

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Flukloksacilin Altamedics 500 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka kapsula sadrži 500 mg flukloksacilina u obliku flukloksacilinnatrij hidrata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Kapsula od 500 mg sadrži 26,4 mg natrija.

Za cjelokupan popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda

Duguljasta tvrda želatinska kapsula veličine 0, duljine približno 2,5 cm, neprozirnog tijela boje karamele i neprozirne sive kapice, s natpisom „FXN 500“ od crne tinte. Kapsula sadrži zrnati bjelkasti prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Flukloksacilin Altamedics indiciran je za liječenje infekcija uzrokovanih stafilokokima koji luče β -laktamazu i ostalim osjetljivim Gram pozitivnim mikroorganizmima, kao što su streptokoki (vidjeti dio 5.1 detalji o osjetljivim sojevima). Uobičajene indikacije uključuju:

Infekcije kože i mekog tkiva:

- Gnojni čirevi, apscesi, karbunkuli, furunkuli, celulitis, inficirane opekotine, inficirane rane, impetigo, zaštita kožnih presadaka, infektivna stanja kože npr. ulkusi, ekcemi i akne

Infekcije dišnih putova:

- Pneumonija, plućni apsces, sinusitis, tonzilitis, grlobolja, faringitis, empijem, upala srednjeg i vanjskog uha

Ostale infekcije uzrokovane mikroorganizmima osjetljivim na flukloksacilin:

- Infekcije mokraćnog sustava, infekcije tankog crijeva i kolona, meningitis

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice za primjerenu uporabu antibiotika.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Doziranje ovisi o dobi, tjelesnoj težini i funkciji bubrega bolesnika, kao i o prirodi i težini infekcije. Doza se po potrebi može povećati.

Odrasli i djeca starija od 10 godina

Ukupna dnevna doza je 1 g do 3 g, podijeljena u 3 do 4 jednake pojedinačne doze.

Pedijatrijska populacija

Djeca mlađa od 10 godina

25 do 50 mg/kg/24 sata, podijeljena na tri do četiri jednake pojedinačne doze.

Primjer doziranja

Težina	Dnevna doza (mg/24 sata)	Dnevni režim doziranja
35 kg	875 - 1750	500 mg x 3

Oštećenje funkcije bubrega

Kao i kod drugih penicilina, primjena flukloksacilina kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega obično ne zahtijeva smanjenje doze.

Međutim, u slučaju teške bubrežne insuficijencije (klirens kreatinina < 10 ml/min) treba razmotriti smanjenje doze ili produljenje intervala između doza. U režimu visokog doziranja, maksimalna preporučena doza je 1 g svakih 8 do 12 sati.

Flukloksacilin se ne uklanja dijalizom u značajnoj mjeri i stoga nije potrebno primjenjivati dodatne doze tijekom ili na kraju dijalize.

Način primjene

Flukloksacilin Altamedics 500 mg tvrde kapsule treba uzeti najmanje 1 sat prije ili 2 sata poslije obroka.

Tvrde kapsule treba uzeti s punom čašom vode (250 ml) kako bi se smanjio rizik od ezofagealnog bola (vidjeti dio 4.8).

Bolesnici ne bi smjeli leći neposredno nakon uzimanja lijeka Flukloksacilin Altamedics.

4.3 Kontraindikacije

Flukloksacilin se ne smije primjenjivati u bolesnika s preosjetljivošću na beta-laktamske antibiotike (npr. peniciline, cefalosporine) u anamnezi ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Flukloksacilin je kontraindiciran u bolesnika u kojih je tijekom prethodnog liječenja flukloksacilinom nastupila žutica ili poremećaj funkcije jetre.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prije početka liječenja flukloksacilinom potrebno je prikupiti detaljne anamnestičke podatke o prethodnim reakcijama preosjetljivosti na beta-laktame. Križna preosjetljivost između penicilina i cefalosporina dobro je dokumentirana.

