

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Trusopt 20 mg/ml kapi za oko, otopina

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži 20 mg dorzolamida u obliku dorzolamidklorida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedan ml otopine kapi za oko sadrži 0,075 mg benzalkonijevog klorida, a jedna kap sadrži oko 0,002 mg benzalkonijevog klorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oko, otopina.

Bistra, bezbojna do gotovo bezbojna, blago viskozna otopina, čiji je pH između 5,5 i 5,8 a osmolarnost 269-323 mOsmol/kg.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Trusopt je indiciran:

- kao dodatna terapija beta blokatorima,
- kao monoterapija u bolesnika u kojih liječenje beta blokatorima nije uspješno ili u kojih su beta blokatori kontraindicirani,

u liječenju povišenog očnog tlaka u bolesnika s:

- očnom hipertenzijom
- glaukomom otvorenog kuta
- pseudoeksfolijativnim glaukomom

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Ako se primjenjuje kao monoterapija, doza je jedna kap dorzolamida u konjunktivalnu vrećicu bolesnog oka (očiju), triput na dan.

Ako se primjenjuje kao dodatna terapija sa beta-blokatorom, doza je jedna kap dorzolamida u konjunktivalnu vrećicu bolesnog oka (očiju), dvaput na dan.

##### Način primjene

Kada neki drugi lijek za liječenje glaukoma treba zamijeniti dorzolamidom, primjenu tog lijeka treba obustaviti nakon primjene odgovarajuće dnevne doze, a sljedeći dan započeti s primjenom dorzolamida.

Ako se primjenjuje više oftalmika lokalno, treba ih primjenjivati u razmacima od najmanje deset minuta.

Bolesnike treba upozoriti da operu ruke prije primjene i da paze da vrhom kapaljke ne dodiruju oko ili okolno tkivo.

Bolesnike također treba upozoriti da se otopine za oči, ukoliko se njima ne rukuje ispravno, mogu kontaminirati čestim bakterijama za koje se zna da uzrokuju infekcije očiju. Primjena kontaminirane otopine može izazvati ozbiljno oštećenje oka i rezultirati gubitkom vida.

Bolesnike je potrebno upoznati s pravilnim rukovanjem bočicama. Upute za uporabu nalaze se u uputi o lijeku.

Upute za uporabu:

1. Operite ruke.
2. Otvorite bočicu. Pazite da vrh umetka za kapanje ne dodiruje Vaše oko, kožu oko očiju ili prste.
3. Nagnite glavu unatrag i držite bočicu naopako iznad očiju.
4. Povucite donji kapak prema dolje i pogledajte prema gore. Lagano stisnite bočicu i pustite da jedna kap padne u prostor između donjeg kapka i oka.
5. Pritisnite prstom u kut oka uz nos ili zatvorite kapke na 2 minute. To pomaže da se spriječi ulazak lijeka u ostatak tijela. Pri korištenju nazolakrimalne okluzije ili pri zatvaranju kapaka na 2 minute smanjuje se sistemska apsorpcija. To može dovesti do smanjenja sistemskih nuspojava i povećanja lokalne aktivnosti.
6. Ponovite korake od 3 do 5 s drugim okom ako vam je tako rekao Vaš liječnik.
7. Vratite zatvarač i čvrsto zatvorite bočicu.

#### *Pedijatrijska populacija*

Dostupni su ograničeni klinički podaci o primjeni dorzolamida triput na dan u pedijatrijskih bolesnika. (Za podatke o doziranju u pedijatrijskih bolesnika vidjeti dio 5.1.)

#### **4.3. Kontraindikacije**

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

Dorzolamid nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ) ili s hiperkloremičnom acidozom. Zbog toga što se dorzolamid i njegovi metaboliti izlučuju uglavnom putem bubrega, primjena dorzolamida u tih je bolesnika kontraindicirana.

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

Dorzolamid nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, stoga ga u tih bolesnika treba primjenjivati s oprezom.

U bolesnika s akutnim glaukomom zatvorenog kuta potrebno je primijeniti i druge lijekove osim onih za snižavanje očnog tlaka. Dorzolamid nije ispitivan u bolesnika s akutnim glaukomom zatvorenog kuta.

Dorzolamid je sulfonamid i premda se primjenjuje lokalno dolazi i do sistemske apsorpcije. Stoga se nakon lokalne primjene mogu razviti nuspojave koje se javljaju pri sistemske primjeni sulfonamida, uključujući teške reakcije preosjetljivosti kao što su Stevens-Johnson sindrom i toksična epidermalna nekroliza. Ako se pojave znakovi teških reakcija ili reakcija preosjetljivosti, primjenu lijeka treba prekinuti.

