

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Depo-Medrol 40 mg/ml suspenzija za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml suspenzije za injiciranje vsebuje 40 mg metilprednizolonacetata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Suspenzija za injiciranje

Bela suspenzija.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Glukokortikoide uporabljamo kot simptomatsko zdravljenje, razen pri nekaterih boleznih endokrinega sistema, kjer se uporabljajo za nadomestno zdravljenje.

A. INTRAMUSKULARNA UPORABA

Metilprednizolonacetat (Depo-Medrol) ni primeren za zdravljenje akutnih, smrtno nevarnih stanj. Če je potreben hiter hormonski učinek z največjo intenzivnostjo, je indicirana intravenska uporaba visoko topnega natrijevega metilprednizolonsukcinata (Solu-Medrol). Kadar peroralno zdravljenje ni mogoče, a je zdravilo primerno za zdravljenje določenega stanja, je indicirana intramuskularna uporaba zdravila Depo-Medrol, in sicer takole:

PROTIVNETNO ZDRAVLJENJE

Revmatične bolezni

Kot dodatek vzdrževalnemu zdravljenju (analgetiki, kineziterapija, fizioterapija...) in za kratkotrajno uporabo (da bolnik prebrodi akutno epizodo ali poslabšanje) pri:

- revmatoidnem artritisu
- psoriatičnem artritisu
- ankilozirajočem spondilitisu

Če je mogoče, je treba pri naslednjih indikacijah dati prednost lokalni uporabi:

- posttravmatska osteoartroza
- sinovitis pri osteoartrozi
- revmatoidni artritis, vključno z juvenilnim revmatoidnim artritisom (v izbranih primerih utegne biti potrebno nizkoodmerno vzdrževalno zdravljenje)
- akutni in subakutni burzitis
- epikondilitis
- akutni nespecifični tendosinovitis
- akutni urični artritis

Sistemske vezivnotkivne bolezni

Med poslabšanjem ali kot vzdrževalno zdravljenje v izbranih primerih:

- sistemskega lupusa eritematozusa
- sistemskega dermatomiozitisa (polimiozitisa)
- akutnega revmatskega karditisa

Dermatološke bolezni

- pemfigus
- hud multiformni eritem (Stevens-Johnsonov sindrom)
- ekfoliacijski dermatitis
- mikoze
- bulozni herpetiformni dermatitis (zdravilo prve izbire je sulfon; sistemska uporaba glukokortikoidov je dodatek)

Alergijska stanja

Obvladovanje hudih ali nevarnih alergijskih bolezni, ki se ne odzovejo na ustrezne poskuse konvencionalnega zdravljenja pri:

- kroničnih astmatskih boleznih dihal
- kontaktnem dermatitisu
- atopičnem dermatitisu
- serumski bolezni
- preobčutljivostnih reakcijah na zdravila
- transfuzijskih reakcijah z urtikarijo
- akutnem neinfekcijskem edemu grla (zdravilo prve izbire je adrenalin)

Očesne bolezni

Huda akutna in kronična alergijska vnetna dogajanja, ki prizadenejo oči, npr.:

- očesni herpes zoster
- iritis, iridociklitis
- horioretinitis
- difuzni posteriorni uveitis
- optični nevritis

Bolezni prebavil

Da bolnik prebrodi kritično obdobje bolezni pri:

- ulceroznem kolitisu (sistemsko zdravljenje)
- Crohnovi bolezni (sistemsko zdravljenje)

Stanja z edemi

Za sprožitev diureze ali zmanjšanje proteinurije pri nefrotskem sindromu idiopatskega tipa brez uremije ali pri nefrotskem sindromu zaradi sistemskega lupusa eritematozusa.

Bolezni dihal

- simptomatska pljučna sarkoidoza
- berilioza
- fulminantna ali diseminirana pljučna tuberkuloza, če je zdravilo uporabljeno sočasno z ustreznim protituberkuloznim zdravljenjem
- Loefflerjev sindrom, ki ga ni mogoče obvladati drugače
- aspiracijski pnevmonitis

ZDRAVLJENJE HEMATOLOŠKIH IN ONKOLOŠKIH BOLEZNI

Hematološke bolezni

- pridobljena (avtoimunska) hemolitična anemija
- sekundarna trombocitopenija pri odraslih
- eritroblastopenija (anemija rdečih krvnih celic)
- prirojena (eritroidna) hipoplastična anemija

Onkološke bolezni

Za paliativno vodenje:

- levkemij in limfomov
- akutne otroške levkemije

BOLEZNI ENDOKRINEGA SISTEMA

- primarna ali sekundarna adrenokortikalna insuficienca
- akutna adrenokortikalna insuficienca
(Zdravilo izbire je hidrokortizon ali kortizon. Kjer je primerno, je mogoče uporabiti sintetične analoge skupaj z mineralokortikoidi; dodajanje mineralokortikoidov je posebej pomembno pri dojenčkih.)
- prirojena adrenalna hiperplazija
- hiperkalcemija, ki spremlja raka
- nesupurativni tiroiditis

RAZNO

- tuberkulozni meningitis s subarahnoidalnim blokom ali grozečim blokom, če je zdravilo uporabljeno sočasno z ustreznim protituberkuloznim zdravljenjem
- trihinoza z nevrološko prizadetostjo ali prizadetostjo miokarda

B. INTRAARTIKULARNA, PERIARTIKULARNA, INTRABURSALNA UPORABA, UPORABA V MEHKIH TKIVIH (glejte poglavje 4.4)

Zdravilo Depo-Medrol je indicirano kot dodatno zdravljenje za kratkotrajno uporabo (da bolnik prebrodi akutno epizodo ali poslabšanje) pri:

- sinovitisu pri osteoartrozi
- revmatoidnem artritisu
- akutnem in subakutnem burzitisu
- akutnem uričnem artritisu
- epikondilitisu
- akutnem nespecifičnem tendosinovitisu
- postravmatski osteoartrozi

C. INTRALEZIJSKA UPORABA

Zdravilo Depo-Medrol je indicirano za intralezijsko uporabo pri:

- keloidih
- lokaliziranih hipertrofičnih, infiltriranih, vnetnih lezijah lihen planusa, psoriatičnih plakov, anularnega granuloma in kroničnega lihen simpleks (nevrodermitisa)
- diskoidnem eritematoznem lupusu
- alopeciji areati

Zdravilo Depo-Medrol lahko koristi tudi pri cističnih tumorjih aponevroz ali tetiv (ganglijih).

