

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

URSOGRIX 250 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tvrda kapsula sadrži 250 mg ursodeoksikolatne kiseline.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Bijele tvrde želatinske kapsule, veličine „0“, približnih dimenzija 21,7 mm x 7,64 mm. Sadrže bijeli do gotovo bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Otapanje kolesterolskih žučnih kamenaca u bolesnika:
 - koji imaju jedan ili više kamenaca koji se ne vide kao sjene na rendgenskoj snimci (radiološki negativni) i ne bi trebali biti veći od 2 cm u promjeru, u funkcionalnom žučnom mjehuru
 - koji su odbili kirurški zahvat ili u kojih zahvat nije indiciran
 - kod kojih je kemijskim testiranjem dokazana supersaturacija kolesterolom žuči dobivene drenažom duodenuma.
 - kao potporna terapija prije i nakon razbijanja žučnih kamenaca (litotripsije).
- Primarni bilijarni kolangitis (PBC, također poznat kao primarna bilijarna ciroza).

Pedijatrijska populacija

- Hepatobilijarni poremećaji povezani s cističnom fibrozom u djece i adolescenata od 6 do 18 godina.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Otapanje žučnih kamenaca (samostalno ili u kombinaciji s litotripsijom).

Preporučena dnevna doza je 8 -10 mg/kg tjelesne težine ursodeoksikolatne kiseline, što odgovara 2- 4 kapsule koje se uzimaju s obrokom kako slijedi:

- dnevna doza od 2 kapsule: obje kapsule s večernjim obrokom;
- dnevna doza od 3 kapsule: 1 ujutro i 2 navečer;
- dnevna doza od 4 kapsule: 2 ujutro i 2 navečer;

ILI

uzmite dnevnu dozu od 2-4 kapsule navečer prije spavanja.

Trajanje postupka otapanja žučnih kamenaca s ovim lijekom je 6 mjeseci do 2 godine, ovisno o

početnoj veličini kamenaca. Za pravilnu procjenu terapijskog ishoda, na početku liječenja neophodno je točno odrediti veličinu kamenaca te ih naknadno redovito pratiti, na primjer, ultrazvučnim ili rendgenski pregledima svaka 3-4 mjeseca.

U bolesnika čiji se kamenci nisu smanjili nakon 6 mjeseci liječenja s preporučenim dozama lijeka, preporuča se određivanje litogenog indeksa žuči (engl. *biliary lithogenic indeks*) drenažom duodenuma. Ukoliko žuč ima indeks >1,0, nije vjerojatno da će liječenje imati povoljan ishod pa je bolje razmotriti drugi način liječenja žučnih kamenaca. Liječenje se mora nastaviti 3 do 4 mjeseca nakon što je ultrazvučnim pregledom utvrđeno potpuno raspadanje žučnih kamenaca.

Prekid liječenja

Prekid liječenja kroz 3- 4 tjedna dovodi do povratka supersaturacije žuči i produžuje ukupno trajanje terapije. Prekid liječenja nakon otapanja žučnih kamenaca može biti praćeno recidivom.

Liječenje primarnog bilijarnog kolangitisa (PBC):

Stupanj I-III

Dnevna doza ovisi o tjelesnoj težini i iznosi 12-16 mg ursodeoksikolatne kiseline po kg tjelesne težine (3 do 7 tvrdih kapsula).

Za vrijeme prva 3 mjeseca liječenja, ovaj lijek treba uzimati u podijeljenim dozama tijekom dana. S poboljšanjem pokazatelja jetrene funkcije, ukupna dnevna doza može se uzimati jednom dnevno, navečer.

Tjelesna težina (kg)	Dnevna doza (mg/kg/tjelesne težine)	Tvrde kapsule			
		Prva 3 mjeseca			Nakon toga
		Ujutro	Poslije podne	Navečer	Navečer (jednom dnevno)
47 – 62	12 – 16	1	1	1	3
63 – 78	13 – 16	1	1	2	4
79 – 93	13 – 16	1	2	2	5
94 – 109	14 – 16	2	2	2	6
Preko 110		2	2	3	7

Stupanj IV

Kod povišenih serumskih razina bilirubina (> 40 µg/L konjugiranog bilirubina), inicijalno se primjenjuje samo pola uobičajene doze (vidjeti doziranje za stupnjeve I-III), tj. 6-8 mg/kg/dan ursodeoksikolatne kiseline, što odgovara 2-3 kapsule.