Terapija oralnim inhibitorima karboanhidraze povezana je s nastankom urolitijaze koja je rezultat poremećaja acidobazne ravnoteže, osobito u bolesnika koji su već imali bubrežne kamence. Prijavljeni su rijetki slučajevi urolitijaze iako poremećaji acidobazne ravnoteže pri primjeni dorzolamida nisu bili primijećeni. Dorzolamid je inhibitor karboanhidraze i premda se primjenjuje lokalno dolazi i do sistemske apsorpcije. Stoga, pri primjeni dorzolamida, bolesnici koji su već imali bubrežne kamence mogu imati povećani rizik od pojave urolitijaze.

Ukoliko se pojave znakovi alergijskih reakcija (npr. konjunktivitis i reakcije na očnom kapku) treba razmotriti prekid liječenja dorzolamidom.

U bolesnika koji uzimaju oralni inhibitor karboanhidraze i dorzolamid postoji mogućnost aditivnog učinka na poznati sistemski učinak inhibitora karboanhidraze. Istodobna primjena dorzolamida i oralnih inhibitora karboanhidraze se ne preporuča.

Za vrijeme primjene lijeka Trusopt bili su prijavljeni edem rožnice i ireverzibilna dekompenzacija rožnice u bolesnika koji su prethodno imali kronični defekt rožnice i/ili intraokularni kirurški zahvat. U takvih se bolesnika lokalni dorzolamid treba primjenjivati s oprezom.

Zapaženo je odignuće žilnice uz hipotoniju oka nakon filtracijske operacije uz korištenje vodenih suprimirajućih terapija.

#### Benzalkonijev klorid

Za benzalkonijev klorid je zabilježeno da uzrokuje iritaciju oka, simptome suhog oka, te može utjecati na suzni film i površinu rožnice. Potrebno je primjenjivati s oprezom kod bolesnika sa suhim okom i bolesnika kod kojih rožnica može biti ugrožena. Bolesnike je potrebno nadzirati u slučaju dugotrajne primjene.

#### Upotreba leća

Trusopt sadrži konzervans benzalkonijev klorid. Kontaktne leće je potrebno ukloniti prije primjene lijeka te pričekati najmanje 15 minuta prije ponovnog stavljanja leća. Benzalkonijev klorid mijenja boju mekih kontaktnih leća.

#### Pedijatrijska populacija

Dorzolamid nije bio ispitivan u bolesnika s manje od 36 tjedana gestacijske dobi i manje od 1. tjedna starosti. Bolesnici sa značajno nezrelim bubrežnim tubulima mogu primati dorzolamid samo nakon pozornog razmatranja omjera rizika i koristi zbog mogućeg razvoja metaboličke acidoze.

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

Nisu provedena ciljana ispitivanja interakcija s dorzolamidom.

U kliničkim se ispitivanjima, bez znakova klinički značajnih interakcija, dorzolamid istodobno primjenjivao s ovim lijekovima: kapima za oko s timololom, kapima za oko s betaksololom,

lijekovima sa sistemskim učinkom uključujući ACE-inhibitore, blokatore kalcijevih kanala, diuretike, nesteroidne protuupalne lijekove uključujući aspirin, te hormonima (na primjer estrogen, inzulin, tiroksin).

Povezanost između dorzolamida, miotika i agonista adrenergičkih receptora za vrijeme liječenja glaukoma nije u potpunosti proučena.

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Dorzolamid se ne smije koristiti za vrijeme trudnoće. Nisu raspoloživi primjereni klinički podaci o primjeni u trudnica. U zečeva je dorzolamid imao teratogeni učinak u dozama toksičnim za majku (vidjeti dio 5.3.)

##### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se dorzolamid u majčino mlijeko. U ženki štakora koje su dojile zapaženo je smanjenje tjelesne težine u mladunčadi. Ne preporuča se dojenje ako je potrebno liječenje dorzolamidom.

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

Nisu provedena klinička ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Moguće nuspojave kao što su omaglica i poremećaji vida mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### 4.8. Nuspojave

Trusopt je ispitan u više od 1400 bolesnika u kontroliranim i nekontroliranim kliničkim ispitivanjima. Tijekom dugotrajnih kliničkih ispitivanja u 1108 bolesnika liječenih samim lijekom Trusopt, ili kao dodatnom terapijom uz lokalne beta-blokatore, najčešći razlog za prekid liječenja lijekom Trusopt (oko 3%) bile su nuspojave u oku, prvenstveno konjunktivitis i reakcije ocnog kapka.

