

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

CORTEF 10 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 10 mg hidrokortizona.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadrži 231 mg laktoza hidrata i 4,4 mg saharoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijele, okrugle bikonveksne tablete s urezom na jednoj strani i oznakom "Cortef 10" na drugoj strani, promjera 8,7 mm.

Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

CORTEF tablete indicirane su u sljedećim stanjima:

1. Endokrini poremećaji

- primarna ili sekundarna adrenokortikalna insuficijencija
Hidrokortizon ili kortizon je lijek prvog izbora, dok sintetski analozi mogu biti primijenjeni u kombinaciji s mineralokortikosteroidima. U djece je mineralokortikosteroidna supstitucija od velike važnosti.
- kongenitalna adrenalna hiperplazija
- nesupurativni tiroiditis
- hiperkalcemija povezana s rakom

2. Reumatske bolesti

Kao dodatna terapija za kratkotrajnu primjenu u akutnoj epizodi ili egzacerbaciji sljedećih stanja:

- psorijatični artritis
- reumatoidni artritis, uključujući juvenilni reumatoidni artritis gdje je u nekim slučajevima potrebno primijeniti niske doze kao terapiju održavanja
- ankilozantni spondilitis
- akutni i subakutni bursitis
- akutni nespecifični tenosinovitis
- akutni napad artritisa u gihtu
- post-traumatski osteoartritis
- sinovitis kod osteoartritisa
- epikondilitis

3. Kolagenoze

Tijekom egzacerbacije bolesti ili kao terapija održavanja u određenim slučajevima:

- akutnog reumatskog karditisa
- sistemskog *lupus eritematosus*
- sistemskog dermatomiozitisa (polimiozitis)

4. Dermatološke bolesti

- pemfigus
- bulozni herpetiformni dermatitis
- teški multififormni eritem (Stevens-Johnsonov sindrom)
- ekfolijativni dermatitis
- teški oblici psorijaze
- *mycosis fungoides*
- teški seboroični dermatitis

5. Alergijska stanja

U svrhu kontrole teškog ili produženog alergijskog stanja s neodgovarajućim povoljnim odgovorom na uobičajenu terapiju kod:

- sezonskog ili perenijalnog alergijskog rinitisa
- serumske bolesti
- bronhijalne astme
- kontaktnog dermatitisa
- atopijskog dermatitisa
- reakcije preosjetljivosti na lijekove

6. Oftalmološke bolesti

Teški oblici akutnog ili kroničnog alergijskog i upalnog procesa koji zahvaća oko i okolno tkivo, kao što su:

- alergijski konjunktivitis
- keratitis
- alergijski kornealni ulkusi
- *herpes zoster ophthalmicus*
- iritis i iridociklitis
- korioretinitis
- upala anteriornog segmenta
- difuzni stražnji uveitis i koroiditis
- neuritis očnog živca
- simpatička oftalmija

7. Respiratorne bolesti

- simptomatska sarkoidoza
- Loefflerov sindrom neadekvatno kontroliran drugom terapijom
- berilioza
- fulminantna ili diseminirana plućna tuberkuloza, uz istodobnu odgovarajuću antituberkuloznu kemoterapiju
- aspiracijski pneumonitis

8. Hematološki poremećaji

- idiopatska trombocitopenična purpura u odraslih
- sekundarna trombocitopenija u odraslih
- stečena (autoimuna) hemolitička anemija
- eritroblastopenija
- kongenitalna (eritroidna) hipoplastična anemija

9. Maligne bolesti

U palijativnom liječenju:

- leukemija i limfoma u odraslih
- akutnih leukemija u djece

10. Edematozna stanja

U svrhu induciranja diureze ili remisije proteinurije u bolesnika s nefrotskim sindromom, bez uremije, u idiopatskom obliku ili uzrokovanog *lupus eritematosusom*.

11. Gastrointestinalne bolesti

Sustavna terapija tijekom kritičnog razdoblja bolesti u:

- ulceroznom kolitisu
- regionalnom enteritisu

12. Ostalo

- tuberkulozni meningitis sa subarahnoidalnim blokom ili u svrhu sprečavanja nastanka tog bloka, a koristi se zajedno s propisanom antituberkuloznom kemoterapijom
- trihinoza sa zahvaćenošću miokarda ili neurološkog sustava.

4.2. Doziranje i način primjene

Početna doza CORTEF tableta varira od 20 mg do 240 mg na dan, ovisno o bolesti.

Potrebe doziranja variraju i moraju se prilagoditi pojedincu ovisno o liječenoj bolesti, njezinoj težini i odgovoru bolesnika na terapiju tijekom cijelog trajanja liječenja. Procjena koristi i rizika mora se uvijek iznova donositi u svakom pojedinom slučaju.

Potrebno je primijeniti najnižu učinkovitu dozu kortikosteroida kako bi se kontroliralo liječeno stanje tijekom najkraćeg vremenskog razdoblja (vidjeti dio 4.4 „Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi“). U manje teškim slučajevima dovoljne će biti male doze lijeka, dok će u određenih bolesnika biti potrebne više početne doze. Primjenu početnih doza treba nastaviti ili modificirati dok se ne postigne željeni učinak. Ukoliko u razumnom roku nije postignut željeni učinak, terapiju CORTEF tabletama treba prekinuti, a bolesnika prebaciti na drugu odgovarajuću terapiju.

Nakon što se postigne željeno djelovanje, potrebno je odrediti dozu održavanja postepenim smanjivanjem inicijalne doze sve dok se ne postigne najniža doza koja će održavati željeni klinički učinak. Treba imati na umu da je potrebno konstanto praćenje doziranja lijeka.

