

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Metotreksat Actavis 25 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje/infundiranje vsebuje 25 mg metotreksata.

Viala z 2 ml vsebuje 50 mg metotreksata.

Viala z 10 ml vsebuje 250 mg metotreksata.

Viala z 20 ml vsebuje 500 mg metotreksata.

Viala s 40 ml vsebuje 1000 mg metotreksata,

Pomožna snov z znanim učinkom:

Zdravilo vsebuje 4,425 mg/ml natrija (0,192 mmol/ml natrija).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje/infundiranje

Bistra rumena raztopina s pH približno 8,5 (8,0–9,0).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Metotreksat se uporablja sam ali v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku za zdravljenje:

- akutnih limfocitnih levkemij,
- srednje- ali visokostopenjskih ne-Hodgkinovih limfomov pri odraslih,
- ne-Hodgkinovih limfomov pri pediatričnih bolnikih,
- metastatskih ali ponovljenih rakov glave in vratu,
- adjuvantno zdravljenje raka dojke po resekciji tumorja ali mastektomiji,
- napredovalega raka dojke,
- horiokarcinoma in drugih trofoblastnih tumorjev (v monoterapiji pri bolnicah z majhnim tveganjem ali v kombiniranem zdravljenju pri bolnicah z velikim tveganjem),
- adjuvantno in neoadjuvantno zdravljenje osteosarkoma.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

OPOZORILA

Če je metotreksat uporabljen za **zdravljenje tumorskih bolezni, je treba odmerek skrbno prilagoditi** glede na telesno površino. Opisani so bili smrtni primeri zastrupitve po uporabi **nepravilno izračunanih** odmerkov.

Odmerek se običajno izračuna na m² telesne površine.

Zdravilo Metotreksat Actavis 25 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje smejo dajati le zdravniki, ki imajo izkušnje z antimetabolitno kemoterapijo in drugimi indikacijskimi področji. Zdravljenje z metotreksatom je koristno ločiti po naslednji shemi:

Nizkoodmerno zdravljenje	posamezen odmerek do 100 mg/m ²
Srednjeodmerno zdravljenje	posamezen odmerek od 100 mg/m ² do 1.000 mg/m ²
Viskoodmerno zdravljenje	posamezen odmerek nad 1.000 mg/m ²
Uporabi metotreksata, ki presega približno 100 mg/m ² v posameznem odmerku, mora slediti uporaba kalcijevega folinata (glejte rešilno zdravljenje s kalcijevim folinatom).	

Priporočila za dajanje in odmerjanje metotreksata (nizkoodmerno zdravljenje, večinoma v okviru polikemoterapije) za različne indikacije se občutno razlikujejo. Spodaj so navedena nekatera pogosta odmerjanja in protokoli zdravljenja, ki so se izkazali za učinkovite pri posameznih boleznih. Poleg tega se je več različnih polikemoterapij z metotreksatom izkazalo za učinkovite pri različnih indikacijah za viskoodmerno zdravljenje z metotreksatom. Nobenega od teh protokolov trenutno ni mogoče označiti za standardno zdravljenje. Ker se priporočila za dajanje in odmerjanje metotreksata v velikih in majhnih odmerkih razlikujejo, so navedene le najpogostejše uporabljane smernice in jih je treba razumeti kot primere. Viskoodmerno zdravljenje z metotreksatom je dovoljeno le, če je koncentracija kreatinina v normalnem območju. V primeru znakov, ki nakazujejo okvarjeno delovanje ledvic (npr. izraziti neželeni učinki predhodnega zdravljenja z metotreksatom ali moteno izločanje urina), je treba določiti očistek kreatinina. Glede odmerjanja ter načina in zaporedja uporabe je treba upoštevati trenutno objavljene protokole.

Pri nekaterih onkoloških boleznih je mogoče metotreksat uporabljati v zelo velikih odmerkih (> 1 g). Bolezni, ki so jih uspešno zdravili z viskoodmernim metotreksatom, bodisi samim bodisi v kombinaciji z drugimi citostatiki, so akutna limfatična levkemija, osteogeni sarkom in določeni parenhimski tumorji. Viskoodmerno zdravljenje se po navadi daje v infuziji, ki traja 24 ur.

Veliki odmerki lahko povzročijo precipitacijo metotreksata ali njegovih presnovkov v ledvičnih tubulih. Kot preventivna ukrepa sta priporočena velik vnos tekočin in alkalizacija urina na pH od 6,5 do 7,0 s peroralno ali intravensko uporabo natrijevega hidrogenkarbonata (npr. 625 mg tableta na tri ure, petkrat) ali acetazolamida (npr. 500 mg peroralno štirikrat na dan).

Pred začetkom kombiniranega zdravljenja, ki vključuje viskoodmerni metotreksat, morata biti število levkocitov in trombocitov nad minimalnimi vrednostmi (za levkocite od 1.000 do 1.500/μl, za trombocite od 50.000 do 100.000/μl). Med viskoodmernim zdravljenjem z metotreksatom je treba redno kontrolirati koncentracijo metotreksata v serumu. V protokolih zdravljenja je mogoče najti informacije o tem, kdaj je treba vzeti vzorce in kolikšne so največje vrednosti za toksično koncentracijo metotreksata v serumu, ki zahteva ukrepanje (npr. povečanje odmerka kalcijevega folinata ali intravensko dovajanje tekočine). Med zdravljenjem, ki vključuje viskoodmerni metotreksat, je treba poskrbeti za intravensko dovajanje tekočin in za alkalizacijo urina kot profilakso proti nefrotoksičnim učinkom. Med infundiranjem metotreksata je treba kontrolirati izločanje urina in njegov pH. Po viskoodmernem zdravljenju z metotreksatom je treba izvesti rešilno zdravljenje s kalcijevim folinatom.

