

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Lerin 5 mg implantat

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 implantat sadrži 5 mg leuprorelina (u obliku acetata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Implantat

Biorazgradivi bijeli do blijedo žuti štapić u obliku cilindra (duljine 10 mm) u napunjenoj štrcaljki

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Za simptomatsko liječenje hormonski ovisnog uznapredovalog karcinoma prostate.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Preporučuje se primjena pojedinačne doze od 5 mg leuprorelina svaka 3 mjeseca.

Liječenje ne treba prekinuti ako nastupi remisija ili poboljšanje bolesti.

Ako se u iznimnim slučajevima dogodi da je sljedeća aplikacija lijeka produžena za razdoblje do 4 tjedna, terapijski učinak u većine bolesnika neće biti smanjen (vidjeti dio 5.2).

##### Način primjene

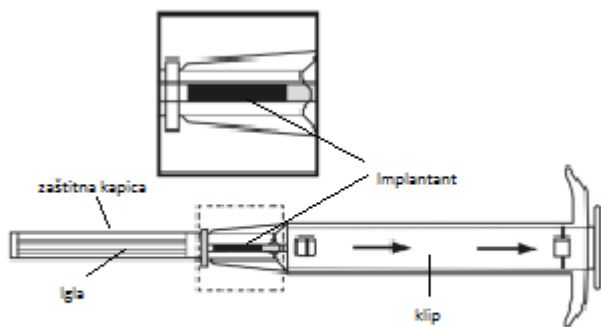
Lerin implantat smiju pripremati i primjenjivati samo zdravstveni djelatnici koji su upoznati s ovim postupcima.

Liječenje Lerin implantatom dopušteno je isključivo uz nadzor liječnika s iskustvom u liječenju onkoloških bolesnika.

Implantat se daje potkožno u trbušnu stjenku koristeći aseptičku tehniku.

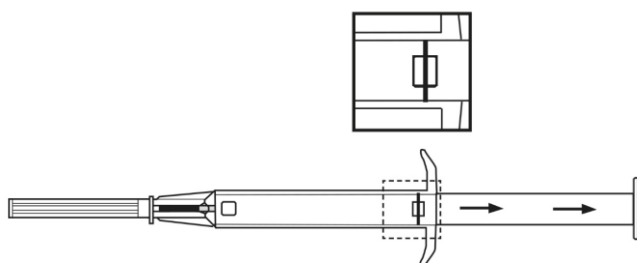
##### *Upute za uporabu*

1. Dezinficirajte mjesto uboda na prednjoj strani trbušne stjenke ispod linije pupka.
2. Izvadite štrcaljku iz sterilne vrećice i provjerite da li je implantat vidljiv u rezervoaru (pogledajte uokvireno područje). Za potvrdu, provjerite štrcaljku naspram svjetla ili je lagano protresite.



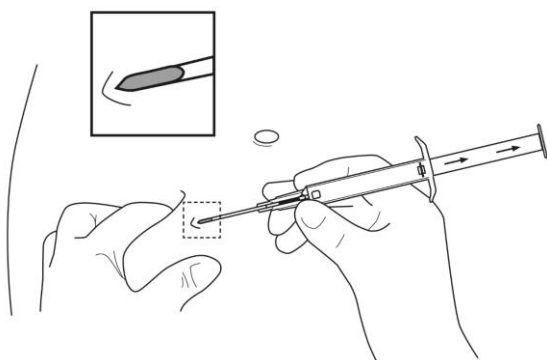
3. Povucite klip štrcaljke u **potpunosti prema natrag dok ne vidite punu liniju u drugom prozoru.**

**Napomena:** Klip će se moći pritisnuti prema naprijed za injiciranje implantata samo ukoliko se prethodno u **potpunosti povukao prema natrag!**



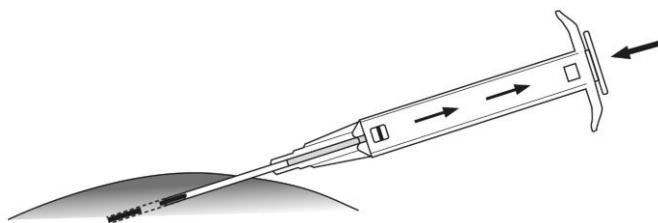
4. Uklonite zaštitnu kapicu s igle.

