

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Amfotericin B liposomal Tillomed 50 mg prašek za **koncentrat** za disperzijo za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 50 mg amfotericina B v liposomih. Po rekonstituciji vsebuje 1 ml koncentrata 4 mg amfotericina B.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena viala vsebuje 213 mg hidrogeniranega sojinega fosfatidilholina in 900 mg saharoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za disperzijo za infundiranje

Rumen sterilni liofiliziran prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1. Terapevtske indikacije

Zdravilo Amfotericin B liposomal Tillomed je indicirano pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 1 mesec in več, za:

- zdravljenje hudih sistemskih ali globokih mikoz;
- empirično zdravljenje pri sumu na glivične okužbe pri bolnikih s povišano telesno temperaturo in nevtropenijo.

Zdravilo Amfotericin B liposomal Tillomed se lahko uporablja kot sekundarno zdravljenje visceralne lišmanioze (*Leishmania donovani*) pri imunokompetentnih ter imunokompromitiranih bolnikih (npr. osebah, okuženih z virusom HIV) (glejte poglavje 4.4).

Pri imunokompromitiranih bolnikih se pričakujejo ponovitve. Izkušenj s preprečevanjem ponovitev ni.

Upoštevati je treba nacionalna in mednarodna priporočila glede primerne uporabe antimikotikov.

4.2. Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem invazivnih glivičnih bolezni.

Neenakovredna zdravila z amfotericinom:

Druga zdravila z amfotericinom (natrijev deoksiholat, liposomalni, lipidni kompleks) niso enakovredna glede na farmakodinamiko, farmakokinetiko in odmerjanje, zato se ne smejo uporabljati izmenljivo, ne da bi pri tem upoštevali te razlike. Pred uporabo je treba potrditi ime zdravila, ime učinkovine in odmerek.

Odrasli bolniki

Zdravljenje mikoz:

Odmerek in trajanje zdravljenja je treba prilagoditi specifičnim potrebam posameznega bolnika. Zdravljenje se običajno začne s 3 mg liposomalnega amfotericina B na kg telesne mase na dan. Pri zdravljenju okužb z *Aspergillus* se lahko odmerek postopoma poveča na 5 mg/kg/dan.

Mukormikoza:

Pri zdravljenju mukormikoz je priporočeni odmerek od 5 do 10 mg/kg/dan. Izogibajte se počasnemu večanju odmerka. Če je vključeno osrednje živčevje, je treba razmisliti o zdravljenju z višjimi odmerki 10 mg/kg/dan. Potrebno dolžino zdravljenja mukormikoze je treba prilagoditi posamezniku glede na obseg bolezni, možnost izvedbe kirurškega zdravljenja, resnost imunokompromitiranosti in oceno kliničnega odziva.

Empirično zdravljenje bolnikov s povišano telesno temperaturo in nevtropenijo:

Pri empiričnem zdravljenju bolnikov s povišano telesno temperaturo in nevtropenijo s sumom na glivično okužbo je priporočen odmerek 3 mg/kg/dan.

Visceralna lišmanioza:

Upoštevati je treba nacionalna in mednarodna priporočila za zdravljenje. Običajni odmerek je od 3 do 5 mg/kg/dan, z različno pogostnostjo zdravljenja. Zdravljenje traja od 10 do 38 dni, kar je odvisno od režima zdravljenja in stanja sočasne okuženosti z virusom HIV.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki:

Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Ledvična okvara:

V kliničnih študijah so dali liposomalni amfotericin B bolnikom z ledvično okvaro v odmerkih od 1 do 5 mg/kg/dan, pri čemer ni bilo potrebno prilagajanje odmerkov in pogostnosti dajanja (glejte poglavje 4.4). Uporabi med hemodializo ali hemofiltracijo se je treba izogibati (glejte poglavje 5.2).

Jetrna okvara:

Podatkov o priporočenem odmerjanju pri bolnikih z jetrno okvaro ni (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnosti in učinkovitosti liposomalnega amfotericina B pri otrocih, mlajših od 1 meseca, niso ugotovljali. Na voljo ni nobenih podatkov.

Način uporabe

Po rekonstituciji in redčenju se zdravilo Amfotericin B liposomal Tillomed daje v obliki intravenske infuzije, ki traja 30–60 minut. Razmislite lahko o manjših hitrostih infundiranja (v obdobju 2 ur), predvsem pri velikih dnevni odmerkih, da zmanjšate tveganje reakcij na infundiranje (glejte poglavje 4.4). Priporočena koncentracija za intravensko infundiranje je 0,2–2 mg/ml amfotericina B v obliki zdravila Amfotericin B liposomal Tillomed. Amfotericin B v obliki liposomalnega amfotericina B so uporabili v kumulativnih odmerkih 16,8 g v obdobju 3 mesecev, pri tem pa ni prišlo do nobenih toksičnih reakcij.

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, sojo, arašide ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Anafilaksija in anafilaktoidne reakcije

V povezavi z liposomalnim amfotericinom B so poročali o anafilaktičnih in anafilaktoidnih reakcijah. Če pride do resne anafilaktične/anafilaktoidne reakcije, je treba takoj prenehati z infundiranjem in bolnik ne sme več prejeti nadaljnjih infuzij zdravila Amfotericin B liposomal Tillomed.