U situacije u kojima je potrebno prilagođavanje doza ubrajaju se promjene kliničkog stanja bolesnika, remisije ili egzacerbacije u razvoju bolesti i odgovor bolesnika na liječenje. U bolesnika izloženih stresnim situacijama koje nisu direktno vezane uz primarnu bolest potrebno je povisiti dozu CORTEF tableta kroz vremenski period sukladan stanju bolesnika. Ako nakon dugotrajne primjene treba prekinuti terapiju kortikosteroidima, preporuča se to učiniti postupno.

Ako je potrebno prekinuti primjenu lijeka nakon dugotrajne terapije, dozu lijeka potrebno je postupno smanjivati, a ne naglo ukinuti (vidjeti dio 4.4 „Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi“).

Pedijatrijska populacija

Ovaj lijek može suprimirati rast u djece pa je potrebno redovito praćenje tijekom liječenja (vidjeti dio 4.4.).

4.3. Kontraindikacije

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

Sistemska gljivična infekcija (ako nije primijenjena specifična antiinfektivna terapija).

Primjena živih ili živih, atenuiranih cjepiva je kontraindicirana u bolesnika koji primaju imunosupresivne doze kortikosteroida.

Ne smije se primijeniti u nedonoščadi ili novorođenčadi (vidjeti dio 4.4.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nuspojave se mogu svesti na najmanju mjeru primjenom najniže učinkovite doze tijekom što kraćeg vremenskog razdoblja. U svrhu individualne titracije doze potrebne su češće kontrole bolesnika (vidjeti dio 4.2.).

Imunosupresivni učinci/povećana osjetljivost na infekcije

Tijekom primjene, kortikosteroidi mogu povećati osjetljivost na infekciju, mogu maskirati neke znakove infekcije, a mogu se pojaviti i nove infekcije. Postoji i mogućnost smanjene rezistencije i nemogućnosti lokaliziranja infekcije tijekom primjene kortikosteroida. Infekcije bilo kojim patogenom, uključujući viruse, bakterije, gljivice, protozoe ili helminte, u bilo kojem dijelu tijela, mogu biti povezane s primjenom samo kortikosteroida ili u kombinaciji s drugim imunosupresivima koji djeluju na staničnu imunost, humoralnu imunost ili funkciju neutrofila. Klinička slika takvih infekcija može često biti atipična i može dostići uznapredovali stadij prije nego se prepozna. Te infekcije mogu biti blage, ali i teške, ponekad čak i fatalne. S povećanjem doze kortikosteroida povećava se i učestalost komplikacija infekcija.

Također je moguća pojava hepatitisa u osoba koje su nosioci virusa hepatitisa B, a koji primaju kortikosteroide. Stoga je potrebno kontinuirano pratiti simptome i znakove moguće aktivne replikacije virusa hepatitisa B za vrijeme i nakon liječenja pomoću jetrenih testova ili markera. Ukoliko se razvije hepatitis, potrebno je smanjiti dozu ili primijeniti antivirusni agens. Pojava hepatitisa prijavljena je u bolesnika koji su bili HBeAg negativni prije primjene kortikosteroida.

Primjena živog ili živog atenuiranog cjepiva je kontraindicirana u bolesnika koji uzimaju imunosupresivne doze kortikosteroida. Umrtvljena ili inaktivirana cjepiva se mogu primijeniti u bolesnika koji uzimaju imunosupresivne doze kortikosteroida; međutim, odgovor na takva cjepiva može biti smanjen. Spomenuti postupci imunizacije se mogu provesti u bolesnika koji primaju neimunosupresivne doze kortikosteroida.

Primjena cjepiva protiv vodenih kozica je kontraindicirana za vrijeme liječenja kortikosteroidima, posebice kod viših doza, zbog neuroloških komplikacija i izostanka zadovoljavajuće imunološke reakcije.

Osobe koje se liječe imunosupresivnim lijekovima osjetljivije su na infekcije od zdravih osoba. Tako na primjer, vodene kozice i ospice mogu imati mnogo ozbiljniji tijek bolesti ili čak i smrtni ishod u djece i odraslih koji primaju kortikosteroide. Bolesnici koji uzimaju imunosupresivne doze kortikosteroida trebaju biti upozoreni da izbjegavaju kontakt s osobama zaraženima vodenim kozicama ili ospicama, a u slučaju kontakta, trebaju odmah zatražiti medicinsku pomoć. Nije poznato na koji način doza, način primjene i trajanje primjene kortikosteroida utječu na rizik diseminacije infekcije. Doprinos osnovne bolesti i/ili prethodnog liječenja kortikosteroidima također nije poznat. U slučaju izloženosti vodenim kozicama, indicirana je profilaktična primjena *Varicella zoster* imunoglobulina (VZIG). Kod izloženosti ospicama indicirana je profilaktička primjena intramuskularnog imunoglobulina (IG). Za potpune informacije o primjeni VZIG i IG treba pročitati njihove upute. Ukoliko se pojave vodene kozice, potrebno je razmotriti liječenje odgovarajućom antivirusnom terapijom. Potrebno je pratiti bolesnike koji u povijesti bolesti imaju preboljelu infekciju vodenih kozica ili ospica kao i one koji su cijepljeni protiv vodenih kozica ili ospica jer se bolest može ponovo razviti.

Primjena CORTEF 10 mg tableta u aktivnoj tuberkulozi treba biti ograničena na slučajeve fulminantnih ili diseminiranih oblika tuberkuloze, gdje je uporaba kortikosteroida ograničena na kontrolu bolesti uz istodobnu primjenu odgovarajuće antituberkulozne terapije. Zbog mogućnosti reaktivacije tuberkuloze u bolesnika s latentnim oblikom ili pozitivnom tuberkulinskom reakcijom, potreban je stalan liječnički nadzor tijekom terapije kortikosteroidima. U slučaju produžene terapije kortikosteroidima, takvi bolesnici trebaju primiti kemoprofilaksu.