5. Držite štrcaljku jednom rukom. Drugom rukom pritisnite kožu prednje strane trbušne stijenke ispod linije pupka. Pogledajte sliku. S **otvorom igle okrenutim prema gore zabodite cijelu iglu.** Zabodite iglu pod blagim kutom, gotovo paralelno s površinom kože u potkožno tkivo.

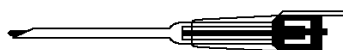


6. Pažljivo **povucite** štrcaljku približno **1 centimetar prema natrag.** To će stvoriti punkcijski kanal za implantat.

7. Injicirajte lijek u punkcijski kanal gurajući klip štrcaljke **potpuno** prema naprijed dok ne čujete **klik.**



8. Uklonite iglu. Da se uvjerite da je implantat pravilno injiciran, provjerite da li se svijetlo plavi vrh klipa vidi na vrhu igle.



Prije početka liječenja kao i 3 mjeseca nakon početka primjene Lerin 5 mg implantata potrebno je odrediti koncentraciju prostata specifičnog antigena (PSA) i ukupnog testosterona.

Karcinom prostate je hormonski osjetljiv ukoliko vrijednosti testosterona dosegnu vrijednosti kod medicinske kastracije ( $\leq 0,5$  ng/ml) nakon 3 mjeseca primjene, a koncentracija PSA je značajno smanjena. Rani značajan pad vrijednosti PSA (za približno 80 % početnih vrijednosti) može se smatrati dobrim prognostičkim znakom za dugotrajan terapijski odgovor na inhibiciju lučenja androgena. Hormonska ablativna terapija (npr. primjena Lerin 5 mg implantata) je tada indicirana.

U slučaju da su vrijednosti PSA nepromijenjene ili su čak porasle u bolesnika sa suprimiranim vrijednostima testosterona, karcinom prostate je hormonski neovisan. U takvim se slučajevima hormonska ablativna terapija ne smatra prikladnom.

Međutim, ako se kod bolesnika uoči kliničko poboljšanje (npr. smanjenje boli i poboljšanje dizuričnih tegoba, smanjenje veličine prostate), potrebno je razmotriti mogućnost lažno negativnog rezultata. U takvim se rijetkim slučajevima primjena lijeka Lerin 5 mg treba nastaviti tijekom slijedeća 3 mjeseca uz kontrolu vrijednosti PSA; dodatno je potrebno pažljivo nadzirati kliničko stanje bolesnika.

U pravilu, liječenje uznapredovalog, hormonski ovisnog karcinoma prostate lijekom Lerin 5 mg, podrazumijeva dugotrajnu primjenu lijeka.

Uspjeh liječenja treba pratiti u pravilnim razmacima (posebno u slučajevima kada je usprkos odgovarajućoj terapiji primijećena progresija bolesti) i to putem kliničkih pretraga (rektalna palpacija prostate, sonografija, slikovne pretrage koštanog sustava, kompjuterizirana tomografija) i preko određivanja vrijednosti alkalne fosfataze i/ili PSA i testosterona u serumu.

#### 4.3. Kontraindikacije

Lerin 5 mg je kontraindiciran:

- kod preosjetljivosti na djelatnu tvar, na sintetski gonadotropin-oslobađajući hormon (GnRH), polilaktičnu kiselinu ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- u slučaju hormonski neovisnog karcinoma prostate

Primjena lijeka Lerin 5 mg je kontraindicirana u žena i pedijatrijskih bolesnika.

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnike s hipertenzijom potrebno je pažljivo nadzirati tijekom liječenja leuprorelinom.

U bolesnika liječenih agonistima GnRH (agonist gonadotropin-oslobađajućeg hormona), kao što je leuprorelin, postoji povećani rizik od pojave depresije (koja može biti teška). Bolesnici moraju biti obaviješteni o tome i prikladno zbrinuti u slučaju pojave simptoma.

