

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Melfalan Tillomed 50 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica praška sadrži 50 mg melfalana u obliku melfalanklorida.

Jedna bočica otapala sadrži 10 ml otapala.

Nakon rekonstitucije jedan ml rekonstituirane otopine sadrži 5 ml melfalana.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Nakon rekonstitucije jedna bočica sadrži 53,5 mg natrija, 0,4 g etanola i 6,2 g propilenglikola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju

Prašak: Bijeli do blijedo žućkasti liofilizirani prašak.

Otapalo: Bistra i bezbojna otopina, bez vidljivih slobodnih čestica

pH rekonstituirane otopine je između 6,0 i 7,0.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

1. Melfalan u uobičajenoj intravenskoj dozi indiciran je u liječenju multiplog mijeloma i uznapredovalog raka jajnika.
2. Melfalan u visokoj intravenskoj dozi indiciran je sa ili bez transplantacije hematopoetskih matičnih stanica, za liječenje multiplog mijeloma i za liječenje neuroblastoma u dječjoj dobi.
3. Melfalan primijenjen regionalnom arterijskom perfuzijom indiciran je za liječenje lokaliziranog malignog melanoma na ekstremitetima i liječenje lokaliziranog sarkoma mekih tkiva na ekstremitetima.

U gore navedenim indikacijama melfalan se može primjenjivati sam ili u kombinaciji s drugim citotoksičnim lijekovima.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje melfalanom mora nadzirati liječnik s iskustvom u primjeni terapije protiv raka.

Imajući u vidu rizike i razinu potrebnih potpornih mjera (vidjeti dio 4.4), primjenu visokih doza melfalana se mora ograničiti na specijalizirane, odgovarajuće opremljene ustanove i moraju ih provoditi iskusni kliničari. S obzirom na to da je melfalan mijelosupresivan, tijekom terapije neophodna je česta kontrola krvne slike, a dozu treba odgoditi ili prilagoditi ako je potrebno (vidjeti dio 4.4).

Tijekom intravenske primjene potrebno je bolesnika zaštititi od vanjskog kontakta s otopinom melfalana za injekciju/infuziju (vidjeti dio 4.4).

Tromboembolički događaji

U kombinaciji s lenalidomidom i prednizonom ili talidomidom i prednizonom ili deksametazonom melfalan je povezan s povećanim rizikom od venske tromboembolije (pretežno duboke venske tromboze i plućne embolije). Tromboprofilaksu se mora primjenjivati najmanje tijekom prvih 5 mjeseci liječenja, osobito u bolesnika s dodatnim čimbenicima rizika za nastanak tromboze. Odluku o provođenju tromboprolaktičnih mjera mora se donijeti nakon pažljive procjene postojećih individualnih čimbenika rizika u bolesnika (vidjeti dio 4.4 i 4.8).

Ako u bolesnika nastupi bilo koji tromboembolički događaj liječenje se mora prekinuti i započeti s primjenom standardne antikoagulacijske terapije. Nakon što se stanje bolesnika uz pomoć antikoagulacijske terapije stabilizira, a komplikacije zbog tromboemboličkog događaja zbrinu, može se ponovno započeti s primjenom melfalana u kombinaciji s lenalidomidom i prednizonom ili talidomidom i prednizonom ili deksametazonom u primarnoj dozi, ovisno o procjeni odnosa rizika i koristi. Bolesnik mora nastaviti s antikoagulacijskom terapijom tijekom liječenja melfalanom.

Doziranje

Odrasli

Intravenski

Opće informacije

Melfalan je samo za intravensku primjenu i regionalnu arterijsku perfuziju. Melfalan se ne smije davati bez očuvanja hematopoetskih matičnih stanica u dozama većim od 140 mg/m².

Za intravensku primjenu preporučuje se melfalan sporo injicirati preko dezinficiranog porta u brzu infuziju. Ako izravno injiciranje u brzu infuziju nije prikladno, melfalan se može primjenjivati razrijeđen pomoću vrećice za primjenu lijekova u obliku infuzije.

Mora se paziti kako bi se izbjegla moguća ekstravazacija melfalana, i u slučaju neadekvatnog venskog pristupa na periferiji, mora se razmotriti primjenu preko centralne venske linije.

Multipli mijelom

Uobičajena doza

Melfalan se primjenjuje intermitentno, sam ili u kombinaciji s drugim citotoksičnim lijekovima u dozama koje variraju između 8 mg/m² tjelesne površine i 30 mg/m² tjelesne površine u vremenskim intervalima između 2 do 6 tjedana. Mnogi režimi primjene uključuju i primjenu prednizona. Detalje o metodologiji primjene potrebno je potražiti u literaturi.

Kada se koristi kao jedini lijek, tipični raspored intravenskog doziranja je 0,4 mg/kg tjelesne težine (16 mg/m² tjelesne površine) u odgovarajućim vremenskim razmacima (npr. jedanput svaka 4 tjedna), pod uvjetom da se u ovom razdoblju obnovio broj krvnih stanica u perifernoj krvi.

Visoka doza

Režimi primjene visokih doza uglavnom koriste jednu dozu od 100 do 200 mg/m² tjelesne površine (otprilike 2,5 do 5,0 mg/kg tjelesne težine), ali nadoknada hematopoetskih matičnih stanica je neophodna nakon doza koje prekoračuju 140 mg/m² tjelesne površine

U slučajevima oštećenja bubrega dozu treba smanjiti za 50 %. S obzirom na tešku mijelosupresiju izazvanu injektiranjem visoke doze melfalana, liječenje se mora ograničiti na specijalizirane, odgovarajuće opremljene ustanove s odgovarajućim objektima, a moraju ga provoditi samo iskusni kliničari (vidjeti dio 4.4).