Nakon toga, funkcija jetre mora se odgovarajuće nadzirati tijekom nekoliko tjedana (jednom svaka 2 tjedna tijekom 6 tjedana). Ukoliko ne dođe do pogoršanja jetrene funkcije (prema parametrima AP, ALT, AST, GGT, bilirubin) te ne dođe do pojačanja svrbeža, doziranje se može dalje povisiti na uobičajenu razinu. Unatoč tome, funkcija jetre mora se pažljivo nadzirati tijekom nekoliko tjedana. Ukoliko ni tada ne dođe do pogoršanja jetrene funkcije, bolesnik može dugoročno primati uobičajenu dozu lijeka.

Bolesnici s primarnim bilijarnim kolangitisom (stupanj IV) a bez povišenja serumskih razina bilirubina mogu odmah primati uobičajenu početnu dozu (vidjeti doziranje za stupnjeve I-III).

Ipak, i u ovakvim slučajevima potrebno je pažljivo nadziranje jetrene funkcije kako je opisano ranije; uspješnost liječenja PCB-a potrebno je redovito procjenjivati na temelju jetrenih parametara

(laboratorijski) i kliničkih nalaza.
Primjena ovog lijeka kod PBC-a nije vremenski ograničena.

Pedijatrijska populacija

Djeca i adolescenti s cističnom fibrozom u dobi od 6 do 18 godina:

20 mg/kg/dan ursodeoksikolatne kiseline u 2-3 podijeljene doze, do najviše 30 mg/kg/dan ukoliko je potrebno.

Tjelesna težina (kg)	Dnevna doza (mg/kg tjelesne težine)	URSOGRIX 250 mg tvrde kapsule		
		Ujutro	Poslije podne	Navečer
20-29	17-25	1	--	1
30-39	19-25	1	1	1
40-49	20-25	1	1	2
50-59	21-25	1	2	2
60-69	22-25	2	2	2
70-79	22-25	2	2	3
80-89	22-25	2	3	3
90-99	23-25	3	3	3
100-109	23-25	3	3	4
>110		3	4	4

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Kapsule treba progutati cijele s malo tekućine. Kapsule se moraju uzimati redovito. Za bolesnike koji imaju tjelesnu težinu ispod 47 kg ili ne mogu progutati URISOGRIX kapsule, dostupne su druge formulacije ursodeoksikolatne kiseline.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar, žučne kiseline ili bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- akutna upala žučnog mjehura ili bilijarnog trakta
- okluzije bilijarnog trakta (okluzija glavnog žučovoda ili voda žučnog mjehura)
- učestale epizode bilijarnih kolika
- radiološki neprozirni, kalcificirani žučni kamenci
- poremećena kontraktilnost žučnog mjehura

Pedijatrijska populacija

- neuspješna portoenterostomija ili u slučajevima bez pojave dobrog protoka žuči u djece s atrezijom žučnih vodova.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Upotreba ursodeoksikolatne kiseline mora biti pod nadzorom liječnika.

Nadležni liječnik mora kontrolirati parametre funkcije jetre AST (SGOT), ALT (SGPT), ALP i γ -GT svaka 4 tjedna u prva 3 mjeseca liječenja, te svaka 3 mjeseca nakon toga.

Osim što omogućava identifikaciju pacijenata koji odgovaraju na liječenje te onih koji ne odgovaraju na liječenje među pacijentima koji se liječe od PBC-a, ova kontrola također omogućuje rano prepoznavanje potencijalnog pogoršanja jetrene funkcije, osobito u pacijenata s uznapredovalim stupnjem PBC-a.

Kod primjene za otapanje žučnih kamenaca:

Za procjenu tijeka liječenja otapanja žučnih kamenaca i pravovremeno otkrivanje eventualne kalcifikacije žučnih kamenaca, ovisno o veličini kamenaca, potrebno je 6 – 10 mjeseci nakon početka liječenja prikazati žučni mjehur (peroralnom kolecistografijom) s preglednom i kosom snimkom u stojećem i ležećem položaju (pod kontrolom UZV).

Ovaj lijek ne smije se primjenjivati u slučaju kada žučni mjehur nije vidljiv na rendgenskoj slici, kod kalcificiranih žučnih kamenaca, poremećene kontraktilnosti žučnog mjehura, te čestih epizoda bilijarnih kolika.

Bolesnice koje uzimaju ovaj lijek za otapanje žučnih kamenaca moraju koristiti učinkovitu nehormonalnu metodu kontracepcije jer hormonalni kontraceptivi mogu pospješiti stvaranje žučnih kamenaca (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6).

