (engl. *primary biliary cholangitis*, PBC) uz već razvijenu cirozu jetre, očekuje se povećana sistemska raspoloživost budezonida u svih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. Međutim, budezonid je u dnevnim peroralnim dozama od 9 mg bio siguran i dobro podnošljiv za bolesnike s bolesti jetre no bez razvijene ciroze jetre. Za Budosan 4 mg čepiće nisu potrebne posebne prilagodbe doze u bolesnika s necirotičnim bolestima jetre ili tek blagim oštećenjem funkcije jetre.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Iako se ne očekuje da će se u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega promijeniti farmakokinetika budenozida, u nedostatku dodatnih podataka potrebno je s oprezom primjenjivati lijek u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Poremećaj vida

Pri sistemskoj i topikalnoj primjeni kortikosteroida zabilježena je pojava poremećaj vida. Ako bolesnik razvije simptome kao što su zamućen vid ili drugi poremećaji vida, treba razmotriti potrebu da ga se uputi oftalmologu radi procjenomogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna korioretinopatija (engl. *central serous chorioretinopathy*, CSCR) koja je zabilježena nakon primjene sistemskih i topikalnih kortikosteroida.

Utjecaj na serološka testiranja

S obzirom da tijekom liječenja budezonidom može doći do supresije funkcije nadbubrežnih žlijezda, test stimulacije adrenokortikotropnim hormonom (ACTH stimulacijski test), kojim se dijagnosticira insuficijencija hipofize, može pokazati netočne rezultate (niske vrijednosti).

Starije osobe (> 65 godina)

Potrebno je uzeti u obzir da nuspojave mogu biti češće u starijih bolesnika. Stoga je starije bolesnike potrebno pomno pratiti zbog mogućih nuspojava.

Ostalo

Glukokortikosteroidi mogu uzrokovati supresiju osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (engl. *hypothalamic-pituitary-adrenal*, HPA) te smanjiti odgovor na stres. U bolesnika kod kojih se sumnja da imaju supresiju nadbubrežnih žlijezda, a kod kojih se planira operacija ili su izloženi drugim stresnim situacijama, preporučuje se dodatno liječenje sistemskim glukokortikosteroidima.

Sistemske razine steroida su niže kod primjene Budenosan 4 mg čepića nego kod konvencionalne peroralne terapije glukokortikosteroidima. Prijelaz s neke druge terapije glukokortikosteroidima može za posljedicu imati ponovnu pojavu simptoma povezanih s promjenom razina sistemskih steroida.

Potrebno je izbjegavati istodobno liječenje ketokonazolom ili drugim inhibitorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Primjena lijeka Budosan 4 mg čepići može dovesti do pozitivnih rezultata testa na doping.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

Srčani glikozidi

Djelovanje glikozida može biti pojačano zbog nedostatka kalija, što je moguća i poznata nuspojava primjene glukokortikoida.

Saluretici

Istodobna primjena glukokortikoida može uzrokovati pojačano izlučivanje kalija i pogoršanje hipokalijemije.

Farmakokinetičke interakcije

Citokrom P450

Inhibitori CYP3A4

Očekuje se da će istodobno liječenje inhibitorima CYP3A, uključujući lijekove koji sadrže kobicistat, povećati rizik od razvoja sistemskih nuspojava. Ovakvu kombinaciju je potrebno izbjegavati, osim

kada korist nadmašuje povećani rizik od sistemskih nuspojava kortikosteroida, a u tom slučaju je bolesnike potrebno nadzirati radi otkrivanja sistemskih nuspojava kortikosteroida.

Ketokonazol 200 mg primijenjen jednom dnevno u peroralnom obliku povisio je koncentracije budezonida (3 mg jednokratna doza) u plazmi za oko 6 puta za vrijeme istodobne primjene. Kada se ketokonazol primijenio 12 sati nakon budezonida, koncentracije budezonida su bile povišene za oko 3 puta. Budući da nema dovoljno podataka prema kojima bi se preporučilo doziranje, kombinaciju bi trebalo izbjegavati.