Uznappedovali adenokarcinom jajnika

Kada se primjenjuje intravenski kao jedini lijek, često se primjenjuje u dozi od 1 mg/kg tjelesne težine (otprilike 40 mg/m² tjelesne površine) u vremenskim razmacima od 4 tjedna.

Kada se kombinira s drugim citotoksičnim lijekovima, primjenjuju se intravenske doze od 0,3 do 0,4 mg/kg tjelesne težine (12 do 16 mg/m² tjelesne površine) u vremenskim razmacima od 4 do 6 tjedana.

Uznappedovali neuroblastom

Primjenjuju se doze od 100 do 240 mg/m² tjelesne površine (ponekad podijeljene u jednake doze tijekom 3 uzastopna dana) zajedno s primjenom hematopoetskih matičnih stanica, samostalno ili u kombinaciji s radioterapijom i/ili drugim citotoksičnim lijekovima.

Maligni melanom

Hipertermijska regionalna perfuzija melfalanom primjenjuje se kao dodatak kirurškom postupku u ranim stadijima malignog melanoma ili kao palijativno liječenje kod uznappedovale ali lokalizirane bolesti. Detalje o tehnici perfuzije i primjenjivanim dozama mora se potražiti u znanstvenoj literaturi. Tipični raspon doza za perfuziju gornjih ekstremiteta iznosi 0,6-1,0 mg/kg tjelesne težine, a za perfuziju donjih ekstremiteta 0,8-1,5 mg/kg tjelesne težine.

Sarkom mekih tkiva

Hipertermijska regionalna perfuzija melfalanom primjenjuje se u liječenju svih stadija lokaliziranog sarkoma mekih tkiva, obično u kombinaciji s kirurškim zahvatom. Detalje o tehnici perfuzije i primjenjivanim dozama potrebno je potražiti u znanstvenoj literaturi. Tipični raspon doza za perfuziju gornjih ekstremiteta iznosi 0,6-1,0 mg/kg tjelesne težine, a za perfuziju donjih ekstremiteta 1-1,4 mg/kg tjelesne težine. Melfalan se davao i s aktinomycinom D, a pojediniosti o režimima doziranja potrebno je potražiti u znanstvenoj literaturi.

Posebne populacije bolesnika

Pedijatrijska populacija

Melfalan u uobičajenim dozama samo je rijetko indiciran u djece i ne mogu se navesti smjernice za doziranje.

Melfalan u visokoj dozi, udružen s primjenom hematopoetskih matičnih stanica, primjenjivao se u liječenju neuroblastom u dječjoj dobi te se smjernice o doziranju na temelju tjelesne površine mogu primjenjivati.

Pogledajte također odjeljak o propilenglikolu u dijelu 4.4.

Starije osobe

Iako se melfalan često primjenjuje u uobičajenim dozama u starijih osoba, nema dostupnih specifičnih podataka koji se odnose na njegovu primjenu u ovoj podskupini bolesnika.

Iskustva s primjenom melfalana u visokoj dozi u bolesnika starije dobi su ograničena. Stoga se prije primjene visoke doze melfalana u bolesnika starije dobi mora obratiti pažnju na adekvatno funkcionalno stanje bolesnika i funkcioniranje organa u bolesnika.

Ograničeni dostupni podaci ne podupiru posebne preporuke za prilagodbu doze za starije bolesnike koji primaju intravenski melfalan i predlažu da se nastavi s trenutačnom praksom prilagodbe doze na temelju općeg stanja starijeg bolesnika i stupnja mijelosupresije nastale tijekom terapije.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Klirens melfalana, iako promjenjiv, može biti smanjen u slučaju oštećene funkcije bubrega.

Trenutačno dostupni farmakokinetički podaci ne opravdavaju apsolutnu preporuku za smanjenje doze kada se melfalan primjenjuje u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, ali može biti opravdano početno smanjenje doze dok se ne uspostavi tolerancija na lijek. Kada se melfalan primjenjuje u uobičajenim intravenskim dozama (8-40 mg/m² tjelesne površine) mora se početnu dozu smanjiti za 50%, a sljedeće doze odrediti prema stupnju hematološke supresije.

Za visoke intravenske doze melfalana (100 do 240 mg/m² tjelesne površine), potreba za smanjenjem doze ovisi o stupnju oštećenja bubrežne funkcije, o tome primjenjuju li se infuzija hematopoetskih matičnih stanica i o terapijskoj potrebi. Kao smjernica pri liječenju visokom dozom melfalana bez očuvanja hematopoetskih matičnih stanica u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30 do 50 ml/min) uobičajeno je smanjenje doze za 50 %.

Visoka doza melfalana bez očuvanja hematopoetskih matičnih stanica nije preporučena za bolesnike s težim oštećenjem bubrega. Visoka doza melfalana s očuvanjem hematopoetskih matičnih stanica uspješno je primjenjivana čak i u bolesnika ovisnih o hemodijalizi u terminalnom stadiju zatajenja bubrega. Detalji se moraju potražiti u relevantnoj literaturi.

Pogledajte također odjeljak o propilenglikolu u dijelu 4.4.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

Pogledajte odjeljak o propilenglikolu u dijelu 4.4.

Način primjene

Injekcija/infuzija

Za upute o rekonstituciji, i ako je primjenjivo, razrjeđivanju lijeka prije njegove primjene vidjeti dio 6.6.

Nakon rekonstitucije lijek mora imati izgled bistre otopine, vidjeti dio 6.6.

Otopina za injekciju melfalana može uzrokovati lokalno oštećenje tkiva ako dođe do ekstravazacije pa se stoga ne smije primijeniti izravnom injekcijom u perifernu venu. Preporučuje se primjena otopine za injekciju melfalana sporim injiciranjem preko dezinficiranog porta u brzu infuziju ili putem centralne venske linije.