Rešilno zdravljenje s kalcijevim folinatom

Rešilno zdravljenje s kalcijevim folinatom je potrebno, če je metotreksat uporabljen v odmerkih nad 100 mg/m² telesne površine.

Prvi odmerek kalcijevega folinata je praviloma 15 mg ($6\text{--}12\text{ mg/m}^2$) in ga je treba dati od 12 do 24 ur (najpozneje 24 ur) po začetku infundiranja metotreksata. Enak odmerek se daje v 6-urnih presledkih, nadaljnjih 72 ur. Po več parenteralnih odmerkih je mogoče preiti na peroralno zdravljenje.

Oseminštirideset ur po začetku infundiranja metotreksata je treba izmeriti rezidualno koncentracijo metotreksata. Če je ta $> 0,5\text{ }\mu\text{mol/l}$, je morda potrebna intenzivnejša rešilna shema.

Poleg uporabe kalcijevega folinata je mogoče takojšnje izločanje metotreksata zagotoviti z

- vzdrževanjem velikega izločanja urina (ustrezno hidracijo),
- alkalizacijo urina (npr. z 8,4 % natrijevim hidrogenkarbonatom).

Delovanje ledvic je treba kontrolirati z vsakodnevnim merjenjem kreatinina v serumu. Za podrobnejše informacije glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za kalcijev folinat. Če se pojavijo znaki levkopenije, je priporočljiva začasna prekinitve uporabe metotreksata.

Naslednje sheme so le primeri.

Akutna limfatična levkemija

- $3,3\text{ mg/m}^2$ v kombinaciji z drugimi citostatiki enkrat na dan od 4 do 6 tednov.
- $2,5\text{ mg/kg}$ na dva tedna.
- 30 mg/m^2 /teden kot vzdrževalno zdravljenje.
- 20 mg/m^2 v kombinaciji z drugimi citostatiki enkrat na teden.

Otroci:

Odmerke od 1.000 do 5.000 mg/m^2 telesne površine intravensko so uporabljali zaporedno (s poznejšo uporabo levkovorina) za utrditev remisije in za vzdrževalno zdravljenje. Peroralno zdravljenje z odmerki do 20 mg/m^2 /teden se uporablja skupaj z intravensko uporabo in intratekalno profilakso v osrednjem živčevju kot vzdrževalno zdravljenje.

Odrasli:

Običajno je vzdrževalno zdravljenje z zaporedno uporabo kombinacije POMP in intratekalno profilakso v osrednjem živčevju. V primeru recidiva je mogoče poskusiti z visokoodmernim metotreksatom.

Horiokarcinom in podobne trofoblastne bolezni (npr. hidatiformna mola in chorioadenoma destruens)

$15\text{--}30\text{ mg/m}^2$ intramuskularno 5 dni. Običajno je mogoče takšne cikle ponoviti od 3- do 5-krat, kot je potrebno; med ciklusi so potrebni en ali več tednov dolgi premori, dokler ne izzvenijo morebitni simptomi toksičnih učinkov.

Ne-Hodgkinovi limfomi

S (peroralnim) metotreksatom so zdravili I. in II. stadij Burkittovega limfoma. Limfomi in limfosarkomi v III. stadiju se lahko odzovejo na metotreksat v odmerkih $0,625\text{--}2,5\text{ mg/kg}$ telesne mase na dan v okviru polikemoterapije, in na $90\text{--}900\text{ mg/m}^2$ v intravenski infuziji, čemur sledi uporaba kalcijevega folinata.

Pri ne-Hodgkinovih limfomih pri otrocih se metotreksat uporablja glede na fazo bolezni in histološki tip v okviru različnih polikemoterapij v ustreznih odmerkih. Razpon odmerkov za srednjemoderno ali visokoodmerno zdravljenje z metotreksatom: posamični odmerki od 300 do 5.000 mg/m^2 v intravenski infuziji.

Rak glave in vratu

Monoterapija: Uporabiti je mogoče $40\text{--}60\text{ mg/m}^2$ enkrat na teden v intravenski bolusni injekciji. Za zdravljenje metastatskih ali recidivnih tumorjev so uporabljali intravenske infuzije $240\text{--}1.080\text{ mg/m}^2$ z rešilno uporabo kalcijevega folinata. Uporabljali so tudi intraarterijsko infundiran metotreksat.

Rak dojke

Pri primarnem raku dojke s pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami so dosegli dobre rezultate z dolgotrajnimi cikličnimi kombinacijami s ciklofosfamidom, metotreksatom in fluorouracilom, uporabljenimi kot adjuvantno zdravljenje poleg radikalne mastektomije. Odmerek metotreksata je 40 mg/m² intravensko prvi in osmi dan ciklusa. Metotreksat v intravenskem odmerku 10–60 mg/m² je pogosto vključen tudi v ciklične kombinirane sheme z drugimi citotoksičnimi zdravili za zdravljenje napredovalega raka dojke.

Osteosarkom

Učinkovita kombinirana kemoterapija zahteva uporabo več citotoksičnih kemoterapevtikov. Poleg visokoodmernega metotreksata z rešilno uporabo kalcijevega folinata je mogoče dati doksorubicin, cisplatin in kombinacijo bleomicina, ciklofosfamida in daktinomicina (BCD). Začetni odmerek za visokoodmerno zdravljenje z metotreksatom je 12 g/m². Če ta odmerek ne zadošča za doseganje največje serumske koncentracije 10–3M na koncu infundiranja, je mogoče odmerek med nadaljnjimi zdravljenji povečati na 15 g/m². Če bolnik bruha ali ne prenese peroralnega zdravljenja, je treba kalcijev folinat dati intravensko ali intramuskularno.