Sljedeće nuspojave bile su prijavljene tijekom kliničkih ispitivanja ili nakon stavljanja u promet:

*[vrlo česte ( $\geq 1/10$ ), česte ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), manje česte ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rijetke ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), nepoznate: (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)]*

##### **Poremećaji živčanog sustava:**

*Često:* glavobolja  
*Rijetko:* omaglica, parestezija

##### **Poremećaji oka:**

*Vrlo često:* peckanje i žarenje  
*Često:* površinski točkasti keratitis, suzenje, konjunktivitis, upala ocnog kapka, svrbež očiju, nadražnost ocnog kapka, zamućen vid  
*Manje često:* iridociklitis  
*Rijetko:* nadražnost s crvenilom, bol, stvaranje krmelja, prolazna kratkovidnost (koja nestaje s prekidom liječenja), edem rožnice, sniženi očni tlak, odignuće žilnice nakon filtracijske operacije  
*Nepoznato:* osjećaj stranog tijela u oku

##### **Srčani poremećaji:**

*Nepoznato:* palpitacije, tahikardija

##### **Krvožilni poremećaji:**

*Nepoznato:* hipertenzija

***Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja:***

*Rijetko:* epistaksa

*Nepoznato:* dispneja

***Poremećaji probavnog sustava:***

*Često:* mučnina, gorak okus

*Rijetko:* nadraženost grla, suha usta

***Poremećaji kože i potkožnog tkiva:***

*Rijetko:* kontaktni dermatitis, Steven-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza

***Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:***

*Rijetko:* urolitijaza

***Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:***

*Često:* astenija/umor

*Rijetko:* preosjetljivost: znakovi i simptomi lokalnih reakcija (uključujući palpebralne reakcije) te sistemskih alergijskih reakcija uključujući angioedem, urtikariju i svrbež, osip, nedostatak zraka, rijetko bronhospazam

***Pretrage:***

Primjena dorzolamida nije bila povezana s klinički značajnim poremećajima elektrolita.

Pedijatrijska populacija

Vidjeti dio 5.1.

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 nuspojave: **navedenog u [Dodatku V](#)**.

#### **4.9. Predoziranje**

Dostupni su ograničeni podaci o predoziranju u ljudi zbog slučajnog ili namjernog gutanja dorzolamidklorida.

Simptomi

Sljedeći simptomi bili su prijavljeni pri gutanju lijeka: somnolencija; pri lokalnoj primjeni: mučnina, omaglica, glavobolja, umor, neuobičajeni snovi i disfagija.

Liječenje

Liječenje treba biti simptomatsko i suportivno. Može doći do neravnoteže elektrolita, razvoja acidoze, a mogući su i učinci na središnji živčani sustav. Potrebno je pratiti razinu elektrolita u serumu (posebno kalija) i pH vrijednosti krvi.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje bolesti oka (oftalmici), Inhibitori karboanhidraze, ATK oznaka: S01EC03

### Mehanizam djelovanja

Karboanhidraza je enzim koji se nalazi u mnogim tkivima uključujući i oko. U ljudi karboanhidraza postoji u više izoenzima, a najaktivnija je karboanhidraza II koja se nalazi prvenstveno u eritrocitima, ali i u drugim tkivima. Inhibicija karboanhidraze u cilijarnim nastavcima u oku smanjuje sekreciju očne vodice. Rezultat toga je sniženje očnog tlaka.

Trusopt sadrži dorzolamidklorid, snažan inhibitor humane karboanhidraze II. Nakon lokalne primjene u oko, dorzolamid snižava povišeni očni tlak, bez obzira da li je on povezan s glaukomom ili ne. Povišeni očni tlak je glavni čimbenik rizika u patogenezi oštećenja oćnog živca i gubitka vidnog polja. Dorzolamid snižava očni tlak bez uobičajenih nuspojava miotika poput noćnog sljepila, akomodacijskog spazma i suženja zjenica. Dorzolamid nema učinka na puls ili krvni tlak, ili je taj učinak minimalan.

Lokalno primijenjeni beta-adrenergićki blokatori također snižavaju očni tlak tako što smanjuju sekreciju oćne vodice, ali imaju drugaćiji mehanizam djelovanja. Ispitivanja su pokazala da dodatak dorzolamida lokalnim beta-blokatorima dovodi do dodatnog sniženja oćnog tlaka. Ovo zapažanje je u skladu s otprije poznatim aditivnim učinkom kod primjene beta-blokatora i oralnih inhibitora karboanhidraze.

