

## **1. IME ZDRAVILA**

Axanum 81 mg/20 mg trde kapsule

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena trda kapsula vsebuje acetilsalicilno kislino (v obliki s takojšnjim sproščanjem) in gastrorezistentna zrnca esomeprazola:

81 mg acetilsalicilne kisline in 20 mg esomeprazola (v obliki magnezijevega esomeprazolata trihidrata).

Pomožne snovi z znanim učinkom: saharoza (v sladkornih kroglicah), največ 13,7 mg.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Kapsula, trda (kapsula)

Dvodielna trda želatinska kapsula z rdečkasto-rožnatim telesom in sivim pokrovčkom. Na pokrovčku kapsule sta s črnim črnilom v radialnem formatu napisani oznaki E 20 mg in A 81 mg.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Preprečevanje trombotičnih kardio- in cerebrovaskularnih dogodkov pri bolnikih, ki potrebujejo stalno zdravljenje z nizkimi odmerki acetilsalicilne kisline ter profilakso proti želodčnim ulkusom in/ali ulkusom na dvanajstniku, povezanimi z acetilsalicilno kislino.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Običajen odmerek je 1 kapsula enkrat na dan. Kapsulo je treba pogoltniti celo in s tekočino. Ne sme se je zgristi ali zdrobiti.

#### *Okvarjeno delovanje ledvic*

Zdravilo Axanum vsebuje acetilsalicilno kislino, zato je kontraindicirano pri bolnikih s hudo ledvično motnjo (glejte poglavje 4.3); med sočasnim zdravljenjem z diuretiki je treba upoštevati tveganje zastajanja tekočine in okvarjenega delovanja ledvic.

#### *Okvarjeno delovanje jeter*

Zdravilo Axanum vsebuje acetilsalicilno kislino, zato je kontraindicirano pri bolnikih s cirozo jeter (glejte poglavje 4.3); med sočasnim zdravljenjem z diuretiki je treba upoštevati tveganje zastajanja tekočine in okvarjenega delovanja ledvic.

#### *Starejše osebe (> 65 let)*

Starejšim osebam odmerka ni treba prilagoditi.

### *Pediatrična populacija*

Zdravila Axanum se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 18 let, ker zanje ni podatkov.

### **4.3 Kontraindikacije**

Zdravilo Axanum je kontraindicirano pri bolnikih z znano preobčutljivostjo za acetilsalicilno kislino, esomeprazol, substituirane benzimidazole ali katerokoli od pomožnih snovi.

Zaradi navzkrižnih reakcij je zdravilo Axanum kontraindicirano pri bolnikih, ki na uporabo acetilsalicilne kisline ali nesteroidnih protivnetnih zdravil reagirajo s simptomi astme, rinitisom ali urtikarijo.

Zdravilo Axanum vsebuje acetilsalicilno kislino, zato je kontraindicirano tudi pri bolnikih s hemofilijo, manjšo ali večjo črevesno krvavitvijo ali kakršno koli krvavitvijo kot je možganskožilna krvavitev, trombocitopenijo, cirozo jeter, hudo srčno insuficienco ali hudo ledvično motnjo (hitrost glomerularne filtracije manj kot 30 ml/min).

Zdravila Axanum se ne sme uporabljati sočasno z nelfinavirjem (glejte poglavje 4.5).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Potrebo po kontinuiranem preprečevanju trombotičnih kardio- in cerebrovaskularnih dogodkov je treba oceniti glede na razpoložljive klinične smernice in nacionalne regulatorne zahteve.

Med dejavniki tveganja za ulkuse pri bolnikih, ki prejemajo nizkoodmerno acetilsalicilno kislino, so predhodna anamneza peptične ulkusne bolezni (vključno z njenimi zapleti), sočasno zdravljenje z antikoagulansi, kortikosteroidi in/ali NSAID, starost  $\geq 60$  let z anamnezo bolezni koronarnih arterij ali starost  $\geq 65$  let in prisotnost okužbe s *Helicobacter pylori*.

Zdravila Axanum ni priporočljivo uporabljati v nujnih kardiovaskularnih okoliščinah.

#### Acetilsalicilna kislina

Previdnost je potrebna pri bolnikih z motnjami strjevanja krvi in bolnikih, ki prejemajo antikoagulanse. Previdnost je priporočljiva tudi pri bolnikih, ki jemljejo selektivne zaviralce prevzema serotonina in/ali dodatna antiagregacijska zdravila. Pri bolnikih z blago do zmerno srčno insuficienco, ledvičnimi ali jetrnimi motnjami, zlasti med sočasnim zdravljenjem z diuretiki, je treba upoštevati tveganje zastajanja tekočine in okvarjenega delovanja ledvic.

Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih z astmo, senenim nahodom, kroničnimi boleznimi dihal ali katerokoli drugo znano alergijo.

Acetilsalicilna kislina, uporabljena v majhnih odmerkih, zmanjša izločanje sečne kisline. To lahko pri bolnikih, pri katerih obstaja nagnjenost, povzroči akutni protin (glejte poglavje 4.5).

Bolnike z anamnezo želodčnega ulkusa in/ali ulkusa na dvanajstniku ali z ulkusom povezanih zapletov je priporočljivo pred začetkom zdravljenja z nizkimi odmerki acetilsalicilne kisline testirati glede okužbe s *Helicobacter pylori*; v primeru okužbe je treba razmisliti o eradikacijskem zdravljenju.

Zdravila Axanum se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če bolničino klinično stanje zahteva zdravljenje z esomeprazolom/acetilsalicilno kislino (glejte poglavje 4.6).