Kod primjene za liječenje PBC-a uznapredovalog stupnja:

U vrlo rijetkim je slučajevima primijećena dekompenzacija ciroze jetre koja se djelomično povukla nakon prekida liječenja.

U bolesnika s primarnom bilijarnom cirozom (PBC) u rijetkim slučajevima može doći do pogoršanja kliničkih simptoma na početku liječenja, tj. svrbež se može pojačati. U takvom slučaju doza ovog lijeka se može smanjiti na jednu 250 mg kapsulu na dan te potom postupno ponovo povećavati do preporučene doze kako je opisano u dijelu 4.2.

Doza se kod pojave proljeva mora smanjiti, a u slučaju perzistentnog proljeva liječenje se mora prekinuti.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ovaj lijek ne smije se uzimati istodobno s kolestiraminom, kolestipolom ili antacidima koji sadržavaju aluminijev hidroksid i/ili smektit (aluminijev oksid), jer ti preparati vežu URSOGRIX u crijevima i time smanjuju njegovu apsorpciju i djelotvornost. Ukoliko je primjena takvih lijekova potrebna, mora se uzeti najmanje 2 sata prije ili poslije lijeka URSOGRIX.

Ovaj lijek može utjecati na apsorpciju ciklosporina iz crijeva. Stoga u bolesnika koji se liječe ciklosporinom, liječnik mora kontrolirati koncentraciju ciklosporina u krvi, te prilagoditi dozu ciklosporina ukoliko je potrebno.

Zbog utjecaja ursodeoksikolatne kiseline na izlučivanje žučnih kiselina postoji teoretska mogućnost utjecaja na apsorpciju drugih lipofilnih tvari.

U izoliranim slučajevima lijek URSOGRIX može smanjiti apsorpciju ciprofloksacina.

U kliničkom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, istodobna primjena ovog lijeka (500 mg/dan) i rosuvastatina (20 mg/dan) rezultirala je blago povišenim razinama rosuvastatina u plazmi. Klinička važnost ove interakcije kao i interakcije s drugim statinima nije poznata.

Opaženo je na zdravim dobrovoljcima da ovaj lijek smanjuje vršne koncentracije u plazmi (C_{max}), te površinu ispod krivulje (AUC) kalcijevog antagonista nitrendipina. Preporuča se pažljivo praćenje

ishoda istodobne primjene nitrendipina i lijeka URSOGRIX. Može biti potrebno povećanje doze nitrendipina. Zabilježena je također interakcija sa smanjenjem terapijskog učinka dapsona. Ova opažanja, zajedno s *in vitro* nalazima, mogu ukazivati da URSOGRIX može inducirati enzime citokroma P450 3A. Indukcija međutim nije uočena u primjereno dizajniranom ispitivanju interakcije s budezonidom, koji je poznati supstrat citokroma P450 3A.

Estrogeni hormoni i tvari koje snižavaju razinu kolesterola u krvi, kao što je klorfibrat, pojačavaju hepatičko izlučivanje kolesterola i stoga mogu poticati stvaranje žučnih kamenaca, što je suprotno učinku ovog lijeka koji se koristi za otapanje žučnih kamenaca.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni ursodeoksikolatne kiseline u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost u ranoj fazi gestacije (vidjeti dio 5.3.). Ovaj lijek se stoga ne smije koristiti, u trudnoći osim u slučaju da je to neophodno.

Žene u reproduktivnoj dobi

Žene u reproduktivnoj dobi smiju se liječiti ovim lijekom samo ako koriste učinkovitu kontracepciju: preporučuje se nehormonalna kontracepcija ili oralna kontracepcija s niskom razinom estrogena. Međutim, bolesnice koje uzimaju ovaj lijek za otapanje žučnih kamenaca moraju koristiti učinkovitu nehormonalnu kontracepciju jer hormonalni oralni kontraceptivi mogu pospješiti stvaranje žučnih kamenaca. Prije početka liječenja mora se isključiti mogućnost trudnoće.

Dojenje

Na temelju nekoliko dokumentiranih slučajeva dojenja, utvrđeno je da su razine ursodeoksikolatne kiseline u mlijeku u ljudi vrlo niske i nije vjerojatno očekivati nuspojave u dojene djece.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala utjecaj ovog lijeka na plodnost (vidjeti dio 5.3). Podaci o učinku na plodnost u ljudi nakon primjene ursodeoksikolatne kiseline nisu raspoloživi.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

URSOGRIX 250 mg tvrde kapsule ne utječu ili zanemarivo utječu na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Procjena nuspojava temelji se na sljedećim podacima o učestalosti: 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)

Poremećaji probavnog sustava:

Često: meka stolica odnosno proljev.