Kaposijev sarkom zabilježen je u bolesnika koji su na kortikosteroidnoj terapiji. Prestanak terapije kortikosteroidima može rezultirati kliničkom remisijom.

Učinci na imunološki sustav

Mogu se pojaviti alergijske reakcije. Nakon terapije kortikosteroidima zabilježene su rijetke kožne reakcije i anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije (poput bronhospazma). Liječnici koji primjenjuju lijek trebaju biti pripravnici na takvu mogućnost. Odgovarajuće mjere opreza trebaju biti na raspolaganju prije primjene, posebice ako bolesnik ima alergiju na lijekove u anamnezi.

Ovaj lijek sadrži laktozu proizvedenu iz kravljeg mlijeka. Nužan je oprez u bolesnika s poznatom preosjetljivošću ili sumnjom na preosjetljivost na kravlje mlijeko, njegove sastojke ili druge mliječne proizvode jer ovaj lijek može sadržavati sastojke mlijeka u tragovima.

Utjecaj na endokrini sustav

U bolesnika na terapiji kortikosteroidima koji su izloženi stresu, potrebno je povisiti dozu brzodjelujućih kortikosteroida prije, za vrijeme i nakon stresne situacije.

Farmakološke doze kortikosteroida primijenjene tijekom produljenog razdoblja mogu rezultirati supresijom osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HHN) (sekundarna adrenokortikalna insuficijencija). Posljedični stupanj i trajanje adrenokortikalne insuficijencije razlikuje se od bolesnika do bolesnika i ovisi o dozi, učestalosti, vremenu primjene i trajanju terapije glukokortikoidima.

Osim toga, ako se primjena glukokortikoida naglo prekine, akutna adrenalna insuficijencija može imati smrtni ishod.

Stoga se sekundarna adrenokortikalna insuficijencija izazvana lijekovima može umanjiti postupnim smanjivanjem doze. Ovaj tip relativne insuficijencije može potrajati mjesecima nakon prekida terapije; stoga je u bilo kojoj stresnoj situaciji koja se dogodi tijekom tog razdoblja potrebno ponovno uvesti hormonsku terapiju.

„Sindrom ustezanja“ steroida, koji naizgled nije povezan s adrenokortikalnom insuficijencijom, može se također javiti nakon naglog prekida terapije glukokortikoidima. Ovaj sindrom uključuje simptome poput anoreksije, mučnine, povraćanja, letargije, glavobolje, vrućice, boli u zglobovima, ljuštenja kože, mijalgije, gubitka tjelesne težine i/ili hipotenzije. Smatra se da ti učinci nastaju zbog iznenadne promjene u koncentraciji glukokortikoida više nego zbog njihovih niskih razina.

Tijekom produžene terapije razvije se adrenokortikalna atrofija koja može potrajati mjesecima nakon prestanka liječenja. U bolesnika koji su primali više od fizioloških doza sistemskih kortikosteroida (otprilike 30 mg hidrokortizona) dulje od 3 tjedna terapija se ne smije naglo prekinuti. Način smanjivanja doze ovisi uglavnom o vjerojatnosti relapsa bolesti prilikom smanjenja doze sistemskih kortikosteroida. Tijekom tog razdoblja može biti potrebna klinička procjena aktivnosti bolesti. Ako nije vjerojatno da će doći do relapsa bolesti tijekom razdoblja smanjenja doze, no postoje dvojbe u vezi supresije osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda, doza sistemskih kortikosteroida može biti brzo smanjena na fiziološke doze. Kada se postigne dnevna doza od 30 mg hidrokortizona, smanjivanje doze treba biti sporije kako bi se omogućio oporavak osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda.

Nagli prekid terapije sistemskim kortikosteroidima koja je trajala do 3 tjedna, prihvatljiv je ako se smatra da relaps bolesti nije vjerojatan. Nagli prekid terapije s dozama do 160 mg hidrokortizona dnevno tijekom 3 tjedna, u većine bolesnika vjerojatno neće dovesti do klinički značajne supresije osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda. Postupni prekid terapije sistemskim kortikosteroidima treba razmotriti u sljedećim skupinama bolesnika, čak i nakon terapije koja je trajala 3 tjedna ili manje:

- Bolesnici koji su primali ponavljane cikluse terapije sistemskim kortikosteroidima, osobito ako su terapije trajale dulje od 3 tjedna.

- Ako je kratkotrajna terapija propisana unutar godine dana od prekida dugotrajne terapije (mjeseci ili godine).
- Bolesnici koji imaju druge rizike za adrenokortikalnu insuficijenciju, a da to nije egzogena terapija kortikosteroidima.
- Bolesnici koji primaju doze sistemskih kortikosteroida veće od 160 mg hidrokortizona dnevno.
- Bolesnici koji ponavljano uzimaju doze uvečer.

S obzirom da glukokortikoidi mogu uzrokovati ili pogoršati Cushingov sindrom, moraju se izbjegavati u bolesnika s Cushingovom bolesti.

Postoji pojačani učinak kortikosteroida u bolesnika s hipotireozom. Može doći do inhibicije izlučivanja hormona štitnjače, što može utjecati na pogoršanje hipotireoze, stoga je potreban oprez u bolesnika s hipotireozom.

Metabolizam i prehrana

Kortikosteroidi se moraju uzimati s oprezom u bolesnika s dijagnozom dijabetes mellitusa jer mogu pogoršati dijabetes. S kortikosteroidnom terapijom može se manifestirati latentni dijabetes mellitus, također se može smanjiti tolerancija na glukozu, povećati razina glukoze u krvi te povećati potreba za inzulinom ili oralnim hipoglikemicima. Stoga je potrebno u bolesnika s dijabetesom redovito kontrolirati razinu glukoze u krvi i urinu.