D. REKTALNO VKAPAVANJE

- ulcerozni kolitis

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Načini uporabe:

- intramuskularno
- intraartikularno, periartikularno, intrabursalno ali v mehka tkiva
- intralezijsko
- rektalno

Navodilo za zdravnike, osebje ali bolnike:

Navodila za pripravo zdravila so vključena v poglavje 6.6.

Zdravila Depo-Medrol se ne sme uporabljati na noben drug način razen tistih, ki so navedeni pri indikacijah (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

A. SISTEMSKA UPORABA

Intramuskularno odmerjanje se razlikuje glede na zdravljeno bolezen.

Če je potreben podaljšan učinek, je tedenski odmerek mogoče izračunati tako, da se dnevni peroralni odmerek pomnoži s 7 in izračunani odmerek aplicira v eni intramuskularni injekciji.

Odmerjanje mora biti prilagojeno posamezniku glede na izrazitost bolezni in bolnikov odziv. Na splošno naj zdravljenje traja najkrajši možni čas.

Potreben je zdravniški nadzor.

Hormonsko zdravljenje je dodatek konvencionalnemu zdravljenju, ne njegovo nadomestilo. Če bolnik zdravilo uporablja več kot nekaj dni, je treba odmerjanje zmanjšati in zdravilo ukiniti postopoma. Pri prekinitvi kroničnega zdravljenja je priporočljiv strog zdravniški nadzor. Primarni dejavniki, ki določajo odmerjanje, so izrazitost, prognoza in pričakovano trajanje bolezni ter bolnikov odziv na zdravilo. Če se pri kronični bolezni pojavi obdobje spontane remisije, je treba zdravljenje prekiniti. Med dolgotrajnim zdravljenjem je treba v rednih presledkih opravljati rutinske laboratorijske preiskave, npr. analizo urina, krvni sladkor dve uri po obroku, merjenje krvnega tlaka in telesne teže ter rentgensko slikanje prsnih organov. Pri bolnikih z anamnezo ulkusa ali z močno dispepsijo je zaželeno rentgensko slikanje zgornjih prebavil.

Pri bolnikih z adrenogenitalnim sindromom utegne zadoščati po ena intramuskularna injekcija 40 mg na dva tedna. Za vzdrževalno zdravljenje bolnikov z revmatoidnim artritisom je tedenski intramuskularni odmerek od 40 do 120 mg. Običajno odmerjanje pri bolnikih z dermatološkimi lezijami, pri katerih koristi sistemsko zdravljenje s kortikoidi, je od 40 do 120 mg metilprednizolonacetata intramuskularno v enotedenskih presledkih od enega do štiri tedne. Pri hudem akutnem dermatitisu zaradi strupenega bršljana se lahko olajšanje pojavi v 8 do 12 urah po intramuskularni uporabi enega 80- do 120-mg odmerka. Pri kroničnem kontaktnem dermatitisu utegnejo biti potrebne ponavljajoče se injekcije v presledku od 5 do 10 dni. Pri diseboroičnem dermatitisu lahko za obvladanje težave zadošča tedenski odmerek 80 mg.

Pri astmatičnih bolnikih se lahko olajšanje pojavi v 6 do 48 urah po intramuskularni uporabi od 80 do 120 mg zdravila in traja od nekaj dni do dveh tednov.

Če zdravljeno bolezen spremljajo znaki stresa, je treba odmerek suspenzije zvečati. Če je potreben hiter hormonski učinek z največjo intenzivnostjo, je indicirana intravenska uporaba visoko topnega natrijevega metilprednizolonsukcinata.

B. LOKALNA UPORABA

Zdravljenje z zdravilom Depo-Medrol ne odpravi potrebe po običajnih konvencionalnih ukrepih.

Čeprav to zdravljenje izboljša simptome, nikakor ne pomeni ozdravitve in hormon nima nobenega vpliva na vzrok vnetja.

1. Revmatoidni artritis in osteoartroza

Odmerek za intraartikularno aplikacijo je odvisen od velikosti sklepa in se razlikuje glede na izrazitost bolezni pri posameznem bolniku. V kroničnih primerih je injiciranje mogoče ponavljati v presledkih od enega do pet ali več tednov, odvisno od stopnje olajšanja, ki ga prinese uvodna injekcija. Odmerki v naslednji tabeli so navedeni kot splošne smernice:

Velikost sklepa	Primeri	Razpon odmerkov
velik	kolena gležnji rame	od 20 do 80 mg

srednji	komolci zapestja	od 10 do 40 mg

majhen	metakarpofalangealni interfalangealni sternoklavikularni akromioklavikularni	od 4 do 10 mg

Pred poskusom intraartikularnega injiciranja je priporočljivo pregledati anatomijo prizadetega sklepa. Za doseg polnega protivnetnega učinka je pomembno, da je zdravilo injicirano v sinovijski prostor. Ob uporabi enakega sterilnega postopka, kot se uporablja za lumbalno punkcijo, je treba sterilno iglo G 20 do 24 (na prazni brizgi) hitro zabosti v sinovijsko votlino. Infiltracija s prokainom je elektivna. Aspiracija nekaj kapljic sklepne tekočine potrdi, da je igla v sklepnem prostoru. Injekcijsko mesto je treba za vsak sklep izbrati na mestu, kjer je sinovijska votlina najbližje površini in kjer je najmanj velikih žil in živcev. Ko je igla nameščena, se aspiracijska brizga odstrani in nadomesti z drugo brizgo, ki vsebuje želeno količino zdravila Depo-Medrol. Nato se bat rahlo potegne navzven za aspiracijo sinovijske tekočine, kar potrdi, da je igla še v sinovijskem prostoru. Po injiciranju je treba sklep nekajkrat obzirno premakniti, kar pripomore k mešanju sinovijske tekočine in suspenzije. Mesto se prekrije z majhnim sterilnim zložencem.