Ako se visoka doza injekcije melfalana primjenjuje sa ili bez transplantacije (autologna koštana srž, alogene ili hematopoetske matične stanice), preporučuje se primjena putem centralne venske linije jer može doći do ekstravazacije i naknadnog lokalnog oštećenja tkiva ako se upotrebljava periferna primjena (vidjeti dio 4.4).

Detaljnju metodologiju za regionalnu arterijsku perfuziju potrebno je potražiti u literaturi.

4.3 Kontraindikacije

1. Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
2. Dojenje (vidjeti dio 4.6)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Melfalan je citotoksični lijek koji spada u opću skupinu alkilirajućih lijekova.

Melfalan se primjenjuje pod vodstvom specijalističke onkološke službe koja ima mogućnost redovitog praćenja kliničkih biokemijskih i hematoloških učinaka tijekom i nakon primjene. S obzirom na uključene opasnosti i razinu potrebne podržavajuće skrbi, primjenu visokih doza injekcije melfalana smiju provoditi samo iskusni kliničari.

Kao i kod svih kemoterapija visokim dozama, moraju se primijeniti mjere opreza radi sprječavanja nastanka sindroma lize tumora.

Imunizacija živim cjepivima može biti uzrok infekcije u imunološki kompromitiranih primatelja. Stoga se imunizacija živim cjepivima ne preporučuje.

Oči, kožu i sluznice bolesnika mora se zaštititi od kontakta s otopinom melfalana za injekciju/infuziju ili rekonstituiranom otopinom.

Budući da melfalan djeluje mijelosuprimirajuće, bitno je tijekom terapije često kontrolirati krvnu sliku, a sljedeću dozu se mora odgoditi ili prilagoditi ako je potrebno.

Ako dođe do ekstravazacije, melfalan može izazvati oštećenje lokalnog tkiva, stoga ga se ne smije primjenjivati izravnom injekcijom u perifernu venu.

U bolesnika koji primaju visoku dozu melfalana mora se razmotriti profilaktička primjena lijekova protiv infekcije i primjena derivata krvi ako je potrebno. Prije primjene visoke doze melfalana mora se obratiti pažnju na adekvatno funkcionalno stanje bolesnika i funkcioniranje organa u bolesnika.

Melfalan se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika koji su nedavno podvrgnuti radioterapiji ili kemoterapiji, imajući u vidu povećanu toksičnost za koštanu srž.

Kao i kod primjene svih citotoksičnih kemoterapeutika, moraju se poduzimati odgovarajuće kontracepcijske mjere kada se prima melfalan, do tri mjeseca za muške bolesnike i šest mjeseci za ženske bolesnike nakon završetka terapije. Kod karcinoma ovarija preporučuju se nehormonalne kontracepcijske metode.

Nadzor i praćenje

Depresija koštane srži, s leukopenijom i trombocitopenijom, glavna je nuspojava. Vrijeme maksimalne depresije je promjenjivo, stoga je potrebno obratiti posebnu pozornost na praćenje krvne slike, tijekom i nakon liječenja, kako bi se izbjegla mogućnost pretjerane mijelosupresije i ireverzibilne aplazije koštane srži. Broj krvnih stanica može nastaviti padati nakon prekida liječenja, tako da se na prvi znak abnormalno velikog pada broja leukocita ili trombocita liječenje mora privremeno prekinuti.

Incidencija proljeva, povraćanja i stomatitisa predstavlja toksičnost koja ograničava doziranje u bolesnika koji primaju visoku intravensku dozu melfalana udruženu s autolognom transplantacijom koštane srži. Prethodno liječenje ciklofosfamidom čini se da smanjuje težinu gastrointestinalnog oštećenja uzrokovanog visokom dozom melfalana, a detalje o tome se mora potražiti u literaturi.

Tromboembolički događaji

Bolesnici liječeni melfalanom u kombinaciji s lenalidomidom i prednizonom ili talidomidom i prednizonom ili deksametazonom, imaju povećani rizik duboke venske tromboze i pulmonalne embolije (vidjeti dio 4.8). Čini se da je rizik najveći tijekom prvih 5 mjeseci terapije, osobito u bolesnika s dodatnim čimbenicima rizika za trombozu (npr. pušenje, hipertenzija, hiperlipidemija i povijest tromboze). Ove bolesnike treba pomno pratiti i poduzeti radnje za minimiziranje svih promjenjivih čimbenika rizika. Preporuke za tromboprofilaksu i doziranje / antikoagulantnu terapiju navedene su u dijelu 4.2.

Bolesnicima i liječnicima savjetuje se da budu pažljivi zbog znakova i simptoma tromboembolije. Bolesnike treba uputiti da potraže liječničku pomoć ako razviju simptome kao što su otežano disanje, bol u prsima, oticanje ruku ili nogu. Ako bolesnik doživi bilo kakav tromboembolijski događaj, odmah prekinite liječenje i započnite standardnu antikoagulantnu terapiju. Nakon što se bolesnik stabilizira na antikoagulacijskom liječenju i sve komplikacije tromboemboličkog događaja su riješene, može se ponovno započeti s izvornom dozom melfalana u kombinaciji s lenalidomidom i prednizonom ili talidomidom i prednizonom ili deksametazonom, ovisno o procjeni koristi i rizika. Bolesnik treba nastaviti s antikoagulantnom terapijom tijekom cijelog liječenja.

Neutropenija i trombocitopenija

Starije osobe

Povećana stopa hematološke toksičnosti, osobito neutropenije i trombocitopenije, primijećena je kod novodijagnosticiranog multiplog mijeloma u starijih osoba bolesnika liječenih melfalanom u

kombinaciji s lenalidomidom i prednizonom ili talidomidom i prednizonom ili deksametazonom. Bolesnicima i liječnicima se savjetuje da paze na znakove i simptome krvarenja, uključujući petehije i epistakse, osobito u bolesnika koji primaju opisane kombinacije lijekova (dio 4.8).

