

1. IME ZDRAVILA

Mikafungin Accord 50 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
Mikafungin Accord 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Mikafungin Accord 50 mg

Ena viala vsebuje 50 mg mikafungina (v obliki natrijevega mikafunginata).
Po pripravi raztopine vsebuje 1 ml raztopine 10 mg mikafungina (v obliki natrijevega mikafunginata).

Mikafungin Accord 100 mg

Ena viala vsebuje 100 mg mikafungina (v obliki natrijeve soli).
Po pripravi raztopine vsebuje 1 ml raztopine 20 mg mikafungina (v obliki natrijeve soli).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za
infundiranje
Bel liofiliziran prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Mikafungin Accord je indicirano za:

Odrasli, mladostniki, stari 16 let ali več, in starejši:

- Zdravljenje invazivne kandidoze.
- Zdravljenje kandidoze požiralnika pri bolnikih, za katere je intravensko zdravljenje primerno.
- Preprečevanje glivičnih okužb s kandido pri bolnikih, po alogenski presaditvi hematopoetskih matičnih celic, ali bolnikih, pri katerih je treba pričakovati nevtropenijo (absolutno število nevtrofilcev < 500 celic/ μ l) 10 dni ali več.

Otroci (vključno z novorojenčki) in mladostniki, mlajši od 16 let:

- Zdravljenje invazivne kandidoze.
- Preprečevanje glivičnih okužb s kandido pri bolnikih, po alogenski presaditvi hematopoetskih matičnih celic, ali bolnikih, pri katerih je treba pričakovati nevtropenijo (absolutno število nevtrofilcev < 500 celic/ μ l) 10 dni ali več.

Zdravnik mora pri odločitvi o uporabi zdravila Mikafungin Accord upoštevati morebitno tveganje za razvoj tumorjev jeter (glejte poglavje 4.4). Zdravilo Mikafungin Accord naj se uporabi le, če uporaba drugih antimikotikov ni primerna.

Upoštevane morajo biti uradne/nacionalne smernice za primerno uporabo učinkovin proti glivicam.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Mikafungin Accord mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z obvladovanjem glivičnih okužb.

Odmerjanje

Za izolacijo in identifikacijo povzročitelja (povzročiteljev) je treba pred začetkom zdravljenja odvzeti vzorce za glivne kulture in druge ustrezne laboratorijske preiskave (vključno s histopatološkimi). Z zdravljenjem se lahko začne še preden so znani rezultati kultur in drugih laboratorijskih preiskav. Ko pa so rezultati na voljo, je treba temu ustrezno prilagoditi tudi antimikotično terapijo.

Režim odmerjanja mikafungina je odvisen od telesne mase bolnika in je predstavljen v spodnjih tabelah:

Uporaba pri odraslih, mladostnikih ≥ 16 let in starejših bolnikih

Indikacija	Telesna masa > 40 kg	Telesna masa \leq 40 kg
	Zdravljenje invazivne kandidoze	100 mg/dan*
Zdravljenje kandidoze požiralnika	150 mg/dan	3 mg/kg/dan
Preprečevanje okužbe s kandido	50 mg/dan	1 mg/kg/dan

* Če je odziv bolnika nezadosten, npr. ponavljajoči se pozitivni rezultati kulture ali če se klinično stanje ne izboljša, se lahko odmerek pri bolnikih s telesno maso > 40 kg poveča na 200 mg/dan, pri bolnikih s telesno maso \leq 40 kg pa na 4 mg/kg/dan.

Trajanje zdravljenja

Invazivna kandidoza: zdravljenje okužbe s kandido mora trajati najmanj 14 dni.

Zdravljenje z antimikotiki je treba nadaljevati še vsaj 1 teden po dveh zaporednih negativnih rezultatih krvnih kultur *in po tem*, ko so klinični znaki in simptomi okužbe že izginili.

Kandidoza požiralnika: bolniki morajo mikafungin prejemati še vsaj 1 teden po tem, ko so klinični znaki in simptomi že izginili.

Preprečevanje okužb s kandido: bolniki morajo mikafungin prejemati še vsaj 1 teden po tem, ko je število nevtrofilcev v območju normalnih vrednosti.

Uporaba pri otrocih ≥ 4 mesece in mladostnikih < 16 let

Indikacija	Telesna masa > 40 kg	Telesna masa \leq 40 kg
	Zdravljenje invazivne kandidoze	100 mg/dan*
Preprečevanje okužbe s kandido	50 mg/dan	1 mg/kg/dan

* Če je odziv bolnika nezadosten, npr. ponavljajoči se pozitivni rezultati kulture ali če se klinično stanje ne izboljša, se lahko odmerek pri bolnikih s telesno maso > 40 kg poveča na 200 mg/dan, pri bolnikih s telesno maso \leq 40 kg pa na 4 mg/kg/dan.

Uporaba pri otrocih (vključno z novorojenčki) < 4 mesece

Indikacija	
Zdravljenje invazivne kandidoze	4 -10 mg/kg/dan *
Preprečevanje okužbe s kandido	2 mg/kg/dan

*Odmerek mikafungina 4 mg/kg pri otrocih, mlajših od 4 mesecev, doseže podobno

izpostavljenost zdravilu, kot je bila dosežena pri odraslih, ki so prejeli 100 mg/dan za zdravljenje invazivne kandidoze. Če obstaja sum okužbe centralnega živčnega sistema (CŽS), je treba zaradi odmerka odvisne penetracije mikafungina v CŽS (glejte poglavje 5.2) uporabiti višje odmerke (na primer 10 mg/kg).