Primerna mesta za intraartikularno injiciranje so koleno, gleženj, zapestje, komolec, rama, kolk in falangealni sklepi. Ker se pri dostopu v kolčni sklep včasih pojavijo težave, je treba paziti, da ne bi zadeli kakšne velike žile v tem predelu.

Za injiciranje neprimerni sklepi so tisti, ki anatomsko niso dostopni, npr. hrbtenični sklepi, in sklepi, kakršen je sakroiliakalni, v katerih ni sinovijske tekočine.

Neuspeh zdravljenja je najpogosteje posledica neuspeha pri dostopu v sklepni prostor. Injiciranje v okoliško tkivo koristi le malo ali sploh nič. Če zdravljenje ni uspešno, zdravilo pa je bilo zagotovo injicirano v sinovijski prostor (ugotovljeno z aspiracijo tekočine), ponovna injiciranja ponavadi niso učinkovita.

Lokalno zdravljenje ne spremeni osnovnega bolezenskega dogajanja in kadar je le mogoče, je treba uporabiti široko zdravljenje, vključno s fizioterapijo in ortopedsko korekcijo.

2. Burzitis

Predel okrog vbodnega mesta se sterilno pripravi. Na samem mestu se naredi urtiko z 1 % raztopino prokainijevega klorida. Iglo G 20 do 24, nameščeno na prazno brizgo, se zabode v burzo in aspirira tekočino. Iglo je treba pustiti na mestu, aspiracijsko brizgo pa zamenjati za manjšo brizgo, ki vsebuje želeni odmerek. Po injiciranju se iglo izvleče in namesti majhen zloženc.

3. Razno: ganglion, tendinitis, epikondilitis

Pri zdravljenju bolezní, kakršni sta tendinitis ali tendosinovitis, je potrebna previdnost, da se suspenzija injicira v tetivno ovojnico, ne v samo tetivo. Tetivo je mogoče brez težav otipati, če se iztegne. Pri zdravljenju bolezní, kakršna je epikondilitis, je treba natančno ugotoviti mesto največje občutljivosti in suspenzijo infiltrirati v tisti predel. Pri ganglionih tetivne ovojnice se suspenzija injicira neposredno v cisto. V številnih primerih že ena sama injekcija povzroči občutno zmanjšanje velikosti cističnega tumorja ali njegovo popolno izginotje. Pri vsakem injiciranju je seveda treba upoštevati običajne ukrepe za sterilnost (uporaba ustreznega antiseptika na koži).

Odmerek za zdravljenje različnih naštetih bolezní tetivnih in burznih struktur se razlikuje glede na bolezen in sega od 4 do 30 mg. Pri ponavljajočih se ali kroničnih boleznih utegnejo biti potrebne ponovne injekcije.

4. Injiciranje za lokalni učinek pri dermatoloških boleznih

Po očiščenju z ustreznim antiseptikom, npr. 70 % alkoholom, se v lezijo injicira od 20 do 60 mg suspenzije. Pri velikih lezijah je treba odmerke od 20 do 40 mg včasih razdeliti na več ponovnih lokalnih injekcij. Paziti je treba, da se ne vbrizga toliko zdravila, da bi povzročilo pobledelelost, ker temu lahko sledi majhen odstop. Ponavadi se uporabi od eno do štiri injekcije. Presledek med

posameznimi injekcijami se razlikuje glede na vrsto zdravljenega lezije in trajanje izboljšanja po prvi injekciji.

C. REKTALNA UPORABA

Pri zdravljenju nekaterih bolnikov z ulceroznim kolitisom se je za koristen dodatek izkazalo od 40 do 120 mg zdravila Depo-Medrol v retencijski klizmi ali stalni kapalni infuziji od tri- do sedemkrat na teden dva tedna ali več. Pri številnih bolnikih je bolezen mogoče obvladati s 40 mg zdravila Depo-Medrol, apliciranega v 30 do 300 ml vode. Seveda je treba vpeljati tudi druge sprejete terapevtske ukrepe.

Otroci: Za dojenčke in otroke je potrebno priporočeno odmerjanje zmanjšati, vendar ima pri določitvi odmerka prednost izrazitost bolezni, šele nato pa strogo razmerje, ki ga narekuje starost ali telesna teža.

Starostniki: Skladno z navodilom za uporabo, priporočila o spremenjenem odmerjanju zdravila pri starostnikih niso na voljo. Vendar mora biti zdravljenje starejših bolnikov, zlasti če je to dolgotrajno, skrbno načrtovano, zavedajoč se možnosti pojava resnejših posledic pri pogostih neželenih učinkih kortikosteroidov. Zato je v času zdravljenja potreben temeljit zdravstveni nadzor starejših bolnikov (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

- intratekalna uporaba
- intravenska uporaba
- nazalna in okularna uporaba ter injiciranje na različnih mestih (koža lobanje, orofarinks, sfenopalatini ganglion)
- sistemske glivične okužbe

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

POSEBEJ OGROŽENE SKUPINE

Bolniki, ki se uvrščajo v posebno ogrožene skupine, potrebujejo strog zdravniški nadzor; zdravljenje naj pri njih traja kolikor je mogoče kratek čas.

- *Otroci:* pri otrocih utegne dolgotrajno zdravljenje z deljenimi dnevnimi odmerki glukokortikoidov zavreti rast. Uporaba takšne sheme mora biti pridržana za najresnejše indikacije.
- *Diabetiki:* prehod latentne sladkorne bolezni v manifestno obliko ali zvečanje potrebe po insulinu ali peroralnih antidiabetičnih zdravilih.
- *Hipertenzivni bolniki:* poslabšanje arterijske hipertenzije.
- *Bolniki z anamnezo psihiatričnih motenj:* glukokortikoidi lahko poslabšajo obstoječo čustveno labilnost ali psihotična nagnjenja.
- *Bolniki z očesnim herpesom simpleksom ali herpesom zostrom v predelu oftalmičnega živca,* ki ga spremljajo očesni simptomi: nevarnost perforacije roženice.