Nakon stavljanja leuprorelina u promet, primijećeni su i prijavljeni slučajevi pojave konvulzija u bolesnika koji su primali leuprorelin, a koji u anamnezi imaju epilepsiju, konvulzije ili čimbenike rizika za razvoj konvulzija, kao i kod bolesnika bez navedenih čimbenika u anamnezi.

Uporaba leuprorelina može uzrokovati pozitivne nalaze u kontrolama dopinga.

U slučajevima prethodno orhidektomiranog (kastiranog) bolesnika, Lerin 5 mg ne dovodi do dodatnog snižavanja koncentracije testosterona u serumu.

Zbog kratkotrajnog povećanja serumskog testosterona na početku terapije, što može dovesti do privremenog pogoršanja određenih simptoma bolesti, tijekom prvih tjedana liječenja bolesnici s prijetećim neurološkim komplikacijama, metastazama u području kralježnice i opstrukcijama mokraćnog puta, moraju biti pod stalnim, po mogućnosti bolničkim nadzorom.

U početnoj fazi liječenja treba razmisliti o primjeni odgovarajućeg antiandrogena kako bi se izbjegle moguće posljedične pojave početnog porasta testosterona i pogoršanje kliničkih simptoma.

Uspjeh terapije treba redovito pratiti (a osobito ako postoje znakovi progresije unatoč odgovarajućoj terapiji) kliničkim pregledima (rektalna palpacija prostate, sonografija, scintigrafija kostiju, kompjuterska tomografija) i pretragama fosfataza ili PSA i serumskog testosterona.

Dugotrajna terapija deprivacijom androgena analogima GnRH-a ili orhidektomijom povezuje se s povećanim rizikom od demineralizacije kostiju. U visokorizičnih bolesnika to može dovesti do osteoporoze i povećanog rizika od prijeloma.

Metaboličke promjene i kardiovaskularni rizik:

Epidemiološki podaci su pokazali da su tijekom terapije deprivacijom androgena zabilježene metaboličke promjene (npr. smanjena tolerancija glukoze ili pogoršanje od ranije postojeće šećerne bolesti) kao i povećani rizik od kardiovaskularnih poremećaja. Međutim, dostupni podaci nisu potvrdili vezu između liječenja GnRH analogima i povećanja kardiovaskularne smrtnosti. Bolesnici s povećanim rizikom za nastanak metaboličkih i kardiovaskularnih poremećaja trebaju biti pod odgovarajućim nadzorom.

Antiandrogena terapija može produljiti QT interval.

U bolesnika koji sada ili u povijesti bolesti imaju faktore rizika za QT prolongaciju i u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji mogu produljiti QT interval (vidjeti dio 4.5), liječnici moraju procijeniti odnos koristi i rizika uključujući mogućnost za *Torsade de pointes* prije početka liječenja Lerinom.

Idiopatska intrakranijalna hipertenzija

U bolesnika koji su primali leuprorelin prijavljena je idiopatska intrakranijalna hipertenzija (pseudotumor cerebri). Bolesnike treba upozoriti na znakove i simptome idiopatske intrakranijalne hipertenzije, uključujući tešku ili ponavljajuću glavobolju, smetnje vida i tinitus. Ako se pojavi idiopatska intrakranijalna hipertenzija, treba razmotriti prekid liječenja leuprorelinom.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

S obzirom da antiandrogena terapija može produljiti QT interval, istodobna primjena leuprorelina s lijekovima koji mogu produljiti QT interval ili koji mogu inducirati *Torsade de pointes* kao što su antiaritmici klase IA (npr. kinidin, dizopiramid) ili klase III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), ili s metadonom, moksifloksacinom, antipsihoticima i drugim lijekovima, mora se pažljivo procijeniti (vidjeti dio 4.4).

#### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Nije primjenjivo budući da je Lerin 5 mg kontraindiciran kod žena (vidjeti dio 4.3).

#### 4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima može biti znatno umanjena uslijed umora i omaglice koji se opisuju kao moguće nuspojave liječenja ili mogu biti posljedica podležećih bolesti. Ovo vrijedi u većoj mjeri u kombinaciji s alkoholom.