Trajanje zdravljenja

Invazivna kandidoza: zdravljenje okužbe s kandido mora trajati najmanj 14 dni. Zdravljenje z antimikotiki je treba nadaljevati še vsaj 1 teden po dveh zaporednih negativnih rezultatih krvnih kultur in **po tem**, ko so klinični znaki in simptomi okužbe že izginili.

Preprečevanje okužb s kandido: bolniki morajo mikafungin prejemati še vsaj 1 teden po tem, ko je število nevtrofilcev v območju normalnih vrednosti. Izkušnje z zdravilom Mikafungin Accord pri bolnikih, mlajših od dveh let, so omejene.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blagimi do zmernimi motnjami v delovanju jeter prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2). Trenutno ni zadostnih podatkov o uporabi mikafungina pri bolnikih s hudimi motnjami v delovanju jeter, zato uporaba zdravila pri teh bolnikih ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z motnjami v delovanju ledvic prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost pri otrocih (vključno z novorojenčki), starimi manj kot 4 mesece, zdravljenih za invazivno kandidozo, ki vključuje okužbo CŽS, v odmerkih 4 in 10 mg/kg, ni bila dovolj raziskana. Razpoložljivi podatki so navedeni v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2.

Način uporabe

Za intravensko uporabo.

Po pripravi raztopine in redčenju je treba bistro brezbarvno raztopino administrirati v obliki intravenske infuzije v približno eni uri. Hitrejše infundiranje lahko povzroči pogostejše reakcije, v katerih ima glavno vlogo histamin.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, druge ehinokandine ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Učinki na jetra:

Pri podganah, ki so zdravilo prejemale 3 mesece ali več, so opazili razvoj žarišč spremenjenih hepatocitov (FAH) in hepatoceličnih tumorjev. Domneven prag za razvoj tumorjev pri podganah je približno v območju klinične izpostavitve. Klinična pomembnost te ugotovitve ni znana. Med zdravljenjem z mikafunginom je treba pozorno spremljati delovanje jeter. Za zmanjšanje tveganja adaptivne regeneracije in morebiten posledičen nastanek jetrnih tumorjev na najmanjšo možno mero, je v primeru značilnega in trajnega povišanja ALT/AST priporočljiva predčasna prekinitve terapije. Zdravljenje z mikafunginom mora biti osnovano na temeljiti oceni razmerja med tveganjem in koristjo, še posebej pri bolnikih s hudimi motnjami v delovanju jeter, ali kronično boleznijo jeter, za katero je bilo ugotovljeno, da predstavlja preneoplastično stanje, kot je napredovala jetrna fibroza, ciroza, virusni hepatitis, neonatalna jetrna bolezen ali prirojeni encimski defekt, ali bolnikih deležnih sočasnega zdravljenja s hepatotoksičnimi in/ali genotoksičnimi lastnostmi.

Zdravljenje z mikafunginom je bilo povezano z značilnim poslabšanjem delovanja jeter (povišanje ALT, AST ali celotni bilirubin > 3-kratnik ULN) tako pri zdravih preiskovancih kot tudi pri bolnikih. Poročali so, da so pri nekaterih bolnikih opazili hujše motnje v delovanju jeter, hepatitis ali odpoved jeter, vključno s smrtnimi primeri. Otroci, stari eno leto ali manj, utegnejo biti bolj nagnjeni k poškodbam jeter (glejte poglavje 4.8).

Anafilaktične reakcije

V času zdravljenja z mikafunginom se lahko pojavijo anafilaktične/anafilaktoidne reakcije, vključno s šokom. Če se tovrstne reakcije pojavijo, je treba infundiranje mikafungina prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Kožne reakcije

Poročali so o pojavu eksfoliativnih kožnih reakcij, kot npr. Stevens-Johnsonovega sindroma in toksične epidermalne nekrolize. Če se pri bolniku pojavi izpuščaj, ga je potrebno skrbno spremljati in v primeru širjenja izpuščaja prekiniti zdravljenje z mikafunginom.

Hemoliza

Pri bolnikih, ki se zdravijo z mikafunginom, so v redkih primerih poročali o pojavu hemolize, vključno z akutno intravaskularno hemolizo ali hemolitično anemijo. Bolnike, pri katerih se v času zdravljenja z mikafunginom pojavijo klinični ali laboratorijski dokazi hemolize, je treba skrbno spremljati zaradi možnosti poslabšanja stanja ter oceniti razmerje med tveganjem in koristjo pri nadaljnjem zdravljenju z mikafunginom.

Vpliv na ledvice

Mikafungin lahko povzroči težave z ledvicami, ledvično odpoved in nenormalne izvide ledvičnega delovanja. Bolnike je treba skrbno spremljati glede poslabšanja ledvičnega delovanja.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Sočasno dajanje mikafungina in amfotericina B deoksikolata je dovoljeno le, ko koristi jasno odtehtajo tveganja, in ob natančnem spremljanju toksičnosti amfotericina B deoksikolata (glejte poglavje 4.5).

Bolnike, ki prejemajo sirolimus, nifedipin ali itrakonazol v kombinaciji z mikafunginom, je potrebno spremljati zaradi možnosti pojava toksičnosti sirolimusa, nifedipina ali itrakonazola in po potrebi zmanjšati odmerke teh zdravil (glejte poglavje 4.5).

Pediatrična populacija

Incidenca nekaterih neželenih učinkov je bila pri otrocih večja kot pri odraslih (glejte poglavje 4.8).

Pomožne snovi

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Mikafungin ima majhen potencial za interakcije z zdravili, ki se presnavljajo s pomočjo encimov CYP3A.