Vrlo rijetko: za vrijeme liječenja PBC-a javila se jaka bol u gornjem desnom abdomenu.

Poremećaji jetre i žuči:

Vrlo rijetko: Kalcifikacija žučnih kamenaca, dekompenzacija ciroze jetre (za vrijeme liječenja PBC-a u napredovalom stadiju bolesti), koja se nakon prekida liječenja djelomično povukla.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Vrlo rijetko: urtikarija.

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

U slučajevima predoziranja može se pojaviti proljev. Drugi simptomi predoziranja općenito nisu vjerojatni jer se apsorpcija ovog lijeka s povećanjem doze smanjuje te se stoga u većoj količini izlučuje fecesom.

Nisu potrebne posebne protumjere, a posljedice proljeva potrebno je liječiti simptomatski, nadomještanjem tekućine i elektrolita.

Dodatne informacije za posebne populacije:

Dugotrajno liječenje visokim dozama ovog lijeka (28-30 mg/kg/dan) u bolesnika s primarnim sklerozirajućim kolangitisom (primjena izvan odobrene indikacije) bilo je povezano s većom učestalošću ozbiljnih nuspojava.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na žuč; Pripravci žučnih kiselina i derivati
ATK oznaka: A05AA02

Žučne kiseline najvažniji su sastojak žuči te imaju ulogu u stimulaciji proizvodnje žuči. Žučne kiseline su također važne kako bi se kolesterol u žuči mogao nalaziti u otopljenom obliku. U zdravih osoba omjer koncentracija kolesterola i žučnih kiselina u žuči je takav da se kolesterol nalazi u otopljenom stanju najveći dio dana. Stoga nije moguć nastanak žučnih kamenaca (žuč nije litogena). U osoba s kolesterolskim kamencima u žučnom mjehuru ovaj omjer je poremećen tako da je žuč prezasićena kolesterolom (žuč je litogena). Nakon nekog vremena ovo može dovesti do precipitacije kristala kolesterola i nastanka žučnih kamenaca. Ovaj lijek može litogenu žuč pretvoriti u nelitogenu te isto tako, postupno otopiti kolesterolske žučne kamence.

Ispitivanja učinka ovog lijeka na kolestazu u bolesnika s otežanom drenažom žuči te na kliničke simptome u bolesnika s bilijarnom cirozom i cističnom fibrozom pokazali su da dolazi do naglog smanjenja simptoma kolestaze u krvi (mjereno po povišenim razinama alkalne fosfataze (AP), GGT i bilirubina) i pruritusa, te do smanjenja umora u većine bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Cistična fibroza

Postoji dugotrajno iskustvo iz kliničkih ispitivanja, u trajanju od 10 godina i više, s primjenom ovog lijeka u liječenju pedijatrijskih pacijenata koji pate od hepatobilijarnih poremećaja povezanih s cističnom fibrozom (engl. *cystic fibrosis associated hepatobiliary disorders*, CFAHD). Postoje dokazi da liječenje s ursodeoksikolatnom kiselinom može umanjiti proliferaciju žučnih vodova, zaustaviti napredovanje histološkog oštećenja pa čak i poništiti hepatobilijarne promjene ukoliko se primjeni u ranom stadiju CFAHD. Liječenje ovim lijekom mora se započeti odmah po postavljanju dijagnoze CFAHD kako bi se postigla optimalna učinkovitost liječenja.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Oko 60-80% oralno primijenjene ursodeoksikolatne kiseline brzo se apsorbira u jejunumu i gornjem ileumu pasivnim te u terminalnom ileumu aktivnim transportom.

Distribucija

Nakon apsorpcije, ursodeoksikolatna kiselina prolazi u jetru (značajan učinak „prvog prolaza“) gdje se konjugira s glicinom ili taurinom, potom izlučuje u bilijarni trakt.

U sistemskoj cirkulaciji nalazi se samo mali dio ursodeoksikolatne kiseline koji se izlučuje bubrezima. Nakon ponovljenog doziranja, koncentracija ursodeoksikolatne kiseline u žuči doseže stanje dinamičke ravnoteže nakon oko 3 tjedna; ipak ukupna koncentracija ursodeoksikolatne kiseline nikad nije viša od 60% ukupne koncentracije žučnih kiselina u žuči, čak i kada se primjenjuju visoke doze.