Reakcije na infundiranje

Med dajanjem zdravil, ki vsebujejo amfotericin B, vključno z zdravilom Amfotericin B liposomal Tillomed, lahko nastopijo druge resne reakcije na infundiranje (glejte poglavje 4.8). Čeprav reakcije na infundiranje običajno niso resne, je treba pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Amfotericin B liposomal Tillomed, uvesti ustrezne previdnostne ukrepe za preprečevanje ali zdravljenje teh reakcij. Počasnejša infuzija (v obdobju 2 ur) in rutinska uporaba difenhidramina, paracetamola, petidina in/ali hidrokortizona sta bila učinkovita pri njihovem preprečevanju in zdravljenju.

Nefrotoksičnost

Dokazano je, da je liposomalni amfotericin B bistveno manj toksičen od konvencionalnega amfotericina B, predvsem glede nefrotoksičnosti, vendar se lahko še vedno pojavijo neželeni učinki, vključno z ledvičnimi.

V študijah, ki so primerjale odmerek liposomalnega amfotericina B 3 mg/kg na dan z višjimi odmerki (5, 6 ali 10 mg/kg na dan), so ugotovili, da so bile stopnje pojavnosti zvišane koncentracije kreatinina v serumu, hipokaliemije in hipomagneziemije bistveno višje pri skupinah, ki so prejemale večje odmerke.

Potrebne so redne laboratorijske kontrole elektrolitov v serumu, predvsem kalija in magnezija, in kontrole delovanja ledvic in jeter ter hematopoetske funkcije. Zaradi tveganja za hipokaliemijo bo morda med uporabo liposomalnega amfotericina B potrebno ustrezno nadomeščanje kalija. V primeru klinično pomembnega zmanjšane delovanja ledvic ali poslabšanja ostalih parametrov je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka oziroma prekinitvi ali ukinitvi zdravljenja. Poročali so o primerih hiperkaliemije (od katerih jih je nekaj privedlo do srčnih aritmij in srčnega zastoja). Večina od njih se je pojavila pri bolnikih z ledvično okvaro, nekaj pa tudi po nadomeščanju kalija pri bolnikih s predhodno hipokaliemijo. Zato je treba pred in med zdravljenjem izvajati meritve delovanja ledvic in laboratorijsko oceno kalija. To je še posebej pomembno pri bolnikih s predhodno obstoječo ledvično boleznijo, pri katerih je že prišlo do ledvične odpovedi, ali pri bolnikih, ki prejemajo sočasna nefrotoksična zdravila (glejte poglavje 4.5).

Pljučna toksičnost

O akutni pljučni toksičnosti so poročali pri bolnikih, ki so prejemali konvencionalen amfotericin B (kot kompleks z natrijevim deoksiholatom) med transfuzijo levkocitov ali takoj po njej. Zato je priporočljivo infuzije zakasniti čim dlje po tem dogodku in nadaljevati s spremljanjem pljučnega delovanja.

Visceralna lišmanioza

Ker so podatki o liposomalnemu amfotericinu B pri visceralni lišmaniozi iz kliničnih študij zelo omejeni, je trenutno priporočljiva samo uporaba v obliki sekundarnega zdravljenja.

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

Pediatrična populacija

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti, liposomalni amfotericin B ni priporočljiv za uporabo pri otrocih, mlajših od enega meseca.

4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z liposomalnim amfotericinom B niso izvedli. Za naslednja zdravila pa je znano, da lahko vplivajo na delovanje amfotericina B in tako utegnejo vplivati tudi na liposomalni amfotericin B:

Nefrotoksična zdravila: Sočasno dajanje liposomalnega amfotericina B z drugimi nefrotoksičnimi učinkovinami (npr. s ciklosporinom, aminoglikozidi in pentamidinom) lahko pri nekaterih bolnikih poveča možnost nefrotoksičnosti, povzročene z zdravili. Vendar so nefrotoksične učinke, povezane s sočasno uporabo ciklosporina in/ali aminoglikozidov z liposomalnim amfotericinom B, opazili precej redkeje kot pri sočasni uporabi konvencionalnega amfotericina B. Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo liposomalni amfotericin B in druga nefrotoksična zdravila, je priporočljivo redno spremljanje ledvičnega delovanja.

Kortikosteroidi, kortikotropin (ACTH) in diuretiki: Sočasna uporaba kortikosteroidov, kortikotropina (ACTH) in diuretikov (diuretikov Henlejeve zanke in tiazidnih diuretikov) lahko poslabša hipokaliemijo.

Digitalisovi glikozidi: Hipokaliemija, ki nastane v povezavi z liposomalnim amfotericinom B, lahko poveča toksičnost digitalisa.

Mišični relaksanti: Hipokaliemija, ki nastane v povezavi z liposomalnim amfotericinom B, lahko okrepi kurariformni učinek mišičnih relaksantov (npr. tubokurarina).

Antimikotiki: Sočasna uporaba s flucitozinom utegne zvečati toksičnost flucitozina tako, da zveča privzem zdravila v celice in/ali zmanjša izločanje zdravila preko ledvic.

Zdravila z delovanjem na novotvorbe: Sočasna uporaba zdravil z delovanjem na novotvorbe utegne povečati možnost nastanka nefrotoksičnosti, bronhospazma in hipotenzije. Zdravila z delovanjem na novotvorbe je treba uporabljati previdno.

Transfuzije levkocitov: O akutni pljučni toksičnosti so poročali pri bolnikih, ki so prejeli konvencionalen amfotericin B (v obliki kompleksa z natrijevim deoksiholatom) med transfuzijo levkocitov ali takoj po njej. Zato je priporočljivo infuzije zakasniti čim dlje po tem dogodku in nadaljevati s spremljanjem pljučnega delovanja.

4.6. Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študije teratogenosti na podganah in kuncih niso pokazale teratogenega delovanja liposomalnega amfotericina B pri teh živalskih vrstah (glejte poglavje 5.3).