Pri zdravih preiskovancih so izvedli študije medsebojnega delovanja, da bi ocenili možnost medsebojnega delovanja med mikafunginom in mofetilmikofenolatom, ciklosporinom, takrolimusom, prednizolonom, sirolimusom, nifedipinom, flukonazolom, ritonavirjem, rifampicinom, itrakonazolom, vorikonazolom in amfotericinom B. V teh študijah niso opazili sprememb v farmakokinetiki mikafungina. Pri sočasni uporabi s temi zdravili niso potrebne prilagoditve odmerka mikafungina. Izpostavljenost (AUC oz. površina pod krivuljo koncentracije v odvisnosti od časa) itrakonazolu, sirolimusu in nifedipinu je bila ob prisotnosti mikafungina nekoliko povečana (itrakonazol 22 %, sirolimus 21 % oz. nifedipin 18 %).

Sočasno dajanje mikafungina in amfotericina B deoksikolata je bilo povezano s 30 % porastom izpostavljenosti amfotericinu B deoksikolatu. Ker je to lahko klinično pomembno, je sočasno dajanje dovoljeno le, ko koristi jasno odtehtajo tveganja, in ob natančnem spremljanju toksičnosti amfotericina B deoksikolata (glejte poglavje 4.4).

Bolnike, ki prejemajo sirolimus, nifedipin ali itrakonazol v kombinaciji z mikafunginom, je treba spremljati zaradi možnosti pojavnosti toksičnosti sirolimusa, nifedipina ali itrakonazola ter po potrebi zmanjšati odmerke teh zdravil (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi mikafungina pri nosečnicah. Mikafungin je v študijah na živalih prešel skozi placentarno bariero, opazili pa so tudi vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Zdravila Mikafungin Accord se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Dojenje

Ni znano, ali se mikafungin izloča v materino mleko. Študije na živalih so pokazale izločanje mikafungina v materino mleko. Odločitev o nadaljevanju/prekinitvi dojenja ali nadaljevanju/prekinitvi zdravljenja z zdravilom Mikafungin Accord mora temeljiti na oceni koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja z zdravilom Mikafungin Accord za mater.

Plodnost

V študijah na živalih so opazili toksični učinek na testise (glejte poglavje 5.3). Obstaja možnost, da mikafungin vpliva na moško plodnost pri človeku.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Mikafungin nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Kljub vsemu je treba bolnike opozoriti, da so med uporabo mikafungina poročali o pojavi omotičnosti (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Na podlagi kliničnih izkušenj je imelo skupno 32,2 % bolnikov neželene učinke. Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali, so bili: navzea (2,8 %), povišanje vrednosti alkalne fosfataze v krvi (2,7 %), flebitis (2,5 %, predvsem pri bolnikih, okuženih s HIV, ki imajo intravenski kateter), bruhanje (2,5 %) in povečanje vrednosti

aspartat-aminotransferaze (2,3 %).

Tabelarični povzetek neželenih učinkov

V spodnji preglednici so glede na organski sistem in priporočeno terminologijo MedDRA navedeni neželeni učinki. V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1000 do < 1/100	Redki ≥ 1/10 000 do < 1/1000	Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	levkopenija, nevtropenija, anemija	pancitopenija, trombocitopenija, eozinofilija, hipoalbuminemija	hemolitična anemija, hemoliza (glejte poglavje 4.4)	diseminirana znotrajžilna koagulacija
Bolezni imunskega sistema		anafilaktična/ anafilaktoidna reakcija (glejte poglavje 4.4), preobčutljivost		anafilaktični in anafilaktoidni šok (glejte poglavje 4.4)
Bolezni endokrinega sistema		hiperhidroza		
Presnovne in prehranske motnje	hipokaliemija, hipomagneziemija, hipokalcemija	hiponatriemija, hiperkaliemija, hipofosfatemija, anoreksija		
Psihiatrične motnje		nespečnost, anksioznost, zmedenost		
Bolezni živčevja	glavobol	zaspanost, tremor, omotičnost, paragevzija		
Srčne bolezni		tahikardija, palpitacije, bradikardija		
Žilne bolezni	flebitis	hipotenzija, hipertenzija, zardevanje (vročinski obliv)		šok
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja		
Bolezni prebavil	navzea, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu	dispepsija, zaprtje		

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	povečane krvne vrednosti alkalne fosfataze, aspartat-aminotran sferaze, alanin-aminotransferaze, povečana koncentracija bilirubina v krvi (vključno s hiperbilirubinemijo, nenormalni testi jetrne funkcije	odpoved delovanja jeter (glejte poglavje 4.4), povečanje vrednosti gama-glutamiltransferaze, zlatenica, holestaza, hepatomegalija, hepatitis		hepatocelularne okvare, vključno s smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.4)
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	urtikarija, pruritus, eritem		toksični eritem, multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (glejte poglavje 4.4)
Bolezni sečil		povečana vrednost kreatinina v krvi, povečana vrednost sečnine v krvi, poslabšanje ledvičnega popuščanja		ledvična okvara (glejte poglavje 4.4), akutna ledvična odpoved
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija, okorelost	tromboza na mestu injiciranja, vnetje na mestu infundiranja, bolečina na mestu injiciranja, periferni edem		
Preiskave		povečana koncentracija laktat-dehidrogenaze v krvi		

Opis posameznih neželenih učinkov

Možni alergiji podobni simptomi

V kliničnih študijah so poročali o simptomih, kot sta izpuščaj in mrzlica. Večinoma so bili blagi do zmerni in niso omejevali zdravljenja. O resnih reakcijah (npr. anafilaktoidna reakcija v 0,2 %; 6/3028) so v času zdravljenja z mikafunginom poročali le občasno in samo pri bolnikih z resnimi sočasno prisotnimi boleznimi (npr. napredovali AIDS, maligna obolenja), ki so zahtevale sočasno zdravljenje z več zdravili.