U bolesnika liječenih beta-laktamskim antibioticima prijavljene su ozbiljne i u pojedinim slučajevima smrtonosne reakcije preosjetljivosti (anafilaksija). Iako se anafilaksija češće javlja nakon parenteralne primjene, zabilježena je i u bolesnika koji su primali oralnu terapiju. Pojava tih reakcija vjerojatnija je u pojedinaca s preosjetljivošću na beta-laktame u anamnezi. Ako nastupi alergijska reakcija, treba obustaviti primjenu flukloksacilina i započeti odgovarajuću terapiju. Ozbiljne anafilaktoidne reakcije mogu zahtijevati hitno liječenje adrenalinom. Također može biti potrebna primjena kisika i intravenskih steroida te uspostavljanje prohodnosti dišnih putova, uključujući intubaciju.

Flukloksacilin se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika koji pokazuju znakove poremećaja funkcije jetre, bolesnika u dobi od ≥ 50 godina i onih s ozbiljnom podležećom bolešću. U tih bolesnika nuspojave povezane s jetrom mogu biti teške, a u vrlo rijetkim slučajevima prijavljeni su smrtni ishodi (vidjeti dio 4.8).

Potrebno je prilagoditi dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

U novorođenčadi je potreban poseban oprez zbog rizika od hiperbilirubinemije. Ispitivanja su pokazala da, nakon primjene visokih doza parenteralnim putem, flukloksacilin može istisnuti bilirubin s veznih mjesta na proteinima plazme što pogoduje razvoju kernikterusa u novorođenčadi sa žuticom. Dodatno, poseban oprez neophodan je u novorođenčadi jer razine flukloksacilina u serumu mogu biti visoke zbog smanjenog izlučivanja putem bubrega.

Tijekom dugotrajnog liječenja (npr. osteomijelitisa, endokarditisa) preporučuje se redovito nadzirati funkciju bubrega i jetre.

Ako se na početku liječenja pojavi generalizirani eritem povezan s pustulama i praćen vrućicom, to može biti simptom akutne generalizirane egzantematozne pustuloze (AGEP) (vidjeti dio 4.8). U slučaju dijagnoze AGEP-a, primjenu flukloksacilina treba prekinuti, a svaka daljnja primjena flukloksacilina je kontraindicirana.

Dugotrajna primjena ponekad može uzrokovati prekomjeran rast neosjetljivih organizama.

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni flukloksacilina i paracetamola zbog povećanog rizika od metaboličke acidoze s povišenim anionskim procjepom (engl. high anion gap metabolic acidosis, HAGMA). Posebno su visokom riziku od HAGMA-e izloženi bolesnici s teškim oštećenjem bubrega, sepsom ili pothranjeni bolesnici, osobito ako se primjenjuju maksimalne dnevne doze paracetamola.

Preporučuje se pomno praćenje bolesnika nakon istodobne primjene flukloksacilina i paracetamola kako bi se otkrila pojava poremećaja acidobazne ravnoteže, to jest HAGMA-e, uključujući pretragu na 5-oksoprolin u urinu.

Ako se liječenje flukloksacilinom nastavi nakon prekida primjene paracetamola, uputno je utvrditi da ne postoje znakovi HAGMA-e, jer je moguće da flukloksacilin održava kliničku sliku HAGMA-e (vidjeti dio 4.5).

Kod uzimanja flukloksacilina, osobito u visokim dozama, može se pojaviti hipokalijemija (potencijalno opasna po život). Hipokalijemija prouzročena flukloksacilinom može biti otporna na nadomjestak kalija. Tijekom terapije višim dozama flukloksacilina preporučuje se redovito mjerenje razina kalija. Ovaj je rizik potrebno pažljivo pratiti i kad se flukloksacilin kombinira s diureticima koji izazivaju hipokalijemiju ili kad su prisutni drugi čimbenici rizika za razvoj hipokalijemije (npr. pothranjenost, disfunkcija bubrežnih kanalića).

Ovaj lijek sadrži 26,4 mg natrija po kapsuli od 500 mg, što odgovara 1,32 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Probenecid smanjuje izlučivanje flukloksacilina putem bubrežnih tubula. Istodobna primjena probenecida produljuje vrijeme izlučivanja flukloksacilina putem bubrega.

Bakteriostatski lijekovi (kloramfenikol, eritromicin, sulfonamidi i tetraciklini) mogu interferirati s baktericidnim djelovanjem flukloksacilina.

Moguće je smanjeno izlučivanje metotreksata uz flukloksacilin (povećan rizik toksičnosti).