Mutagenost

Melfalan djeluje mutageno u životinja i primijećene su kromosomske aberacije u bolesnika liječenih ovim lijekom. Također se pokazalo da je melfalan kancerogen kod životinja (dio 5.3), a mogućnost sličnog učinka treba imati na umu pri planiranju dugoročnog liječenja bolesnika.

Supresija funkcije jajnika s posljedičnom amenorejom javlja se u značajnog broja bolesnica u dobi prije menopauze. Postoje dokazi iz nekih studija na životinjama da melfalan može imati negativan učinak na spermatogenezu. Stoga je moguće da melfalan uzrokuje privremeni ili trajni sterilitet u muških bolesnika.

Karcinogenost

Akutna mijeloična leukemija (AML) i mijelodisplastični sindrom (MDS)

Zabilježeno je da je melfalan, kao i drugi alkilirajući agensi, leukemogen kod ljudi, posebno kod starijih bolesnika nakon duge kombinirane terapije i radioterapije.

Prijavljeni su slučajevi akutne leukemije koje su nastupile nakon liječenja melfalanom bolesti kao što su amiloidoza, maligni melanom, multipli mijelom, makroglobulinemija, sindrom hladnih aglutinina i raka jajnika.

Usporedba bolesnica s rakom jajnika koje su primile alkilirajuće lijekove s onima koje to nisu, pokazala je da je primjena alkilirajućih lijekova, uključujući melfalan, značajno povećala incidenciju akutne leukemije.

Kada se razmatra primjena melfalana, odnos rizika za nastanak leukemije i potencijalne terapijske koristi mora biti uravnotežen, osobito ako se razmatra primjena melfalana u kombinaciji s talidomidom ili lenalidomidom i prednizonom, s obzirom na to da se pokazalo da te kombinacije mogu povećati rizik od leukemije. Prije, tijekom i nakon liječenja liječnici stoga moraju cijelo vrijeme pregledavati bolesnika uobičajenim mjerenjima kako bi osigurali rano otkrivanje raka i, ako je potrebno, započeli liječenje.

Čvrsti tumori

Upotreba alkilirajućih sredstava povezana je s razvojem druge primarne zloćudne bolesti (SPM). Konkretno, melfalan u kombinaciji s lenalidomidom i prednizonom te, u manjoj mjeri, talidomidom i prednizonom povezan je s povećanim rizikom od čvrstog SPM-a u starijih bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom.

Prije primjene melfalana potrebno je procijeniti karakteristike bolesnika (npr. dob, etnička pripadnost), primarne indikacije i načine liječenja (npr. terapija zračenjem, transplantacija), kao i čimbenike rizika iz okoliša (npr. upotreba duhana). Pri razmatranju primjene melfalana potrebno je odmjeriti rizik i potencijalnu terapijsku korist.

Kontracepcija

Zbog povećanog rizika od venske tromboembolije u bolesnika koji se liječe melfalanom u kombinaciji s lenalidomidom i prednizonom ili u kombinaciji s talidomidom i prednizonom ili deksametazonom, ne preporučuju se kombinirane oralne kontracepcijske tablete. Ako bolesnica trenutačno upotrebljava kombiniranu oralnu kontracepciju, trebala bi prijeći na drugu pouzdanu kontracepcijsku metodu (tj. tablete koje inhibiraju ovulaciju i sadrže samo progesteron, kao što je desogestrel, metoda s barijerom itd.). Rizik od venske tromboembolije postoji 4 – 6 tjedana nakon prekida uzimanja kombinirane oralne kontracepcije.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega početnu dozu intravenskog pripravka treba smanjiti za 50 %, što se zatim određuje prema hematološkom odgovoru. Takve bolesnike treba pomno promatrati zbog uremijske supresije koštane srži. Privremeno znatno povišenje ureje u krvi

primijećeno je u ranim fazama liječenja u bolesnika s mijelomom s oštećenjem bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

5 %-tni etanol (alkohol)

Ovaj lijek sadrži 5%-tni etanol (alkohol), tj 0,4 g po bočici.

To je štetno za bolesnike koji boluju od alkoholizma.

Ovo se mora uzeti u obzir u trudnica, djece i visokorizičnih skupina, kao što su bolesnici s bolešću jetre ili epilepsijom.

Propilenglikol

Ovaj lijek sadrži propilenglikol koji može uzrokovati simptome slične simptomima koje izaziva alkohol.

Potreban je medicinski nadzor kada se primjenjuje u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili jetre.

Istodobna primjena bilo kojeg supstrata alkoholne dehidrogenaze poput etanola može inducirati štetne učinke u djece mlađe od 5 godina.

Natrij

Ovaj lijek sadrži 53,5 mg natrija po bočici, što odgovara 2,7% najvišeg dnevnog unosa od 2 g za odrasle prema preporuci SZO.

Sedam bočica predstavlja najmanji broj bočica kojima se dostiže/prekoračuje prag od 17 mmola (391 mg) natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Cjepiva sa živim organizmima

Cijepljenje živim cjepivima ne preporučuju se u imunokompromitiranih osoba (vidjeti dio 4.4).

Nalidiksična kiselina

Primjena nalidiksične kiseline zajedno s visokom intravenskom dozom melfalana izazvala je smrt u djece uslijed hemoragičnog enterokolitisa. Kombinirano liječenje melfalanom i nalidiksičnom kiselinom mora se izbjegavati.

Busulfan

U pedijatrijskoj populaciji, u režimu liječenja kombinacijom busulfana i melfalana, zabilježeno je da primjena melfalana nakon manje od 24 sata od primjene zadnje peroralne doze busulfana može utjecati na razvoj toksičnosti.

Ciklosporin

Opisano je oštećenje funkcije bubrega u bolesnika s transplantiranom koštanom srži koji su intravenski primili melfalan i koji su potom primili ciklosporin radi prevencije bolesti presatka protiv domaćina.