Neželeni učinki na jetra

Celokupna incidenca neželenih učinkov na jetra je bila v kliničnih študijah pri bolnikih, ki so se zdravili z mikafunginom, 8,6 % (260/3028). Večina neželenih učinkov na jetra je bila blagih ali zmernih. Najpogostejše reakcije so bile povečane vrednosti alkalne fosfataze (2,7 %), aspartat-aminotransferaze (2,3 %), alanin-aminotransferaze (2,0 %), bilirubina v krvi (1,6 %) in nenormalne vrednosti testov jetrne funkcije (1,5 %). Nekaj bolnikov (1,1 %; 0,4 % resnih) je zdravljenje prekinilo zaradi neželenih učinkov na jetra. Občasno so se pojavili primeri resnih motenj v delovanju jeter (glejte poglavje 4.4).

Reakcije na mestu injiciranja

Noben neželen učinek na mestu injiciranja ni omejeval zdravljenja.

Pediatrična populacija

Incidenca nekaterih neželenih učinkov (v spodnji tabeli) je bila pri otrocih večja kot pri odraslih. Poleg tega se je pri otrocih, starih eno leto ali manj, približno dvakrat pogosteje pojavilo povišanje ALT, AST in AP kot pri starejših otrocih (glejte poglavje 4.4). Najverjetnejši vzrok za to razliko v kliničnih študijah so bile drugačne sočasno prisotne bolezni v primerjavi z odraslimi bolniki in starejšimi otroci. V času vključevanja v študijo je bil odstotek otrok z nevtropenijo veliko večji kot pri odraslih bolnikih (40,2 % pri otrocih in 7,3 % pri odraslih). Enako velja za alogensko HSCT (29,4 % pri otrocih in 13,4 % pri odraslih) in hematološko malignost (29,1 % pri otrocih in 8,7 % pri odraslih).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema <i>pogosti</i>	trombocitopenija
Srčne bolezni <i>pogosti</i>	tahikardija
Žilne bolezni <i>pogosti</i>	hipertenzija, hipotenzija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov <i>pogosti</i>	hiperbilirubinemija, hepatomegalija
Bolezni sečil <i>pogosti</i>	akutna ledvična odpoved, povečana vrednost sečnine v krvi

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

V kliničnih študijah so odrasli bolniki prejeli ponavljajoče dnevne odmerke do 8 mg/kg (največji celokupni odmerek 896 mg), pri čemer se niso pojavili toksični učinki, ki bi omejevali velikost odmerka. V enem spontanem poročilu so poročali, da je bil pri novorojenčku apliciran odmerek 16 mg/kg/dan. Neželenih učinkov, povezanih s tako velikim odmerkom, niso opazili. Ni izkušenj s prevelikim odmerjanjem mikafungina. Ob prevelikem odmerjanju je treba uvesti splošne podporne ukrepe in simptomatsko zdravljenje. Mikafungin se v veliki meri veže na beljakovine in se ga z dializo ne da odstraniti.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antimikotiki za sistemsko zdravljenje, drugi antimikotiki za sistemsko zdravljenje, oznaka ATC: J02AX05

Mehanizem delovanja

Mikafungin nekompetitivno zavre sintezo 1,3- β -D-glukana, ki je bistvena sestavina celične stene gliv.

Celice sesalcev ne vsebujejo 1,3- β -D-glukana.

Mikafungin kaže fungicidno delovanje proti večini vrst kandidate in izrazito zavira aktivno rastoče hife vrste *Aspergillus*.

Razmerje FK/FD

Pri živalskih modelih s kandidozo je bila opažena korelacija med izpostavljenostjo mikafunginu, deljeno z minimalno inhibitorno koncentracijo (AUC/MIC), in učinkovitostjo, izražena kot razmerje, potrebno za preprečitev progresivne rasti gliv. V tovrstnih modelih je bilo potrebno doseči razmerje ~2400 za *C. albicans* in ~1300 za *C. glabrata*. Ob priporočenem terapevtskem odmerku zdravila Mikafungin Accord, je takšno razmerje doseženo pri večini nemutiranih *Candida* spp.

Mehanizem(i) rezistence

Kot pri vseh antimikrobnih učinkovinah so poročali o primerih zmanjšane občutljivosti in rezistence. Navzkrižne rezistence z drugimi ehinokandini ni mogoče izključiti. Zmanjšana občutljivost ehinokandinov je povezana z mutacijami gena *Fks1* in *Fks2*, ki kodirata veliko podenoto glukansintaze.

Mejne vrednosti

Mejne vrednosti EUCAST

Vrste <i>Candida</i>	mejna vrednost MIC (mg/L)	
	≤S (občutljivost)	>R (odpornost)
<i>Candida albicans</i>	0,016	0,016
<i>Candida glabrata</i>	0,03	0,03
<i>Candida parapsilosis</i>	0,002	2
<i>Candida tropicalis</i> ¹	nezadostni podatki	
<i>Candida krusei</i> ¹	nezadostni podatki	
<i>Candida guilliermondii</i> ¹	nezadostni podatki	
Druge <i>Candida</i> spp.	nezadostni podatki	

¹ MIC za *C. tropicalis* je za 1 do 2 dvakratni redčeni večja kot za *C. albicans* in *C. glabrata*. V klinični študiji je bil uspešen izid številčno nekoliko manjši za *C. tropicalis* v primerjavi s *C. albicans* ob obeh odmerkih (100 in 150 mg na dan). Razlika ni bila statistično značilna in ni znano, ali je klinično pomembna. MIC za *C. krusei* je za približno 3 dvakratna redčenja večja kot za *C. albicans* in podobno je MIC za *C. guilliermondii* večja za približno 8 dvakratnih redčenj. Poleg tega so le pri majhnem številu bolnikov v kliničnih preskušanjih opazili omenjene vrste. To pomeni, da nimamo dovolj dokazov o tem, ali so nemutirane populacije naštetih patogenov občutljive za mikafungin.