### Farmakodinamićki učinci

#### *Klinićki učinci*

#### *Odrasli bolesnici*

Djelotvornost dorzolamida u bolesnika s glaukomom ili povišenim oćnim tlakom utvrđena je u velikim klinićkim istraživanjima u trajanju i do jedne godine. U ovim je istraživanjima dorzolamid bio primjenjivan kao monoterapija, triput na dan (bazalni oćni tlak  $\geq 23$  mmHg), ili kao dodatna terapija s oftalmićkim beta-blokatorima dvaput na dan (bazalni oćni tlak  $\geq 22$  mmHg). Kada je dorzolamid bio primijenjen kao monoterapija ili kao dodatak drugim lijekovima, njegov se učinak na sniženje oćnog tlaka oćitovao tijekom ćitavoga dana, a zadržao se i tijekom dugoroćne primjene. Djelotvornost dugoroćne primjene dorzolamida (monoterapija) bila je slićna onoj betaksolola i malo niža od one timolola. Kao dodatna terapija uz oftalmićke beta-blokatore, dorzolamid je dodatno snizio oćni tlak i ostvario učinak koji odgovara primjeni 2% pilokarpina ćetiri puta na dan.

#### Pedijatrijska populacija

Tromjesećno, dvostruko slijepo, aktivnim lijećenjem kontrolirano, multicentrićno klinićko ispitivanje provedeno je na 184 djece s glaukomom ili povišenim oćnim tlakom (bazalni oćni tlak  $\geq 22$  mmHg) od 1 tjedna starosti do <6 godina starosti (122 lijećenih dorzolamidom) kako bi se ispitala sigurnost primjene lijeka Trusopt pri lokalnoj primjeni triput na dan. Približno polovica bolesnika u obje skupine imala je potvrđen kongenitalni glaukom; ostale ćeste etiologije bile su Sturge Weber sindrom, disgeneza iridokornealnog mezenhima i afakija. Raspodjela prema dobi i lijećenju u fazi monoterapije bila je:

	Dorzolamid 2%	Timolol
Dob kohorte <2 godine	N=56 Raspon dobi: 1 do 23 mjeseca	Timolol GS 0,25% N=27 Raspon dobi: 0,25 do 22 mjeseca
Dob kohorte $\geq 2$ -<6 godina	N=66 Raspon dobi: 2 do 6 godina	Timolol 0,50% N=35 Raspon dobi: 2 do 6 godina

U obje kohorte približno 70 bolesnika se lijećilo najmanje 61 dan, a približno 50 bolesnika 81–100 dana.

U slučaju neodgovarajuće kontrole očnog tlaka dorzolamidom ili timololom u obliku gel formirajuće otopine kao monoterapije, mijenjala se otvorena terapija u skladu sa sljedećim: 30 bolesnika <2 godine istodobno je primalo timolol gel formirajuću otopinu 0,25 % dnevno i dorzolamid 2% triput na dan; 30 bolesnika  $\geq 2$  godine primalo je fiksnu kombinaciju dorzolamid 2%/0,5% timolol dvaput na dan.

Sveukupno, ovo kliničko ispitivanje nije pokazalo dodatni problem u sigurnosti primjene u djece: približno 26% (20% koji su liječeni samo dorzolamidom) djece imalo je nuspojave povezane s primjenom lijeka od kojih je većina bila lokalna poput peckanja i žarenja u očima, bockanja i boli u očima te nije bila ozbiljna. U niskom postotku <4%, primijećen je edem ili zamagljenost rožnice. Lokalne reakcije su prema učestalosti bile slične onima koje su se javljale pri primjeni komparatora. Nakon stavljanja lijeka u promet, bila je prijavljena metabolička acidoza u vrlo mladih bolesnika, osobito onih s nezrelošću/oštećenjem funkcije bubrega.

Rezultati djelotvornosti u djece ukazuju da je srednja vrijednost sniženja očnog tlaka primijećena u skupini koja je liječena dorzolamidom bila usporediva sa srednjom vrijednosti sniženja očnog tlaka u skupini koja je liječena timololom premda je mala brojčana prednost bila zapažena za timolol.

Nisu provedena dugotrajnija klinička ispitivanja učinkovitosti (>12 tjedana).