Ostali potentni inhibitori CYP3A4, kao što su ritonavir, itrakonazol, klaritromicin i sok od grejpa također mogu uzrokovati znatno povišenu koncentraciju budezonida u plazmi. Stoga je potrebno izbjegavati istodobno uzimanje sa budezonidom.

Induktori CYP3A4

Tvari ili lijekovi koji induciraju CYP3A4, kao što su karbamazepin i rifampicin, mogu smanjiti sistemsku, ali i lokalnu izloženost budezonidu u sluznici crijeva. Tada može biti potrebna prilagodba doze.

Supstrati CYP3A4

Tvari ili lijekovi koji se metaboliziraju putem CYP3A4 mogu biti kompetitivni s budezonidom. Ako je afinitet kompetitivne tvari za CYP3A4 snažniji, tada to može dovesti do povišene koncentracije budezonida u plazmi, ili – ako se budezonid snažnije veže na CYP3A4 – može doći do povišene razine kompetitivne tvari u plazmi, pa će možda biti potrebna prilagodba/smanjenje doze tog lijeka.

U žena koje su istodobno primale estrogene ili oralne kontraceptive, prijavljene su povišene razine glukokortikosteroida u plazmi te posljedično i njihovi pojačani učinci, no ovo nije primijećeno uz primjenu niskih doza kombiniranih oralnih kontraceptiva

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjenu u trudnoći treba izbjegavati, osim ako ne postoje uvjerljivi razlozi za terapiju Budosan 4 mg čepićima. Postoji malo podataka o ishodima trudnoće nakon oralne primjene budezonida u ljudi. Iako podaci o inhaliranom budezonidu u velikom broju izloženih trudnoća ne ukazuju na nuspojave, za očekivati je da će maksimalne koncentracije budezonida u plazmi biti više pri liječenju Budosan 4 mg čepićima u usporedbi s inhaliranim budezonidom. Budezonid je, kao i drugi glukokortikosteroidi, na skotnim životinjama uzrokovao abnormalnosti u razvoju fetusa (vidjeti dio 5.3). Nije ustanovljena važnost ovog učinka u ljudi.

Dojenje

Budezonid se izlučuje u majčino mlijeko (dostupni su podaci o izlučivanju budezonida u majčino mlijeko nakon primjene inhalacijom). Međutim, očekuju se samo manji učinci na dojenče nakon primjene Budosan 4 mg čepića u terapijskom rasponu. Potrebno je procijeniti hoće li se prekinuti dojenje ili će se prekinuti ili suzdržati od liječenja s budezonidom uzimajući u obzir koristi dojenja za dijete i koristi liječenja za majku.

Plodnost

Nema podataka o učinku budezonida na plodnost u ljudi. U ispitivanjima na životinjama nije bilo utjecaja na plodnost nakon liječenja budezonidom (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Budosan 4 mg čepići ne utječu ili zanemarivo utječu na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Učestalosti su definirane kao 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 ($< 1/10\ 000$) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

U kliničkim ispitivanjima s Budosan 4 mg čepićima opažene su sljedeće nuspojave lijeka:

MedDRA – klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Manje često
<i>Endokrini poremećaji</i>		adrenalna insuficijencija
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>		glavobolja
<i>Krvožilni poremećaji</i>		navale crvenila
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>		bol u abdomenu, vjetrovi, pankreatitis
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		osip
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>		poremećaji menstrualnog ciklusa, neredovita menstruacija
<i>Pretrage</i>	snižen kortizol	

Uz primjenu Budosan 4 mg čepića mogu se pojaviti i sljedeće nuspojave te terapijske skupine lijekova (kortikosteroidi, budezonid) (učestalost nepoznata):

MedDRA – klasifikacija organskih sustava	Nuspojava
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	povećan rizik od infekcija
<i>Endokrini poremećaji</i>	Cushingov sindrom
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	hipokalijemija, hiperglikemija
<i>Psijatrijski poremećaji</i>	depresija, razdražljivost, euforija, psihomotorička hiperaktivnost, anksioznost, agresija
<i>Poremećaji oka</i>	glaukom, katarakta, zamućen vid (vidjeti također dio 4.4)
<i>Krvožilni poremećaji</i>	povećan rizik od tromboze, vaskulitis, hipertenzija
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	dispepsija, ulkusi na želucu i dvanaesniku, konstipacija
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	alergijski egzantem, petehije, produljeno cijeljenje rana, kontaktni dermatitis, ekhimoze
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	mialgija, artralgiya, mišićna slabost, trzanje mišića, osteoporoza, osteonekroza
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	malaksalost, umor