Psihijatrijski učinci

Potrebna je posebna pažnja kada se razmatra primjena sistemskih kortikosteroida u bolesnika s teškim afektivnim poremećajem u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi. To uključuje depresiju ili manično-depresivnu bolest i prethodnu psihozu povezanu s primjenom steroida. Tijekom terapije kortikosteroidima mogu se opaziti psihičke promjene u rasponu od euforije, nesanice, promjene ponašanja i raspoloženja do teške depresije i nastanka psihoze. Kortikosteroidi također mogu pogoršati postojeću emocionalnu nestabilnost ili sklonost nastanku psihoze, stoga je potreban oprez u primjeni kortikosteroida u takvih bolesnika.

Bolesnike i/ili skrbnike treba upozoriti da se kod uzimanja kortikosteroida mogu javiti teške psihijatrijske nuspojave (vidjeti dio 4.8.). Simptomi se obično javljaju unutar nekoliko dana od početka liječenja. Rizik može biti veći kod viših doza / veće sistemske izloženosti (vidjeti dio 4.5.), iako se na temelju visine doze ne može predvidjeti početak, težina ili trajanje nuspojava. Većina nuspojava povlači se nakon smanjenja doze ili prekida liječenja, iako može biti potrebno specifično liječenje. Bolesnike/skrbnike treba potaknuti da potraže medicinsku pomoć ako se razviju zabrinjavajući psihološki problemi, osobito ako se sumnja na depresivno raspoloženje ili suicidalne misli. Bolesnike/skrbnike treba upozoriti na moguće psihijatrijske poremećaje koji se mogu javiti tijekom ili neposredno nakon smanjenja doze/prekida uzimanje sistemskih kortikosteroida, iako je njihova učestalost nepoznata.

Utjecaj na živčani sustav

Kortikosteroide treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s epileptičkim poremećajima.

Hidrokortizon se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s miastenijom gravis budući da inhibicija sinteze proteina može pogoršati simptome na početku liječenja (vidjeti također odlomak o miopatiji u dijelu Učinci na mišićno-koštani sustav).

Prijavljeni su slučajevi epiduralne lipomatoze u bolesnika koji uzimaju kortikosteroide, uglavnom u visokim dozama kroz dulje vremensko razdoblje.

Učinci na oko

Produženo uzimanje kortikosteroida može izazvati nastanak posteriorne supkapsularne katarakte, nuklearne katarakte (posebice u djece), egzoftalmusa i glaukoma, a s posljedičnim oštećenjem optičkog živca. Kortikosteroidi mogu povećati učestalost sekundarnih virusnih ili gljivičnih infekcija oka.

Hidrokortizon se mora uzimati s oprezom u bolesnika s glaukomom zbog mogućeg povećanja očnog tlaka.

Pri sustavnoj i topikalnoj uporabi kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako bolesnik ima simptome kao što su zamućen vid ili neke druge poremećaje vida, treba razmotriti potrebu da ga se uputi oftalmologu radi procjene mogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna korioretinopatija (CSCR) koja je zabilježena nakon sustavne i topikalne uporabe kortikosteroida. Centralna serozna korioretinopatija može dovesti do odvajanja mrežnice.

Kortikosteroide treba koristiti uz oprez u bolesnika s očnim herpesom simpleksom zbog opasnosti od perforacije rožnice.

Učinci na srce

Srednje ili visoke doze hidrokortizona ili kortizona mogu izazvati povišenje krvnog tlaka, retenciju soli i tekućine te povećano lučenje kalija, stoga ih je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca ili hipertenzijom te onih na prehrani s niskim udjelom natrija i nadoknadom kalija. Kako sekrecija mineralokortikosteroida može biti oštećena, preporuča se istodobno započeti sa supstitucijom soli i/ili mineralokortikosteroida.

Zbog steroidima induciranog poremećaja elektrolita/gubitka kalija potreban je oprez kod primjene kortikosteroida u bolesnika koji primaju kardioaktivne lijekove poput digoksina (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).

Ruptura miokarda je prijavljena u bolesnika s akutnim infarktom miokarda za vrijeme uzimanja hidrokortizona, stoga se on treba uzimati s oprezom u takvih bolesnika.

Krvožilni poremećaji

Prijavljeni su slučajevi tromboza uključujući vensku tromboemboliju pri primjeni kortikosteroida. Kortikosteroidi, uključujući hidrokortizon, se stoga moraju s oprezom primjenjivati u bolesnika koji imaju tromboembolijske poremećaje ili mogu imati predispoziciju za tromboembolijske poremećaje.

Utjecaj na probavni sustav

Visoke doze kortikosteroida mogu uzrokovati akutni pankreatitis.

Ne postoji usuglašeno mišljenje o tome jesu li kortikosteroidi sami po sebi odgovorni za peptički ulkus koji se opaža tijekom terapije: međutim, terapija glukokortikoidima može prikriti simptome peptičkog ulkusa tako da se mogu javiti perforacije ili krvarenje bez značajne boli. Terapija glukokortikoidima može prikriti peritonitis ili druge simptome povezane s gastrointestinalnim poremećajima, poput perforacije, opstrukcije crijeva ili pankreatitisa. U kombinaciji s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL) povećan je rizik od razvoja ulkusne bolesti.

Kortikosteroide trebaprimjenjivati oprezno i u bolesnika s nespecifičnim ulceroznim kolitisom koji prijete perforacijom crijeva, s apscesom ili drugim piogenim infekcijama. Oprez je također potreban kod novo učinjenih intestinalnih anastomoza; kod netom učinjenih abdominalnih operacija, aktivnog divertikulusa i latentnog peptičkog ulkusa.

Učinci na jetru i žuč

Zabilježeni su poremećaji jetre i žuči koji mogu biti reverzibilni nakon prekida terapije. Stoga je potrebno odgovarajuće praćenje.

Hidrokortizon može imati pojačan učinak u bolesnika s bolestima jetre, budući da su u takvih bolesnika metabolizam i eliminacija hidrokortizona značajno smanjeni.