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

Za razliku od oralnih inhibitora karboanhidraze, lokalna primjena dorzolamidklorida omogućuje da lijek djeluje izravno u oku primijenjen u znatno manjoj dozi i uz manje sistemske učinke. Tijekom kliničkih ispitivanja takva je primjena snižavala očni tlak bez poremećaja acidobazne ravnoteže ili promjena u elektrolitima koji se javljaju kod primjene oralnih inhibitora karboanhidraze.

Nakon lokalne primjene, dorzolamid dospjeva u sistemska cirkulaciju. Da bi se utvrdili mogući učinci na sistemska inhibicija karboanhidraze nakon lokalne primjene dorzolamida, mjerena je koncentracija lijeka i njegovih metabolita u eritrocitima i u plazmi te inhibicija karboanhidraze u eritrocitima. Dorzolamid se tijekom dugotrajne primjene nakuplja u eritrocitima kao posljedica selektivnog vezanja za karboanhidrazu II, dok su koncentracije slobodnog lijeka u plazmi izuzetno niske. Iz dorzolamida nastaje samo jedan N-dezetil metabolit koji, iako u manjoj mjeri, inhibira karboanhidrazu II. Ovaj metabolit također inhibira i karboanhidrazu I koja je manje aktivan izoenzim. Metabolit se također nakuplja u eritrocitima gdje se prvenstveno veže za karboanhidrazu I. Dorzolamid se umjereno veže za proteine u plazmi (približno 33%). Dorzolamid se uglavnom izlučuje nepromijenjen u urin, a njegov metabolit se također izlučuje urinom. Nakon primjene dorzolamid se nelinearno ispire iz eritrocita, što rezultira početnim brzim padom koncentracije lijeka, nakon čega slijedi sporija faza izlučivanja s poluvijekom od približno četiri mjeseca.

Da bi se simuliralo stanje koje odgovara maksimalnim sistemskim učincima lijeka zabilježenim kod dugotrajne lokalne primjene lijeka, dorzolamid se primjenjivao oralno, a stanje dinamičke ravnoteže se postiglo unutar 13 tjedana. U stanju dinamičke ravnoteže u plazmi gotovo da nije bilo lijeka ni metabolita lijeka, a inhibicija karboanhidraze u eritrocitima bila je manja od inhibicije koja je potrebna da bi se ostvario farmakološki učinak na bubrežnu funkciju ili na disanje. Slični su farmakokinetički rezultati bili zapaženi nakon kronične lokalne primjene dorzolamida. U nekih su starijih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (CrCl 30-60 ml/min) zabilježene više koncentracije metabolita u eritrocitima. Međutim, na temelju ovog nalaza nisu se mogle dokazati značajne razlike u inhibiciji karboanhidraze kao ni klinički značajne sistemske nuspojave.

## 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Većina nalaza nakon oralne primjene dorzolamidklorida u istraživanjima u životinja odnosila se na farmakološke učinke sistemske inhibicije karboanhidraze. Neki od tih nalaza bili su specifični za



vrstu i/ili su bili posljedica metaboličke acidoze. Pri primjeni doza dorzolamida toksičnih za majku, kod zečeva su bile primijećene anomalije kralježaka povezane s metaboličkom acidozom.

U kliničkim ispitivanjima bolesnici nisu pokazivali znakove metaboličke acidoze ili promjene elektrolita u serumu koji bi ukazivali na sistemsku inhibiciju karboanhidraze. Prema tome, ne očekuje se da bi se učinci opaženi u istraživanjima u životinja mogli pojaviti u bolesnika koji primaju terapijske doze dorzolamida.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

benzalkonijev klorid  
hidroksietilceluloza  
manitol  
natrijev citrat  
natrijev hidroksid za podešavanje pH  
voda za injekcije

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nisu primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine

Lijek Trusopt se smije upotrebljavati 28 dana nakon prvog otvaranja bočice.

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

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.  
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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

Trusopt bočica sadrži 5 ml otopine.

Tip-6 spremnik sastoji se od bijele poluprozirne bočice (LDPE), prozirnog umetka za kapanje (LLDPE) i bijelog (PP) zatvarača.

Neoštećena zaštitna traka je dokaz da lijek nije bio otvaran.

Trusopt je dostupan u sljedećem pakiranju:  
1x5 ml (jedna bočica s 5 ml otopine)

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

Nema posebnih zahtjeva.

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

Santen Oy,  
Niittyhaankatu 20, 33720 Tampere,  
Finska



**8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-471662399

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

Datum prvog odobrenja: 10 lipnja 1997.

Datum posljednje obnove odobrenja: 22. srpanj 2020.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

02/2023.