Zapleti zdravljenja z glukokortikoidi so odvisni od velikosti odmerka in trajanja zdravljenja. Zato je treba pri vsakem posameznem bolniku pretehtati tveganja in koristi, kar zadeva odmerek in trajanje zdravljenja ter uporabo dnevnega ali intermitentnega načina zdravljenja.

Med dolgotrajnim zdravljenjem je treba v rednih presledkih opravljati rutinske laboratorijske preiskave, npr. analizo urina, krvni sladkor dve uri po obroku, merjenje krvnega tlaka in telesne teže ter rentgensko slikanje prsnih organov. Pri bolnikih z anamnezo ulkusa ali z močno dispepsijo je zaželeno rentgensko slikanje zgornjih prebavil.

V primeru prekinitve kroničnega zdravljenja je priporočljiv zdravniški nadzor. Možnost za sekundarno adrenokortikalno insuficienco, izzvano z zdravilom, je mogoče zmanjšati s postopnim zmanjševanjem

ali prekinjanjem uporabe. Po koncu kroničnega zdravljenja je treba oceniti adrenokortikalno funkcijo. Najpomembnejši simptomi adrenokortikalne insuficience so astenija, ortostatska hipotenzija in depresija.

Da bi zmanjšali pojav atrofije kože in podkožja, je treba paziti, da z injekcijami ne bi presegli priporočenih odmerkov. Kadarkoli je mogoče, je treba v predel lezije injicirati večkrat po malo. Pri intraartikularnem in intramuskularnem injiciranju je treba upoštevati previdnostne ukrepe za preprečitev injiciranja ali pronicanja v dermis. Izogibati se je treba injiciranju v deltoidno mišico, ker je pri tem pogostnost atrofije podkožja velika.

Pri bolnikih, ki dobivajo kortikosteroidno zdravljenje in so podvrženi neobičajnemu stresu, je med obdobjem stresa in po njem indicirano zvečano odmerjanje hitrodelujočih glukokortikoidov.

Glukokortikoidi lahko prikrijejo nekatere znake okužbe in med njihovo uporabo se lahko pojavijo nove okužbe. Med uporabo glukokortikoidov se lahko zmanjša odpornost, okužb pa morda ne bo možno lokalizirati.

Z uporabo kortikosteroidov samih ali v kombinaciji z drugimi imunosupresivnimi zdravili, ki lahko prizadenejo celično imunost, humoralno imunost ali delovanje nevtrofilcev, se lahko pojavijo okužbe z vsemi patogeni (vključno z okužbami z virusi, bakterijami, glivicami ali helminti) kjerkoli v telesu. Te okužbe so lahko blage, lahko pa so tudi hude in včasih usodne. Z zvečevanjem odmerkov kortikosteroidov se pojavljanje infekcijskih zapletov zvečuje. V primeru akutne okužbe zdravila ne uporabljajte intraartikularno, intrabursalno ali intratendinozno; intramuskularna uporaba pride v poštev le po uvedbi ustreznega protimikrobnega zdravljenja.

Pri bolnikih, ki dobivajo imunosupresivne odmerke kortikosteroidov, so kontraindicirana cepljenja z živimi oslavljenimi virusi. Bolniki, ki dobivajo imunosupresivne odmerke kortikosteroidov, lahko prejmejo inaktivirana ali biogenetsko pridobljena cepiva, toda odziv na takšna cepiva je pri njih lahko zmanjšan ali so celo neučinkovita. Pri bolnikih, ki dobivajo neimunosupresivne odmerke kortikosteroidov, se lahko opravi indicirana cepljenja.

Uporaba zdravila Depo-Medrol pri aktivni tuberkulozi mora biti pridržana za primere fulminantne ali diseminirane tuberkuloze, pri kateri se kortikosteroid uporabi za obvladanje boleznih skupaj z ustrezno protituberkulozno shemo. Če so glukokortikoidi indicirani pri bolnikih z latentno tuberkulozo ali tuberkulinsko reaktivnostjo, je potrebno natančno opazovanje, ker se bolezen lahko reaktivira. Med dolgotrajnim zdravljenjem s kortikosteroidi morajo ti bolniki dobivati kemoprofilakso.

V redkih primerih so se pri bolnikih, ki so dobivali parenteralno kortikosteroidno terapijo, pojavile anafilaktične reakcije. Zato je treba pred aplikacijo uporabiti ustrezne previdnostne ukrepe, zlasti če ima bolnik anamnezo alergije na katerokoli zdravilo.

Opisane so bile alergijske kožne reakcije, po vsem sodeč na pomožne snovi. Redko je kožno testiranje pokazalo reakcijo na sam metilprednizolonacetat.

Glukokortikoide je treba previdno uporabljati pri nespecifičnem ulceroznem kolitisu, če obstaja možnost grozeče perforacije, abscesa ali druge piogene okužbe. Previdnost je potrebna tudi pri divertikulitisu, sveži črevesni anastomozi, aktivnem ali latentnem peptičnem ulkusu, ledvični insuficienci, hipertenziji, osteoporozi in miasteniji gravis, če se steroidi uporabljajo kot neposredna ali dodatna terapija.

Ni dokazov, da bi bili kortikosteroidi kancerogeni ali mutageni.

Pri bolnikih, ki so prejeli kortikosteroidno terapijo, je bil opisan Kaposijev sarkom. Prekinitev uporabe kortikosteroidov lahko povzroči klinično remisijo.

Po sistemski uporabi kortikosteroidov so poročali o feokromocitomski krizi, ki je lahko smrtna. Kortikosteroidi se smejo pri bolnikih s sumom na feokromocitom ali potrjenim feokromocitomom uporabljati samo po ustrezni oceni razmerja med tveganji in koristmi.