Utjecaj na mišićno-koštani sustav

Akutna miopatija opisana je kod primjene visokih doza kortikosteroida, a najčešće u bolesnika s poremećajima neuromuskularnog prijenosa (npr. miastenija gravis) ili u bolesnika koji primaju istodobnu terapiju antikolinergicima poput lijekova koji blokiraju neuromuskularnu vezu (npr.

pankuronij). Ta je akutna miopatija generalizirana, može uključivati očne i respiratorne mišiće i može uzrokovati kvadriparezu. Mogu se javiti povećanja kreatinin kinaze. Kliničko poboljšanje ili oporavak nakon prekida uzimanja kortikosteroida mogu trajati tjednima i godinama.

Hidrokortizon može povećati izlučivanje kalcija, inhibirati njegovo izlučivanje u crijevima, a to može utjecati na pogoršanje osteoporoze. Osteoporoza se općenito povezuje s dugotrajnom primjenom visokih doza glukokortikoida. Kortikosteroide treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s osteoporozom (žene nakon menopauze su osobito u riziku).

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Hidrokortizon se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s renalnom insuficijencijom, budući da je vrijeme izlučivanja lijeka usporeno, pa to može imati utjecaj na njegovo djelovanje.

Pretrage

Hidrokortizon može uzrokovati povišenje krvnog tlaka, retenciju soli i vode i pojačano izlučivanje kalija. Možda će biti potrebno smanjiti unos soli i nadomjestiti kalij. Svi kortikosteroidi pojačavaju izlučivanje kalcija.

Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije

Sistemske kortikosteroide ne smiju se primjenjivati za liječenje traumatskih ozljeda mozga, ozljeda glave ili moždanog udara, s obzirom da nije vjerojatno da će takvo liječenje biti od koristi, a može čak biti štetno. Multicentrično ispitivanje pokazalo je povećanu smrtnost u 2. tjednu i 6. mjesecu nakon ozljede u skupini koja je primila natrijev metilprednizolonsukcinat u odnosu na skupinu koja je primala placebo. Uzročna-posljedična povezanost s natrijevim metilprednizolonsukcinatom nije utvrđena.

Ostalo

S obzirom da komplikacije liječenja glukokortikoidima ovise o visini doze i trajanju liječenja, u svakom pojedinom slučaju potrebno je donijeti odluku o omjeru rizika i koristi s obzirom na dozu i trajanje liječenja i hoće li se primjenjivati dnevna ili povremena terapija.

Za kontrolu stanja koje se liječi potrebno je primjenjivati najnižu moguću dozu kortikosteroida i kad je moguće smanjenje doze, treba je postupno smanjivati.

Očekuje se da će istodobna primjena inhibitora CYP3A, uključujući lijekove koji sadrže kobicistat, povećati rizik od sistemskih nuspojava. Kombinaciju treba izbjegavati, osim kada korist nadmašuje povećani rizik od sistemskih nuspojava kortikosteroida, a u tom slučaju je bolesnike potrebno pratiti radi otkrivanja sistemskih nuspojava kortikosteroida.

Acetilsalicilatna kiselina i nesteroidni protuupalni lijekovi se moraju pažljivo primjenjivati uz hidrokortizon u bolesnika s hipotrombinemijom (vidjeti dio 4.5.).

Prijavljena je feokromocitomska kriza, koja može imati smrtni ishod, nakon primjene sistemskih kortikosteroida. Bolesnicima sa suspektnim ili dokazanim feokromocitomom kortikosteroide treba davati tek nakon odgovarajuće procjene rizika i koristi.

Zbog utjecaja na metabolizam lipida (nakupljanje masti/triglicerida), hidrokortizon se mora s oprezom primjenjivati u bolesnika s lipidnom embolijom jer može doći do pogoršanja bolesti.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljen je sindrom lize tumora (engl. *tumor lysis syndrome*, TLS) u bolesnika koji boluju od zloćudnih bolesti, uključujući hematološke zloćudne bolesti i solidne tumore, nakon primjene sistemskih kortikosteroida samih ili u kombinaciji s drugim kemoterapeutičima. Bolesnici s visokim rizikom od razvoja TLS-a, kao što su bolesnici s tumorima s visokom stopom proliferacije, velikim tumorskim opterećenjem i jakom osjetljivošću prema citotoksičnim lijekovima, moraju biti pažljivo nadzirani uz prikladne mjere opreza.

Posebna upozorenja:

Prilikom razmatranja uporabe sistemskih kortikosteroida treba obratiti osobitu pozornost na bolesnike s predispozicijom za tromboflebitis, pri kojoj je potreban pojačan klinički nadzor.

Cortef 10 mg tablete sadrže 231 mg laktoze i 4,4 mg saharoze. Ovaj lijek sadrži laktozu proizvedenu iz kravljeg mlijeka. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktozene bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Pedijatrijska populacija

Kortikosteroidna terapija u djece odnosi se samo na hitne slučajeve zbog utjecaja na rast, pri tome je potrebno dnevnu dozu lijeka podijeliti u dvije doze. Također je potrebno kod dugotrajne terapije kortikosteroidima pažljivo pratiti rast i razvoj (vidjeti dio 4.2.).

Dojenčad i djeca na produljenoj terapiji kortikosteroidima pod posebnim su rizikom od povišenog intrakranijalnog tlaka.

Visoke doze kortikosteroida mogu uzrokovati pankreatitis u djece.