Bolniki morajo zdravniku ali zobozdravniku pred načrtovanjem kakršnegakoli kirurškega posega in preden vzamejo katerokoli novo zdravilo, povedati, da jemljejo zdravilo Axanum. Če je predvidena

elektivna operacija, je treba potrebo po zdravljenju z zdravilom Axanum ponovno pretehtati in razmisliti o začasnem prenehanju uporabe tega zdravila. Če mora bolnik začasno prenehati jemati antiagregacijsko zdravljenje, je treba zdravilo Axanum nehati uporabljati vsaj 7 dni pred operacijo.

### Esomeprazol

V primeru skrb zbujajočih simptomov (npr. močnega nenamernega hujšanja, ponavljajočega se bruhanja, disfagije, hematemeze ali melene) in pri sumu na želodčni ulkus ali ugotovljenem želodčnem ulkusu je treba izključiti maligno bolezen. Pri maligni bolezni namreč zdravljenje z esomeprazolom lahko ublaži simptome in zapozni postavitev diagnoze.

Dolgotrajno zdravljeni bolniki (zlasti tisti, ki zdravilo dobivajo več kot 1 leto) potrebujejo reden nadzor.

Sočasna uporaba esomeprazola z atazanavirjem ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5). Če se sočasni uporabi atazanavirja in zaviralca protonske črpalke ni mogoče izogniti, sta priporočljiva natančen klinični nadzor ter povečanje odmerka atazanavirja na 400 mg s 100 mg ritonavirja; odmerek esomeprazola ne sme preseči 20 mg.

Esomeprazol je zaviralec CYP2C19. Na začetku in na koncu zdravljenja z esomeprazolom je treba upoštevati možnost medsebojnega delovanja z zdravili, ki se presnavljajo s CYP2C19. Opazili so medsebojno delovanje med klopidoogrelom in esomeprazolom (glejte poglavje 4.5). Klinični pomen tega medsebojnega delovanja ni znan. Esomeprazola in klopidoogrela naj ne bi uporabljali skupaj. Uporabo zdravila Axanum s klopidoogrelom je treba pretehtati pri vsakem bolniku posamezno in pri tem upoštevati, ali koristi odtehtajo tveganja (glejte poglavje 4.5).

### Hipomagneziemija

Poročali so o hudi hipomagneziemiji pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci protonske črpalke (PPI, *Proton Pump Inhibitors*) kot je esomeprazol, vsaj tri mesece in v večini primerov eno leto. Lahko se pojavijo resni znaki hipomagneziemije kot so utrujenost, tetanija, delirij, konvulzije, omotica in ventrikularna aritmija, ki so lahko prikriti in se jih lahko spregleda. Pri večini tovrstnih bolnikov se hipomagneziemija izboljša po dajanju magnezija in prekinitvi zdravljenja z zaviralci protonske črpalke. Pri bolnikih, za katere se predvideva, da se bodo zdravili dalj časa ali jemljejo zaviralce protonske črpalke skupaj z digoksinom ali z zdravili, ki lahko povzročijo hipomagneziemijo (npr. diuretiki), je potrebno spremljati raven magnezija pred uvedbo zdravljenja z zaviralci protonske črpalke in med zdravljenjem.

### Zlomi kosti

Zaviralci protonske črpalke, zlasti če se uporabljajo v velikih odmerkih in v daljšem časovnem obdobju (> 1 leto), lahko zmerno povečajo tveganje za zlom kolka, zapestja in hrbtenice, še posebej pri starejših ali ob prisotnosti drugih dejavnikov tveganja. Opazovalne študije nakazujejo, da zaviralci protonske črpalke lahko povečajo celokupno tveganje za zlom za 10 - 40 %. Delež tega tveganja je lahko posledica drugih dejavnikov tveganja. Bolniki, pri katerih obstaja tveganje za pojav osteoporoze morajo prejemati zdravljenje v skladu s trenutno veljavnimi smernicami in zaužiti zadostno količino vitamina D in kalcija.

To zdravilo vsebuje saharozo. Bolniki z redkimi prirojenimi motnjami, kot so intoleranca za fruktozo, malabsorpcija laktoze ali pomanjkanje saharaze-izomaltaze, ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravljenje z zaviralci protonske črpalke lahko rahlo poveča tveganje za okužbe prebavil, npr. z bakterijami, kakršne so *Salmonella* in *Campylobacter* (glejte poglavje 5.1).

### *Vpliv na laboratorijske preiskave*

Večja koncentracija kromogranina A (CgA) lahko ovira preiskave glede neuroendokrinih tumorjev. Da bi preprečili ta vpliv, je treba zdravljenje z esomeprazolom končati vsaj 5 dni pred meritvami CgA (glejte poglavje 5.1).

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

##### Acetilsalicilna kislina

Zaviralci angiotenzinske kovertaze (ACE): Sočasna uporaba acetilsalicilne kisline lahko zaradi njenega posrednega vpliva na pot pretvorbe renin-angiotenzin zmanjša hiponatremične in hipotenzivne učinke zaviralcev ACE.

Acetazolamid: Sočasna uporaba acetilsalicilne kisline in acetazolamida lahko povzroči visoko koncentracijo acetazolamida v serumu (in toksične učinke) zaradi kompeticije za izločanje v ledvičnih tubulih.

Antikoagulansi/zaviralci agregacije trombocitov (razen acetilsalicilne kisline): Bolniki na antikoagulantnem zdravljenju imajo večje tveganje krvavitev zaradi medsebojnega delovanja zdravil in vpliva na trombocite. Acetilsalicilna kislina lahko izpodrine varfarin z vezavnih mest na beljakovinah ter podaljša protrombinski čas in čas krvavitve. Kombinacijo antikoagulantov in acetilsalicilne kisline je treba zaradi večjega tveganja krvavitev uporabljati previdno. Uporaba acetilsalicilne kisline v kombinaciji z drugimi antiagregacijskimi zdravili je povezana z večjim tveganjem krvavitev.