Varnosti liposomalnega amfotericina B pri nosečnicah niso ugotovili. Liposomalni amfotericin B se lahko med nosečnostjo uporablja samo, če je pričakovana korist zdravljenja večja od morebitnega tveganja za mater in plod.

Obstajajo poročila o uspešnem zdravljenju sistemskih glivičnih okužb s konvencionalnim amfotericinom B pri nosečnicah, brez vidnih učinkov na plod, vendar je število opisanih primerov nezadostno, da bi iz njih lahko sklepali o varnosti uporabe liposomalnega amfotericina B v nosečnosti.

Dojenje

Ni znano ali liposomalni amfotericin B prehaja v materino mleko. Pri odločitvi o dojenju med zdravljenjem z liposomalnim amfotericinom B je treba upoštevati potencialno tveganje za otroka, koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja z zdravilom Amfotericin B liposomal Tillomed za mater.

Plodnost

Opazili niso nobenih neželenih učinkov na sposobnost razmnoževanja pri samcih oziroma samicah podgan (glejte poglavje 5.3).

4.7. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o učinkih liposomalnega amfotericina B na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Nekateri spodaj navedeni neželeni učinki liposomalnega amfotericina B lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8. Neželeni učinki

Najpogostejši reakciji, povezani z infundiranjem, ki ju lahko pričakujemo pri liposomalnem amfotericinu B, sta povišana telesna temperatura in mrzlica.

Občasne reakcije, povezane z infundiranjem, vključujejo enega ali več naslednjih simptomov: tiščanje ali bolečina v prsnem košu, dispneja, bronhospazem, rdečica, tahikardija, hipotenzija in mišično-skeletna bolečina (opisana kot artralgijska bolečina v hrbtu ali bolečina v kosteh). Po prenehanju infundiranja ti neželeni učinki hitro minejo in se ne pojavijo nujno pri vsakem naslednjem infundiranju ali pri počasnejši hitrosti infundiranja (v obdobju 2 ur). Reakcije, povezane z infundiranjem, je mogoče preprečiti s premedikacijo. Resne reakcije, povezane z infundiranjem, pa lahko kljub temu predstavljajo razlog za trajno prekinitve zdravljenja z liposomalnim amfotericinom B (glejte poglavje 4.4).

V dveh dvojno slepih primerjalnih študijah so pri bolnikih, zdravljenih z liposomalnim amfotericinom B, opazili pomembno manj reakcij, povezanih z infundiranjem, v primerjavi s konvencionalnim amfotericinom B oziroma amfotericinom B, ki je na voljo v obliki lipidnega kompleksa.

Nadzorovane, randomizirane klinične študije, ki so vključile več kot 1000 bolnikov in so primerjale liposomalni amfotericin B s konvencionalnim amfotericinom B, so poročale o pomembno manj resnih in manj pogostih neželenih učinkih pri bolnikih, zdravljenih z liposomalnim amfotericinom B v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s konvencionalnim amfotericinom B.

Pri večini bolnikov, zdravljenih z intravenskim konvencionalnim amfotericinom B, se pojavi določena stopnja nefrotoksičnosti. V dveh dvojno slepih študijah je bila incidenca nefrotoksičnosti pri liposomalnem amfotericinu B (definirana kot povečanje koncentracije kreatinina v serumu nad dvakratno raven izhodiščne vrednosti) približno polovico manjša kot pri konvencionalnemu amfotericinu B oziroma amfotericinu B, ki je na voljo v obliki lipidnega kompleksa.

Liposomalnemu amfotericinu B so na podlagi podatkov iz kliničnih preskušanj in izkušenj v obdobju trženja zdravila pripisali naslednje neželene učinke. Pogostnost temelji na analizi združenih podatkov iz kliničnih preskušanj, ki so vključila 688 bolnikov, zdravljenih z liposomalnim amfotericinom B. Pogostnost neželenih učinkov, ugotovljenih na podlagi izkušenj v obdobju trženja zdravila, ni znana.

Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih (MedDRA) in pogostnosti. Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti.

Pogostnost neželenih učinkov temelji na naslednjih kategorijah:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)
 Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
 Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
 Redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
 Zelo redki ($< 1/10\ 000$)
 Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Zelo redki	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			trombocitopenija		anemija
Bolezni imunskega sistema			anafilaktoidna reakcija		anafilaktične reakcije, preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	hipokaliemija	hiponatriemija, hipokalciemija, hipomagneziemija, hiperglikemija, hiperkaliemija			
Bolezni živčevja		glavobol	konvulzije		
Srčne bolezni		tahikardija			srčni zastoj, aritmija
Žilne bolezni		hipotenzija, vazodilatacija, rdečica			
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja	bronhospazem		
Bolezni prebavil	navzea, bruhanje	driska, bolečina v trebuhu			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		abnormalni rezultati preiskav jetrnega delovanja, hiperbilirubinemija, povečana vrednost alkalne fosfataze			
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj			angionevrotični edem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečina v hrbtu			rabdomioliza (povezana s hipokaliemijo), mišično-skeletna bolečina (opisana kot artralgijska ali bolečina v kosteh)
Bolezni sečil		povečana koncentracija			ledvična odpoved,

		kreatinina in sečnine v krvi			ledvična insuficienca
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	mrzlica, povišana telesna temperatura	bolečina v prsnem košu			

Vpliv na preiskave fosforja:

Pride lahko do lažno zvišanih ravni fosfata v serumu, kadar so vzorci bolnikov, ki prejemajo liposomalni amfotericin B, analizirani z uporabo analize PHOSm (npr. uporabljajo se pri analizatorjih Beckman Coulter, vključno s *Synchron LX20*).