Primjena u starijih osoba

Najčešće nuspojave sistemskih kortikosteroida mogu biti povezane s ozbiljnijim posljedicama u starijoj dobi, posebice s osteoporozom, hipertenzijom, hipokalemijom, dijabetesom, osjetljivošću prema infekcijama i stanjivanju kože. U svrhu izbjegavanja po život opasnih reakcija, zahtijeva se kontinuiran klinički nadzor.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Hidrokortizon se metabolizira putem 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaze tipa 2 (11 β -HSD2) i enzima citokroma P450 (CYP) 3A4. Enzim CYP3A4 katalizira 6 β -hidroksilaciju steroida, esencijalni metabolički korak faze I za endogene i sintetske kortikosteroide. Mnogi drugi lijekovi također su supstrati enzima CYP3A4, a za neke od njih je dokazano da mijenjaju metabolizam glukokortikoida indukcijom (pozitivnom regulacijom) ili inhibicijom enzima CYP3A4.

INHIBITORI CYP3A4 – Mogu smanjiti jetreni klirens i povećati koncentracije hidrokortizona u plazmi. U prisutnosti inhibitora CYP3A4 (primjerice, ketokonazola, itraconazola, klaritromicina i soka grejpfruta) možda će biti potrebno smanjiti dozu hidrokortizona kako bi se izbjegla toksičnost steroida.

INDUKTORI CYP3A4 – Mogu povećati jetreni klirens i smanjiti koncentracije hidrokortizona u plazmi. U prisutnosti induktora CYP3A4 (primjerice, rifampicina, karbamazepina, fenobarbitala i fenitoina) možda će biti potrebno povećati dozu hidrokortizona kako bi se postigao željeni odgovor.

SUPSTRATI CYP3A4 – U prisutnosti drugog supstrata CYP3A4 može biti zahvaćen jetreni klirens hidrokortizona uz potrebu odgovarajuće prilagodbe doze. Također, uz istodobnu primjenu vjerojatniji je nastanak nuspojava povezanih s primjenom pojedinačnog lijeka.

UČINCI KOJI NISU POSREDOVANI ENZIMOM CYP3A4 – Ostale interakcije i učinci koji se javljaju s hidrokortizonom opisani su u Tablici 1 u nastavku.

Tablica 1 daje popis i opise najčešćih i/ili kliničkih važnih interakcija lijekova ili učinaka s hidrokortizonom.

Tablica 1. Važne interakcije/učinci lijekova ili tvari s hidrokortizonom

Klasa ili vrsta lijeka - LIJEK ili TVAR	Interakcija/Učinak
--	---------------------------

Klasa ili vrsta lijeka - LIJEK ili TVAR	Interakcija/Učinak
Antibakterijski lijek - IZONIAZID	INHIBITOR CYP3A4
Antibiotik, lijek protiv tuberkuloze - RIFAMPICIN	INDUKTOR CYP3A4
Antikoagulansi (peroralni)	Učinak kortikosteroida na peroralne antikoagulanse je promjenjiv. Postoje izvješća o povećanim kao i o smanjenim učincima antikoagulansa kada se daju istodobno s kortikosteroidima. Stoga je potrebno pratiti indekse koagulacije kako bi se održali željeni učinci antikoagulansa.
Antikonvulzivi - KARBAMAZEPIN	INDUKTOR CYP3A4 (i SUPSTRAT)
Antikonvulzivi - FENOBARBITAL - FENITOIN	INDUKTORI CYP3A4
Antikolinergici - NEUROMUSKULARNI BLOKATORI	Kortikosteroidi mogu utjecati na učinak antikolinergika. 1) Akutna miopatija zabilježena je kod istodobne primjene visokih doza kortikosteroida i antikolinergika poput lijekova koji blokiraju neuromuskularnu vezu (vidjeti dio 4.4.). 2) Antagonizam učinaka blokade neuromuskularne veze od strane pankuronija i vekuronija zabilježen je kod bolesnika koji uzimaju kortikosteroide. Ova interakcija može se očekivati sa svim kompetitivnim neuromuskularnim blokatorima.
Antikolinesteraze	Steroidi mogu smanjiti učinke antikolinesteraza kod miastenije gravis.
Antidijabetici	S obzirom da kortikosteroidi mogu povećati koncentracije glukoze u krvi, mogu biti potrebne prilagodbe doze antidijabetika.
Antiemetik - APREPITANT - FOSAPREPITANT	INHIBITORI CYP3A4 (i SUPSTRATI)
Lijekovi protiv gljivica - ITRAKONAZOL - KETOKONAZOL	INHIBITORI CYP3A4 (i SUPSTRATI)
Antiviroci - INHIBITORI HIV PROTEAZE	INHIBITORI CYP3A4 (i SUPSTRATI) 1) Inhibitori proteaze poput indinavira i ritonavira mogu povećati koncentracije kortikosteroida u plazmi. 2) Kortikosteroidi mogu inducirati metabolizam inhibitora HIV-proteaze u smanjenim koncentracijama u plazmi.
Lijek koji potiče farmakokinetiku KOBICISTAT	INHIBITOR CYP3A4
Inhibitori aromataze - AMINOGLUTETIMID	Adrenalna supresija uzrokovana aminoglutetimidom može pogoršati endokrine promjene uzrokovane produljenim liječenjem glukokortikoidima.
Blokatori kalcijevih kanala - DILTIAZEM	INHIBITORI CYP3A4 (i SUPSTRAT)
Srčani glikozidi - DIGOKSIN	Istodobna primjena kortikosteroida sa srčanim glikozidima može povećati mogućnost za aritmije ili toksičnost digitalisa povezanu s hipokalijemijom. Kod svih bolesnika koji uzimaju bilo koju od ovih kombiniranih terapija potrebno je pomno pratiti određivanja serumskih elektrolita, a posebice razine kalija.
Estrogeni (uključujući peroralne kontraceptive koji	INHIBITOR CYP3A4 (i SUPSTRATI) Estrogeni mogu pojačati učinke hidrokortizona povećavanjem