#### 4.8. Nuspojave

Niže navedene nuspojave prijavljene su tijekom kliničkih studija i nakon stavljanja lijeka u promet pri liječenju karcinoma prostate. Prema svojoj učestalosti su klasificirane kao vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10000$ ) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Nuspojave leuprorelina nastaju kao posljedica njegova specifičnog farmakološkog učinka koji uzrokuje povećanje ili smanjenje razine određenih hormona. Najčešće zabilježene nuspojave su napadaji vrućine i prolazni lokalni nadražaj na mjestu primjene injekcije.

Na početku liječenja redovito dolazi do kratkotrajnog porasta razine testosterona u serumu što može uzrokovati privremeno pogoršanje određenih simptoma bolesti (pojava ili pojačavanje bolova u kostima, opstrukcija mokraćnih putova i njezine posljedice, kompresije koštane srži, slabost mišića u nogama, limfni edemi). Simptomi se obično spontano povlače bez potrebe za prekidom liječenja leuprorelinom.

Odgovor na liječenje leuprorelinom može se kontrolirati mjerenjem razine testosterona u serumu, kisele fosfataze i PSA. Na početku liječenja razina testosterona najprije raste te zatim u iduća dva tjedna ponovno pada. Nakon dva do četiri tjedna postižu se razine testosterona koje se inače mogu zabilježiti nakon obostrane orhidektomije. Te promjene ostaju jednake za vrijeme trajanja liječenja.

U slučaju pojave apscesa od injekcija potrebno je provjeriti razinu testosterona zato što posljedica nedostatne resorpcije leuprorelina iz depozita može uzrokovati ponovni porast razine testosterona.

Privremeni porast razine kisele fosfataze moguć je u početnoj fazi liječenja. Obično se nakon nekoliko tjedana ponovno postižu normalne vrijednosti odnosno vrijednosti približne normalnim vrijednostima.

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava			anemija			
Poremećaji imunološkog sustava			reakcije preosjetljivosti (uključujući vrućicu, osip, svrbež, eozinofiliju)		anafilaktička reakcija	
Poremećaji metabolizma i prehrane		povećan apetit, smanjen		poremećaj u regulaciji šećerne		

		apetit		bolesti (povećanje ili smanjenje vrijednosti glukoze u krvi)		
Psihijatrijski poremećaji		promjene raspoloženja, depresija, poremećaj spavanja				
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja, parestezija		vrtočlavičana prolazna promjena okusa	kao i kod drugih lijekova iz ove skupine, u vrlo rijetkim slučajevima prijavljena je apopleksija hipofize nakon inicijalne primjene leuprorelina kod bolesnika s adenomom hipofize	konvulzije, idiopatska intrakranijska hipertenzija (pseudotumor cerebri) (vidjeti dio 4.4)
Srčani poremećaji						produljenje QT intervala (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)
Krvožilni poremećaji	napadaji vrućine			promjene krvnog tlaka (hipertenzija, hipotenzija)		
Poremećaj dišnog sustava, prsišta i sredoprsja						Intersticijska bolest pluća
Poremećaji probavnog sustava		mučnina, povraćanje	proljevi			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		svrbež	suha koža, odnosno sluznica, noćno	alopecija		

			znojenje			
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bolovi u kostima	bolovi u zglobovima odnosno leđima, slabost u mišićima				smanjenje gustoće kostiju kod dugotrajne primjene leuprorelina (vidjeti dio 4.4.)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		nikturija, dizurija, polakisurija	zadržavanje mokaće			
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	smanjenje ili gubitak libida i potencije, smanjenje testisa	ginekomastija	bolovi u testisima			
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pojačano znojenje, lokalne kožne reakcije na mjestu injiciranja npr. crvenilo, bolovi, edemi, svrbež, koji se u pravilu povuku tijekom nastavka liječenja	umor, periferni edem				u pojedinačnim slučajevima su zabilježeni apseci
Pretrage	porast tjelesne težine	gubitak tjelesne težine, porast vrijednosti LDH-a, transaminaza, gama GT i alkalne fosfataze koje mogu biti odraz podležće bolesti				

Nakon stavljanja lijeka na tržište, pretežito na području Japana, zabilježeni su slučajevi *pneumonia interstitialis*.