Pri konvencionalnem amfotericinu B so v redkih primerih opazili prehodno izgubo sluha, tinitus, motnje vida in dvojni vid.

Po infundiranju konvencionalnega amfotericina B so se pojavili tudi naslednji neželeni učinki z neznano pogostostjo: zvišan krvni tlak, agranulocitoza, motnje strjevanja krvi, eozinofilija, levkocitoza, levkopenija, encefalopatija, nevrološki simptomi, periferna nevropatija, nefrogeni insipidusni diabetes, makulopapulozni eksantem, srbenje, luščenje kože, toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, bolečina v sklepih, bolečina v mišicah, akutna jetrna odpoved, zlatenica.

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

Toksičnost liposomalnega amfotericina B zaradi akutnega prevelikega odmerjanja ni bila opredeljena, vendar je treba pričakovati neželene učinke, za katere je znano, da so povezani z normalnimi odmerki liposomalnega amfotericina B (glejte poglavje 4.8 Neželeni učinki).

Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba zdravljenje takoj prekiniti. Skrbno je treba spremljati delovanje ledvic in jeter, elektrolite v serumu ter krvno sliko. Bolnike je treba obravnavati glede na klinične potrebe. Ne zdi se, da hemodializa ali peritonealna dializa vplivata na odstranjevanje liposomalnega amfotericina B.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1. Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antimikotiki za sistemsko zdravljenje, antibiotiki; oznaka ATC: J02AA01.

Amfotericin B je makrociklični, polienski antimikotični antibiotik, ki ga proizvajajo *Streptomyces nodosus*. Liposomi so zaprti, sferični vezikli, ki jih tvorijo amfifilne snovi, kot so fosfolipidi. Fosfolipidi se ob stiku z vodnimi raztopinami takoj uredijo v dvojne membrane. Zaradi vsebnosti lipofilnih molekul je mogoče amfotericin B vgraditi v lipidno dvojno membrano liposomov. Amfotericin B deluje fungistatično ali fungicidno, kar je odvisno od koncentracije, ki jo doseže v telesnih tekočinah, in od občutljivosti glivic.

Menijo, da zdravilo deluje z vezavo na sterole v celični membrani, kar spremeni prepustnost membrane in omogoči prehajanje različnih majhnih molekul skozi membrano. Ker tudi celice sesalcev vsebujejo sterole, domnevajo, da celična poškodba, ki jo povzroči amfotericin B pri ljudeh in glivicah, temelji na podobnih mehanizmih.

Mikrobiologija:

Amfotericin B, antimikotična sestavina zdravila Amfotericin B liposomal Tillomed, izkazuje močno aktivnost *in vitro* proti mnogim vrstam glivic, vendar minimalno ali sploh ne deluje na bakterije in viruse.

Za odkrivanje povzročiteljev je treba pred zdravljenjem odvzeti vzorce za glivične kulture in druge ustrezne laboratorijske preiskave (serologijo, histopatologijo). Zdravljenje se lahko začne preden so znani rezultati kultur in drugih laboratorijskih preiskav; ko so rezultati na voljo, je treba skladno z njimi prilagoditi antiinfektivno zdravljenje.

Občutljivost za izbrane vrste se lahko razlikuje geografsko in skozi čas, zato so zaželen regionalne informacije o občutljivosti, zlasti pri zdravljenju hudih okužb. Podatki, predstavljeni v preglednicah 1 in 2, so vodilo za določanje verjetnosti, ali bodo mikroorganizmi občutljivi za liposomalni amfotericin B. Kot pri vseh protimikrobnih zdravilih, so odkrili klinične izolate z zmanjšano občutljivostjo za liposomalni amfotericin B.

Testiranje občutljivosti kvasovk in plesni, ki tvorijo spore, je bilo izvedeno v skladu z metodami Pododbora za testiranje občutljivosti za protiglivična zdravila pri Evropski komisiji za testiranje občutljivosti za protimikrobna zdravila (AFST-EUCAST, Lass-Flörl in sod., Antimicrob Agents Chemother. 2008;52(10):3637–41). Za podatke o občutljivosti *in vitro* glejte preglednici 1 in 2 (vrednosti MHK/MIC90).

Preglednica 1: Občutljivost kvasovk za liposomalni amfotericin B *in vitro*

Vrsta	Število izolatov	Razpon [$\mu\text{g/ml}$]
Vrsta <i>Candida</i>		
<i>C. albicans</i>	59	0,015–0,12
<i>C. glabrata</i>	18	0,5–1
<i>C. parapsilosis</i>	18	0,5–1
<i>C. krusei</i>	19	0,5–2
<i>C. lusitaniae</i>	9	0,06–0,125
<i>C. tropicalis</i>	10	0,25–1
<i>C. guilliermondii</i>	4	0,06–0,12
Drugo		
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	3	0,03–0,06
<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>neoformans</i>	10	0,06–0,12
<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>gattii</i>	3	0,03–0,06
<i>Trichosporon inkin</i>	3	0,03–0,06
<i>Trichosporon asahii</i>	4	0,01–0,03
<i>Geotrichum candidum</i>	4	0,06–0,25