Klasa ili vrsta lijeka - LIJEK ili TVAR	Interakcija/Učinak
sadrže estrogene)	koncentracije transkortina, čime smanjuju količinu hidrokortizona raspoloživu za metaboliziranje. Prilagodbe doze hidrokortizona mogu biti potrebne ako se estrogene dodaju ili povlače iz stabilnog režima doziranja.
- SOK GREJPA	INHIBITOR CYP3A4
Imunosupresiv - CIKLOSPORIN	INHIBITOR CYP3A4 (i SUPSTRAT) Može se pojaviti povećana aktivnost ciklosporina i kortikosteroida kada se dva lijeka primjenjuju istodobno. Kod ove istodobne primjene zabilježene su konvulzije.
Imunosupresiv - CIKLOFOSFAMID - TAKROLIMUS	SUPSTRATI CYP3A4
Makrolidni antibakterijski lijekovi - KLARITROMICIN - ERITROMICIN	INHIBITORI CYP3A4 (i SUPSTRATI)
Makrolidni antibakterijski lijekovi - TROLEANDOMICIN	INHIBITOR CYP3A4
Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) Visoke doze ASPIRINA (acetilsalicilna kiselina)	1) Može postojati povećana pojavnost krvarenja u probavnom sustavu i ulkusa kada se kortikosteroidi primjenjuju s NSAIL. 2) Kortikosteroidi mogu povećati klirens visoke doze aspirina što može dovesti do smanjene razine salicilata u serumu. Prekid liječenja kortikosteroidima može uzrokovati povišene serumske razine salicilata koje bi mogle uzrokovati povećani rizik od toksičnosti salicilata.
Lijekovi koji troše kalij	Kada se kortikosteroidi primjenjuju istodobno s lijekovima koji troše kalij (primjerice, s diureticima) bolesnike treba pomno pratiti zbog razvoja hipokalijemije. Također postoji povećani rizik od hipokalijemije uz istodobnu primjenu kortikosteroida s amfotericinom B, ksantinima, ili agonistima beta2 receptora. Zabilježeni su slučajevi u kojima je istodobna primjena amfotericina B i hidrokortizona popraćena uvećanjem srca i kongestivnim zatajenjem srca.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena kortikosteroida u životinja tijekom trudnoće može uzrokovati abnormalnosti fetalnog razvoja uključujući rascjep nepca, zastoj intrauterinog rasta, oštećen rast i razvoj mozga. Nema dokaza da kortikosteroidi rezultiraju povećanom incidencijom kongenitalnih abnormalnosti poput rascjepa nepca u ljudi, međutim, dugotrajna ili ponavljana primjena kortikosteroida tijekom trudnoće može povećati rizik od sporijeg intrauterinog rasta. Hipoadrenalizam se teoretski može dogoditi u novorođenčeta nakon prenatalnog izlaganja kortikosteroidima, ali se obično spontano razriješi nakon rođenja i rijetko je klinički značajan. Kao i sa svim ostalim lijekovima, kortikosteroidi bi se trebali prepisivati i koristiti samo onda kada korist od te terapije za majku i dijete nadmašuje njene rizike. Međutim, ukoliko je primjena kortikosteroida nužna, bolesnice u normalnoj trudnoći mogu se tretirati kao da nisu u trudnoći.

Sposobnost kortikosteroida da prolaze kroz placentalnu barijeru varira između pojedinačnih lijekova, no hidrokortizon lako prolazi kroz placentalnu barijeru. Neka retrospektivna ispitivanja otkrila su povećanu pojavnost niske tjelesne težine kod novorođenčadi čije su majke u trudnoći primale

kortikosteroide. Čini se da je kod ljudi rizik od niske tjelesne težine pri rođenju povezan s dozom i da se može smanjiti primjenom nižih doza kortikosteroida. Dojenčad čije su majke primale znatne doze kortikosteroida tijekom trudnoće treba pažljivo pratiti i procijeniti prisutnost znakova adrenalne insuficijencije.

Katarakta je uočena u dojenčadi čije su majke liječene kortikosteroidima dulje razdoblje tijekom trudnoće.

Dojenje

Kortikosteroidi se izlučuju u majčinom mlijeku, premda ne postoje dostupni podaci za hidrokortizon. Doze do 160 mg hidrokortizona dnevno vjerojatno neće uzrokovati sistemske učinke u dojenčeta. Dojenčad majki koje uzimaju više doze mogu imati određen stupanj adrenalne supresije, ali korist od dojenja vjerojatnije nadmašuje svaki teorijski rizik.

Ovaj lijek se može primjenjivati tijekom dojenja samo nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika za majku i dijete.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kortikosteroidi mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima zbog nuspojava vezanih uz središnji živčani sustav: sinkopa, vrtoglavica i konvulzije. Ako se navedene nuspojave dogode, bolesnici ne smiju upravljati vozilima i strojevima.

4.8. Nuspojave

U nastavku su navedene nuspojave koje se mogu javiti prilikom primjene svih sistemskih kortikosteroida.

Organski sustavi	Nuspojave (učestalost nepoznata- ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
<i>Infekcije i infestacije</i>	Oportunističke infekcije; Infekcija
<i>Dobročudne, zloćudne i nespecifične novotvorine (uključujući ciste i polipe)</i>	Kaposijev sarkom (zabilježen je u bolesnika koji primaju kortikosteroidnu terapiju)
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	Leukocitoza
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	Preosjetljivost na lijek; Anafilaktička i anafilaktoidna reakcija
<i>Endokrini poremećaji</i>	Cushingoidni izgled; Supresija hipotalamo-pituitarno-adrenalne osi; Sindrom ustezanja zbog prekida terapije steroidima
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	Metabolička acidoza, Retencija natrija; Zadržavanje tekućine; Hipokalemijska alkalozna; Dislipidemija; Oštećena tolerancija na glukozu; Pojačani zahtjevi za inzulinom (ili oralnim hipoglikemicima kod dijabetičara); Lipomatoza; Povećani apetit (što može rezultirati porastom tjelesne težine)
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	Afektivni poremećaji (uključujući depresiju, euforično raspoloženje, afektivnu labilnost, ovisnost o lijekovima i suicidalnu ideaciju); Psihoteični poremećaj (uključujući maniju, deluziju, halucinaciju i shizofreniju); Mentalni poremećaj; Promjena osobnosti; Stanje konfuzije; Anksioznost; Promjene raspoloženja; Neuobičajeno ponašanje;