Etanol: pogledajte prethodno u odjeljku o propilenglikolu u dijelu 4.4.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija za muškarce i žene koje mogu rađati

Kao i kod svih citotoksičnih liječenja, muški i ženski bolesnici koji primaju melfalan moraju koristiti učinkovite i pouzdane metode kontracepcije do tri mjeseca za muške bolesnike i šest mjeseci za

ženske bolesnike nakon završetka liječenja. Primjenu hormonalnih kontraceptiva mora se izbjegavati kod raka jajnika.

Trudnoća

Nema podataka, ili je njihova količina ograničena, o primjeni melfalana u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Rizik za ljude nije poznat, ali zbog mutagenih svojstava i strukture melfalana slične spojevima s poznatim teratogenim učinkom, moguće je da melfalan može inducirati kongenitalne malformacije u djece liječenih bolesnika.

Melfalan se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, a osobito tijekom prvog tromjesečja, osim ako to liječnik ne smatra da je apsolutno neophodno. U svakom pojedinačnom slučaju potencijalna opasnost za fetus mora se odmjeriti s očekivanom dobrobiti za majku.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se melfalan ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Zbog svojih mutagenih svojstava melfalan je kontraindiciran tijekom razdoblja dojenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Melfalan uzrokuje supresiju funkcije jajnika u žena u premenopauzi što ima za posljedicu amenoreju u znatnog broja bolesnica u premenopauzi.

Ispitivanja na životinjama pokazala su da melfalan može imati štetne učinke na spermatogenezu (vidjeti dio 5.3). Stoga je moguće da melfalan može uzrokovati prolazne ili trajne štetne učinke na plodnost u muškarca.

Muškarcima koji se liječe melfalanom ne preporučuje se začeti dijete tijekom razdoblja liječenja i do 3 mjeseca nakon toga, a savjetuje se pohrana sjemena prije liječenja zbog mogućnosti ireverzibilne neplodnosti kao rezultata liječenja melfalanom.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nema podataka o učinku liječenja melfalanom na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Na temelju farmakološkog profila takav se učinak ne očekuje. Kada se daju savjeti bolesnicima koji se liječe od malignih bolesti preporučuje se uzeti u obzir njihovo opće zdravstveno stanje.

4.8 Nuspojave

Za ovaj lijek nema suvremenih kliničkih dokumenata koji bi se mogli koristiti kao potpora u određivanju učestalosti nuspojava. Incidencija nuspojava može varirati ovisno o indikaciji i primljenoj dozi, te o tome je li lijek primijenjen u kombinaciji s drugim terapijskim agensima.

Učestalost pojavljivanja nuspojava prikazana je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

| MedDRA – klasifikacija organskih sustava | Učestalost | Nuspojave |
|---|-------------------|---|
| Benigne, maligne i nespecificirane neoplazme (uključujući ciste i polipe) | Nepoznato | Sekundarna akutna mijeloična leukemija i mijelodisplastični sindrom (vidjeti dio 4.4) |

| MedDRA – klasifikacija organskih sustava | Učestalost | Nuspojave |
|---|------------|--|
| Poremećaji krvi i limfnog sustava | Vrlo često | Depresija koštane srži koja dovodi o leukopenije, trombocitopenije, neutropenije ¹ i anemije. |
| | Rijetko | Hemolitična anemija |
| Poremećaji imunološkog sustava | Rijetko | Hipersenzitivnost ² (vidjeti poremećaje kože i potkožnog tkiva). |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja | Rijetko | Intersticijska bolest pluća i fibroza pluća (uključujući smrtne ishode). |
| Poremećaji probavnog sustava | Vrlo često | Pri visokoj dozi: mučnina, povraćanje i proljev; stomatitis. |
| | Rijetko | Stomatitis pri uobičajenoj dozi |
| Poremećaji jetre i žuči | Rijetko | Poremećaji jetre koji se kreću od abnormalnih rezultata jetrenih proba do kliničkih manifestacija poput hepatitisa i žutice, veno-okluzivne bolesti nakon terapije visokim dozama. |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | Vrlo često | Alopecija pri visokoj dozi |
| | Često | Alopecija pri uobičajenoj dozi |
| | Rijetko | Makulopapularni osipi i svrbež (vidjeti također poremećaje imunološkog sustava) |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva ³ | Vrlo često | Atrofija mišića, fibroza mišića, mialgija, porast razine kreatinin-fosfokinaze u krvi. |
| | Često | Sindrom odjeljka (kompartiment-sindrom) |
| | Nepoznato | Nekroza mišića, rabdomioliza |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava | Često | Porast razine ureje u krvi ⁴ |
| | Nije često | Akutna ozljeda bubrega |
| Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki | Nepoznato | Azoospermija i amenoreja |
| Krvožilni poremećaji ⁵ | Nepoznato | Duboka venska tromboza i plućna embolija |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | Vrlo često | Subjektivni i prolazni osjećaj vrućine i/ili trnaca |
| | Često | Upala sluznice (mukozitis) |

¹Povećana stopa hematološke toksičnosti, osobito neutropenije i trombocitopenije, primijećena je u novodijagnosticiranog multiplog mijeloma u starijih osoba u bolesnika liječenih melfalanom u kombinaciji s lenalidomidom i prednizonom ili talidomidom i prednizonom ili deksametazonom (vidjeti dio 4.4)

²Alergijske reakcije na melfalan, poput urtikarije, edema, kožnog osipa i anafilaktičkog šok zabilježeni su manje često nakon početnog ili kasnijeg doziranja, osobito nakon intravenske primjene. Srčani zastoj zabilježen je također rijetko udružen s takvim događajima.

³Samo s infuzijom melfalana nakon primjene regionalne perfuzije na ekstremitetu.