Antiepileptiki: Salicilati lahko izpodrinejo na beljakovine vezani fenitoin in valprojsko kislino, tako zmanjšajo celotno koncentracijo fenitoina in povečajo koncentracijo valprojske kisline v serumu. Blokatorji beta: Sočasna uporaba acetilsalicilne kisline lahko zaradi zavrtja ledvičnih prostaglandinov zmanjša hipotenzivne učinke blokatorjev beta in tako zmanjša ledvični pretok krvi ter povzroči zadrževanje soli in tekočine.

Diuretiki: Sočasna uporaba acetilsalicilne kisline lahko pri bolnikih z osnovno ledvično ali kardiovaskularno boleznijo zaradi zavrtja ledvičnih prostaglandinov zmanjša učinkovitost diuretikov in tako zmanjša ledvični pretok krvi ter povzroči zadrževanje soli in tekočine.

Metotreksat: Salicilati lahko zavrejo ledvični očistek metotreksata in povzročijo toksične učinke na kostni mozeg, zlasti pri starejših osebah in bolnikih z okvaro ledvic. Kombinacijo metotreksata in salicilne kisline je treba uporabljati previdno.

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID): Sočasna uporaba acetilsalicilne kisline in NSAID lahko poveča tveganje želodčnih ulkusov in/ali ulkusov na dvanajstniku ter krvavitev ali zmanjša delovanje ledvic.

Eksperimentalne študije so dale nasprotujoče si rezultate, od katerih nekateri kažejo zmanjšanje učinka acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov, če je uporabljena hkrati z ibuprofenom. Ni jasnih rezultatov, ki bi kazali zmanjšanje kardiovaskularnih učinkov acetilsalicilne kisline zaradi ibuprofena. Klinični pomen te možne interakcije ni ugotovljen.

Tudi uporaba kortikosteroidov lahko poveča tveganje zgornjih želodčnih ulkusov in/ali ulkusov na dvanajstniku ter krvavitev.

Peroralni antidiabetiki: Zmerni odmerki acetilsalicilne kisline lahko povečajo učinkovitost peroralnih antidiabetikov in povzročijo hipoglikemijo.

Urikozuriki (probenecid in sulfinpirazon): Salicilati nasprotujejo urikozuričnemu delovanju urikozurikov.

### Esomeprazol

#### *Učinki esomeprazola na farmakokinetiko drugih zdravil*

Zavrtje želodčne kisline med zdravljenjem z esomeprazolom in drugimi zaviralci protonske črpalke lahko zmanjša ali poveča absorpcijo zdravil, katerih absorpcija je odvisna od pH želodca. Tako kot v primeru drugih zdravil, ki zmanjšajo želodčno kislost, se lahko med zdravljenjem z esomeprazolom zmanjša absorpcija zdravil, kot so npr. ketokonazol, itrakonazol in erlotinib, absorpcija digoksina pa se lahko poveča. Sočasno zdravljenje z omeprazolom (20 mg na dan) in digoksinom je pri zdravih preiskovancih povečalo biološko uporabnost digoksina za 10 % (do 30 % pri dveh od desetih preiskovancev).

Opisano je, da omeprazol medsebojno deluje z nekaterimi zaviralci proteaz. Klinični pomen in mehanizmi teh opisanih medsebojnih delovanj niso vedno znani. Zvišanje želodčnega pH med zdravljenjem z omeprazolom lahko spremeni absorpcijo zaviralcev proteaz. Drugi možni mehanizmi medsebojnega delovanja so prek zavrtja CYP2C19. Opisano je, da se je koncentracija atazanavirja in nelfinavirja v serumu med sočasno uporabo z omeprazolom zmanjšala, zato takšna sočasna uporaba ni priporočljiva. Med sočasnim zdravljenjem s sakvinavirjem (sočasno z ritonavirjem) in omeprazolom (40 mg na dan) so ugotovili večjo koncentracijo sakvinavirja v serumu (80–100 %).

Zdravljenje z omeprazolom ni vplivalo na farmakokinetiko darunavirja (sočasno z ritonavirjem), amprenavirja (sočasno z ritonavirjem), amprenavirja (z ritonavirjem ali brez njega) in lopinavirja (sočasno z ritonavirjem).

Zaradi podobnih farmakodinamičnih učinkov in farmakokinetičnih značilnosti esomeprazola in esomeprazola sočasna uporaba esomeprazola in atazanavirja ni priporočljiva, sočasna uporaba esomeprazola in nelfinavirja pa je kontraindicirana.

### *Klopidogrel*

Rezultati študij pri zdravih preiskovancih so pokazali farmakokinetično (FK)/farmakodinamično (FD) medsebojno delovanje med klopidogrelom (300-mg polnilni odmerek/75-mg dnevni vzdrževalni odmerek) in esomeprazolom (40 mg na dan peroralno), ki je zmanjšalo izpostavljenost aktivnemu presnovku klopidogrela za povprečno 40 % in je posledično zmanjšalo največje zavrtje (z ADP inducirane) agregacije trombocitov za povprečno 14 %.

V študiji pri zdravih preiskovancih se je izpostavljenost aktivnemu presnovku klopidogrela v primeru uporabe zdravila Axanum skupaj s klopidogrelom zmanjšala za skoraj 40 % v primerjavi z uporabo samega klopidogrela. Največja raven zavrtja (z ADP inducirane) agregacije trombocitov pa je bila pri preiskovancih v obeh skupinah enaka.

Opazovalne in klinične študije so dale razhajajoče se podatke o kliničnih posledicah farmakokinetičnega/farmakodinamskega medsebojnega delovanja esomeprazola glede večjih kardiovaskularnih dogodkov.

Uporabo zdravila Axanum s klopidogrelom je treba pretehtati pri vsakem bolniku posamezno in upoštevati te podatke pri presoji, ali koristi odtehtajo tveganja.