Posebne populacije:

Okvarjeno delovanje ledvic

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je treba metotreksat uporabljati previdno. Odmerek je treba prilagoditi takole:

Očistek kreatinina (ml/min)	% odmerka, ki ga je treba uporabiti
> 50	100 % odmerka
20–50	50 % odmerka
< 20	metotreksata se ne sme uporabiti

Okvarjeno delovanje jeter

Metotreksat je treba zelo previdno – če sploh – uporabljati pri bolnikih s pomembno obstoječo ali predhodno boleznijo jeter, zlasti če je vzrok zanjo alkohol. Metotreksat je kontraindiciran, če je vrednost bilirubina > 5 mg/dl (85,5 µmol/l) (glejte poglavje 4.3).

Bolniki s patološkim kopičenjem tekočine

Pri bolnikih s patološkim kopičenjem tekočine (tekočine v tretjem prostoru), npr. z ascitesom ali plevralnim izlivom, je izločanje metotreksata zmanjšano; eliminacijski razpolovni čas metotreksata v plazmi se lahko podaljša in pojavijo se lahko nepričakovani toksični učinki. Plevralni izliv in ascites je treba drenirati pred uvedbo zdravljenja z metotreksatom. Odmerek metotreksata je treba zmanjšati glede na koncentracijo metotreksata v serumu.

Starejši

Pri starejših je zaradi zmanjšane delovanja jeter in ledvic, pa tudi zaradi zmanjšanja rezerv folata, ki se pojavi s starostjo, treba razmisliti o zmanjšanju odmerka.

Način uporabe

Metotreksat se lahko daje intramuskularno, intravensko, intraarterijsko ali intratekalno.

Za previdnostne ukrepe, potrebne pred ravnanjem s tem zdravilom in njegovim dajanjem, glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Insuficienca jeter (glejte poglavje 4.2).
- Zloraba alkohola.
- Insuficienca ledvic (očistek kreatinina manj kot 20 ml/min, glejte poglavje 4.2).
- Obstoječe krvne diskrazije, npr. hipoplazija kostnega mozga, levkopenija, trombocitopenija ali

- huda anemija.
- Resne akutne ali kronične okužbe, npr. tuberkuloza ali HIV.
- Razjede v ustni votlini in znana aktivna ulkusna bolezen prebavil.
- Nosečnost, dojenje (glejte poglavje 4.6).
- Sočasno cepljenje z živimi cepivi.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravljene bolnike je treba ustrezno kontrolirati, da bi morebitne toksične ali neželene učinke odkrili in ovrednotili čim prej. Zato smejo metotreksat dajati le zdravniki z znanjem in izkušnjami pri zdravljenju z antimetaboliti oziroma se ga sme dajati le pod nadzorstvom takšnih zdravnikov. Zaradi možnosti hudih ali celo smrtnih toksičnih reakcij je treba bolnika v celoti seznaniti s tveganji in priporočenimi varnostnimi ukrepi. Toda odmerki, večji od 20 mg/teden, so lahko povezani s pomembnim povečanjem toksičnih učinkov, zlasti supresije kostnega mozga.

Metotreksat med zdravljenjem in v kratkem obdobju po koncu zdravljenja pri človeku okvari plodnost, povzroči oligospermijo, menstruacijsko disfunkcijo in amenorejo. Poleg tega ima pri človeku embriotoksične učinke ter povzroča splave in okvare pri plodu. Zato se je treba z bolniki v rodni dobi pogovoriti o možnih tveganjih za učinke na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 4.6).

Priporočene preiskave in varnostni ukrepi:

Pred uvedbo zdravljenja ali ob ponovnem začetku zdravljenja po premoru:

Celotna krvna slika z diferencialno krvno sliko in številom trombocitov, jetrni encimi, bilirubin, albumin v serumu, rentgenogram prsnih organov in preiskave delovanja ledvic. Če je klinično indicirano, je treba izključiti tuberkulozo in hepatitis.

Med zdravljenjem (vsaj enkrat mesečno prvih šest mesecev in vsaj na tri mesece pozneje):

V primeru povečanja odmerka je treba razmisliti o pogostejših kontrolah.

- Pregled ust in žrela za odkritje **sprememb na sluznici**.
- **Celotna krvna slika** z diferencialno krvno sliko in številom trombocitov. Supresija hematopoeze zaradi metotreksata se lahko pojavi nenadoma in med uporabo na videz varnih odmerkov. V primeru pomembnega zmanjšanja števila levkocitov ali trombocitov je treba zdravljenje nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno podporno zdravljenje. Bolnikom je treba naročiti, da morajo sporočiti vsak znak ali simptom, ki kaže na okužbo. Bolnikom, ki sočasno jemljejo hematotoksična zdravila (npr. leflunomid), je treba skrbno kontrolirati krvno sliko in število trombocitov.
- **Testi jetrne funkcije:** Posebno pozornost je treba nameniti pojavu jetrnih toksičnih učinkov. Zdravljenja se ne sme začeti oziroma ga je treba prekiniti v primeru kakršnih koli nepravilnosti v izvidih testov jetrne funkcije ali biopsij jeter, ali če se takšne nepravilnosti pojavijo med zdravljenjem. Takšne nepravilnosti bi se morale normalizirati v dveh tednih; po tem je zdravljenje mogoče znova začeti po zdravnikovi presoji.