Preglednica 2: Občutljivost plesni za liposomalni amfotericin B *in vitro*

Vrsta	Število izolatov	Razpon [µg/ml]
Vrsta <i>Aspergillus</i>		
<i>A. fumigatus</i>	29	0,5–2
<i>A. terreus</i>	34	2–4
<i>A. flavus</i>	21	1–4
<i>A. niger</i>	13	1–2
Zigomicete		
Vrsta <i>Rhizomucor</i>	17	0,3–0,125
<i>Absidia corymbifera</i>	4	0,125–1
Vrsta <i>Absidia</i>	17	0,5–2
<i>Rhizopus microsporus</i> var. <i>oligosporus</i>	3	0,03–0,25
<i>Rhizopus oryzae</i>	6	1–4
Vrsta <i>Rhizopus</i>	12	1–4
<i>Mucor hiemalis</i>	3	0,03–0,5
Vrsta <i>Mucor</i>	11	0,03–0,5
Vrsta <i>Cunninghamella</i>	4	0,5–4
Drugo		
<i>Scedosporium prolificans</i>	2	> 8
<i>Scedosporium apiospermum</i>	3	1–2
<i>Penicillium marneffeii</i>	2	0,03–0,25
Vrsta <i>Penicillium</i>	2	0,5–1
<i>Fusarium solani</i>	2	4–8
<i>Fusarium oxysporum</i>	2	0,03–0,5
<i>Sporothrix schenckii</i>	2	1–2
<i>Curvularia lunata</i>	2	0,125–0,5
<i>Bipolaris australiensis</i>	2	0,01–0,06
<i>Rhinocladiella aquaspersa</i>	2	0,5–1

Na živalskih modelih so pokazali učinkovitost liposomalnega amfotericina B pri zdravljenju visceralne lišmanioze (ki jo povzročata *Leishmania infantum* in *Leishmania donovani*). Miši, okužene z *Leishmania infantum*, so zdravili s 3 do 7 odmerki liposomalnega amfotericina B 3 mg/kg. Vsi režimi odmerjanja so delovali hitreje kot natrijev stiboglukonat in pri miših ni prišlo do toksičnosti. Pri miših, okuženih z *Leishmania donovani*, je bil liposomalni amfotericin B 5-krat bolj učinkovit in 25-krat manj toksičen kot konvencionalni amfotericin B.

Razmejitevne vrednosti za določanje občutljivosti

Kriterije za interpretacijo testiranja občutljivosti, MIK (minimalna inhibitorna koncentracija), za amfotericin B je določil odbor *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) in so navedeni tukaj:

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost liposomalnega amfotericina B pri zdravljenju sistemskih glivičnih okužb, empiričnem zdravljenju povišane telesne temperature neznanega izvora pri bolnikih z nevtropenijo in zdravljenju visceralne lišmanioze so dokazali v številnih kliničnih študijah. Te študije so vključevale primerjalna randomizirana preskušanja liposomalnega amfotericina B v primerjavi s konvencionalnim amfotericinom B pri potrjenih okužbah z *Aspergillum* in kandido, pri katerih je bila učinkovitost obeh učinkovin primerljiva. Rezultati randomizirane, dvojno slepe klinične študije pri odraslih in pediatričnih bolnikih s povišano telesno temperaturo in nevtropenijo ter sumom na glivično okužbo je pokazala, da je liposomalni amfotericin B v odmerku 3 mg/kg/dan enako učinkovit kot konvencionalni amfotericin B. Učinkovitost liposomalnega amfotericina B pri zdravljenju visceralne lišmanioze so jasno pokazali pri veliki populaciji imunokompetentnih in imunokompromitiranih bolnikov.

Invazivne filamentozne glivične okužbe (IFFI – Invasive Filamentous Fungal Infections), vključno z *Aspergillus spp.*: Učinkovitost liposomalnega amfotericina B za primarno zdravljenje potrjene ali verjetne okužbe IFFI so dokazali v veliki, prospektivni, randomizirani, multicentrični študiji (študiji AmBiLoad) pri imunokompromitiranih, pretežno nevtropeničnih odraslih bolnikih in otrocih (starejših od 30 dni). Bolnike so opazovali 12 tednov. Primerjali so standardno odmerjanje 3 mg/kg/dan (n = 107) in režim s polnilnimi odmerki 10 mg/kg/dan (n = 94) v prvih 14 dneh zdravljenja. Delež odzivnih oseb v modificiranem nizu analiz populacije, ki so jo nameravali zdraviti, je bil 50 % pri bolnikih s standardnim odmerjanjem in 46 % pri režimu s polnilnim odmerkom. Razlike niso bile statistično pomembne. Mediana časa do normalizacije zvišane telesne temperature je bila pri standardnem odmerjanju in režimu s polnilnimi odmerki podobna (6 oziroma 5 dni). Dvanajst tednov po prvi uporabi liposomalnega amfotericina B je bilo preživetje 72 % pri standardnem odmerjanju in 59 % pri režimu s polnilnimi odmerki; razlika ni bila statistično pomembna.

Invazivna kandidoza: V randomizirani, dvojno slepi, mednarodni študiji neinferiornosti pri odraslih in otrocih je bil liposomalni amfotericin B (3 mg/kg/dan) kot primarno zdravljenje kandidemije ali invazivne kandidoze pri odraslih in otrocih enako učinkovit kot mikafungin (100 mg/dan [telesna masa > 40 kg] ali 2 mg/kg/dan [telesna masa ≤ 40 kg]). Mediana trajanja dajanja liposomalnega amfotericina B in mikafungina je bila 15 dni. Delež odzivnih bolnikov je bil 89,5 % (170/190) v skupini z liposomalnim amfotericinom B in 89,6 % (181/202) v skupini z mikafunginom (analiza po protokolu) (Kuse in sod., *Lancet* 2007; 369:1519–27). Pediatrična podštudija, ki je vključevala bolnike od rojstva, vključno z nedonošenčki, je pokazala numerično večji delež odziva v vseh starostnih skupinah, zdravljenih z liposomalnim amfotericinom B, razen pri nedonošenčkih. Delež odzivnih bolnikov je bil 88,1 % (37/42) pri liposomalnem amfotericinu B in 85,4 % (35/41) pri mikafunginu (analiza po protokolu) (Queiroz-Zelles in sod., *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2008; 27 (9): 1–7).