Zdravljenje s kortikoidi je treba upoštevati pri tolmačenju rezultatov cele vrste bioloških testov in parametrov (npr. kožnih testov, ravni ščitničnih hormonov).

INTRAARTIKULARNA UPORABA

V primeru intraartikularne in/ali druge lokalne uporabe je treba uporabiti strogo sterilni postopek, da bi preprečili iatrogene okužbe.

Po intraartikularnem kortikosteroidnem zdravljenju bolnik ne sme preobremenjevati sklepa, v katerem je bilo doseženo simptomatsko izboljšanje. Nepazljivost v tem pogledu lahko pripomore k poslabšanju, ki več kot izniči koristne učinke steroida. Zdravila se ne sme injicirati v nestabilne sklepe. Ponavljajoče se intraartikularne injekcije lahko včasih povzročijo nestabilnost sklepa. V izbranih primerih je za odkritje poslabšanja priporočljivo rentgensko spremljanje. Če se pred injiciranjem zdravila Depo-Medrol uporabi lokalni anestetik, je treba natančno prebrati navodilo za uporabo anestetika in upoštevati vse previdnostne ukrepe.

ZA PARENTERALNO UPORABLJENE GLUKOKORTIKOIDE VELJAJO NASLEDNJI DODATNI PREVIDNOSTNI UKREPI

Intraartikularna injekcija kortikosteroida ima lahko sistemske in lokalne učinke.

Za izključitev septičnega dogajanja je potrebna ustrezna preiskava morebiti prisotne sklepne tekočine.

Septični artritis nakazujejo: občutno stopnjevanje bolečine, ki ga spremlja lokalna oteklost, dodatna omejenost gibljivosti v sklepu, zvišana telesna temperatura in splošno slabo počutje. Če se pojavi ta zaplet in je potrjena diagnoza sepse, je treba lokalno injiciranje glukokortikoidov prekiniti in vpeljati ustrezno protimikrobno zdravljenje.

Izogibati se je treba lokalnemu injiciranju steroida v sklep, ki je bil prej okužen.

Glukokortikoidov se ne sme injicirati v nestabilne sklepe. Za preprečitev okužbe ali kontaminacije je treba uporabljati sterilni postopek.

Motnje vida

Pri sistemski in topični uporabi kortikosteroidov lahko poročajo o motnjah vida. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, kot so zamegljen vid ali druge motnje vida, ga je potrebno upoštevati za napotitev k oftalmologu zaradi ovrednotenja možnih vzrokov, ki lahko vključujejo katarakto, glavkom ali redke bolezni, kot je centralna serozna horioretinopatija, o katerih so poročali po sistemski in topični uporabi kortikosteroidov.

Žilne bolezni

Pri uporabi kortikosteroidov so poročali o trombozi, vključno z vensko trombembolijo. Kortikosteroide je zato treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki imajo trombembolične motnje ali so morda nagnjeni k njim.

Učinki na jetra, žolčnik in žolčevode

Zaradi ciklične pulzirajoče intravenske uporabe metilprednizolona (običajno pri začetnem odmerku ≥ 1 g/dan) lahko pride do z zdravilom povzročene poškodbe jeter, vključno z akutnim hepatitisom ali zvečanjem vrednosti jetrnih encimov. Poročali so o redkih primerih hepatotoksičnosti. Čas do nastopa je lahko več tednov ali dlje. Pri večini poročenih primerov so neželeni dogodki izzveneli po prekinitvi zdravljenja. Bolnike je zato treba ustrezno spremljati.

Pri sočasnem zdravljenju z zaviralci encimov CYP3A, vključno z zdravili, ki vsebujejo kobicistat, se pričakuje povečano tveganje za sistemske neželene učinke. Te kombinacije se je treba izogibati, razen kadar koristi odtehtajo povečano tveganje za sistemske neželene učinke kortikosteroidov. V tem primeru je treba bolnike natančno spremljati glede pojava sistemskih neželenih učinkov kortikosteroidov.

Drugo

Na podlagi izkušenj v obdobju trženja so pri bolnikih z malignimi boleznimi, vključno s hematološkimi malignimi boleznimi in čvrstimi tumorji, po uporabi sistemskih kortikosteroidov, samih ali v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki, poročali o sindromu tumorske lize (TLS – Tumor Lysis Syndrome). Bolnike z velikim tveganjem za TLS, kot so bolniki s tumorji z veliko hitrostjo proliferacije, velikim tumorskim bremenom in veliko občutljivostjo za citotoksične učinkovine, je treba skrbno spremljati in sprejeti ustrezne previdnostne ukrepe.