Podatki iz kliničnih študij

Kandidemija in invazivna kandidoza: V randomizirani, dvojno slepi, mednarodni študiji enakovrednosti mikafungina in amfotericina B kot zdravil prvega izbora pri zdravljenju kandidemije in invazivne kandidoze je bil mikafungin (100 mg/dan ali 2 mg/kg/dan) enako učinkovit in so ga bolniki bolje prenašali kot amfotericin B v obliki liposomov (3 mg/kg). Mediana trajanja zdravljenja z mikafunginom in liposomskim amfotericinom B je bila 15 dni

(interval, 4 do 42 dni pri odraslih, 12 do 42 dni pri otrocih).

Enakovrednost je bila dokazana pri odraslih bolnikih, podobne ugotovitve pa so pokazali pri podpopulacijah otrok (vključno z novorojenčki in nedonošenčki). Podatki o učinkovitosti so bili skladni, ne glede na vrsto gliv kandida, ki je povzročila okužbo, primarno mesto okužbe in stanje nevtropenije (glejte tabelo). Pri mikafunginu so v času zdravljenja opazili manjše povprečne vrednosti največjega zmanjšanja ocenjene hitrosti glomerularne filtracije ($p < 0,001$) in manjšo incidenco z infundiranjem povezanih reakcij kot pri amfotericinu B v obliki liposomov ($p = 0,001$).

Skupna uspešnost zdravljenja pri posameznem protokolu, študija invazivne kandidoze

	Mikafungin		Amfotericin B v obliki liposomov		% razlike [95 % interval zaupanja]
	N	n (%)	N	n (%)	
Odrasli bolniki					
Skupna uspešnost zdravljenja	202	181 (89,6)	190	170 (89,5)	0,1 [-5,9; 6,1] †
Skupna uspešnost zdravljenja glede na stanje nevtropenije					
Nevtropenija na začetku	24	18 (75,0)	15	12 (80,0)	0,7 [-5,3; 6,7] ‡
Brez nevtropenije na začetku	178	163 (91,6)	175	158 (90,3)	
Otroci					
Skupna uspešnost zdravljenja	48	35 (72,9)	50	38 (76,0)	-2,7 [-17,3; 11,9] §
Stari < 2 leti	26	21 (80,8)	31	24 (77,4)	
Prezgodaj rojeni dojenčki	10	7 (70,0)	9	6 (66,7)	
Novorojenčki (0 dni do < 4 tedne)	7	7 (100)	5	4 (80)	
Stari 2 do 15 let	22	14 (63,6)	19	14 (73,7)	
Odrasli in otroci skupaj, skupna uspešnost zdravljenja glede na sev <i>kandide</i>					
<i>Candida albicans</i>	102	91 (89,2)	98	89 (90,8)	
Drugi sevi (ne <i>albicans</i>) ¶	151	133 (88,1)	140	123 (87,9)	
<i>C. tropicalis</i>	59	54 (91,5)	51	49 (96,1)	
<i>C. parapsilosis</i>	48	41 (85,4)	44	35 (79,5)	
<i>C. glabrata</i>	23	19 (82,6)	17	14 (82,4)	
<i>C. krusei</i>	9	8 (88,9)	7	6 (85,7)	

† Odstotek pri mikafunginu minus odstotek pri amfotericinu B v obliki liposomov ter dvostranski 95 % interval zaupanja za razliko v skupni uspešnosti zdravljenja, ki temelji na normalni aproksimaciji velikemu vzorcu.

‡ Prilagojeno glede na stanje nevtropenije; primarni opazovani dogodek.

§ Populacija otrok ni ustrezne velikosti za testiranje enakovrednosti zdravljenj.

¶ Klinično učinkovitost so opazili (< 5 bolnikov) tudi pri naslednjih sevih *Candide*: *C. guilliermondii*, *C. famata*, *C. lusitanae*, *C. utilis*, *C. inconspicua* in *C. dubliniensis*.

Kandidoza požiralnika: V randomizirani, dvojno slepi študiji, ki je primerjala mikafungin s flukonazolom kot zdravilo prvega izbora pri zdravljenju kandidoze požiralnika, je 518 bolnikov prejelo vsaj enkratni odmerek preiskovanega zdravila. Mediana trajanja zdravljenja je bila 14 dni, mediana povprečnega dnevnega odmerka pa je bila 150 mg za mikafungin (N = 260) in 200 mg za flukonazol (N = 258). Endoskopska stopnja 0 (endoskopska ozdravitev) na koncu zdravljenja je bila ugotovljena pri 87,7 % (228/260) in 88,0 % (227/258) bolnikov v skupinah, ki sta prejemale mikafungin oziroma flukonazol (95-odstotni IZ za razliko: [-5,9 %, 5,3 %]). Spodnja meja 95-odstotnega IZ je bila nad predhodno opredeljeno mejo enakovrednosti -10 %, kar je dokazalo enakovrednost. Značaj in incidenca neželenih učinkov sta bila podobna v vseh skupinah.