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni flukloksacilina i paracetamola jer je istodobno uzimanje tih lijekova povezano s metaboličkom acidozom s povišenim anionskim procjepom, posebno u bolesnika u kojih su prisutni čimbenici rizika. (vidjeti dio 4.4)

Penicilini mogu izazvati lažno pozitivan rezultat direktnog antiglobulinskog testa (Coomb-ov test), lažno visok nalaz glukoze u urinu kod provođenja testa bakrenim sulfatom i lažno visok nalaz proteina u urinu, ali ne utječu na glukoza enzimske (npr. Clinistix) i bromofenol plavo (npr. Multistix ili Albustix) testove.

Zabilježeno je da flukloksacilin (induktor CYP450) značajno smanjuje koncentracije vorikonazola u plazmi. Ako se istodobna primjena flukloksacilina s vorikonazolom ne može izbjeći, potrebno je praćenje zbog mogućeg gubitka učinkovitosti vorikonazola (npr. terapijsko praćenje koncentracije lijeka); možda će biti potrebno povećati dozu vorikonazola.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

U istraživanjima provedenima na životinjama, flukloksacilin nije pokazao teratogene učinke. Postoje ograničeni podaci o primjeni flukloksacilina u trudnica. Flukloksacilin se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako moguće koristi nadmašuju moguće rizike povezane s liječenjem.

Dojenje

Tijekom dojenja, u majčinu mlijeku mogu se pronaći količine penicilina u tragovima. Flukloksacilin se može primjenjivati tijekom razdoblja dojenja. Osim rizika od senzibilizacije, nema drugih štetnih učinaka na dojenče.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Flukloksacilin ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

4.8 Nuspojave

Za klasifikaciju nuspojava korištene su sljedeće kategorije učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Ako nije drugačije navedeno, učestalost nuspojava utvrđena je na temelju više od 30 godina iskustva nakon stavljanja lijeka u promet.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Vrlo rijetko: neutropenija (uključujući agranulocitozu) i trombocitopenija. Ove se nuspojave povlače nakon prestanka liječenja. Eozinofilija, hemolitička anemija.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet: vrlo rijetki slučajevi metaboličke acidoze s povišenim anionskim procjepom pri istodobnoj primjeni flukloksacilina i paracetamola, uglavnom uz prisutnost čimbenika rizika (vidjeti dio 4.4).

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka): hipokalijemija.

Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko: anafilaktički šok (u iznimnim slučajevima kod peroralne primjene) (vidjeti dio 4.4), angioneurotski edem.

Ako nastupi bilo koja reakcija preosjetljivosti, liječenje treba obustaviti (vidjeti i odlomak 'Poremećaji kože i potkožnog tkiva').

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo rijetko: u bolesnika sa zatajenjem bubrega, nakon i.v. injekcije visokih doza, mogući su neurološki poremećaji praćeni konvulzijama.

Poremećaji probavnog sustava

*Često: manje probavne smetnje

Vrlo rijetko: pseudomembranski kolitis

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka): Ezofagealni bol i povezani događaji **

Ako se razvije pseudomembranski kolitis, treba obustaviti liječenje flukloksacilinom i započeti odgovarajuću terapiju (npr. oralnim vankomicinom).

Poremećaji jetre i žuči

Vrlo rijetko: hepatitis i kolestatska žutica (vidjeti dio 4.4). Promjene u nalazima laboratorijskih testova funkcije jetre (reverzibilni nakon prestanka liječenja).

Hepatitis i kolestatska žutica mogu se javiti s odgodom i do dva mjeseca nakon liječenja. U nekim je slučajevima bolest imala produljen tijek i trajala nekoliko mjeseci. Hepatički događaji mogu biti teški, a vrlo su rijetko prijavljeni i slučajevi sa smrtnim ishodom. Većina smrtnih slučajeva prijavljena je u bolesnika u dobi od ≥ 50 godina i u bolesnika s ozbiljnom podležećom bolešću.