Invazivna mukormikoza (zigomikoza): Velikih, randomiziranih kliničnih študij na področju mukormikoze ni. V retrospektivno študijo, ki je trajala 15 let, so vključili 59 hematoloških bolnikov s potrjeno ali domnevno mukormikozo (zigomikozo). Zdravljenje je bilo uspešno pri 18 bolnikih (37 %): 9 od 39 bolnikov, ki je prejelo konvencionalni amfotericin B (23 %), in 7 od 12 bolnikov, ki je prejelo liposomalni amfotericin B (58 %), se je odzvalo na zdravljenje (Pagano in sod., *Haematologica*. 2004;89(2):207–14). Delovna skupina za zigomikozo pri Evropski konfederaciji za medicinsko mikologijo (Working Group on Zygomycosis of the European Confederation of Medical Mycology, ECMM) je prospektivno zbirala primere bolnikov z zigomikozo. 130 bolnikov je prejelo liposomalni amfotericin B kot monoterapijo ali v kombinaciji kot zdravljenje prve izbire. Pri bolnikih, ki so liposomalni amfotericin B prejeli kot edini antimikotik in pri katerih je prišlo do ozdravitve, je bila mediana trajanja zdravljenja 55 dni (razpon 14–169 dni), mediana dnevne odmerka pa 5 mg/kg (razpon 3–10 mg/kg). Preživetje je bilo 68-% (Skiada in sod.; *Clin Microbiol Infect* 2011; 17 (12): 1859–67).

V pilotni študiji, ki je vključila 20 bolnikov, so monoterapijo z liposomalnim amfotericinom B (odmerki ≥ 5 mg/kg) primerjali s kombinacijo liposomalnega amfotericina B in deferasiroksa. Skupni delež uspešnosti (preživetje, klinična stabilnost, radiološka izboljšava) je bil 67 % (6 od 9 bolnikov) po 30 dneh in 56 % (5 od 9 bolnikov) po 90 dneh v skupini, ki je prejela monoterapijo z liposomalnim amfotericinom B, v primerjavi z 18 % (2 od 11 bolnikov) po 30 oziroma 90 dneh pri kombinaciji liposomalnega amfotericina B in deferasiroksa (Spellberg in sod.; *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 715–22).

V prospektivni pilotni študiji visokih odmerkov (10 mg/kg/dan) liposomalnega amfotericina B pri primarnem zdravljenju mukormikoze je bila mediana trajanja zdravljenja bolnikov, ki so prejeli 10 mg/kg/dan, 13,5 dneva (razpon 0–28 dni). Primarni opazovani dogodek je bila uspešnost zdravljenja po 4 tednih ali na koncu zdravljenja (če se je to zgodilo prej). Pri dvanajstih (36 %) od 33 ocenljivih bolnikov je prišlo do odziva (18 % popolna remisija [Cr: popolni odziv], 18 % delna remisija [Pr: delni odziv]). Delež odzivnih bolnikov se je v 12. tednu povečal na 45 %. Preživetje je bilo 62-% v 12. tednu in 47-% v 24. tednu (Lanternier in sod.; *J Antimicrob Chemother* 2015; 70 (11): 3116–23).

5.2. Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetični profil liposomalnega amfotericina B na osnovi skupnih koncentracij amfotericina B v plazmi so določili pri onkoloških bolnikih s febrilno nevtropenijo in bolnikih s presajenim kostnim mozgom, ki so od 3 do 20 dni prejeli 1-urna infundiranja 1–7,5 mg/kg/dan liposomalnega amfotericina B. Farmakokinetični profil liposomalnega amfotericina B se pomembno razlikuje od farmakokinetičnega profila, o katerem so poročali v literaturi za oblike odmerjanja konvencionalnega amfotericina B: Koncentracija v plazmi (C_{max}) in izpostavljenost (AUC_{0-24}) sta bila večja po uporabi liposomalnega amfotericina B kot po uporabi konvencionalnega amfotericina B. Farmakokinetični parametri liposomalnega amfotericina B po uporabi prvega in zadnjega odmerka (povprečje \pm standardni odklon) so bili znotraj naslednjih razponov:

C_{max}	7,3 μ g/ml (\pm 3,8) do 83,7 μ g/ml (\pm 43,0)
Razpolovni čas ($T_{1/2}$)	6,3 h (\pm 2,0) do 10,7 h (\pm 6,4)
AUC_{0-24}	27 μ g.h/ml (\pm 14) do 555 μ g.h/ml (\pm 311)
Očistek (Cl)	11 ml/h/kg (\pm 6) do 51 ml/h/kg (\pm 44)
Volumen porazdelitve	0,10 l/kg (\pm 0,07) do 0,44 l/kg (\pm 0,27)

Ni nujno, da so najmanjše in največje farmakokinetične vrednosti določili v povezavi z ustrežajočimi najmanjšimi oziroma največjimi odmerki. Po uporabi liposomalnega amfotericina B se je hitro vzpostavilo stanje ravnovesja (stanje dinamičnega ravnovesja) (običajno po 4 dneh zdravljenja).