Nadaljnje raziskave so potrebne za ugotovitev, ali lahko zaporedne preiskave jetrnih biokemičnih izvidov ali propeptid kolagena tipa III v zadostni meri odkrijejo hepatotoksične učinke. Pri takšnem ovrednotenju je treba razlikovati med bolniki brez dejavnikov tveganja in bolniki z dejavniki tveganja, npr. s predhodnim prekomernim uživanjem alkohola, trajnim zvišanjem jetrnih encimov, anamnezo bolezni jeter, družinsko anamnezo dednih bolezni jeter, sladkorno boleznijo, debelostjo in predhodno izpostavljenostjo hepatotoksičnim zdravilom ali kemikalijam ter dolgotrajnim zdravljenjem z metotreksatom ali kumulativnimi odmerki 1,5 g ali več.

Kontrole jetrnih encimov v serumu: Prehodno zvišanje transaminaz na dva- do trikratno zgornjo mejo normalnih vrednosti je bilo opisano s pogostnostjo od 13 do 20 %. V primeru stalnega zvišanja jetrnih encimov je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja.

Zaradi možnih toksičnih učinkov na jetra se med zdravljenjem z metotreksatom ne sme uporabljati še drugih hepatotoksičnih zdravil, *razen če je nujno*. Uživanju alkohola se morajo bolniki izogniti ali ga močno zmanjšati (glejte poglavje 4.5). Bolnikom, ki hkrati jemljejo druga hepatotoksična zdravila (npr. leflunomid), je treba skrbneje kontrolirati jetrne encime. Enako velja v primeru hkratne uporabe hematotoksičnih zdravil.

- **Delovanje ledvic** je treba kontrolirati s preiskavami ledvične funkcije in analizo urina (glejte poglavji 4.2 in 4.3). Metotreksat se izloča predvsem skozi ledvice, zato je v primeru insuficience ledvic mogoče pričakovati zvišano koncentracijo v serumu; posledica so lahko hudi neželeni učinki.

V primeru možne okvare ledvic (npr. pri starejših osebah) je potrebno natančnejše spremljanje. To še posebej velja med hkratno uporabo zdravil, ki zmanjšajo izločanje metotreksata, povzročijo okvaro ledvic (npr. nesteroidna protivnetna zdravila) ali lahko povzročijo motnje hematopoeze. Tudi dehidracija lahko poveča toksičnost metotreksata. Priporočljivi sta alkalizacija urina in velika diureza, zlasti med visokoodmernim zdravljenjem.

- **Dihala:** Pojavi se lahko akutni ali kronični intersticijski pnevmonitis, pogosto v povezavi s krvno eozinofilijo; opisani so bili smrtni primeri. Med simptomi so značilno dispneja, kašelj (zlasti suh, neproduktiven kašelj) in zvišana telesna temperatura; bolnike je treba na vsakem kontrolnem pregledu kontrolirati glede takšnih simptomov. Bolnike je treba seznaniti s tveganjem za pnevmonitis in jim naročiti, naj se v primeru persistentnega kašlja ali dispneje nemudoma posvetujejo s svojim zdravnikom.

Bolnikom s pljučnimi simptomi je treba metotreksat ukiniti in opraviti temeljite preiskave (vključno z rentgenogramom prsnih organov) za izključitev okužbe. V primeru suma na bolezen pljuč zaradi metotreksata je treba uvesti zdravljenje s kortikosteroidi, zdravljenja z metotreksatom pa se ne sme znova začeti.

Pljučni simptomi zahtevajo hitro diagnozo in prenehanje zdravljenja z metotreksatom. Pnevmonitis se lahko pojavi pri katerem koli odmerku.

- Zaradi vpliva na **imunski sistem** lahko metotreksat oslabi odziv na cepljenje in zmoti izvide imunoloških testov. Zaradi možne aktivacije je posebna pozornost potrebna tudi v primeru neaktivnih kroničnih okužb (npr. herpesa zostra, tuberkuloze, hepatitisa B ali C). Med zdravljenjem z metotreksatom se ne sme izvajati cepljenja z živimi cepivi.
- Bolnikom, ki prejemajo nizkoodmerni metotreksat, se lahko pojavijo **maligni limfomi**; v takšnem primeru je treba zdravljenje prekiniti. Če limfom ne pokaže znakov spontane regresije, je treba uvesti citotoksično zdravljenje.
- **Plevralni izliv in ascites** je treba drenirati pred uvedbo zdravljenja z metotreksatom (glejte poglavje 4.2).
- **Driska in ulcerativni stomatitis** sta lahko toksična učinka in zahtevata prekinitve zdravljenja, ker se sicer lahko pojavi hemoragični enteritis in smrt zaradi perforacije črevesa.
- Vitaminski pripravki in drugi izdelki, ki vsebujejo **folno kislino, folinsko kislino** ali njune derivate, lahko zmanjšajo učinkovitost metotreksata.

- Toksični učinki na koži: Zaradi tveganja za fototoksične učinke se morajo bolniki izogibati **soncu in solarijem**.
- **Visokoodmerno zdravljenje:** Hkrati z visokoodmernim zdravljenjem je treba dajati folinsko kislino. Koncentracija metotreksata v serumu je dragocen kazalnik tega, kako dolgo je treba nadaljevati zdravljenje s folinsko kislino. Oseminštirideset ur po začetku infundiranja metotreksata je treba izmeriti rezidualno koncentracijo metotreksata. Če je rezidualna koncentracija metotreksata $< 0,5 \mu\text{mol/l}$, dodatno zdravljenje s folinsko kislino ni potrebno.

Pediatrična populacija

Uporaba pri otrocih, **mlajših od 3 let starosti**, ni priporočljiva, ker za to populacijo ni dovolj podatkov o učinkovitosti in varnosti (glejte poglavje 4.2).