⁴Privremeni značajni porast razine ureje u krvi primijećen je u ranim stadijima terapije melfalanom u bolesnika s mijelomom i oštećenjem bubrega.

⁵Kinički važne nuspojave udružene s primjenom melfalana u kombinaciji s talidomidom i prednizonom ili deksametazonom i u manjoj mjeri melfalana s lenalidomidom i prednizonom uključuju: duboku vensku trombozu i plućnu emboliju (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

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

Simptomi i znakovi

Gastrointestinalni učinci, uključujući mučninu, povraćanje i proljev najvjerojatnije su znakovi akutnog peroralnog predoziranja. Neposredni učinci akutnog intravenskog predoziranja su mučnina i povraćanje. Može ih slijediti oštećenje gastrointestinalne sluznice, a proljev, ponekad hemoragičan, je također zabilježen nakon predoziranja. Glavni toksični učinak je supresija koštane srži koja dovodi do leukopenije, trombocitopenije i anemije.

Liječenje

Ako je potrebno moraju se započeti opće potporne mjere zajedno s odgovarajućom transfuzijom krvi ili trombocita te se mora razmotriti potreba za hospitalizacijom, antibiotskom profilaksom i primjenom hematoloških faktora rasta.

Ne postoji specifični protulijek. Pažljivo se mora pratiti krvna slika tijekom najmanje četiri tjedna nakon predoziranja sve do znakova oporavka.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori, antineoplastici. Alkilirajući citostatici. Analози dušikova plikavca; ATK oznaka: L01AA03

Mehanizam djelovanja

Melfalan je bifunkcionalni alkilirajući lijek s nekim imunosupresivnim svojstvima. Stvaranje karbonskih intermedijera od svake bi-2- kloroetilne grupe omogućuje alkilizaciju preko kovalentnog vezanja sa 7-dušikom gvanina na DNK, križno vezanje dvaju DNK lanaca te sprečavanje replikacije stanica.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apsorpcija peroralno uzetog melfalana znatno varira ovisno o trenutku prvog pojavljivanja lijeka u plazmi i vršne koncentracije u plazmi.

U ispitivanjima apsolutne bioraspoloživosti melfalana srednja vrijednost apsolutne bioraspoloživosti se kretala u rasponu od 56 do 85%.

Može se koristiti intravenska primjena za izbjegavanje varijabilnosti u apsorpciji koje su povezane s mijeloablativnim liječenjem.

Distribucija

Melfalan se umjereno veže za proteine plazme, sa zabilježenim postotkom vezanja u rasponu od 69% do 78%. Postoje dokazi o tome da se vezanje za proteine odvija linearno u rasponu koncentracija u plazmi koje se obično postižu prilikom terapije uobičajenim dozama, ali vezanje može ovisiti o koncentraciji pri onim koncentracijama koje su prisutne u terapiji visokim dozama. Glavni protein na koji se lijek veže je serumski albumin, koji je odgovoran za približno 55 do 60% vezanja, a 20% se veže za α 1-kiselu glikoprotein. Ispitivanja o vezanju melfalana su također otkrila postojanje ireverzibilne komponente koja se pripisuje alkilirajućoj reakciji s proteinima plazme.

Nakon primjene dvominutne infuzije doza u rasponu od 5 do 23 mg/m² tjelesne površine (približno 0,1 do 0,6 mg/kg tjelesne težine) u 10 bolesnika s rakom jajnika ili multiplim mijelomom, srednja vrijednost volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže i centralnom odjeljku iznosila je 29,1 ± 13,6, odnosno 12,2 ± 6,5 litara.

U 28 bolesnika s različitim malignim bolestima kojima su dane doze između 70 i 200 mg/m² tjelesne površine s infuzijom u trajanju od 2 do 20 minuta, srednja vrijednost volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže i centralnom odjeljku iznosila je 40,2 ± 18,3, odnosno 18,2 ± 11,7 litara.

Nakon hipertermične (39 °C) perfuzije donjeg ekstremiteta s 1,75 mg/kg tjelesne težine u 11 bolesnika s uznapredovalim malignim melanomom, srednja vrijednost volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže i središnjem odjeljku iznosila je 2,87 ± 0,8 odnosno 1,01 ± 0,28 litara.

Melfalan pokazuje ograničeni prolaz kroz krvno-moždanu barijeru. Nekoliko ispitivača je uzelo uzorke likvora i u njima nije pronašlo mjerljivu količinu lijeka. Niske koncentracije (~10 % koncentracije u plazmi) su primijećene u ispitivanju primjene pojedinačne visoke doze u djece.

Biotransformacija

Podaci dobiveni *in vivo* i *in vitro* upućuju na to da je spontana degradacija, a ne enzimski metabolizam, glavna odrednica poluvremena eliminacije lijeka u ljudi.

Metaboliti monohidroksimelfalan i dihidroksimelfalan utvrđeni su u plazmi s vršnim razinama nakon 60 odnosno 150 minuta.

Eliminacija

U 13 bolesnika koji su peroralno primali melfalan u dozi od 0,6 mg/kg tjelesne težine, srednja vrijednost terminalnog poluvremena eliminacije u plazmi bila je 90 ± 57 minuta, a tijekom 24 sata 11% lijeka je bilo prisutno u mokraći.

U 8 bolesnika koji su primili jednu bolus dozu od 0,5 do 0,6 mg/kg tjelesne težine, zabilježeno je kompozitno početno i terminalno poluvrijeme eliminacije od 7,7 ± 3,3 minute, odnosno 108 ± 20,8 minute.

Nakon primjene dvominutne infuzije doza u rasponu od 5 do 23 mg/m² tjelesne površine (približno 0,1 do 0,6 mg/kg tjelesne težine) u 10 bolesnika s rakom jajnika ili multiplim mijelomom, objedinjeno početno i terminalno poluvrijeme eliminacije iznosilo je 8,1 ± 6,6, odnosno 76,9 ± 40,7 minuta. Zabilježena je srednja vrijednost klirensa od 342,7 ± 96,8 ml/min.