### *Zdravila, ki se presnavljajo s CYP2C19*

Esomeprazol zavira CYP2C19, ki je glavni encim za presnovo esomeprazola. Če je torej esomeprazol uporabljen v kombinaciji z zdravili, ki se presnavljajo s CYP2C19, npr. z diazepamom, citalopramom, imipraminom, klomipraminom, fenitoinom itn., se lahko koncentracija teh zdravil v plazmi poveča in

potrebno utegne biti zmanjšanje odmerka. To je treba še posebej upoštevati pri predpisovanju esomeprazola bolnikom, ki ga jemljejo po potrebi. Sočasna uporaba 30 mg esomeprazola je za 45 % zmanjšala očistek diazepama, ki je substrat CYP2C19. Sočasna uporaba 40 mg esomeprazola je za 13 % povečala najmanjšo koncentracijo fenitoina v plazmi epileptičnih bolnikov. Ob uvedbi ali prekinitvi zdravljenja z esomeprazolom je priporočljivo kontrolirati koncentracijo fenitoina v plazmi. Omeprazol (40 mg enkrat na dan) je povečal  $C_{max}$  vorikonazola (substrata CYP2C19) za 15 % in njegovo  $AUC_{\tau}$  za 41 %.

Pri bolnikih, ki so v kliničnih preskušanjih sočasno prejeli 40 mg esomeprazola in varfarin, so ugotovili koagulacijske čase v sprejemljivem razponu. Bilo pa je med takšnim sočasnim zdravljenjem nekaj posameznih primerov klinično pomembnega zvišanja INR v postmarketinškem obdobju. Zato so v primeru zdravljenja z varfarinom ali drugimi kumarinskimi preparati priporočljive kontrole ob uvedbi ali končanju sočasne uporabe esomeprazola.

Omeprazol in esomeprazol zavirata CYP 2C19. V navzkrižni študiji je omeprazol v 40-mg odmerkih pri zdravih preiskovancih, povečal  $C_{max}$  cilostazola za 18 % in njegovo AUC za 26 % ter  $C_{max}$  enega od njegovih aktivnih presnovkov za 29 % in AUC tega presnovka za 69 %.

Pri zdravih prostovoljcih je sočasna uporaba 40 mg esomeprazola povzročila 32 % povečanje površine pod krivuljo plazemske koncentracije po času (AUC) in 31 % podaljšanje eliminacijskega razpolovnega časa ( $t_{1/2}$ ), a brez pomembnega povečanja največje koncentracije cisaprida v plazmi. Rahlo podaljšanje intervala QTc, opaženo po uporabi samega cisaprida, se ni dodatno povečalo, ko je bil cisaprid uporabljen v kombinaciji z esomeprazolom (glejte tudi poglavje 4.4).

Ugotovljeno je, da esomeprazol ne vpliva klinično pomembno na farmakokinetiko amoksicilina in kinidina.

Študije sočasne uporabe esomeprazola z naproksenom ali rofekoksibom med kratkotrajnimi študijami niso pokazale klinično pomembnih farmakokinetičnih medsebojnih delovanj.

#### *Neznani mehanizem*

Poročali so o povečanju serumske koncentracije takrolimusa pri sočasnem dajanju z esomeprazolom.

Pri nekaterih bolnikih so med uporabo skupaj z zaviralci protonske črpalke opazili zvišanje koncentracije metotreksata. Med visokoodmernim zdravljenjem z metotreksatom je lahko potrebno prehodno prenehanje uporabe zdravila Axanum.

#### *Učinki drugih zdravil na farmakokinetiko esomeprazola*

Esomeprazol se presnavlja s CYP2C19 in CYP3A4. Sočasna uporaba esomeprazola in zaviralca CYP3A4, klaritromicina (500 mg dvakrat na dan) je podvojila izpostavljenost (AUC) esomeprazolu. Sočasna uporaba esomeprazola in kakšnega kombiniranega zaviralca CYP2C19 in CYP3A4 lahko več kot podvoji izpostavljenost esomeprazolu. Zaviralec CYP2C19 in CYP3A4 vorikonazol je povečal  $AUC_{\tau}$  omeprazola za 280 %. V nobenih od teh okoliščin odmerka esomeprazola praviloma ni treba prilagoditi. O prilagoditvi odmerka pa je potrebno razmisliti pri bolnikih s hudo okvaro jeter ali če je indicirano dolgotrajno zdravljenje.

Zdravila, ki inducirajo CYP2C19, CYP3A4 ali oba (npr. rifampicin in šentjanževka), lahko zmanjšajo koncentracijo esomeprazola v serumu, ker povečajo njegovo presnovo.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

## **Nosečnost**

Podatkov o uporabi zdravila Axanum pri nosečnicah ni.

Zdravila Axanum se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če bolničino klinično stanje zahteva zdravljenje z esomeprazolom/acetilsalicilno kislino.

### Acetilsalicilna kislina

Od začetka šestega meseca nosečnosti lahko vsi zaviralci sinteze prostaglandinov povzročijo:

Pri plodu:

- kardiopulmonalne toksične učinke (s prezgodnjim zaprtjem arterioznega duktusa in pljučno hipertenzijo),
- moteno delovanje ledvic, ki lahko napreduje v ledvično odpoved z oligohidramnijem,
- zavrto delovanje trombocitov.

Pri materi in novorojenčku, na koncu nosečnosti:

- podaljšan čas krvavitve; to je antiagregacijski učinek, ki se lahko pojavi tudi po majhnih odmerkih,
- zavrto krčenje maternice in zaradi tega odložen ali podaljšan porod.

Antiagregacijski učinek ter zavrtje krčenja maternice izgineta po prekinitvi zdravljenja.

Uporaba acetilsalicilne kisline v 5 dneh pred pričakovanim porodom poveča nagnjenost h krvavitvam pri materi in plodu/novorojenčku. Med zadnjim trimesečjem se sme acetilsalicilno kislino dati le po skrbnem razmisleku in v nizkih odmerkih. Ne sme se preseči odmerka 150 mg/dan (samo ena tableta na dan). Acetilsalicilne kisline se ne sme uporabiti v dneh pred pričakovanim porodom.