Zdravilo vsebuje 0,192 mmol natrija na mililiter raztopine (4,425 mg/ml). Odmerki, manjši od 5 ml, vsebujejo manj kot 1 mmol natrija (23 g) na odmerek in so tako praktično "brez natrija". Količino natrija pa je treba upoštevati pri bolnikih, ki uživajo dieto z omejitvijo natrija, če odmerek preseže 5 ml.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Metotreksat se običajno uporablja v kombinaciji z drugimi citostatiki. Aditivno toksičnost je mogoče pričakovati med kombinirano kemoterapijo z zdravili, ki imajo enak farmakološki učinek, zlasti kar zadeva zavrtje kostnega mozga ter toksičnost za ledvice, prebavila in pljuča (glejte poglavje 4.4).

V poskusih na živalih so nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR), vključno s salicilno kislino, zmanjšala tubularno izločanje metotreksata in so posledično povečala njegove toksične učinke. Toda v kliničnih študijah, v katerih so NSAR in salicilno kislino hkrati uporabljali pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, niso opazili povečanja neželenih učinkov. Zdravljenje revmatoidnega artritisa s takšnimi zdravili se med zdravljenjem z metotreksatom lahko nadaljuje, vendar le pod skrbnim zdravniškim nadzorom.

Redno uživanje alkohola in uporaba dodatnih hepatotoksičnih zdravil poveča verjetnost hepatotoksičnih učinkov metotreksata.

Bolnike, ki med zdravljenjem z metotreksatom jemljejo potencialno hepatotoksična zdravila (npr. leflunomid, azatioprin, sulfasalazin ali retinoide), je treba skrbno nadzirati glede možnega povečanja hepatotoksičnosti. Med zdravljenjem z metotreksatom se je treba izogibati uživanju alkohola.

Zavedati se je treba farmakokinetičnih medsebojnih delovanj med metotreksatom, antikonvulzivi (zmanjšana koncentracija metotreksata v krvi) in 5-fluorouracilom (podaljšan $t_{1/2}$ 5-fluorouracila).

Salicilati, fenilbutazon, fenitoin, barbiturati, pomirjevala, peroralni kontraceptivi, tetraciklini, amidopiridinski derivati, sulfonamidi in p-aminobenzojska kislina izpodrinejo metotreksat iz vezave na serumski albumin in tako povečajo njegovo biološko uporabnost (posredno povečanje odmerka).

Tudi probenecid in blage organske kisline lahko zmanjšajo tubularno izločanje metotreksata in tako tudi posredno povečajo odmerek.

Antibiotiki, npr. penicilini, glikopeptidi, sulfonamidi, ciprofloksacin in cefalotin lahko v posameznih primerih zmanjšajo ledvični očistek metotreksata, tako da se lahko koncentracija metotreksata v serumu zviša, hkrati pa se lahko pojavi hematološki in gastrointestinalni toksični učinki.

Peroralni antibiotiki, npr. tetraciklini, kloramfenikol in širokospektralni antibiotiki, ki se ne absorbirajo, lahko zmanjšajo absorpcijo metotreksata v črevesu ali ovirajo enterohepatični obtok z zavrtjem črevesne flore ali supresijo bakterijske presnove.

Med zdravljenjem ali predhodnim zdravljenjem s snovmi, ki imajo lahko neželene učinke na kostni mozeg (npr. s sulfonamidi, trimetoprimom/sulfametoksazolom, kloramfenikolom, pirimetaminom), je treba v primeru zdravljenja z metotreksatom upoštevati tveganje za izrazite motnje hematopoeze.

Sočasna uporaba zdravil, ki povzročajo pomanjkanje folata (npr. sulfonamidov, trimetoprima/sulfametoksazola) lahko poveča toksičnost metotreksata. Zato je pri bolnikih z obstoječim pomanjkanjem folne kisline potrebna posebna previdnost. Po drugi strani lahko uporaba zdravil, ki vsebujejo folinsko kislino, ali vitaminskih pripravkov, ki vsebujejo folno kislino ali njene derivate, poslabša učinkovitost metotreksata.

Med sočasno uporabo zdravila Metotreksat Actavis in temeljnih zdravil (npr. spojin zlata, penicilamina, hidroksiklorokina, sulfasalaina, azatioprina, ciklosporina) praviloma ni pričakovati povečanja toksičnih učinkov metotreksata.

Sočasna uporaba zaviralcev protonске črpalke, kakršna sta omeprazol in pantoprazol, lahko povzroči medsebojna delovanja. Sočasna uporaba metotreksata in omeprazola je upočasnila ledvično izločanje metotreksata. V enem primeru je bilo v kombinaciji s pantoprazolom opisano zavrtje ledvičnega izločanja presnovka 7-hidroksimetotreksata z mialgijo in drgetanjem.

Kombinacija metotreksata in sulfasalazina sicer lahko poveča učinkovitost metotreksata, ker sulfasalazin zavre sintezo folne kisline, in bi zato lahko povečala tveganje za neželene učinke, toda te so v več preskušanjih opazili le pri posameznih bolnikih.

Metotreksat lahko zmanjša očistek teofilina. Zato je treba v primeru sočasnega zdravljenja z metotreksatom kontrolirati koncentracijo teofilina v krvi.

Med zdravljenjem z metotreksatom se je treba izogibati čezmernemu uživanju napitkov s kofeinom ali teofilinom (kave, kofeinskih pijač, črnega čaja), ker se lahko učinkovitost metotreksata zmanjša zaradi možnega medsebojnega delovanja med metotreksatom in metilksantini na adenozijskih receptorjih.

Kombinirana uporaba metotreksata in leflunomida lahko poveča tveganje za pancitopenijo. Metotreksat zviša koncentracijo merkaptopurinov v plazmi. Zato lahko kombinacija teh zdravil zahteva prilagoditev odmerka.

Kombinacijo metotreksata z imunomodulirajočimi zdravili je treba uporabljati previdno, zlasti v primeru ortopedskih operacij, pri katerih je dovzetnost za okužbe velika.