Farmakokinetika liposomalnega amfotericina B po uporabi prvega odmerka se ne zdi linearna, kar pomeni, da koncentracije liposomalnega amfotericina B v serumu niso sorazmerne s povečanim odmerkom. Menijo da je to nesorazmerno razmerje med odmerkom in odzivom posledica nasičenosti retikuloendotelija in očistka liposomalnega amfotericina B. Po večkratni uporabi 1 do 7,5 mg/kg/dan ni prišlo do pomembnega kopičenja zdravila v plazmi. Volumen porazdelitve na 1. dan in v stanju dinamičnega ravnovesja kaže, da se liposomalni amfotericin B obsežno porazdeli v tkiva. Terminalni razpolovni čas ($t_{1/2\beta}$) liposomalnega amfotericina B po večkratnem odmerjanju je bil približno 7 ur. Vrednosti so merili v razponu od šest do deset ur. Izločanja liposomalnega amfotericina B niso preučevali. Presnovne poti amfotericina B in liposomalnega amfotericina B niso znane. Glede na velikost liposomov domnevajo, da liposomalni amfotericin B ni izpostavljen glomerulni filtraciji in se ne izloča prek ledvic, kar preprečuje medsebojno delovanje med amfotericinom B in celicami distalnih tubulov ter zmanjša tveganje nefrotoksičnosti, ki so jo opazili pri oblikah odmerjanja konvencionalnega amfotericina B.

Ledvična okvara

Učinka ledvične okvare na farmakokinetiko liposomalnega amfotericina B niso posebej preučevali. Na podlagi razpoložljivih podatkov se lahko domneva, da pri bolnikih na hemodializi ali hemofiltraciji

prilaganje odmerka ni potrebno. Vendar se zdravilo Amfotericin B liposomal Tillomed ne sme uporabiti med dejanskim postopkom, če je to mogoče.

5.3. Predklinični podatki o varnosti

V študijah subkronične toksičnosti na psih (en mesec), kuncih (en mesec) in podganah (trije meseci) z odmerki, enakimi ali (pri nekaterih vrstah) manjšimi od kliničnih terapevtskih odmerkov od 1 do 3 mg/kg/dan, je bila toksičnost liposomalnega amfotericina B usmerjena na jetra in ledvice – kar sta bila ciljna organa toksičnosti amfotericina B.

Pokazali so, da liposomalni amfotericin B ni mutagen v sistemih bakterij in sesalcev.

Študij kancerogenosti z liposomalnim amfotericinom B niso izvedli.

Opazili niso nobenih neželenih učinkov na sposobnost razmnoževanja pri podganjih samcih oziroma samicah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1. Seznam pomožnih snovi

hidrogeniran sojin fosfatidilholin
holesterol
distearoilfosfatidilglicerol
vseracemni- α -tokoferol
saharoza
dinatrijev sukcinat heksahidrat
natrijev hidroksid (E 524) (za uravnavanje pH)
klorovodikova kislina, koncentrirana (37 %) (za uravnavanje pH)

6.2. Inkompatibilnosti

Zdravilo Amfotericin B liposomal Tillomed ni združljivo s fiziološko raztopino in se ne sme mešati z drugimi zdravili ali elektroliti.

Tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3. Rok uporabnosti

5 let

Rok uporabnosti po rekonstituciji/redčenju

Ker zdravilo Amfotericin B liposomal Tillomed ne vsebuje nobenega bakteriostatika, je treba rekonstituirano ali razredčeno zdravilo z mikrobiološkega vidika uporabiti takoj.

Za čas shranjevanja med uporabami in pogoje pred uporabo je odgovoren uporabnik sam in običajno ne smejo presegati 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je rekonstitucija potekala pri nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Vendar so za zdravilo Amfotericin B liposomal Tillomed dokazali naslednje podatke za kemijsko in fizikalno stabilnost med uporabami:

Rok uporabnosti po rekonstituciji

Steklene vial: 48 ur pri temperaturi 25 ± 2 °C, izpostavljene svetlobi okolja.

Steklene vialne in polipropilenske brizge: do 7 dni pri temperaturi od 2 do 8 °C.

Ne zamrzujte.

Delno uporabljenih vial NE SHRANJUJTE za nadaljnjo uporabo pri bolnikih.

Rok uporabnosti po redčenju z raztopino glukoze (dekstroze) za injiciranje

PVC infuzijska vrečka: 25 ± 2 °C ali od 2 do 8 °C. Ne zamrzujte.

Za priporočila glejte spodnjo preglednico:

Redčilo	Koncentracija	Koncentracija amfotericina B mg/ml	Najdaljše shranjevanje pri temperaturi od 2 do 8 °C	Najdaljše shranjevanje pri temperaturi 25 ± 2 °C
50 mg/ml (5 %) raztopina glukoze za infundiranje	1 : 2	2,0	7 dni	72 ur
	1 : 8	0,5	7 dni	72 ur
	1 : 20	0,2	4 dni	24 ur
100 mg/ml (10 %) raztopina glukoze za infundiranje	1 : 2	2,0	48 ur	72 ur
200 mg/ml (20 %) raztopina glukoze za infundiranje	1 : 2	2,0	48 ur	72 ur

Infuzijska vrečka iz poliolefina: 25 ± 2 °C ali od 2 do 8 °C. Ne zamrzujte.