U 15 djece i 11 odraslih koji su primili visoku dozu melfalana intravenski (140 mg/m² tjelesne površine) s forsiranom diurezom, utvrđene su srednje vrijednosti početnog i terminalnog poluvremena eliminacije od 6,5 ± 3,6, odnosno 41,4 ± 16,5 minuta. U 28 bolesnika s različitim malignim oboljenjima koji su primili doze između 70 i 200 mg/m² tjelesne površine infuzijom u trajanju od 2 do 20 minuta, utvrđene su srednje vrijednosti početnog i terminalnog poluvremena eliminacije od 8,8 ± 6,6, odnosno 73,1 ± 45,9 minuta. Srednja vrijednost klirensa bila je 581,5 ± 182,9 ml/min.

Nakon hipertermijske (39 °C) perfuzije na donjem ekstremitetu s 1,75 mg/kg tjelesne težine u 11 bolesnika s uznapredovalim malignim melanomom, srednja vrijednost početnog i terminalnog

poluvremena eliminacije iznosila je $3,6 \pm 1,5$ odnosno $46,5 \pm 17,2$ minuta. Zabilježena je srednja vrijednost klirensa od $55,0 \pm 9,4$ ml/min.

Posebne skupine bolesnika

Oštećenje funkcije bubrega

Klirens melfalana može biti smanjen u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2 i 4.4)

Starije osobe

Nije utvrđena povezanost između dobi i klirensa ili terminalnog poluvremena eliminacije melfalana (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Mutagenost

Melfalan je mutagen u životinja.

Reproduktivna toksičnost

Ispitivanja reprodukcije na štakorima s jednom intraperitonealnom injekcijom melfalana u dozi od 0,48 puta veće od maksimalne preporučene doze za ljude (MRHD) otkrila su embrioletalne i teratogene učinke. Kongenitalne anomalije uključivale su anomalije mozga (nerazvijenost, deformacija, meningokela i encefalokela), oka (anoftalmija i mikroftalmus), redukciju donje čeljusti i repa te hepatokelu. Došlo je do velikih gubitaka fetusa i primijećene su fetalne abnormalnosti nakon izlaganja minimalnoj dozi od 0,48 puta veća od MRHD-a i 0,81 puta veća od MRHD-a 6. i 9. dana, odnosno 13. dana. Pojedinačna doza od 2,42 puta veća od MRHD-a od 12. do 14. dana rezultirala je smrtonosnošću embrija (30 %), ali ne i abnormalnostima fetusa (vidjeti dio 4.6).

Ispitivanja plodnosti

Kod miševa je melfalan pri klinički relevantnim razinama izloženosti pokazao reproduktivne učinke koji se mogu pripisati citotoksičnosti u specifičnim stadijima muških zametnih stanica i inducirao je dominantne letalne mutacije i nasljedne translokacije u postmejotičkim zametnim stanicama, osobito u srednjem do kasnom stadiju spermatida.

Ženke su primale melfalan pri klinički relevantnim razinama izloženosti, a zatim su bile smještene s neliječenim mužjakom veći dio svojeg reproduktivnog životnog vijeka. Izrazito smanjenje veličine legla dogodilo se unutar prvog intervala nakon liječenja, nakon čega je uslijedio gotovo potpuni oporavak. Nakon toga je došlo do postupnog smanjenja veličine legla. To je bilo istodobno sa smanjenjem udjela produktivnih ženki, što je nalaz povezan s induciranim smanjenjem broja malih folikula (vidjeti dio 4.6).

Genotoksičnost

Melfalan je testiran na genotoksičnost u brojnim kratkotrajnim testovima, kako *in vitro* tako i *in vivo*.

U miševa je intraperitonealna primjena melfalana u dozama 0,10 – 3,25 puta većim od MRHD-a povećala učestalost dominantnih letalnih mutacija, kromosomskih aberacija, sestrinske kromatske izmjene, mikronukleusa i prekida DNK lanaca.

Promatrane mutacije prvenstveno su proizašle iz velikih brisanja u postspermatogonijalnim stanicama, dok su druge vrste mutagenih mehanizama prevladavale u spermatogonijalnim stanicama.

Ovi *in vivo* podaci potkrijepljeni su *in vitro* istraživanjima koja pokazuju da je liječenje stanične kulture melfalanom (u koncentracijama u rasponu od 0,1 do 25 μ M) također izazvalo oštećenje DNK.

Osim toga, inducirao je aneuploidiju i spolno povezane recesivne letalne mutacije u drosophili i mutacije u bakterijama. Bio je pozitivan kod svih sojeva u Amesovom testu pri koncentracijama od 200 µg/ploča i više. Mutagena aktivnost melfalana povećana je 3 puta u prisutnosti preparata koji metaboliziraju jetru S9, što je neočekivano jer se smatra da melfalan ne treba aktivaciju jetre da bi proizveo citotoksični učinak.

Karcinogenost

Melfalan je alkilirajući agens s izravnim djelovanjem koji je kancerogen putem genotoksičnog mehanizma, što je dovoljno potkrijepljeno istraživanjima na životinjama

Razvoj neoplastičnih tumora u štakora prijavljen je nakon intraperitonealne primjene melfalana u dozama 0,15 – 1,61 puta većim od MRHD-a; kod miševa je kancerogeni potencijal uočen pri dozama od 0,02 – 1,39 puta većim od MRHD-a.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

povidon

kloridna kiselina, razrijeđena (za podešavanje pH)

Otapalo

natrijev citrat dihidrat

propilen-glikol

etanol

voda za injekciju

6.2 Inkompatibilnosti

Melfalan je inkompatibilan s otopinama za infuziju koje sadrže dekstrozu i preporučuje se koristiti samo s otopinom natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju.