Med kombinirano uporabo z drugimi citostatiki je treba upoštevati upočasnjene očistek metotreksata.

Zaradi možnih vplivov na imunski sistem lahko metotreksat povzroči lažne rezultate cepljenj in testov (imunoloških postopkov za beleženje imunskih reakcij). Med zdravljenjem z metotreksatom se ne sme izvajati cepljenj z živimi cepivi (glejte poglavje 4.3).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Metotreksat je kontraindiciran med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3). V študijah na živalih so ugotovili toksične učinke metotreksata na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Pri človeku je metotreksat dokazano teratogen; opisano je, da povzroči smrt ploda in/ali prirojene hibe. Podatki o majhnem številu (42) izpostavljenih nosečnic kažejo povečano incidenco (1:14) malformacij (lobanje, srčno-žilnega sistema in okončin). V primeru prenehanju uporabe metotreksata pred spočetjem so poročali o normalnih nosečnostih.

Pri ženskah v rodni dobi je treba pred uvedbo zdravljenja z gotovostjo izključiti obstoječo nosečnost z ustreznimi postopki, npr. s testom nosečnosti. Ženske med zdravljenjem z metotreksatom ne smejo zanositi, spolno zrele osebe (ženske in moški) pa morajo med zdravljenjem z zdravilom Metotreksat Actavis in vsaj še

6 mesecev po zdravljenju uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito (glejte poglavje 4.4). Če med tem obdobjem kljub temu pride do zanositve, je potrebno zdravniško svetovanje o tveganju za škodljive učinke zdravila pri otroku.

Metotreksat je lahko genotoksičen. Zato je priporočljivo, da vsaka ženska, ki želi zanositi, obišče center za genetsko svetovanje; če je mogoče, že pred zdravljenjem. Moški pa naj se pred začetkom zdravljenja posvetuje o možnosti shranitve semena.

Dojenje

Metotreksat prehaja v materino mleko in lahko povzroči toksične učinke pri dojenčkih. Zato je zdravljenje med obdobjem dojenja kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Če se med obdobjem dojenja pojavi potreba po uporabi metotreksata, mora ženska pred začetkom zdravljenja nehati dojiti.

Plodnost

Študije na živalih kažejo, da metotreksat poslabša plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Med zdravljenjem z zdravilom Metotreksat Actavis se lahko pojavijo simptomi s strani osrednjega živčevja, npr. utrujenost in zaspanost; zdravilo ima majhen ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Pojavljanje in izrazitost neželenih učinkov sta odvisna od velikosti odmerka in pogostnosti uporabe zdravila Metotreksat Actavis. Toda hudi neželeni učinki se lahko pojavijo celo pri nizkih odmerkih, zato mora zdravnik bolnike nujno kontrolirati v kratkih presledkih.

Večina neželenih učinkov je reverzibilna, če so odkriti zgodaj. Če se pojavijo takšni neželeni učinki, je treba odmerjanje zmanjšati ali zdravljenje prekiniti in uporabiti ustrezne protiukrepe (glejte poglavje 4.9).

Zdravljenje z metotreksatom se sme znova začeti le previdno, ob skrbni oceni potrebnosti zdravljenja in posebni pozornosti na morebiten ponoven pojav toksičnih učinkov.

Pogostnosti v preglednici so opredeljene po naslednjem dogovoru:

zelo pogosti ($\geq 1/10$), 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 ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Dodatne podrobnosti so navedene pod tabelo.

Znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pojavijo se lahko naslednji neželeni učinki:

Po intramuskularni uporabi metotreksata se lahko na mestu injiciranja občasno pojavijo lokalni neželeni učinki (pekoč občutek) ali poškodba (nastanek sterilnega abscesa, propad maščobnega tkiva).

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Infekcijske in parazitske bolezni					sepsa, oportunistične okužbe (v nekaterih primerih lahko s smrtnim izidom), okužbe, ki jih povzroča citomegalovirus

Benigne, maligne in neopredeljene neoplazme (vključno s cistami in polipi)			posamezni primeri limfoma, ki so v številnih primerih izzveneli po prenehanju zdravljenja z metotreksatom. V novejši študiji ni bilo mogoče ugotoviti, da bi zdravljenje z metotreksatom povečalo incidenco limfomov.		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		levkocitopenija, trombocitopenija, anemija	pancitopenija, agranulocitoza, motnje hematopoeze	megaloblastna anemija	depresija kostnega mozga s hudim potekom, aplastična anemija. Limfadenopatija, limfoprolifrativne motnje (deloma reverzibilne), eozinofilija in nevtropenija
Bolezni imunskega sistema					imunosupresija hipogamaglobulinemija
Psihiatrične motnje					nespečnost
Bolezni živčevja		glavobol, utrujenost, zaspanost	vrtočlavinica, zmedenost, potrtost, konvulzije, levkoencefalopatija/encefalopatija	huda okvara vida, spremembe razpoloženja	bolečina, mišična šibkost ali parestezije v okončinah, spremenjeno okušanje (kovinski okus), meningizem (paraliza, bruhanje), akutni aseptični meningitis
Očesne bolezni				motnje vida	konjunktivitis, retinopatija
Srčne bolezni				perikarditis, perikardialni izliv,	