### Esomeprazol

Za esomeprazol je malo kliničnih podatkov od nosečnic, izpostavljenih zdravilu. Podatki o velikem številu izpostavljenih nosečnosti med uporabo racemne mešanice, omeprazola, ne kažejo vpliva na pojavljanje malformacij ali fetotoksičnih učinkov. Študije z esomeprazolom na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na razvoj zarodka oziroma ploda. Študije z racemno mešanico na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, porod ali postnatalni razvoj. Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

## **Dojenje**

Študij s kombinacijo esomeprazola in acetilsalicilne kisline pri doječih ženskah niso izvedli.

Znano je, da se acetilsalicilna kislina v majhni količini izloča v materino mleko.

Ni znano, ali se esomeprazol pri človeku izloča v materino mleko. Študij z esomeprazolom pri doječih ženskah niso izvedli.

Odločiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prekinitve/prenehanje zdravljenja z zdravilom Axanum, upoštevaje korist dojenja za otroka in korist zdravljenja za žensko.

## **Plodnost**

Obstajajo določeni dokazi, da lahko zdravila, ki zavirajo sintezo prostaglandinov, poslabšajo plodnost ženske zaradi vpliva na ovulacijo. Učinek izgine po prekinitvi zdravljenja.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni verjetno, da bi zdravilo Axanum vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzetek varnostnih značilnosti

Klinični program pri bolnikih so izvedli s prosto kombinacijo nizkoodmerne ASK in esomeprazola, pri čemer so nizki odmerki acetilsalicilne kisline segali od 75 do 325 mg, kot jo je predpisal zdravnik. Med zdravljenjem s prosto kombinacijo v celotni študijski populaciji (n = 2100) ni bilo novih izsledkov o varnosti v primerjavi z dobro znanimi varnostnimi značilnostmi obeh posameznih učinkovin, acetilsalicilne kisline in esomeprazola.

Najpogosteje opisani neželeni učinki med zdravljenjem s prosto kombinacijo nizkoodmerne acetilsalicilne kisline in esomeprazola so bili driska, glavobol, bolečine v trebuhu, zaprtje, dispepsija, flatulenca in navzea/bruhanje. Ti učinki so večinoma minili med nadaljevanjem zdravljenja.

##### Tabelaričen povzetek neželenih učinkov

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti in organskem sistemu. Kategorije pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru:

Pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ )

Redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ )

Zelo redki ( $< 1/10.000$ )

Ni znano (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo)

##### **Axanum**

Pri bolnikih, ki so med kliničnimi preskušnji jemali prosto kombinacijo nizkoodmerne acetilsalicilne kisline (75–325 mg/dan) in esomeprazola (20–40 mg/dan), so zabeležili naslednje neželene reakcije na zdravilo.

	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>	<b>Redki</b>
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>			trombocitopenija
<b>Bolezni imunskega sistema</b>		alergijske reakcije	preobčutljivostne reakcije, npr. zvišana telesna temperatura, angioedem in anafilaktična reakcija/šok
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>		periferni edemi, protin, hipoglikemija	hiponatremija
<b>Psihiatrične motnje</b>		nespečnost	potrtost
<b>Bolezni živčevja</b>	glavobol	omotica, parestezije, zaspanost	motnje okusa



	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>	<b>Redki</b>
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>		vertoglavica	tinitus
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>		rinitis, astma, epistaksa	bronhospazem
<b>Bolezni prebavil</b>	bolečine v trebuhu, driska, dispepsija, flatulenca, navzea/bruhanje, zaprtje	suha usta	želodčni ulkus, ulkus na dvanajstniku, stomatitis, gastrointestinalna kandidoza
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>		zvišanje jetrnih encimov	hepatitis z zlatenico ali brez nje
<b>Bolezni kože in podkožja</b>		dermatitis, srbenje, urtikarija, izpuščaji	alopecija
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>			artralgija, mialgija
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>			splošno slabo počutje

#### ***Acetilsalicilna kislina***

Dodatno so pri bolnikih, ki so med kliničnimi preskušnji in med postmarketinškim obdobjem jemali acetilsalicilno kislino, zabeležili naslednje neželene reakcije na zdravilo:

#### **Bolezni krvi in limfatičnega sistema**

Redki: mikrocitna anemija

#### **Psihiatrične motnje**

Zelo redki: zmedenost

#### **Bolezni prebavil**

Redki: krvavitev iz dlesni, hude gastrointestinalne krvavitve

#### **Preiskave**

Pogosti: podaljšan čas krvavitve

#### **Bolezni sečil**

Redki: moteno delovanje ledvic

#### **Bolezni kože in podkožja**

Zelo redki: multiformni eritem

### **Žilne bolezni**

Občasni: spontane krvavitve, hude hemoragične reakcije

### ***Esomeprazol***

Dodatno so v programu kliničnih preskušanj gastrozistentnega esomeprazola in/ali med njegovo postmarketinško uporabo ugotovili naslednje neželene reakcije. Za nobeno ni bilo ugotovljeno, da bi bila povezan z odmerkom.