Ove nuspojave tipične su za sistemske glukokortikosteroide. Njihova pojava ovisi o dozi, trajanju liječenja, istodobnom ili prijašnjem liječenju drugim glukokortikosteroidima te individualnoj osjetljivosti.

Zbog lokalnog djelovanja, rizik od sistemskih nuspojava kod primjene Budosan 4 mg čepića u pravilu je manji nego kod uzimanja glukokortikosteroida sistemskog djelovanja.

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 nuspojava:

navedenog u [Dodatku V](#).*

4.9 Predoziranje

U slučaju kratkotrajnog predoziranja, hitno liječenje nije potrebno. Nema specifičnog antidota. Liječenje je simptomatsko i potporno.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antidijaroici, pripravci s intestinalnim antiinflamatornim i antiinfektivnim djelovanjem, kortikosteroidi koji djeluju lokalno, ATK oznaka: A07EA06

Mehanizam djelovanja

Točan mehanizam djelovanja budezonida u liječenju ulceroznog kolitisa/proktitisa nije u potpunosti razjašnjen. Rezultati kliničko-farmakoloških i kontroliranih kliničkih ispitivanja snažno ukazuju da se način djelovanja budezonida uglavnom temelji na lokalnom djelovanju u crijevu. Budezonid je glukokortikosteroid s jakim lokalnim protuupalnim djelovanjem.

Klinička djelotvornost

U randomiziranom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju s dvostrukim placebom faze III (BUS-4/UCA) uspoređeno je rektalna primjena Budosan 4 mg čepića (skupina BUS) naspram Budosan 2 mg rektalne pjene (skupina BUF) u liječenju bolesnika s blago do umjereno aktivnim ulceroznim proktitisom. Randomizirano je (1:1) 577 odraslih bolesnika koji su tijekom osam tjedana jednom dnevno primali ili 4 mg budezonida u obliku čepića ili 2 mg budezonida u obliku rektalne pjene. Primarni ishodi djelotvornosti bili su klinička remisija (definirana kao modificirani podrezultati indeksa aktivnosti ulceroznog kolitisa UC-DAI za broj stolica = 0 ili 1 i za rektalno krvarenje = 0) i cijeljenje sluznice (definirano kao modificirani podrezultat UC-DAI za izgled sluznice = 0 ili 1). U analizi provedenoj na temelju plana ispitivanja (engl. *per protocol set*, PPS), 197 od 250 bolesnika (78,8 %) koji su primjenjivali BUS i 194 od 261 bolesnika (74,3 %) koji su primjenjivali BUF postigli su kliničku remisiju (potpuni skup podataka za analizu ((engl. *full analysis set*, FAS): 211 od 281 bolesnika (75,1 %) u skupini BUS i 204 od 290 bolesnika (70,3 %) u skupini BUF). Stopa bolesnika s cijeljenjem sluznice u skupini BUS iznosila je 81,2 % (PPS; 203 od 250 bolesnika) u usporedbi s 81,2 % (PPS; 212 od 261 bolesnika) u skupini BUF ((FAS: 214 od 281 bolesnika (76,2 %) u skupini BUS naspram 220 od 290 bolesnika (75,9 %) u skupini BUF).

U usporedbi s početkom ispitivanja, jutarnje razine kortizola na kraju liječenja bile su u ispitivanju BUS-4/UCA statistički značajno snižene u obje skupine, s izraženijim smanjenjem u skupini koja je primjenjivala 4 mg BUS nego u skupini 2 mg BUF. Klinički značaj tih rezultata nije ustanovljen.