Postoje dokazi da je rizik od oštećenja jetre uzrokovanog flukloksacilinom povećan u bolesnika koji su nositelji alela HLA-B*5701. Unatoč jakoj povezanosti, samo 1 u 500-1000 nositelja će razviti oštećenje jetre. Posljedično, pozitivna prediktivna vrijednost ispitivanja HLA-B*5701 alela za oštećenje jetre je vrlo niska (0,12%) i rutinsko pretraživanje za ovaj alel se ne preporučuje.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

*Manje često: osip, urtikarija i purpura

Vrlo rijetko: multififormni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza (vidjeti 'Poremećaji imunološkog sustava').

Učestalost nepoznata: AGEP - akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (vidjeti dio 4.4)

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Vrlo rijetko: artralgiya i mialgiya ponekad nastupaju više od 48 sati nakon početka liječenja.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Vrlo rijetko: intersticijski nefritis. Reverzibilan nakon prestanka liječenja.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo rijetko: vrućica se ponekad javlja više od 48 sati nakon početka liječenja.

*Incidencija tih nuspojava utvrđena je na temelju kliničkih ispitivanja u kojima je ukupno sudjelovalo približno 929 odraslih i pedijatrijskih bolesnika liječenih flukloksacilinom.

**ezofagitis, žarenje ezofagusa, iritacija ždrijela, orofaringealni bol ili oralni bol.

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

Moguće su želučano-crijevne tegobe poput mučnine, povraćanja i proljeva, koje treba liječiti simptomatski.

Flukloksacilin se ne uklanja iz cirkulacije hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu, penicilini rezistentni na beta-laktamaze
ATK oznaka: J01CF05

Flukloksacilin je polusintetski penicilin (beta-laktamski antibiotik; izoksazolilpenicilin) uskog spektra djelovanja, usmjerenog prvenstveno protiv Gram-pozitivnih organizama, uključujući sojeve koji

proizvode beta-laktamaze.

Rizik od oštećenja jetre

Postoje dokazi da je rizik od oštećenja jetre uzrokovanog primjenom flukloksacilina povećan u bolesnika koji su nositelji alela HLA-B*5701. Unatoč jakoj povezanosti, samo 1 u 500-1000 nositelja će razviti oštećenje jetre. Posljedično tome, pozitivna prediktivna vrijednost ispitivanja HLA-B*5701 alela za oštećenje jetre je vrlo niska (0,12%) i rutinsko pretraživanje za ovaj alel se ne preporučuje.

Mehanizam djelovanja

Flukloksacilin inhibira jedan ili više enzima (koje se često naziva bjelančevinama koje vezuju peniciline, eng. *penicillin-binding proteins*, PBPs) na putu biosinteze bakterijskog peptidoglikana, sastavne strukturne komponente bakterijske stanične stijenke. Inhibicija sinteze peptidoglikana oslabljuje staničnu stijenku, što obično dovodi do lize stanice i njezine smrti.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Vrijeme iznad minimalne inhibicijske koncentracije (T>MIK) smatra se glavnom odrednicom djelotvornosti flukloksacilina.

Mehanizam rezistencije

Rezistenciju na izoksazolilpeniciline (tzv. meticilinsku rezistenciju) uzrokuju bakterije koje proizvode izmijenjeni protein koji vezuje peniciline. U skupini beta-laktama moguća je križna rezistencija s drugim penicilinima i cefalosporinima. Meticilin-rezistentni stafilocoki u načelu imaju nisku razinu osjetljivosti na sve beta-laktamske antibiotike.

Antimikrobno djelovanje

Flukloksacilin je djelotvoran i protiv beta-laktamaza pozitivnih i negativnih sojeva bakterije *Staphylococcus aureus* kao i protiv drugih aerobnih Gram-pozitivnih koka, uz iznimku bakterije *Enterococcus faecalis*. Gram-pozitivni anaerobi u načelu su osjetljivi (MIK: 0,25-2 mg/l), ali su gram-negativni bacili ili anaerobi umjereno do potpuno rezistentni. Enterobakterije su potpuno rezistentne na flukloksacilin, jednako kao i meticilin-rezistentni stafilocoki.