### **Bolezni krvi in limfatičnega sistema**

Redki: levkopenija

Zelo redki: agranulocitoza, pancitopenija

### **Presnovne in prehranske motnje**

Ni znano: hipomagneziemija; huda hipomagneziemija lahko povzroči hipokalcemijo

### **Psihiatrične motnje**

Redki: agitiranost, zmedenost

Zelo redki: agresivnost, halucinacije

### **Očesne bolezni**

Redki: zamegljen vid

### **Bolezni prebavil**

Ni znano: mikroskopski kolitis

### **Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov**

Zelo redki: odpoved jeter, hepatična encefalopatija

### **Bolezni kože in podkožja**

Redki: fotosenzibilnost

Zelo redki: multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN)

### **Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva**

Občasni: zlom kolka, zapetja ali hrbtenice

Zelo redki: šibkost mišic

### **Bolezni sečil**

Zelo redki: intersticijski nefritis

### **Motnje reprodukcije in dojk**

Zelo redki: ginekomastija

### **Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije**

Redki: hiperhidroza

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### ***Acetilsalicilna kislina***

Preveliko odmerjanje acetilsalicilne kisline lahko povzroči naslednje simptome in znake, od katerih se nekateri lahko pojavijo po nekaj urah:

- omotica, tinitus, poslabšanje sluha, draženje, anksioznost, halucinacije, tremor, asteriksus, hiperventilacija, žeja, izpuščaj, znojenje, navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu
- v hudih primerih nezavest, konvulzije, koma, hipertermija
- sprva respiratorna alkalozna pri odraslih
- metabolična acidoza pri otrocih, po velikih odmerkih pa tako pri odraslih kot pri otrocih
- hiperglikemija ali hipoglikemija (pri otrocih)
- dehidracija, pomanjkanje kalija, oligurija, hemoragični pojavi, okvarjeno delovanje jeter, pankreatitis, pljučni edem, rabdomioliza, ledvična insuficienca

V primeru prevelikega odmerjanja je treba uporabiti naslednje ukrepe:

- sprožitev bruhanja ali izpiranje želodca
- ponavljajoče se dajanje aktivnega oglja
- odvajalo
- rehidracijo, korekcijo metabolične alkalozne in neravnovesja elektrolitov
- intravensko je treba infundirati raztopino hidrogenkarbonata, po možnosti v zadostni količini za vzdrževanje alkalne diureze za povečanje izločanja zdravila
- za obvladanje metabolične acidoze je treba uporabiti glukozo
- kontrolirati je treba koagulacijsko stanje; potrebne so lahko transfuzije krvi, koncentrata trombocitov in sveže plazme ter vitamina K
- v hudih primerih in pri bolnikih z okvaro ledvic je treba opraviti hemodializo
- simptomatsko zdravljenje hipertermije, pljučnega edema in možganskega edema

### Esomeprazol

Simptomi, opisani po namernem prevelikem odmerjanju esomeprazola (izkušenj je malo z odmerki, večjimi od 240 mg/dan), so prehodni. Posamični 80 mg odmerki esomeprazola niso imeli posebnih posledic. Specifičen antidot ni znan. Esomeprazol je v veliki meri vezan na beljakovine v plazmi in se zato ne dializira zlahka. Kot vselej v primeru prevelikega odmerjanja naj bo zdravljenje simptomatsko in uporabiti je treba splošne podporne ukrepe.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci agregacije trombocitov brez heparina. Oznaka ATC: B01AC56.

#### Acetilsalicilna kislina

Acetilsalicilna kislina zavira nastajanje eikozanoidnega tromboksana A<sub>2</sub> s kovalentno, ireverzibilno acetilacijo serina blizu aktivnega mesta ciklooksigenaze, encima, ki tvori ciklični endoperoksidni predhodnik tromboksana A<sub>2</sub>.

Tromboksan A<sub>2</sub> je induktor agregacije trombocitov in močan vazokonstriktor; njegova življenjska doba je kratka.

Trombociti ne morejo sintetizirati novega encima, zato učinki trajajo celotno življenjsko dobo trombocita, ki je od 7 do 10 dni.

Profilaktični in terapevtski učinek acetilsalicilne kisline pri arterijski tromboemboliji je odvisen od tega učinka. Odmerek, potreben za zavrtje agregacije trombocitov, je bistveno nižji od analgetičnih in

protivnetnih odmerkov. Za stalno zavrtje sinteze tromboksana A2 je primeren dnevni odmerek 75 mg acetilsalicilne kisline.

Acetilsalicilna kislina zavre ledvično sintezo prostaglandinov. Ta učinek je pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic nepomemben. Pri bolnikih s kronično insuficienco ledvic, insuficienco srca ali jeter ter motnjami, za katere je značilen spremenjen volumen plazme, lahko zavrtje sinteze prostaglandinov povzroči akutno insuficienco ledvic, zastajanje tekočine in srčno insuficienco.

### Esomeprazol

Esomeprazol je *S*-izomer omeprazola in zmanjša izločanje želodčne kisline prek specifičnega mehanizma delovanja. Je specifičen zaviralec kislinske črpalke v parietalnih celicah. Farmakodinamično delovanje *R*- in *S*-izomera omeprazola je podobno.

### *Mesto in mehanizem delovanja*

Esomeprazol je šibka baza. V močno kislem okolju sekretornih kanalčkov parietalnih celic se koncentrira in pretvori v aktivno obliko ter zavira encim  $H^+K^+$ -ATPazo – kislinsko črpalko. Zavre bazalno in stimulirano izločanje želodčne kisline.

### *Vpliv na izločanje želodčne kisline*

Po peroralni uporabi 20 mg ali 40 mg esomeprazola se učinek pojavi v eni uri. Po večkratni uporabi 20 mg esomeprazola enkrat na dan 5 dni se povprečno največje izločanje kisline po stimulaciji s pentagastrinom, merjeno 5. dan od 6 do 7 ur po odmerku, zmanjša za 90 %.

Po 5 dneh peroralne uporabe 20 mg esomeprazola pri simptomatskih bolnikih z GERB je bil želodčni pH nad 4 povprečno 13 ur, po petih dneh peroralne uporabe 40 mg esomeprazola pa povprečno 17 ur v 24 urah. Po 20 mg esomeprazola je bil želodčni pH nad 4 vsaj 8 ur pri 76 % bolnikov, vsaj 12 ur pri 54 % bolnikov in vsaj 16 ur pri 24 % bolnikov. Po 40 mg esomeprazola so bili ti deleži 97 %, 92 % in 56 %.