				tamponada perikarda	
Žilne bolezni				hipotenzija, trombemboli- čni dogodki (vključno z arterijsko in cerebralno trombozo, tromboflebi- tisom, globoko vensko trombozo, trombozo mrežnične vene, pljučno embolijo).	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalne ga prostora		pljučni zapleti zaradi intersticijskega alveolitisa/ pnevmonitisa in s tem povezane smrti (neodvisno od odmerka in trajanja zdravljenja z metotreksatom). Značilni simptomi so lahko: splošna bolezen; suh, dražječ kašelj; kratka sapa, ki napreduje do dispneje v mirovanju, bolečine v prsne košu, zvišana telesna temperatura. V primeru suma na takšne zaplete je treba nemudoma prekiniti zdravljenje z zdravilom Metotreksat Actavis in izključiti okužbe (vključno s pljučnico).	pljučna fibroza	faringitis, apneja, bronhialna astma	pljučnica zaradi <i>Pneumocystis carinii</i> , kratka sapa, kronična obstruktivna pljučna bolezen. Zabeležili so tudi okužbe, vključno s pljučnico. Plevralni izliv.
Bolezni prebavil	izguba apetita, navzea, bruhanje,	driska (zlasti v prvih 24–48 urah po uporabi	razjede in krvavitve v prebavilih.	enteritis, meleni. gingivitis,	hematemeza, toksični megakolon

	bolečine v trebuhu, vnetje in razjede sluznice ust in žrela (zlasti v prvih 24–48 urah po uporabi metotreksata). Stomatitis, dispepsija	metotreksata).		malabsorpcija	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišanje jetrnih encimov (ALAT, ASAT, alkalna fosfataza) in bilirubina.		pojav zamaščenosti, fibroze in ciroze jeter (pogosto kljub redno kontroliranim in normalnim vrednostim jetrnih encimov), diabetična presnova, znižanje albumina v serumu	akutni hepatitis in hepatotoksičnost	reaktivacija kroničnega hepatitisa, akutna degeneracija jeter. Poleg tega so opazili herpes simpleks hepatitis in insuficienco jeter (glejte tudi opombe glede biopsije jeter v poglavju 4.4)
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj, eritem, srbenje.	urtikarija, fotosenzitivnost, močnejša pigmentiranost kože, izpadanje las, porast revmatičnih vozličev, herpes zoster, boleče lezije psoriatičnih plakov, hude toksične reakcije: vaskulitis, herpetiformni izpuščaj na koži, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom)	povečanje pigmentnih sprememb nohtov, akne, petehije, ekhimoze, multiformni eritem, eritematozen kožni izpuščaj	akutna paronihija, furunkuloza, teleangiektazija Poleg tega so bili opisani nokardioza, histoplazma in kriptokokna mikoza ter diseminirani herpes simpleks. Alergijski vaskulitis, hidradenitis
Bolezni mišično-skeletnega			artralgija, mialgija, osteoporoza	stresni zlom	

sistema in vezivnega tkiva					
Bolezni sečil			vnetje in razjede v sečnem mehurju (lahko s hematurijo), dizurija	ledvična odpoved, oligurija, anurija, azotemija	proteinurija
Motnje reprodukcije in dojk			vnetje in razjede v nožnici		zmanjšanje libida, impotenca, oligospermija, menstruacijske motnje, izcedek iz nožnice, neplodnost
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			hude alergijske reakcije, ki napredujejo v anafilaktični šok		zvišana telesna temperatura, slabše celjenje ran

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 katerem koli 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

Simptomi prevelikega odmerjanja

Toksični učinki metotreksata prizadenejo predvsem hematopoetski sistem in prebavila. Med simptomi so levkocitopenija, trombocitopenija, anemija, pancitopenija, nevtropenija, depresija kostnega mozga, mukozitis, stomatitis, razjede v ustih, navzea, bruhanje, razjede v prebavilih in krvavitve v prebavilih.

Nekateri bolniki niso imeli nobenih znakov prevelikega odmerjanja.

Opisane so smrti zaradi sepse, septičnega šoka, odpovedi ledvic in aplastične anemije.

Terapevtski ukrepi v primeru prevelikega odmerjanja

Specifični antidot za nevtralizacijo neželenih toksičnih učinkov metotreksata je kalcijev folinat.

V primeru naključnega prevelikega odmerjanja je treba v eni uri intravensko ali intramuskularno dati odmerek kalcijevega folinata, ki je enak ali večji od prevelikega odmerka metotreksata; dajanje kalcijevega folinata je treba nadaljevati, dokler se koncentracija metotreksata v serumu ne zniža pod 10^{-7} mol/l.

V primeru hudega prevelikega odmerjanja sta lahko za preprečitev precipitacije metotreksata in/ali njegovih presnovkov v ledvičnih tubulih potrebni hidracija in alkalizacija urina. Ne hemodializa ne peritonealna

dializa ne izboljšata odstranjevanja metotreksata. Učinkovit očišček metotreksata so dosegli s takojšnjo intermitentno hemodializo z visokopretočnim dializatorjem.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina:

Zaviralci celične presnove (antimetaboliti), analogi folne kisline, oznaka ATC: L01BA01

Mehanizem delovanja

Metotreksat je antagonist folne kisline, ki spada v skupino citotoksičnih zdravil, imenovanih antimetaboliti. Deluje tako, da kompetitivno zavre encim dihidrofolat-reduktazo in tako zavre sintezo DNA.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Biološka uporabnost je po subkutani, intravenski in intramuskularni uporabi podobna. Približno 50 % metotreksata je vezanega na beljakovine v serumu. Po porazdelitvi v telesna tkiva je visoka koncentracija (v obliki poliglutamatov) dosežena v jetrih, ledvicah in vranici; ohrani se lahko več tednov ali mesecev. Med uporabo majhnih odmerkov prehaja metotreksat v likvor v minimalni količini; med uporabo velikih odmerkov (300 mg/kg telesne mase) pa je bila v likvorju dosežena koncentracija od 4 do 7 µg/ml.