Profilaksa: Mikafungin je bil v primerjavi s flukonazolom učinkovitejši pri preprečevanju invazivnih glivičnih okužb pri populaciji bolnikov z velikim tveganjem za razvoj sistemske

glivične okužbe (bolnikov, ki so jim presadili hematopoetske matične celice [HSCT] v randomizirani dvojno slepi multicentrični študiji). Uspešnost zdravljenja je bila opredeljena kot odsotnost dokazane ali verjetne sistemske glivične okužbe oz. odsotnost suma nanjo v obdobju do konca zdravljenja ter odsotnost dokazane ali verjetne sistemske glivične okužbe na koncu študije. Večina bolnikov (97 %; N=882) je imela na izhodišču nevtropenijo (< 200 nevtrofilcev/ μ L). Mediana trajanja nevtropenije je bila 13 dni. Za mikafungin je bil fiksni dnevni odmerek 50 mg (1,0 mg/kg), za flukonazol pa 400 mg (8 mg/kg). Srednja vrednost trajanja zdravljenja pri odrasli populaciji (N = 798) je bila 19 dni za mikafungin in 18 dni za flukonazol, pri obeh skupinah otrok (N = 84) pa 23 dni.

Stopnja uspešnosti zdravljenja je bila pri mikafunginu značilno večja kot pri flukonazolu (1,6 % v primerjavi z 2,4 % izbruhom okužb). V skupini, ki je prejela mikafungin in v skupini, ki je prejela flukonazol so izbruhe okužb z *Aspergillus* opazili pri 1 v primerjavi z 7 bolniki in dokazanega ali verjetnega izbruha okužbe s kandido pri 4 v primerjavi z 2 bolnikoma. Druge prebojne okužbe so povzročili *Fusarium* (1 oz. 2 bolnika) in *Zygomycetes* (1 oz. nič bolnikov). Značaj in incidenca neželenih učinkov sta bila pri skupinah podobna.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Farmakokinetika je v območjih dnevnih odmerkov od 12,5 mg do 200 mg in od 3 mg/kg do 8 mg/kg linearna. Ni dokazov, da bi se pri ponavljajočih odmerkih zdravilo sistemsko akumuliralo, stanje dinamičnega ravnovesja pa je običajno doseženo po 4 do 5 dneh.

Porazdelitev

Po intravenski aplikaciji padajo koncentracije mikafungina biekspONENTNO. Zdravilo se hitro porazdeli v tkiva.

V sistemskem krvnem obtoku se mikafungin v veliki meri veže na plazemske beljakovine (> 99 %), predvsem na albumin. Vezava na albumin je neodvisna od koncentracije mikafungina (10–100 μ g/ml). Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (Vss) je približno 18–19 litrov.

Biotransformacija

Nespremenjeni mikafungin je glavna oblika učinkovine v sistemskem krvnem obtoku. Mikafungin se presnavlja v več spojin; v sistemskem krvnem obtoku so zaznali prisotnost M-1 (v obliki katehola), M-2 (metoksi oblika M-1) in M-5 (hidroksilacija stranske verige). Izpostavljenost omenjenim presnovkom je majhna in le-ti ne prispevajo k skupni učinkovitosti mikafungina.

Čeprav je mikafungin *in vitro* substrat CYP3A, pa hidroksilacija s CYP3A ni glavna pot presnove mikafungina *in vivo*.

Eliminacija in izločanje

Povprečna končna biološka razpolovna doba je približno 10–17 ur in je nespremenjena pri odmerkih do 8 mg/kg, po enkratni in ponavljajočih aplikacijah. Celokupni očistek je pri zdravih preiskovancih in odraslih bolnikih 0,15–0,3 ml/min/kg in je po enkratni in ponavljajočih aplikacijah neodvisen od odmerka.

Po aplikaciji enkratnega intravenskega odmerka ¹⁴C-mikafungina (25 mg) zdravim prostovoljcem so v 28 dneh 11,6 % radioaktivnosti zaznali v seču in 71,0 % v blatu. Ti podatki kažejo, da eliminacija mikafungina v veliki meri ne poteka preko ledvic. V plazmi so presnovka M-1 in M-2 zaznali le v sledovih, presnovek M-5, ki je prevladujoč presnovek, pa je predstavljal skupno 6,5 % glede na nespremenjeno učinkovino.

Posebne populacije bolnikov

Otroci: Pri otrocih so bile površine pod krivuljo koncentracije v odvisnosti od časa (AUC) v območju odmerkov 0,5 mg/kg do 4 mg/kg sorazmerne z odmerkom. Masa je vplivala na očistek; srednja vrednost masi prilagojenega očistka je bila 1,35 krat večja pri mlajših otrocih

(4 mesece do 5 let starosti) in 1,14 krat večja pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 11 let. Pri starejših otrocih (12-16 let) so bile srednje vrednosti očistka podobne kot pri odraslih bolnikih. Srednja vrednost masi prilagojenega očistka pri otrocih, mlajših od 4 mesecev, je približno 2,6-krat večja kot pri starejših otrocih (12-16 let) in 2,3-krat večja kot pri odraslih.

Farmakokinetično/farmakodinamična (FK/FD) premostitvena študija je dokazala od odmerka odvisno penetracijo mikafungina v centralni živčni sistem z minimalnim AUC 170 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$, ki je potreben za dosego maksimalne odstranitve glivičnega bremena v tkivih centralnega živčnega sistema. FK model populacije je pokazal, da bi bil odmerek 10 mg/kg pri otrocih, mlajših od 4 mesecev, zadosten za dosego ciljne izpostavljenosti, potrebne za zdravljenje okužbe s kandido v CZS.