Z uporabo AUC kot nadomestnega parametra za koncentracijo v plazmi so ugotovili, da sta zavrtje izločanja kisline in izpostavljenosti zdravilu povezana.

### *Terapevtski učinki zavrtja kisline*

Sočasna uporaba 20 mg ali 40 mg esomeprazola z nizkoodmerno acetilsalicilno kislino (75–325 mg) je bistveno boljše kot placebo preprečila želodčne ulkuse in/ali ulkuse na dvanajstniku, povezane z nizkoodmernim zdravljenjem z acetilsalicilno kislino pri bolnikih s tveganjem zanje (anamneza ulkusne bolezni, starost  $\geq 60$  let z anamnezo bolezni koronarnih arterij ali starost  $\geq 65$  let).

### *Drugi učinki, povezani z zavrtjem kisline*

Med zdravljenjem z antisekrecijskimi zdravili se zaradi zmanjšanega izločanja kisline poveča koncentracija gastrina v serumu. Zaradi manjše kislosti v želodcu se zviša tudi CgA. Večja koncentracija CgA lahko ovira preiskave glede nevroendokrinih tumorjev. Poročila v literaturi kažejo, da je treba zdravljenje z zaviralci protonske črpalke končati vsaj 5 dni pred meritvijo CgA. Če se koncentraciji CgA in gastrina po 5 dneh ne normalizirata, je meritve treba ponoviti 14 dni po prenehanju zdravljenja z esomeprazolom.

Pri nekaterih bolnikih so med dolgotrajnim zdravljenjem z esomeprazolom opažali več enterokromafinim podobnih celic; to je morda posledica večje koncentracije gastrina v serumu. Ti izsledki ne veljajo za klinično pomembne.

Opisano je, da se med dolgotrajnim zdravljenjem z antisekrecijskimi zdravili nekoliko pogosteje pojavljajo želodčne glandularne ciste. Te spremembe so fiziološka posledica izrazito zavrtega izločanja želodčne kisline, so benigne in po vsem sodeč reverzibilne.

Če se kislost v želodcu zmanjša zaradi kakršnegakoli vzroka, vključno z zaviralci protonske črpalke, se v želodcu poveča število bakterij, ki so običajno prisotne v prebavilih. Zdravljenje z zaviralci protonske črpalke lahko rahlo poveča tveganje za okužbe prebavil, npr. z bakterijami, kakršne so *Salmonella* in *Campylobacter*, pri hospitaliziranih bolnikih pa morda tudi s *Clostridium difficile*.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### *Absorpcija in porazdelitev*

#### Acetilsalicilna kislina

Acetilsalicilna kislina se v glavnem absorbira iz zgornjega dela tankega črevesa, a tudi iz želodca. Največja koncentracija v plazmi je dosežena v 40 minutah. Acetilsalicilna kislina hidrolizira v salicilno kislino z razpolovnim časom 30 minut. Hidroliza acetilsalicilne kisline poteka v plazmi, jetrih in eritrocitih. Razpolovni čas salicilne kisline je odvisen od odmerka, a je pri odmerkih pod 3 g na splošno od 2 do 3 ure. Pri terapevtskih odmerkih je salicilna kislina 80 % vezana na albumin. Salicilna kislina in njeni presnovki se izločajo v urinu.

#### Esomeprazol

Esomeprazol je v kislem okolju labilen, zato se peroralno uporablja v obliki gastrorezistentnih zrn. Njegova pretvorba v R-izomer je *in vivo* zanemarljiva. Največja koncentracija esomeprazola v plazmi se pojavi približno 3 ure po odmerku. Absolutna biološka uporabnost po posamičnem 40-mg odmerku je 64 %; po večkratnem odmerjanju enkrat na dan se poveča na 89 %. Za 20-mg odmerek esomeprazola sta ti vrednosti 50 % oz. 68 %. Navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je pri zdravih preiskovancih približno 0,22 l/kg. Esomeprazol je 97 % vezan na beljakovine v plazmi. Uživanje hrane upočasni in zmanjša absorpcijo esomeprazola, vendar to ne vpliva pomembno na učinek zdravila na kislost v želodcu.

### *Presnova in izločanje*

Esomeprazol se povsem presnovi s sistemom citokroma P450 (CYP). Glavni del presnove esomeprazola je odvisen od polimorfizma CYP2C19, ki je odgovoren za tvorbo hidroksi- in demetiliranih presnovkov esomeprazola. Preostali del je odvisen od druge specifične izooblike, CYP3A4; CYP3A4 je odgovoren za tvorbo esomeprazolsulfona, glavnega presnovka esomeprazola v plazmi.

Spodaj navedeni parametri odražajo predvsem farmakokinetiko pri posameznikih s funkcionalnim encimom CYP2C19, tj. dobrih presnavljalcih.

Celotni plazemski očistek je približno 17 l/h po posamičnem odmerku in približno 9 l/h po večkratni uporabi. Plazemski eliminacijski razpolovni čas je po večkratnem odmerjanju enkrat na dan okrog 1,3 ure. Površina pod krivuljo plazemske koncentracije po času se med uporabo večkratnih odmerkov esomeprazola povečuje. Povečanje je odvisno od odmerka in povzroči nelinearno povezanost odmerka in AUC po večkratni uporabi. Ta odvisnost od časa in odmerka je posledica manjše presnove prvega prehoda in sistemskega očistka esomeprazola; vzrok je verjetno zavrtje encima CYP2C19 z esomeprazolom in/ali njegovim sulfonskim presnovkom. Esomeprazol se med odmerki povsem odstrani iz plazme in se med uporabo enkrat na dan ne kopiči.