Sojevi slijedećih mikroorganizama načelno su osjetljivi na baktericidno djelovanje flukloksacilina *in vitro*. Minimalne inhibicijske koncentracije (MIK) flukloksacilina navedene su u nastavku:

Mikroorganizam	MIK (mg/l)
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,1 do 0,25
<i>Staphylococcus aureus</i> (+ na beta-laktamaze)	0,25 do 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25
<i>Streptococcus pyogenes</i> (beta-hemolitik skupine A)†	0,1
skupina <i>Streptococcus viridans</i>	0,5
<i>Clostridium tetani</i>	0,25
<i>Clostridium welchii</i>	0,25
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,1
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,1
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (beta-laktamaze +)	2,5
Grupa A beta-hemolitičkih streptokoka je manje osjetljiva na izoksazolil penicilinw nego na penicilin G ili penicilin V.	

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Flukloksacilin je stabilan u kiselom mediju pa se zbog toga može primjenjivati oralnim putem. Vršne razine flukloksacilina u serumu koje se postižu nakon 1 sata iznose:

- nakon oralne doze od 250 mg (natašte): približno 8,8 mg/l;
- nakon oralne doze od 500 mg (natašte): približno 14,5 mg/l;

Ukupna apsorbirana količina nakon oralne primjene predstavlja približno 79% primijenjene količine. Hrana usporava apsorpciju, s vršnim vrijednostima u plazmi upola manjima od onih postignutih kod uzimanja natašte. Zato se preporuča da se flukloksacilin uzima pola sata do sat prije obroka.

Distribucija

Vežanje za proteine: stopa vežanja za proteine u plazmi iznosi 95%.

Flukloksacilin dobro prodire u većinu tkiva.

Prodiranje kroz meningealnu barijeru: samo male količine flukloksacilina prodiru u cerebrospinalnu tekućinu ispitanika koji nemaju upalu moždanih ovojnica.

Izlučivanje u majčino mlijeko: flukloksacilin se u malim količinama izlučuje u majčino mlijeko.

Biotransformacija

U zdravih se ispitanika približno 10% primijenjenog flukloksacilina metabolizira do peniciloične kiseline. Poluvrijeme eliminacije flukloksacilina iznosi približno 53 minute.

Eliminacija

Flukloksacilin se uglavnom izlučuje putem bubrega. Nakon peroralne primjene 65% doze pronađeno je u neizmijenjenom aktivnom obliku u mokraći unutar 8 sati. Mali dio primijenjene doze izlučuje se putem žuči. Izlučivanje flukloksacilina je usporeno u bolesnika sa zatajenjem bubrega.

Novorođenčad i dojenčad

Klirens flukloksacilina je značajno sporiji kod novorođenčadi u usporedbi s odraslima i zabilježena je srednja vrijednost poluvremena eliminacije od približno 4.5 sati kod dojenčadi. Potreban je poseban oprez kod primjene flukloksacilina u novorođenčadi (vidjeti dio 4.4)

Kod male djece (< 6 mjeseci) postižu se više koncentracije u plazmi u usporedbi sa starijom djecom nakon davanja iste doze.

Bolesnici s oštećenjem bubrega

U bolesnika s ozbiljnim oštećenjem bubrega, poluvrijeme eliminacije flukloksacilina se povećava do vrijednosti 135- 173 min. Prilagodba doze je potrebna kod ozbiljnog oštećenja bubrega, s klirensom kreatinina <10 ml/min (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s oštećenjem jetre

Čini se malo vjerojatno da bolesti jetre utječu na farmakokinetiku flukloksacilina, budući da se taj antibiotik primarno izlučuje putem bubrega.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nema relevantnih nekliničkih podataka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule:

natrijev škroboglikolat, vrsta A
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule:

želatina
željezov oksid, crni (E172)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)

titanijev dioksid (E171)

Tinta za označavanje:

šelak

propilenglikol

željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Lijek upotrijebiti unutar 3 mjeseca nakon otvaranja aluminijske vrećice.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Blister čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage. Aluminijsku vrećicu otvoriti neposredno prije uporabe lijeka. Nakon otvaranja, vrećica se može baciti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Neprozirni PVC/PE/PVDC blister s aluminijskom pokrovnom folijom koji sadrži 10, 16, 20, 24 ili 28 kapsula, u aluminijskoj vrećici, u kutiji.

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

Altamedics d.o.o.

Vrbani 4

10 110 Zagreb

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

HR-H-115176766

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 30. siječnja 2018.

Datum posljednje obnove odobrenja: 31. siječnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

23. listopad 2023.