Organski sustavi	Nuspojave (učestalost nepoznata- ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
	Nesanica; Razdražljivost
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Epiduralna lipomatoza; Povišeni intrakranijalni tlak; Benigna intrakranijalna hipertenzija; Epileptički napadaji; Amnezija; Kognitivni poremećaj; Omaglica; Glavobolja;
<i>Poremećaji oka</i>	Centralna serozna korioretinopatija; Katarakta; Glaukom; Egzoftalmus; Stanjenje rožnice ili bjeloočnice; Egzacerbacija oftalmičkih virusnih ili gljivičnih oboljenja; Zamućen vid (vidjeti dio 4.4.)
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	Vrtoglavica
<i>Srčani poremećaji</i>	Kongestivno zatajenje srca (u osjetljivih bolesnika); Ruptura miokarda nakon infarkta miokarda
<i>Krvožilni poremećaji</i>	Tromboza uključujući vensku tromboemboliju; Hipertenzija; Hipotenzija
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	Plućna embolija; Štucavica
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	Peptički ulkus (s mogućom perforacijom peptičkog ulkusa i krvarenjem peptičkog ulkusa); Perforacija crijeva; Želučano krvarenje; Pankreatitis; Ezofagitis; Ezofagealna ulceracija; Ezofagealna kandidijaza; Abdominalna distenzija; Bol u abdomenu; Proljev; Dispepsija; Mučnina
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Angioedem; Povećana dlakavost, petehije; Ekhimoze; Atrofija kože; Eritem; Hiperhidroza; Strije na koži; Osip; Pruritus; Urtikarija; Akne; Hipopigmentacija kože; Hiperpigmentacija; Teleangiektazija
<i>Poremećaji mišićno – koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	Slabost mišića; Mialgija; Miopatija; Atrofija mišića; Osteoporoza; Osteonekroza; Patološka fraktura; Neuropatska artropatija; Artralgija; Usporeni rast
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	Neredovita menstruacija; Amenoreja; Povećanje ili smanjenje broja pokretnih spermatozoida
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Narušeno cijeljenje rana; Periferni edem; Umor; Malaksalost
<i>Pretrage</i>	Povećanje intraokularnog tlaka; Smanjena tolerancija na ugljikohidrate; Sniženje razine kalija u krvi; Povećano izlučivanje kalcija urinom; Povećanje alanin aminotransferaze; Povećanje aspartat aminotransferaze; Povišena razina alkalne fosfataze u krvi; Povišena razina ureje u krvi; Supresija reakcija na kožne testove*
<i>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>	Kompresivna fraktura kralježnice; Ruptura tetive

*Nije preferirani MedDRA pojam

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

Nisu na raspolaganju podaci o mogućem predoziranju CORTEF tabletama.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: kortikosteroidi za sustavnu primjenu, glukokortikoidi
ATK oznaka: H02AB09

CORTEF tablete sadrže glukokortikoid hidrokortizon. Glukokortikoidi pripadaju grupi adrenokortikalnih steroida u prirodnom i sintetskom obliku koji se lako apsorbiraju iz probavnog trakta.

Molekula hidrokortizona veže se sa specifičnim glukokortikoidnim proteinskim receptorom u citoplazmi te tvori kompleks steroid-receptor. Taj se kompleks veže na kromatin u staničnoj jezgri djelujući na transkripciju DNK. Dovodi do promijenjene sinteze proteina koja se smatra podlogom različitih metaboličkih, protuupalnih i imunosupresivnih učinaka hidrokortizona.

Prirodni glukokortikosteroidi (hidrokortizon i kortizon), koji također imaju svojstvo retencije soli, primjenjuju se kao nadomjesna terapija u indikaciji insuficijencije kore nadbubrežne žlijezde.

Sintetski analozi se zbog jače izraženog protuupalnog djelovanja primjenjuju u oboljenjima mnogih tjelesnih sustava.

Glukokortikosteroidi uzrokuju različite i dugotrajne metaboličke učinke. Dodatno, oni modificiraju imunološki odgovor organizma na različite podražaje.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Svi se kortikosteroidi, kao i hidrokortizon, vrlo brzo i potpuno apsorbiraju iz gastrointestinalnog trakta. Vršna serumska koncentracija hidrokortizona postiže se unutar 1 sata. Poluvijek eliminacije hidrokortizona iznosi oko 100 minuta. Više od 90% hidrokortizona vezano je za proteine plazme.

Značajno se sporije apsorbira nakon intramuskularne primjene. Hidrokortizon se metabolizira u jetri i većini drugih tkiva u dehidrirane razgradne produkte kao što su tetrahidrokortizon i tetrahidrokortizol.

Oni se izlučuju u urinu, najvećim dijelom konjugirani kao glukuronidi, zajedno s manjim dijelom hidrokortizona u nepromijenjenom obliku.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nema podataka o kancerogenom, mutagenom ili teratogenom djelovanju CORTEF tableta.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
voda, pročišćena
kukuruzni škrob
saharoza
kalcijev stearat

parafin, tekući
sorbitna kiselina

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

100 tableta u HDPE bočici

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PFIZER CROATIA d.o.o.
Slavonska avenija 6
10000 Zagreb

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

HR-H-281556040

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23.3.1999.
Datum posljednje obnove odobrenja: 26.07.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

30. listopad 2023.