Glavni presnovki esomeprazola ne vplivajo na izločanje želodčne kisline. Skoraj 80 % peroralnega odmerka esomeprazola se izloči v obliki presnovkov v urinu, preostanek pa v blatu. V urinu se pojavi manj kot 1 % matičnega zdravila.

### *Posebne populacije bolnikov*

Približno 3 % populacije nima funkcionalnega encima CYP2C19 in jih imenujemo slabi presnavljalci. Pri slabih presnavljalcih presnova esomeprazola verjetno v glavnem katalizira CYP3A4. Po večkratni uporabi 40 mg esomeprazola enkrat na dan je povprečna površina pod krivuljo plazemske koncentracije po času pri slabih presnavljalcih približno 100 % večja kot pri osebah s funkcionalnim encimom CYP2C19 (dobrih presnavljalcih). Povprečna največja koncentracija v plazmi je približno 60 % večja.

Ti izsledki ne vplivajo na odmerjanje zdravila Axanum.

Pri starejših osebah (71–80 let) presnova esomeprazola ni bistveno spremenjena.

Po posamičnem odmerku 40 mg esomeprazola je povprečna površina pod krivuljo plazemske koncentracije po času pri ženskah približno 30 % večja kot pri moških. Po večkratnem odmerjanju enkrat na dan niso ugotovili razlik med spoloma. Ti izsledki ne vplivajo na odmerjanje zdravila Axanum.

Presnova esomeprazola je pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter lahko poslabšana. Hitrost presnove je zmanjšana pri bolnikih s hudo okvaro jeter. Površina pod krivuljo plazemske koncentracije esomeprazola po času se pri takšnih bolnikih podvoji. Zato največji odmerek pri bolnikih s hudo okvaro jeter ne sme preseči 20 mg. Esomeprazol in njegovi glavni presnovki med uporabo enkrat na dan ne kažejo težnje h kopičenju.

Študij pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic ni bilo. Ledvice so odgovorne za izločanje presnovkov esomeprazola, ne pa za odstranjevanje matičnega zdravila. Zato ni pričakovati, da bi bila presnova esomeprazola pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic spremenjena.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

#### Acetilsalicilna kislina

Acetilsalicilna kislina: Študije posamičnih odmerkov so pokazale, da je peroralna toksičnost acetilsalicilne kisline majhna. Študije toksičnosti ponavljajočih se odmerkov so pokazale, da podgane dobro prenašajo odmerke do 200 mg/kg/dan; psi so bolj občutljivi, verjetno zaradi večje občutljivosti te živalske družine za ulcerogene učinke NSAID. Z acetilsalicilno kislino niso ugotovili skrb zbujajočih genotoksičnih ali klastogenih učinkov. Formalnih študij kancerogenosti z acetilsalicilno kislino ni bilo, vendar je dokazano, da snov ni promotor tumorjev. Podatki o vplivu na sposobnost razmnoževanja kažejo teratogenost acetilsalicilne kisline pri več laboratorijskih živalih. Pri živalih uporaba zaviralca sinteze prostaglandinov poveča pred- in postimplantacijske izgube in embrio-fetalno smrtnost. Poleg tega so med uporabo zaviralcev sinteze prostaglandinov v obdobju organogeneze ugotovili večjo incidenco različnih malformacij, vključno z malformacijami srca in ožilja.

#### Esomeprazol

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Pri podganah so študije kancerogenosti z uporabo racemne mešanice pokazale hiperplazijo želodčnih enterokromafinim podobnih celic in karcinoide. Ti učinki na želodec pri podganah so posledica stalne, izrazite hipergastrinemije zaradi manjšega nastajanja želodčne kisline. Pojavijo se pri podganah po dolgotrajnem zdravljenju z zaviralci izločanja želodčne kisline.

#### Esomeprazol in acetilsalicilna kislina

Trimesečna peroralna uporaba kombinacije esomeprazola in acetilsalicilne kisline v študiji toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri psih je povzročila le aditivne učinke. Ta študija ni pokazala nobenih novih ali nepričakovanih toksikoloških izsledkov.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Setavine v povezavi z esomeprazolom

glicerilmonostearat 40-55  
hidroksipropilceluloza  
hipromeloza  
magnezijev stearat  
kopolimer metakrilne kisline in etilakrilata (1:1), 30 odstotna disperzija (lahko vsebuje natrijev dodecilsulfat in polisorbata 80)  
polisorbata 80  
natrijev stearilfumarat  
sladkorne kroglice (vsebujejo saharozo in koruzni škrob)  
smukec  
trietilcitrata

#### Sestavina v povezavi z acetilsalicilno kislino

nizko substituirana hidroksipropilceluloza

#### Trda želatinska kapsula, rdečkasto-rožnata/siva, velikost 3

želatina  
rdeči železov oksid (E172)  
črni železov oksid (E172)  
titanov dioksid (E171)

#### Črno črnilo, SW-9008

črni železov oksid (E172)  
kalijev hidroksid  
šelak  
propilenglikol

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Plastenka:

Plastenke shranjujte tesno zaprte za zagotovitev zaščite pred vlago.

Pretisni omot:

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Aluminijsko/aluminijski perforirani pretisni omoti z 10 kapsulami na pretisni omot.

Velikosti pakiranj z 10, 30 in 90 kapsulami v perforiranem pretisnem omotu.

Velikosti pakiranj s 30 x 1 in 90 x 1 kapsulo v perforiranem pretisnem omotu za enkratni odmerek.

Plastenke iz HDPE, ki vsebujejo sušilo s silicijevim dioksidom, z indukcijsko zapečateni, za otroke varno polipropilensko zaporko. Blazinice, ki vsebujejo sušilo, niso namenjene zaužitju. Velikosti pakiranj 30 in 90 kapsul.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

AstraZeneca UK Limited

2 Kingdom Street

London, W2 6BD

Velika Britanija

### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

5363-I-318/13

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

2. 12. 2011

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

24. 4. 2013