Starejši bolniki: Po enkratni aplikaciji odmerka 50 mg v obliki enourne infuzije je bila pri starejših bolnikih (starost 66–78 let) farmakokinetika mikafungina podobna kot pri mlajših (20–24 let) preiskovancih. Pri starejših bolnikih prilagoditev odmerka ni potrebna.

Bolniki z motnjami v delovanju jeter: V študiji, opravljeni pri bolnikih z zmerno motnjo v delovanju jeter (stopnja po Child-Pughu 7–9) ($n = 8$), se farmakokinetika mikafungina ni pomembno razlikovala od farmakokinetike pri zdravih preizkušancih ($n = 8$). Zato pri bolnikih z blagimi do zmernimi motnjami v delovanju jeter prilagoditev odmerka ni potrebna. V študiji, opravljeni pri bolnikih s hudo motnjo v delovanju jeter (stopnja po Child-Pughu 10–12) ($n = 8$), so v primerjavi z zdravimi preizkušanci opazili nižje plazemske koncentracije mikafungina in višje plazemske koncentracije hidroksidnega presnovka (M-5) ($n = 8$). Ti podatki pa niso zadostni, da bi upravičili priporočilo za prilagoditev odmerka pri bolnikih s hudo motnjo v delovanju jeter.

Bolniki z motnjami v delovanju ledvic: Hude motnje v delovanju ledvic (hitrost glomerularne filtracije [GFR] < 30 ml/min) niso pomembno vplivale na farmakokinetiko mikafungina. Pri bolnikih z motnjami v delovanju ledvic prilagoditev odmerka ni potrebna.

Spol/rasa: Spol in rasa (bela, črna in rumena) nimata pomembnega vpliva na farmakokinetične parametre mikafungina. Zaradi spola ali rase prilagoditev odmerka mikafungina ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Razvoj žarišč spremenjenih hepatocitov (FAH) in hepatocelični tumorji pri podganah sta bila odvisna od odmerka in trajanja zdravljenja z mikafunginom. FAH, ki so jih zabeležili po 13 ali več tednov trajajočem zdravljenju, so bili po 13 tedenskem obdobju po prekinitvi terapije še vedno prisotni in so se po obdobju brez zdravljenja, ki je zajemala celo življenje podgan, razvili v hepatocelične tumorje. Standardne študije karcinogenosti niso bile izvedene, vendar pa je bil razvoj FAH ocenjen pri samicah podgan po preteku 20 oz. 18 mesecev po prekinitvi 3 oz. 6 mesečnega zdravljenja. V obeh študijah je bila opažena povečana incidenca/število hepatoceličnih tumorjev, ki so jih opazili po 18 in 20 mesečnih obdobjih brez zdravljenja v skupini z velikim odmerkom (32 mg/kg/dan) kot tudi v skupini z manjšim odmerkom (čeprav ni bila statistično pomembna). Plazemska izpostavitvev pri domnevnem pragu za razvoj tumorjev pri podganah (t.j. odmerek pri katerem FAH in tumorji jeter niso bili zaznani) je bila v istem obsegu kot izpostavitvev v klinični uporabi. Pomembnost hepatokarcinogenega potenciala mikafungina pri zdravljenju ljudi ni znana.

Študije toksičnosti ponavljajočih intravenskih odmerkanj mikafungina pri podganah in/ali psih so pokazale neželene učinke v jetrih, sečilih, eritrocitih in moških reproduktivnih organih. Stopnje izpostavljenosti, pri katerih se ti učinki niso pojavili (NOAEL), so bile v enakem razponu kot stopnje izpostavljenosti v klinični uporabi ali nižje. Posledično se lahko pojavnost teh neželenih učinkov pričakuje pri klinični uporabi mikafungina pri človeku.

Pri standardnih farmakoloških testih varnosti so pri mikafunginu opazili učinke na srčnožilni

sistem ter na sproščanje histamina, ki so bili odvisni od tega, koliko časa je bila koncentracija nad mejno vrednostjo. S podaljšanjem časa infundiranja se zmanjša največja plazemska koncentracija, kar vodi do zmanjšanja teh učinkov.

Pri študijah toksičnosti ponavljajočih odmerkov pri podganah so se znaki hepatotoksičnosti pokazali kot povečana vrednost jetrnih encimov in kot degenerativne spremembe hepatocitov, ki so jih spremljali znaki kompenzatorne regeneracije. Pri psih so učinki vključevali povečanje njihove mase in centrolobularno hipertrofijo. Opazili niso nobenih degenerativnih sprememb hepatocitov.

V 26-tedenski študiji ponavljajočih odmerkov so pri podganah opazili vakuolizacijo epitelija v ledvičnem mehu ter vakuolizacijo in zadebelitev (hiperplazijo) epitelija v mehurju. V drugi 26-tedenski študiji pa se je hiperplazija prehodnih celic v sečnem mehurju pojavila z veliko manjšo incidenco. Te ugotovitve so pokazale reverzibilnost med 18-mesečnim sledenjem. Trajanje odmerjanja mikafungina v teh študijah pri podganah (6 mesecev) presega običajno trajanje odmerjanja mikafungina pri bolnikih (glejte poglavje 5.1).

In vitro je mikafungin hemoliziral kri kuncev. Pri podganah so znake hemolitične anemije opazili po večkratnih bolusnih injiciranjih mikafungina. Pri študijah ponavljajočih odmerkov pri psih hemolitične anemije niso opazili.