6.3 Rok valjanosti

Neotvoreni prašak i otapalo: 2 godine

Rekonstituirana otopina: Jednom rekonstituirani lijek mora se odmah upotrijebiti. Sav neiskorišteni lijek mora se baciti. Melfalan ima ograničeni rok valjanosti i brzina razgradnje rapidno raste s povišenjem temperature.

Rekonstituirana i dalje razrijeđena otopina za infuziju: najduže vrijeme od početka rekonstitucije do kraja infuzije ne smije prekoračiti 1,5 sati pri sobnoj temperaturi (otprilike 25 °C)

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Bočicu čuvajte u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti. Za uvjete čuvanja nakon što je lijek rekonstituiran i razrijeđen, vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prašak: Prozirna staklena bočica tipa I zatvorena čepom od bromobutil-gume obloženim fluoriranim polimerom i aluminijskim „flip-off“ zatvaračem s polipropilenskim gumbom narančaste boje.

Veličina pakiranja: Jedna bočica sadrži 50 mg melfalana.

Otapalo: Prozirna staklena bočica tipa I zatvorena čepom od bromobutil-gume obloženim fluoriranim polimerom i aluminijski „flip-off“ zatvaračem s polipropilenskim gumbom narančaste boje.

Veličina pakiranja: Jedna bočica sadrži 10 ml otapala.

Jedno pakiranje sadrži jednu bočicu s praškom i jednu bočicu s otapalom.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Moraju se poštivati postupci za pravilno rukovanje i zbrinjavanje citotoksičnih lijekova.

- Zaposlenike se mora obučiti kako se lijek rekonstituirati.
- Trudnice se moraju isključiti iz rukovanja lijekom.
- Zaposlenici kada rekonstituiraju pripravak moraju nositi prikladnu zaštitnu odjeću s maskama za lice, zaštitne naočale i zaštitne rukavice.
- Svaki predmet koji se je koristio za primjenu ili čišćenje, uključujući rukavice, mora se odložiti u spremnik za otpadni kontaminirani materijal za spaljivanje na visokoj temperaturi. Tekući otpad može se ukloniti s obilnom količinom vode.

U slučaju slučajnog kontakta melfalana s očima, oči odmah isprati s otopinom natrijeva klorida za ispiranje očiju ili obilnom količinom vode i odmah se obratiti liječniku. U slučaju kontakta s kožom, odmah oprati zahvaćena područja sapunom i obilnom količinom hladne vode i odmah se obratiti liječniku. Prolivenu otopinu mora se odmah obrisati vlažnim papirnatim ručnikom, koji se potom mora zbrinuti na siguran način. Kontaminirane površine moraju se oprati s obilnom količinom vode.

Rekonstitucija

Melfalan se mora pripremiti pri sobnoj temperaturi (otprilike 25 °C) rekonstitucijom praška pomoću isporučenog otapala.

Prije nego se započne s rekonstitucijom važno je da i prašak i otapalo budu sobne temperature (otprilike 25 °C).

10 ml otapala mora se dodati u bočicu koja sadrži prašak dodati brzo i odjednom pomoću sterilne igle i štrcaljke. Za probadanje čepa na bočici tijekom rekonstitucije mora se koristiti iglu debljine 21 G ili deblju. Za lako i učinkovito probadanje, iglu se mora ubosti okomito u čep, ne prebrzo ili pregrubo, bez zavrta. Odmah snažno protresite bočicu (otprilike 5 minuta) sve dok ne nastane bistra otopina bez vidljivih čestica. Brzo dodavanje otapala i potom snažno protresanje bočice važno je za pravilno otapanje.

Mučkanje pripravka dovodi do stvaranja značajne količine sitnih mjehurića zraka. Ti se mjehurići mogu zadržati 2 do 3 minute jer je dobivena otopina prilično viskozna. To može otežati procjenu bistrine otopine.

Svaka bočica mora biti rekonstituirana pojedinačno na ovaj način. Dobivena otopina sadrži ekvivalent od 5 mg po ml bezvodnog melfalana. Neuspjeh u provedbi gore navedenih koraka u pripremi lijeka može rezultirati nepotpunim otapanjem melfalana.

Otopina melfalana ograničene je stabilnosti i mora se pripremiti neposredno prije primjene.

Rekonstituirana otopina ne smije se stavljati u hladnjak jer će to uzrokovati stvaranje precipitata.

Miješanje s drugim otopinama

Uzmite 10 ml gore rekonstituirane otopine u koncentraciji od 5 mg/ml bezvodnog melfalana i prebacite u infuzijsku vrećicu sa 100 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida. Dobro promiješajte ovu razrijeđenu otopinu kako biste dobili nominalnu koncentraciju od 0,45 ml/mg bezvodnog melfalana.

Kada se dalje razrjeđuje u otopini za infuziju, melfalan ima smanjenu stabilnost i brzina degradacije rapidno raste s porastom temperature. **Ako se melfalan infundira pri sobnoj temperaturi od otprilike 25 °C, najduže vrijeme od pripreme otopine do dovršetka infuzije ne smije prekoračiti 1,5 sati.**

Melfalan nije kompatibilan s otopinama za infuziju koje sadrže dekstrozu i preporučuje se koristiti samo s otopinom natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju.

Pojavi li se ikakvo vidljivo замуćenje ili kristalizacija u rekonstituiranoj ili razrijeđenoj otopini, pripravak se mora baciti.

Zbrinjavanje

Sva neiskorištena otopina mora se nakon 1,5 sati baciti u skladu sa standardnim smjernicama za rukovanje i zbrinjavanje citotoksičnih lijekova.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstraße 5/5a
12529 Schönefeld
Njemačka

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

HR-H-583255282

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

12. studenoga 2019./ 22. studenoga 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

22. svibnja 2024.