Biotransformacija

Povprečni terminalni razpolovni čas je od 6 do 7 ur in je precej variabilen (od 3 do 17 ur). Pri bolnikih s tretjim prostorom (pleuralni izliv, ascites) je lahko razpolovni čas v primerjavi z normalnim do 4-krat daljši. Približno 10 % uporabljenega metotreksata se presnovi v jetrih. Glavni presnovek je 7-hidroksimetotreksat. Pri podganah in opicah metotreksat prehaja skozi placentno pregrado.

Izločanje

Metotreksat se izloči v glavnem v nespremenjeni obliki, predvsem skozi ledvice z glomerularno filtracijo in aktivno sekrecijo v proksimalnih tubulih. Približno 5 do 20 % metotreksata in 1 do 5 % 7-hidroksimetotreksata se izloči z žolčem. Obstaja izrazit enterohepatični obtok. V primeru insuficience ledvic je izločanje bistveno upočasnjeno. Okrnjeno izločanje v primeru insuficience jeter ni znano.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kronična toksičnost

Študije kronične toksičnosti pri miših, podganah in psih so pokazale toksične učinke, ki so se kazali kot lezije v prebavilih, mielosupresija in hepatotoksičnost.

Mutagenost in kancerogenost

Dolgoročne študije pri podganah, miših in hrčkih niso pokazale, da bi bil metotreksat tumorigen. Metotreksat povzroči mutacije genov in kromosomov tako *in vitro* kot *in vivo*. Obstaja sum na mutagenost pri človeku.

Reproduktivna toksičnost

Teratogene učinke so ugotovili pri štirih živalskih vrstah (podganah, miših, kuncih, mačkah). Pri opicah rezus ni bilo malformacij, podobnih tistim pri človeku.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
 natrijev hidroksid (za prilagoditev pH)
 klorovodikova kislina (za prilagoditev pH)
 voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Močni oksidanti in kisline. V kombinaciji s klorpromazinijevim kloridom, droperidolom, idarubicinom, metoklorpramidijevim kloridom, raztopino heparina, natrijevim prednizolonfosfatom in prometazinijevim kloridom so opažali precipitacijo ali nastanek motne raztopine.

Zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so navedena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte vial: 2 leti.

Viale po prvem odprtju: Uporabite takoj po odprtju.

Raztopina po razredčenju: Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za raztopine s 4,0 ali 8,0 mg/ml metotreksata v 9 mg/ml (0,9 %) raztopini natrijevega klorida in 50 mg/ml (5 %) raztopini glukoze 30 dni pri temperaturi od 2 do 8 °C zaščiteno pred svetlobo in pri 25 °C v normalnih svetlobnih razmerah. Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za raztopine z 0,1 mg/ml metotreksata v 9 mg/ml (0,9 %) raztopini natrijevega klorida in 50 mg/ml (5 %) raztopini glukoze 30 dni pri temperaturi od 2 do 8 °C zaščiteno pred svetlobo in 5 dni pri 25 °C v normalnih svetlobnih razmerah. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če ni razredčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja zdravila po odprtju vial in razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Sterilna viala iz brezbarvnega stekla tipa I, zaprta z zamaškom iz brombutilne gume in zaprta z aluminjsko zaporo s polipropilensko zaporko. Viale so lahko ovite v zaščitni ovoj ali pa ne.

Velikosti pakiranj:

1 viala z 2 ml
 1 viala z 10 ml
 1 viala z 20 ml
 1 viala z 40 ml

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Parenteralni pripravki metotreksata ne vsebujejo protimikrobnih konzervansov. Neporabljeno raztopino je zato treba zavreči.

Parenteralne pripravke metotreksata je mogoče pripraviti z naslednjima intravenskima raztopinama za infundiranje: 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida ali 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze. Drugih farmacevtskih pripravkov se z zdravilom Metotreksat Actavis ne sme mešati v istem infuzijskem vsebniku.

Ravnanje s citostatiki in njihovo odstranjevanje:

- Ravnanje mora biti v skladu z lokalnimi zahtevami. S citostatičnimi zdravili sme ravnati le posebej usposobljeno osebje, postopki pa smejo potekati le na mestih, opremljenih v ta namen. Delovne površine morajo biti pokrite s plastificiranim vpojnim papirjem, ki ga je po uporabi mogoče zavreči.
- Za preprečitev morebitnega stika z očmi, kožo ali sluznicami je treba uporabljati zaščitne rokavice in očala. Če zdravilo pride v oči, jih je treba sprati z veliko količino vode ali 0,9 % raztopino natrijevega klorida in opraviti pregled pri zdravniku. Metotreksat ne povzroča mehurjev in naj tako ne bi poškodoval kože. Če pa spojina pride v stik s kožo ali sluznico, je treba prizadeti predel nemudoma sprati z veliko vode. Prehodno sklenje je mogoče zdraviti z blago kremo. Če obstaja nevarnost, da se je absorbiralo veliko metotreksata (ne glede na način absorpcije), je treba izvesti zdravljenje z levkovorinom.
- Pripravljene je treba imeti ustrezne postopke za primer naključne kontaminacije zaradi razlitja; izpostavljenost osebja antineoplastičnim zdravilom je treba beležiti in kontrolirati.
- Noseče osebe ne sme imeti opravka s citostatiki.
- Vse kontaminirane odpadke (vključno z ostrimi odpadki, vsebniki, vpojnimi materiali, neporabljeno raztopino) je treba dati v za to namenjeno zapečaten in označeno neprepustno vrečo za odpadke za enkratno uporabo ali v tog vsebnik za odpadke ter jih upepeliti v skladu z lokalnimi postopki za uničenje nevarnih odpadkov.

Raztopino je treba pred uporabo pregledati. Uporabiti smete le raztopine, ki so bistre in skoraj povsem brez delcev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/13/01010/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. 2. 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

31. 8. 2015