Pri študijah reproduktivne in razvojne toksičnosti so opazili zmanjšano težo mladičev ob rojstvu. Pri zajcih je prišlo pri odmerku 32 mg/kg/dan do enega splava. Pri samcih podgan so po 9 tednih intravenske uporabe opazili vakuolizacijo epiteljskih celic v duktusu nadmodka, povečanje mase nadmodka in zmanjšano število spermijev (za 15 %), vendar pa se v študijah, ki so trajale od 13 do 26 tednov, te spremembe niso pojavile. Pri dolgotrajnem zdravljenju (39 tednov), toda ne po 13. tednih, so pri odraslih psih opazili atrofijo seminiferne tubulov z vakuolacijo seminiferne epitelija in zmanjšanje števila spermijev v obmodku. Pri mladih psih 39 tednov trajajoče zdravljenje ni povzročilo lezij na modih in obmodkih na način, ki bi bil odvisen od odmerka na koncu zdravljenja, po koncu 13 tedenskega obdobja brez zdravljenja pa so v zdravljenih skupinah opazili od odmerka odvisno povečanje teh lezij. V študijah plodnosti in zgodnjega razvoja zarodka pri podganah niso opazili poslabšanja plodnosti samcev ali samic.

Pri standardnih *in vitro* in *in vivo* testih, vključno z *in vitro* študijo na neurejeni sintezi DNA z uporabo hepatocitov podgan, mikafungin ni pokazal mutagenih ali klastogenih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Laktoza monohidrat

Citronska kislina (za prilagoditev pH) (E330)

Natrijev hidroksid (za prilagoditev pH) (E524)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati ali infundirati skupaj z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala:

2 leti.

Rekonstituiran koncentrat v viali

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani do 48 ur pri temperaturi 2°-8°C in pri temperaturi 20°-25 °C, če je koncentrat pripravljen z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za infundiranje ali 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze za infundiranje.

Razredčena raztopina za infundiranje

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 96 ur pri temperaturi 2°-8°C in pri temperaturi 20°-25 °C in zaščiti pred svetlobo, če je koncentrat razredčen z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za infundiranje ali 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze za infundiranje.

Zdravilo Mikafungin Accord ne vsebuje konzervansov. Z mikrobiološkega stališča je koncentrat in razredčeno raztopino treba uporabiti takoj. Če nista uporabljena takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presežati 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če sta priprava koncentrata in razredčenje opravljena v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Neodprte viale

Zdravilo ne zahteva posebnih pogojev za shranjevanje.

Vialo shranjujte v originalni zunanji embalaži, da ostane zaščitena pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

50 mg/vialo: 10-ml steklena viala (iz stekla tipa I) z bromobutilnim gumijastim zamaškom in aluminijasto snemljivo zaporko z modrim zamaškom.

100 mg/vialo: 10-ml steklena viala (iz stekla tipa I) z bromobutilnim gumijastim zamaškom in aluminijasto snemljivo zaporko z rdečim zamaškom.

Velikost pakiranja: pakiranja z 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

Zdravila Mikafungin Accord se ne sme mešati ali infundirati skupaj z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so navedena spodaj. Zdravilo Mikafungin Accord je treba pripraviti za uporabo z upoštevanjem aseptičnih postopkov pri sobni temperaturi po naslednjih navodilih:

1. Plastično zaporko je treba sneti z viale in zamašek dezinficirati z alkoholom.
2. Aseptično je treba izvleči 5 mililitrov 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za infundiranje ali 50 mg/ml (5 %) raztopine glukoze za infundiranje (iz 100 ml steklenice/vrečke) in jih ob notranji steni viale počasi injicirati v vsako vialo. Koncentrat se bo sicer penil, vendar si je treba prizadevati, da bi količino pene karseda omejili. Pripraviti je treba zadostno število vial zdravila Mikafungin Accord, da dobimo potrebni odmerek v miligramih (glejte spodnjo tabelo).
3. Vialo previdno vrtite. NE STRESAJTE. Prašek se bo popolnoma raztopil. Koncentrat je treba uporabiti takoj. Viala je namenjena samo za enkratno uporabo. Zato je treba neuporabljen koncentrat takoj zavreči.
4. Iz vsake viale je treba potegniti ves koncentrat in ga vbrizgati v infuzijsko steklenico/vrečko, iz katere je bila originalno vzeta raztopina. Razredčeno raztopino za infundiranje je treba uporabiti takoj. Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glej poglavje 6.3.

5. Infuzijsko steklenico/vrečko je treba previdno obrniti, da se razredčena raztopina dispergira. NE SME pa se je stresati, ker sicer nastane pena. Raztopina se ne sme uporabiti, če je motna ali se je pojavila oborina.
6. Infuzijsko steklenico/vrečko, ki vsebuje razredčeno raztopino za infundiranje, je treba za zaščito pred svetlobo vložiti v neprosojno vrečko, ki jo je mogoče zapreti.
7. Uporabljajte samo bistre raztopine, ki ne vsebujejo vidnih delcev.

Priprava raztopine za infundiranje

Odmerek (mg)	Viala zdravila Mikafungin Accord, ki jo je treba uporabiti (mg/vialo)	Volumen natrijevega klorida (0,9 %) ali glukoze (5 %), ki se ga doda na vialo	Volumen (koncentracija) rekonstituiranega praška	Standardna infuzija (dodano do 100 ml) Končna koncentracija
50	1 x 50	5 ml	približno 5 ml (10 mg/ml)	0,5 mg/ml
100	1 x 100	5 ml	približno 5 ml (20 mg/ml)	1,0 mg/ml
150	1 x 100 + 1 x 50	5 ml	približno 10 ml	1,5 mg/ml
200	2 x 100	5 ml	približno 10 ml	2,0 mg/ml

Po pripravi koncentrata in redčenju je treba raztopino intravensko infundirati v približno eni uri.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Taśmowa 7
Warszawa, 02-677
Poljska

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

H/24/03124/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 30.8.2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14.12.2023