Usporedba između primjene čepića ujutro i uvečer pokazala je značajnije cijeljenje sluznice kod primjene uvečer ($p = 0,03$) s razlikom u stopi ispitanika s odgovorom od 10,7 %.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon rektalne primjene Budosan 4 mg čepića u zdravih ispitanika, budezonid je pokazao medijan vremena između primjene i djelovanja od 0 h, a vrijeme do postizanja vršne koncentracije u plazmi od 3,50 h. Srednja vrijednost vršne koncentracije u plazmi (C_{max}) iznosila je 2,39 ng/ml, a površina ispod krivulje za koncentraciju u plazmi naspram vremena ($AUC_{0-\infty}$) iznosila je 17,0 h*ng/ml. Ponovljena primjena Budosan 4 mg čepića jedanput dnevno tijekom 6 dana u zdravih ispitanika nije dovela do akumulacije; vrijednost C_{max} bila je 2,65 ng/ml, a AUC-a za interval doziranja od 24 h ($AUC_{0-\tau}$) iznosila je 15,4 h*ng/ml.

Distribucija

Budezonid ima veliki volumen distribucije (oko 3 l/kg). Vežanje na proteine plazme u prosjeku iznosi između 85 i 90 %.

Biotransformacija

Budezonid se intenzivno metabolizira u crijevnoj sluznici i jetri u metabolite slabog glukokortikosteroidnog djelovanja. Glukokortikosteroidno djelovanje glavnih metabolita 6 β -hidroksibudezonida i 16 α -hidroksiprednizolona iznosi manje od 1 % djelovanja budezonida.

Eliminacija

Medijan poluvijeka eliminacije nakon rektalne primjene budezonida u zdravih ispitanika iznosi 3,97 sati. Budezonid ima veliku brzinu klirensa od približno 80 l/h.

Manje od 1 % primijenjene doze izlučuje se u nepromijenjeom obliku putem bubrega.

Opaženo je smanjenje brzine eliminacije ovisno o dobi nakon rektalne primjene budezonida.

Oštećenje funkcije jetre

Značajan udio budezonida metabolizira se u jetri pomoću enzima CYP3A4. Sistemska izloženost budezonidu znatno je povećana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. U bolesnika s oštećenom funkcijom jetre nisu provedena ispitivanja primjene Budosan 4 mg čepića.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci u ispitivanjima akutne, subkronične i kronične toksičnosti budezonida pokazali su atrofiju timusa i adrenalnog korteksa te osobito smanjenje broja limfocita.

Budezonid nije pokazao mutagene učinke niti u jednom od brojnih *in vitro* i *in vivo* testova.

Neznatno povećan broj bazofilnih nakupina u jetri opažen je u ispitivanjima kronične primjene budezonida na štakorima, a u ispitivanjima kancerogenosti opažena je povećana incidencija primarnih hepatocelularnih neoplazmi, astrocitoma (kod mužjaka štakora) i tumora dojke (ženke štakora). Ti su tumori vjerojatno nastali zbog specifičnog djelovanja receptora steroida, povećanog metaboličkog opterećenja i anaboličkih učinaka na jetru; što su učinci koji su poznati i iz drugih ispitivanja primjene glukokortikosteroida na štakorima, pa u toj vrsti predstavljaju učinak skupine lijekova u te životinjske vrste.

Budezonid nije utjecao na plodnost štakora. Pokazano je da budezonid, kao i ostali glukokortikosteroidi, u skotnih životinja uzrokuje smrt fetusa i abnormalnosti u razvoju fetusa (manja veličina legla, zastoj u intrauterinom rastu fetusa i abnormalnosti skeleta). Zabilježeno je da neki glukokortikoidi uzrokuju u životinja nastanak rascjepa nepca. Klinički značaj tih otkrića za čovjeka nije ustanovljen (vidjeti dio 4.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

askorbilpalmitat E 304(i)
tvrda mast

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bijeli PVC/LDPE ili PVC/PVdC/LDPE strip, u kutiji.
Veličina pakiranja od 12, 30 ili 60 čepića.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

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

Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
79108 Freiburg
Njemačka
tel.: +49 (0)761 1514-0
fax: +49 (0)761 1514-321
e-mail: zentrale@drfalkpharma.de

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

HR-H-837692946

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. listopada 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

16.01.2024.