### 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**

Do sada nisu zabilježeni simptomi intoksikacije.

Čak i kada su korištene doze do 20 mg leuprorelin acetata na dan tijekom dvije godine, koje su se primjenjivale u prvim kliničkim ispitivanjima, nisu uočene druge ili nove nuspojave, koje bi se razlikovale od nuspojava pri dnevnoj primjeni 1 mg ili tromjesečnoj primjeni od 11,25 mg.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: endokrina terapija, analozi gonadotropin-oslobađajućeg hormona (GnRH agonisti)

ATK oznaka: L02AE02.

Leuprorelin acetat, djelatna tvar lijeka Lerin 5 mg, sintetski je nonapeptidni analog prirodnog gonadotropin oslobađajućeg hormona (GnRH) sa subkutanom primjenom, koji kontrolira oslobađanje gonadotropnih hormona LH (luteinizirajućeg hormona) i FSH (folikul-stimulirajućeg hormona) iz prednjeg režnja hipofize. Spomenuti hormoni stimuliraju sintezu gonadalnih steroida.

Nasuprot prirodnom GnRH koji se oslobađa iz hipotalamusa na pulsativan način, leuprorelinacetat koji je ujedino poznat i pod nazivom agonist LHRH-a, kontinuirano blokira GnRH receptore u hipofizi tijekom dugotrajne terapijske primjene. To uzrokuje smanjenje broja i/ili smanjenje osjetljivosti (tzv. *down regulation*) receptora koji se nalaze u hipofizi te posljedično dolazi do smanjenja razine LH-a i FSH-a.

Kod muškaraca, kao posljedica kratkoročne stimulacije, dolazi do reverzibilne hipofizne supresije oslobađanja gonadotropina s istovremenim padom razine testosterona, te time utječe na rast tkiva prostate s karcinomskim promjenama, čiji rast obično potiče dihidrotestosteron koji se stvara redukcijom testosterona u stanicama prostate.

Razina testosterona pritom se spušta na područje tipično za kastraciju, a razina DHT-a pada. I kod pokusa na životinjama dokazano je antiandrogeno djelovanje i kočenje rasta karcinoma prostate. Prema rezultatima nekliničkih i kliničkih ispitivanja, liječenje tromjesečnom dozom leuprorelin acetata dovodi do inhibicije oslobađanja gonadotropina nakon početne stimulacije.

U muškaraca, subkutana primjena leuprorelin acetata uzrokuje početni porast vrijednosti LH (luteinizirajućeg hormona) i FSH (folikul-stimulirajućeg hormona) što dovodi do prolaznog porasta razine testosterona i dihidrotestosterona.

Kako je u pojedinačnim slučajevima zabilježeno kratkotrajno pogoršanje kliničkih simptoma bolesti tijekom prva 3 tjedna liječenja, potrebno je razmotriti opravdanost adjuvantne primjene antiandrogena kod bolesnika s karcinomom prostate.

Suprotno tome, dugotrajna primjena leuprorelin acetata uzrokuje smanjenje koncentracije LH i FSH u svih bolesnika; postignute su koncentracije androgena podjednake vrijednostima nakon bilateralne orhidektomije. Te se promjene u većine bolesnika pojavljuju 2-3 tjedna nakon početka liječenja i zadržavaju se tijekom cijelog razdoblja liječenja. Stoga, hormonsku osjetljivost karcinoma prostate i mogući terapijski učinak orhidektomije, moguće je ocijeniti primjenom leuprorelin acetata. Ako je



potrebno, zahvat orhidektomije se može zamijeniti primjenom leuprorelina acetata svaka tri mjeseca. Prema sadašnjim saznanjima, dugotrajnom primjenom leuprorelina acetata (duže od 5 godina) moguće je održavati razinu testosterona u kastracijskim vrijednostima.