Biotransformacija i eliminacija

S iznimkom konjugacije, ursodeoksikolatna kiselina se ne metabolizira. Ipak, mala količina ursodeoksikolatne kiseline primijenjene kroz usta prolazi bakterijsku konverziju u 7-keto-litokolatnu kiselinu ili litokolatnu kiselinu nakon svakog enterohepatičnog prolaza, a također dolazi i do bakterijske dekonjugacije u duodenumu.

S obzirom da su ursodeoksikolatna kiselina, 7-keto-litokolatna kiselina i litokolatna kiselina relativno slabo topljive u vodi, veliki udio izlučuje se sa žuči fekalnim putem. Apsorbirana ursodeoksikolatna kiselina rekonjugira se u jetri; 80% litokolatne kiseline nastale u duodenumu izlučuje se fecesom dok se preostalih 20% apsorbira u jetru i sulfatira u netopljive litokolatne konjugate koji se potom izlučuju fecesom. Apsorbirana 7-keto-litokolatna kiselina reducira se do kenodeoksikolatne kiseline u jetri.

Litokolatna kiselina može uzrokovati kolestatsko oštećenje jetre kada jetra ne može sulfatirati litokolatnu kiselinu. Iako je u nekih bolesnika pronađen smanjeni kapacitet jetre za sulfatiranje litokolatne kiseline, za sada ne postoje klinički dokazi koji bi upućivali na to da se kolestatsko oštećenje jetre može povezati s liječenjem ursodeoksikolatnom kiselinom.

Nakon prekida liječenja ursodeoksikolatnom kiselinom, koncentracija ursodeoksikolatne kiseline u žuči rapidno se smanjuje na 5-10% koncentracije u stanju ravnoteže nakon tjedan dana.

Biološko poluvrijeme eliminacije ursodeoksikolatne kiseline je 3,5 – 5,8 dana.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala..

Akutna toksičnost

Ispitivanja akutne toksičnosti na životinjama nisu pokazala toksična oštećenja.

Kronična toksičnost

Ispitivanja subkronične toksičnosti na majmunima pokazala su u grupama na visokim dozama hepatotoksične učinke. Ovi učinci pokazani su i u obliku funkcionalnih (među ostalim i promjene enzima jetre) i morfoloških promjena, kao što je proliferacija žučnih vodova, portalna upalna žarišta i hepatocelularne nekroze. Ovi toksični učinci se najvjerojatnije mogu povezati uz litokolatnu kiselinu, metabolit ursodeoksikolatne kiseline, koja se kod majmuna – za razliku od ljudi – ne može detoksificirati. Kliničkim iskustvom je potvrđeno da opisani hepatotoksični učinci nisu od vidljive važnosti za ljude.

Kancerogeni i mutageni potencijal

Dugotrajna ispitivanja na miševima i štakorima nisu dala dokaze o kancerogenom potencijalu ursodeoksikolatne kiseline. Genotoksikološka ispitivanja s ursodeoksikolatnom kiselinom *in vitro* i *in vivo* bila su negativna.

Reproduktivna toksičnost

U ispitivanjima na štakorima pojavila se samo malformacija repa nakon doze od 2000 mg ursodeoksikolatne kiseline po kg tjelesne težine. Teratogeni učinci u zečeva nisu utvrđeni, no

primijećeni su embriotoksični učinci kod doza viših od 100 mg po kg tjelesne težine. Ovaj lijek nije imao utjecaj na fertilitet štakora i nije imala utjecaja na peri- ili postnatalni razvoj potomstva.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

kukuruzni škrob
silicijev dioksid (E551)
magnezijev stearat (E470B)
Tvrda želatinska kapsula
Sastav tijela i kapice
titanijev dioksid (E171)
želatina (E441)

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.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Kapsule su pakirane u PVC/Al blistere.
10 tvrdih kapsula u blisteru
5, 6 ili 10 blistera (50, 60 ili 100 tvrdih kapsula) u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje lijeka

Nema posebnih zahtjeva

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AS GRINDEKS.
Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Latvia
Tel.: +371 67083205
Fax: +371 67083505
E-mail: grindeks@grindeks.lv

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-346141284

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. rujna 2018.
Datum obnove odobrenja: 01. rujna 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

01.09.2021.