POMEMBNE INFORMACIJE O NEKATERIH SESTAVINAH ZDRAVILA DEPO-MEDROL

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

- Glukokortikoidi lahko zvečajo ledvični očistek salicilatov. To lahko zmanjša koncentracijo salicilatov v serumu in povzroči toksične učinke salicilatov, ko se uporaba kortikoidov prekine.
- Makrolidi, kakršna sta eritromicin in ketokonazol, lahko zavrejo presnovo kortikoidov. Da bi preprečili preveliko odmerjanje, utegne biti potrebna prilagoditev odmerka kortikoida.
- Sočasna uporaba barbituratov, fenilbutazona, fenitoina, karbamazepina ali rifampicina lahko inducira presnovo in zmanjša učinek kortikoidov.
- Kortikoidi lahko odziv na antikoagulanse zmanjšajo ali zvečajo, zato je treba koagulacijo nadzirati.
- Glukokortikoidi lahko pri diabetikih zvečajo potrebo po insulinu ali peroralnih antidiabetičnih zdravilih. Kombinacija glukokortikosteroidov s tiazidnimi diuretiki zveča tveganje za intoleranco za glukozo.
- Sočasna uporaba ulcerogenih zdravil (npr. salicilatov, nesteroidnih protivnetnih zdravil) lahko zveča tveganje za gastrointestinalne razjede.
- Acetilsalicilno kislino je treba skupaj z glukokortikoidi previdno uporabljati pri hipoprotrombinemiji.
- Med sočasno uporabo metilprednizolonacetata in ciklosporina so poročali o konvulzijah. Med sočasno uporabo teh dveh zdravil pride do medsebojnega zavrtja presnove. Zato je mogoče, da obstaja večja verjetnost za pojav konvulzij in drugih neželenih učinkov, povezanih s posamično uporabo teh zdravil.
- Pri bolnikih, ki dobivajo imunosupresivne odmerke kortikosteroidov, so kontraindicirana cepljenja z živimi oslavljenimi virusi. Bolniki, ki dobivajo imunosupresivne odmerke kortikosteroidov, lahko prejmejo inaktivirana ali biogenetsko pridobljena cepiva, toda odziv na takšna cepiva je pri njih lahko zmanjšan ali so celo neučinkovita. Pri bolnikih, ki dobivajo neimunosupresivne odmerke kortikosteroidov, se lahko opravi indicirana cepljenja.
- Ob sočasni uporabi s kinoloni se zveča tveganje za tendinitis.
- Sočasna uporaba z zaviralci holinesteraz, npr. neostigminom ali piridostigminom, lahko sproži miastenično krizo.
- Sočasna uporaba z antihipertenzivi lahko povzroči delno izgubo urejenosti hipertenzije, ker lahko mineralokortikoidni učinek kortikosteroida zviša krvni tlak.
- Med sočasno uporabo s kortikosteroidi se lahko zveča toksičnost srčnih glikozidov, npr. digoksina in podobnih glikozidov, ker lahko mineralokortikoidni učinek povzroči izgubljanje kalija.
- Metotreksat lahko s sinergističnim učinkom na bolezensko stanje vpliva na učinek metilprednizolonacetata. To lahko omogoči zmanjšanje odmerka kortikosteroida.
- Metilprednizolonacetat lahko delno odpravi živčnomišični blok zaradi živčnomišičnih blokatorjev, kakršen je pankuronij.
- Metilprednizolonacetat lahko zveča odziv na simpatikomimetike, kakršen je salbutamol. To lahko zveča učinkovitost in potencialno tudi toksičnost simpatikomimetikov.

UPORABA PRI SOČASNEM ZDRAVLJENJU

- Pri zdravljenju fulminantne ali diseminirane pljučne tuberkuloze in tuberkuloznega meningitisa s subarahnoidalnim blokom ali če obstaja možnost za tak dogodek, se metilprednizolonacetat uporablja sočasno z ustrezno protituberkulozno medikamentozno terapijo.

- Pri zdravljenju neoplastičnih bolezni, kot sta levkemija in limfom, se metilprednizolonacetat ponavadi uporablja skupaj z alkilirajočim zdravilom, antimetabolitom ali alkaloidom vinke.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ustreznih reprodukcijskih raziskav z glukokortikoidi pri človeku ni bilo. Zato je treba v zvezi z uporabo teh zdravil med nosečnostjo, pri doječih materah in ženskah v rodni dobi pretehtati možne koristi zdravila v primerjavi z možnimi tveganji za mater in zarodek ali plod. Glukokortikoide se sme med nosečnostjo uporabljati le, če je res potrebno. Če je treba kronično zdravljenje s kortikosteroidi med nosečnostjo prekiniti (tako kot pri drugih kroničnih zdravljenjih), je to treba narediti postopoma (glejte tudi poglavje 4.2).

V nekaterih primerih (npr. pri substitucijskem zdravljenju adrenokortikalne insuficience) pa utegne biti potrebno nadaljevanje zdravljenja ali celo zvečanje odmerka. Kortikosteroidi zlahka prehajajo skozi placento. Novorojenčke mater, ki so med nosečnostjo dobivale znatne odmerke glukokortikosteroidov, je treba natančno opazovati in ocenjevati glede znakov adrenalne insuficience.

Znanih učinkov na popadke in potek poroda ni.

Dojenje

Kortikosteroidi se izločajo v materinem mleku, zato se v času zdravljenja z zdravilom Depo-Medrol ne sme dojiti.

Plodnost

Ni podatkov o vplivu zdravila na plodnost pri ljudeh.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Depo-Medrol nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Čeprav spadajo motnje vida med redke neželene učinke, je priporočljiva previdnost pri bolnikih, ki vozijo in/ali uporabljajo stroje.

4.8 Neželeni učinki

Možni so sistemski neželeni učinki. Čeprav se med zelo kratkotrajnim zdravljenjem pojavijo redko, je treba biti nanje vedno zelo pozoren. To je del spremljanja pri vsaki kortikoidni terapiji in ni specifično vezano na nobeno posamezno zdravilo.

Možni neželeni učinki glukokortikoidov, kakršen je metilprednizolonacetat, so:

INTRAMUSKULARNA UPORABA

Preiskave

Mineralokortikoidni učinki so pri sintetičnih derivatih, kakršen je metilprednizolonacetat, manj verjetni kot pri kortizonu ali hidrokortizonu.

- retenca natrija
- retenca tekočine
- izgubljanje kalija
- hipokalemična alkalozna

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

- levkocitoza

Srčne bolezni

- kongestivno srčno popuščanje (pri dovezetnih bolnikih)
- hipertenzija

Žilne bolezni

- trombotični dogodki

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

- mišična šibkost
- steroidna mioopatija
- osteoporoza
- kompresijski zlomi vretenc
- aseptična nekroza
- patološki zlomi
- pretrganje tetive, zlasti Ahilove

Bolezni prebavil

- peptične razjede z možnostjo perforacije in krvavitve
- želodčna krvavitev
- pankreatitis
- ezofagitis
- perforacija črevesa
- pojavi se lahko prehodno in zmerno zvišanje vrednosti AST, ALT in alkalne fosfataze, ki pa ni povezano z nobenim kliničnim sindromom

–

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

- hepatitis, zvečane vrednosti jetrnih encimov

Bolezni kože in podkožja

- slabše celjenje ran
- tenka, krhka koža
- petehije in ekhimoze

Bolezni živčevja

- zvišan intrakranialni tlak
- pseudotumor možganov
- konvulzije
- med uporabo glukokortikoidov se lahko pojavijo psihične motnje, ki segajo od euforije, nespečnosti, sprememb razpoloženja, osebnostnih sprememb in hude depresije do očitnih psihotičnih manifestacij
- vrtoglavica