U kliničkim istraživanjima kod bolesnika s metastaziranim karcinomom prostate, koji je otporan na kastraciju, djelatnim tvarima poput abirateronacetata, enzalutamida, docetaksela, cabazitaksela i Ra-223 nastavljena je terapija analogom GnRH-a.

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Nakon injiciranja lijeka Lerin 5 mg biorazgradivog implantata, djelatna tvar leuprorelina acetat oslobađa se kontinuirano iz polimera laktatne kiseline tijekom razdoblja do 182 dana (26 tjedana). Polimer se apsorbira na jednak način kao kirurški konac.

Unutar 2 sata nakon subkutane primjene pojedinačne doze lijeka Lerin 5 mg, najviša koncentracija leuprorelina u plazmi iznosila je 5216 pg/ml (5,2 ng/ml).

AUC vrijednost tijekom 3 mjeseca liječenja s lijekom Lerin 5 mg iznosila je 32,4 ng/ml\* d. Mjerljive vrijednosti u serumu bile su prisutne do 182 dana (26 tjedana) nakon primjene.

### Distribucija

Volumen raspodjele leuprorelina u muškaraca iznosi 36 litara, a ukupni klirens 139,6 ml/min.

U bolesnika s oštećenjem bubrežne ili jetrene funkcije, izmjerene vrijednosti leuprorelina odgovarale su vrijednostima izmjerenim kod osoba s normalnom bubrežnom ili jetrenom funkcijom. Kod nekih bolesnika s kroničnim oštećenjem bubrežne funkcije, izmjerene su više koncentracije leuprorelina. Ipak, čini se da opisana opažanja nemaju kliničko značenje.

## **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Na osnovi pretkliničkih ispitivanja dosad nisu poznati nikakvi posebni rizici kliničke primjene na ljudima vezano uz toksičnost ponovljene primjene, genotoksičnost, kancerogenost ili reproduktivnu toksičnost.

### Toksičnost kod ponovljene primjene

Ispitivanja kronične toksičnosti provedena su na štakorima i psima u trajanju duljem od 13 tjedana (supkutane ili intramuskularne injekcije do 8 mg leuprorelina acetata/kg tjedno) i u trajanju duljem od 12 mjeseci (supkutana aplikacija do 32 mg leuprorelina acetata/kg tjedno). Kod svih doziranja dolazi do lokalnih lezija na koži na mjestu primjene injekcije i atrofičnih promjena na reproduktivnim organima zbog endokrinološkog djelovanja tvari.

### Kancerogenost

Ispitivanja kancerogenosti provodila su se u trajanju od dvije godine na štakorima i miševima. Kod štakora je utvrđen porast adenoma hipofize s povećanjem doze. Ovo opažanje je kod štakora uočeno i ranije kod kirurške kastracije te se smatra specifičnom reakcijom za određenu životinjsku vrstu. I nakon kontinuirane dugotrajne terapije visokim dozama leuprorelina acetata (20 mg/dan) dulje od dvije godine kod pacijenata oboljelih od karcinoma prostate nisu se javile nikakve anomalije hipofize koje se mogu dokazati.

### Mutagenost

*In vitro* i *in vivo* ispitivanja leuprorelina acetatom radi dokazivanja genskih i kromosomskih mutacija nisu ukazala na mutageni potencijal.

## Reproduktivna toksičnost

Ispitivanja na štakorima i kunićima nisu pokazala nikakve indikacije za teratogeni potencijal. Embriotoksično/embrioletalno djelovanje uočeno je kod kunića kod doza viših od 0,24 µg/kg.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

poli(laktatna kiselina)

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

4 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Napunjena plastična štrcaljka od polikarbonata s klipom od akrilonitril-butadien-stirenskog kopolimera i igla zapečaćena u vrećici od polietilentereftalat/aluminij/PE folije.

Veličine pakiranja:

1x1 implantat s 5 mg leuprorelina (u obliku acetata).

2x1 implantat s 5 mg leuprorelina (u obliku acetata).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

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

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, 10000 Zagreb

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

HR-H-468174689

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 31. kolovoz 2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 13. listopad 2017.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

18. listopada 2022.