Bolezni endokrinega sistema

- nepravilnosti menstruacije
- pojav Cushingoidnega sindroma
- zavrtje rasti pri otrocih
- zavrtje osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza
- zmanjšanje tolerance za ogljikove hidrate
- prehod latentnega diabetesa melitusa v manifestnega
- zvečana potreba po insulinu ali peroralnih antidiabetičnih zdravilih pri diabetikih

Očesne bolezni

- dolgotrajna uporaba glukokortikoidov lahko povzroči pojav posteriornih subkapsularnih katarakt, glavkoma (z možno okvaro vidnega živca) in lahko olajša pojav sekundarnih očesnih okužb z glivami ali virusi

- glukokortikoide je treba previdno uporabljati pri bolnikih z očesnim herpesom simpleksom ali herpesom zostrom v predelu oftalmičnega živca, ki ga spremljajo očesni simptomi, ker obstaja nevarnost perforacije roženice
- zvišan intraokularni tlak
- eksoftalmus
- zamegljen vid (glejte tudi poglavje 4.4)
- horioretinopatija

Presnovne in prehranske motnje

- negativno ravnovesje dušika zaradi katabolizma beljakovin
- epiduralna lipomatoza

Bolezni imunskega sistema

- prikritje okužbe
- prehod latentnih okužb v aktivne
- oportunistične okužbe
- preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilakso
- možno zavrtje reakcij na kožne teste

LOKALNA UPORABA

Ker se zdravilo z mesta uporabe absorbira v sistemski obtok, je priporočljivo dovolj pozornosti nameniti zgoraj omenjenim sistemskim neželenim učinkom. Poleg tega lahko lokalna uporaba povzroči atrofijo kože in podkožja. Kristali kortikosteroidov v dermisu sicer zavrejo vnetne reakcije, toda njihova navzočnost lahko povzroči razgradnjo celičnih elementov in fiziokemične spremembe v temeljni snovi vezivnega tkiva. Posledične spremembe kože in/ali podkožja, ki se sicer pojavljajo redko, lahko povzročijo vdolbine v koži na injekcijskem mestu. Izrazitost te reakcije se spreminja s količino injiciranih kortikosteroidov. Regeneracija je ponavadi popolna v nekaj mesecih po absorpciji vseh kristalov kortikosteroida.

NASLEDNJI DODATNI NEŽELENI UČINKI SO POVEZANI S PARENTERALNIM KORTIKOSTEROIDNIM ZDRAVLJENJEM

- redki primeri slepote, povezani z intralezijskim zdravljenjem na obrazu in glavi
- anafilaktične ali alergijske reakcije
- hiperpigmentacija ali hipopigmentacija
- atrofija kože in podkožja
- sterilni absces
- poinjekcijsko poslabšanje vnetja po intraartikularni uporabi
- artropatija, podobna Charcotovi
- okužbe na injekcijskem mestu, če je uporabljen nesterilen postopek

NEŽELENI UČINKI, OPISANI PRI NEKATERIH KONTRAINDICIRANIH NAČINIH UPORABE

Intratekalna

Arahnoiditis, meningitis, parapareza/paraplegija, senzorične motnje, disfunkcija črevesa/mehurja, glavobol, konvulzije

Nazalna

Prehodna ali trajna okvara vida, vključno s slepoto, alergijske reakcije, rinitis

Okularna

Prehodna ali trajna okvara vida, vključno s slepoto, zvišan intraokularni tlak, očesno in obočesno vnetje, vključno z alergijskimi reakcijami, okužbe, rezidua ali odstopanje na injekcijskem mestu

Razna injekcijska mesta (lasišče, tonzilarni istmus, sfenopalantini ganglij): slepota

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Kliničnega sindroma akutnega prevelikega odmerjanja metilprednizolonacetata ne poznamo. Pogosti ponavljajoči se odmerki (vsak dan ali večkrat na teden) skozi daljše obdobje lahko povzročijo Cushingoidni sindrom.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: kortikosteroidi za sistemsko zdravljenje, enokomponentna zdravila - glukokortikoidi
Oznaka ATC: H02AB04

Zdravilo Depo-Medrol je sterilna vodna suspenzija sintetičnega glukokortikoida metilprednizolonacetata. Ima močan in podaljšan protivneten, imunosupresiven in antialergijski učinek. Aplikirati ga je mogoče intramuskularno za podaljšano sistemsko delovanje ali *in situ* za lokalno zdravljenje. Vzrok podaljšanega delovanja zdravila Depo-Medrol je počasno sproščanje zdravilne učinkovine.

Metilprednizolonacetat ima splošne lastnosti glukokortikoida metilprednizolona, a je manj topen in se počasneje presnavlja, kar pojasni njegovo podaljšano delovanje.

Glukokortikoidi difundirajo skozi celične membrane in se vežejo na specifične receptorje v citoplazmi. Nastali kompleksi vstopijo v celično jedro, se vežejo na DNA (kromatin) ter stimulirajo transkripcijo mRNA in sledečo beljakovinsko sintezo različnih encimov. Za te encime velja, da so končno odgovorni za številne učinke po sistemski uporabi. Glukokortikoidi pomembno vplivajo na vnetna in imunska dogajanja, poleg tega pa tudi na presnovo ogljikovih hidratov, beljakovin in maščob. Delujejo tudi na srce in ožilje, skeletne mišice in osrednje živčevje.

Učinek na vnetna in imunska dogajanja

Večina terapevtskih aplikacij glukokortikoidov temeljijo na njihovih protivnetnih, imunosupresivnih in antialergijskih lastnosti. Te povzročijo:

- zmanjšanje števila imunske aktivnih celic v bližini vnetnega žarišča
- zmanjšanje vazodilatacije
- stabilizacijo lizosomskih membran
- zavrtje fagocitoze
- zmanjšano nastajanje prostaglandinov in sorodnih snovi

Odmerek 4,4 mg metilprednizolonacetata (4 mg metilprednizolona) ima enak glukokortikosteroidni (protivnetni) učinek kot 20 mg hidrokortizona. Metilprednizolonacetat deluje le minimalno mineralokortikoidno (200 mg metilprednizolonacetata je enakovrednih 1 mg dezoksikortikosterona).

Učinek na presnovo ogljikovih hidratov in beljakovin

Glukokortikoidi povzročijo katabolizem beljakovin. Sproščene aminokisliline se v jetrih z glukoneogenezo spremenijo v glukozo in glikogen. Absorpcija glukoze v periferna tkiva se zmanjša, kar povzroči hiperglikemijo in glikozurijo, zlasti pri bolnikih, nagnjenih k diabetesu.

Učinek na presnovo maščob

Glukokortikoidi delujejo lipolitično. Ta lipolitična aktivnost je predvsem izražena na udih. Imajo tudi lipogenetski učinek, ki je najbolj opazen na prsnem košu, vratu in glavi. Vse to povzroči prerazporeditev telesne maščobe.

Največje farmakološko delovanje glukokortikoidov se pojavi pozneje kot največja koncentracija v krvi, kar nakazuje, da je večina njihovih učinkov posledica vpliva na delovanje encimov in ne neposrednih vplivov zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Intramuskularno injiciranje 40 mg/ml povzroči po približno $7,3 \pm 1$ uri (t_{max}) vrh koncentracije metilprednizolonacetata v serumu $1,48 \pm 0,86$ mg/100 ml (C_{max}). Razpolovni čas je v tem primeru približno 69,3 ure. Supresija osi HHA je po eni sami intramuskularni injekciji od 40 do 80 mg metilprednizolonacetata trajala od 4 do 8 dni.

Intraartikularna injekcija 40 mg v obe kolena (skupni odmerek: 80 mg) povzroči po 4 do 8 urah vrh koncentracije metilprednizolonacetata približno 21,5 mg/100 ml. Trajanje supresije osi HHA in vrednosti metilprednizolonacetata v serumu kažejo, da metilprednizolonacetat po intraartikularni uporabi difundira iz sklepa v sistemski obtok približno 7 dni.

Porazdelitev

Serumske holinesteraze metilprednizolonacetat hidrolizirajo v njegovo aktivno obliko. Pri človeku se metilprednizolonacetat s šibko, disociabilno vezjo veže na albumin in transkortin. Vezanega je približno 40 do 90 % zdravila. Znotrajcelično delovanje glukokortikoidov povzroči, da se razpolovni čas v plazmi in farmakološki razpolovni čas jasno razlikujeta. Farmakološko delovanje traja, ko koncentracija v plazmi ni več merljiva.

Trajanje protivnetnega delovanja glukokortikoidov je približno enako trajanju supresije hipotalamo-hipofizno-adrenalne (HHA) osi.

Presnova

Presnova metilprednizolonacetata poteka po jetrnih poteh in je kvalitativno podobna presnovi kortizola. Glavna presnovka sta 20-beta-hidroksimetilprednizolon in 20-beta-hidroksi-6-alfa-metilprednizon.

Izločanje

Presnovki se v glavnem izločijo v urinu, in sicer kot glukoronidi, sulfati in nekonjugirane spojine. Te konjugacijske reakcije potekajo predvsem v jetrih in do neke mere v ledvicah.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neželenih učinkov v kliničnih študijah ni bilo, opazili pa so jih pri živalih, izpostavljenih približno enakim količinam zdravila, kot so znašale ravni klinične izpostavljenosti. Ti učinki bi utegnili biti klinično relevantni, bili pa so naslednji: kostne deformacije, volčje žrelo in deformacije lobanje (zmaličenost), zmanjšanje števila vraničnih limfocitov, edem intestinalne mukoze z nekrozo in emfizem. Zadostnih podatkov, na podlagi katerih bi bilo možno oceniti, ali ima metilprednizolon mutagene oz. kancerogene lastnosti ni.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

- makrogol 3350
- natrijev klorid
- miristil-gama-pikolinijev klorid
- voda za injekcije

Za uravnavanje pH sta lahko dodana klorovodikova kislina (E507) ali natrijev hidroksid (E524).

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi možnih fizikalnih inkompatibilnosti se zdravila Depo-Medrol ne sme redčiti ali mešati z drugimi raztopinami.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25° C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla z 1 vialo z 1 ml suspenzije za injiciranje.

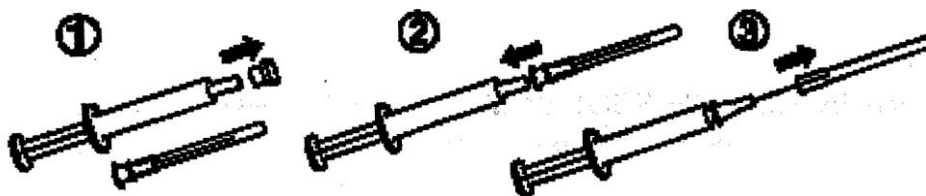
6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravila za parenteralno uporabo je treba pred uporabo pregledati glede prisotnosti delcev in spremembe barve. Za preprečitev iatrogenih okužb je potreben strogo sterilni postopek. Ta pripravek ni primeren za intravensko in intratekalno uporabo in se ga ne sme uporabljati kot vialo z več odmerki. Po uporabi želenega odmerka je treba morebitni preostanek suspenzije zavreči.

Navodila za uporabo brizge:

Dobro pretresite, da boste dobili enakomerno suspenzijo.

1. Odstranite pokrovček s konice.
2. Sterilno namestite iglo.
3. Odstranite ščitnik igle. Brizga je zdaj pripravljena za uporabo.



Po uporabi brizgo zavržite. Ne uporabite je ponovno.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855 Luxembourg, Luksemburg

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

H/93/00451/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve dovoljenja: 22.10.1993

Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja: 20.01.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

01.09.2023