Za priporočila glejte spodnjo preglednico:

Redčilo	Koncentracija	Koncentracija amfotericina B mg/ml	Najdaljše trajanje shranjevanja pri temperaturi od 2 do 8 °C	Najdaljše trajanje shranjevanja pri temperaturi 25 ± 2 °C
50 mg/ml (5 %) raztopina glukoze za infundiranje	1 : 2	2,0	7 dni	24 ur
	1 : 8	0,5	7 dni	24 ur
	1 : 20	0,2	7 dni	24 ur
100 mg/ml (10 %) raztopina glukoze za infundiranje	1 : 2	2,0	48 ur	
	1 : 20	0,2	48 ur	
200 mg/ml (20 %) raztopina	1 : 2	2,0	48 ur	

glukoze za infundiranje				
-------------------------	--	--	--	--

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

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

6.5. Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Amfotericin B liposomal Tillomed je na voljo v 20-ml sterilnih prozornih steklenih vialah tipa I. Zaporka je sestavljena iz temno sivega zamaška iz bromobutilne gume, prevlečene z materialom Omniflex 3G, in aluminijastega obročastega snemnega tesnila z nameščeno odstranljivo modro plastično zaporko brez napisa. Viale za enkratno uporabo so na voljo v škatlah s 5-mikronskimi filtri.

Velikost pakiranja:

1 viala z 1 filtrom in 10 vial z 10 filtri.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Pred začetkom priprave pozorno preberite to celotno poglavje.

Zaradi edinstvenih farmakokinetičnih lastnosti, zdravilo ni enakovredno oblikam amfotericina B brez liposomov.

Bodite previdni, da ne zamešate teh zdravil, saj je njihovo odmerjanje različno.

Zdravilo Amfotericin B liposomal Tillomed se sme rekonstituirati samo s sterilno vodo za injekcije (brez antibakterijskih učinkovin) in razredčiti samo s 50 mg/ml (5 %), 100 mg/ml (10 %) ali 200 mg/ml (20 %) raztopino glukoze za infundiranje.

Zdravilo Amfotericin B liposomal Tillomed ni združljivo z raztopino natrijevega klorida; nikoli ga ne raztopite ali razredčite z raztopino natrijevega klorida ali dajte preko intravenske linije, ki se je predhodno uporabila za natrijev klorid, razen če ste jo predhodno izprali s 50 mg/ml (5 %), 100 mg/ml (10 %) ali 200 mg/ml (20 %) raztopino glukoze za infundiranje. Če to ni mogoče, je treba zdravilo Amfotericin B liposomal Tillomed dati preko ločene infuzijske linije. Zdravilo Amfotericin B liposomal Tillomed se ne sme mešati z nobenimi drugimi zdravili ali elektroliti. Med vsemi delovnimi koraki upoštevajte aseptične delovne pogoje, saj zdravilo Amfotericin B liposomal Tillomed in navedene raztopine za raztapljanje ali redčenje ne vsebujejo konzervansov.

Po rekonstituciji: pH (med 5,0 in 6,0) in osmolalnost (med 200 mOsm/kg do 400 mOsm/kg).

Za uporabo pripravljena disperzija za infundiranje zdravila Amfotericin B liposomal Tillomed se pripravi na naslednji način:

1. Injicirajte 12 ml sterilne vode za injekcije v vsako vialo zdravila Amfotericin B liposomal Tillomed, da dobite raztopino, ki vsebuje (skupni volumen 12,5 ml) 4 mg/ml amfotericina B.
2. TAKOJ po dodatku vode, MOČNO STRESAJTE VIALO(-E) NAJMANJ 30 SEKUND, da popolnoma dispergirate zdravilo Amfotericin B liposomal Tillomed. Po rekonstituciji z vodo za injekcije je koncentrat prozorna, rumena disperzija. Preglejte vialo za prisotnost delcev in jo stresajte, dokler ne dosežete popolne disperzije, vendar ne več kot 120 sekund. Če so prisotni znaki obarjanja delcev, ne smete uporabiti disperzije.

3. Izračunajte količino rekonstituiranega zdravila Amfotericin B liposomal Tillomed (koncentracija 4 mg/ml), potrebnega za nadaljnje redčenje (glejte preglednico 4).

4. Za uporabo pripravljena disperzija za infundiranje se pridobi z redčenjem rekonstituiranega zdravila Amfotericin B liposomal Tillomed z 1–19 volumskimi deli 50 mg/ml (5 %), 100 mg/ml (10 %) ali 200 mg/ml (20 %) raztopine glukoze za infundiranje.

Končna koncentracija bo torej znotraj priporočenega razpona od 2,0 do 0,2 mg/ml amfotericina B v obliki zdravila Amfotericin B liposomal Tillomed (glejte preglednico 4).

5. Odvzemite želeni volumen rekonstituiranega zdravila Amfotericin B liposomal Tillomed v sterilno brizgo in ga z uporabo priloženega 5- μ m filtra prenesite v sterilni vsebnik s potrebno količino 50 mg/ml (5 %), 100 mg/ml (10 %) ali 200 mg/ml (20 %) raztopine glukoze za infundiranje.

Za intravensko infundiranje zdravila Amfotericin B liposomal Tillomed lahko uporabite vgrajeni membranski filter. Vendar mora biti povprečni premer por filtra najmanj 1,0 μ m.

Preglednica 4: Primer priprave disperzije za infundiranje zdravila Amfotericin B liposomal Tillomed v odmerku 3 mg/kg/dan v 50 mg/ml (5 %) raztopini glukoze za infundiranje.

Telesna masa (kg)	Število potrebnih vial	Količina liposomalnega amfotericina B (mg), ki jo je treba odvzeti za nadaljnje redčenje	Volumen rekonstituiranega liposomalnega amfotericina B (ml)*	Priprava koncentracije 0,2 mg/ml (redčenje 1 : 20)		Priprava koncentracije 2,0 mg/ml (redčenje 1 : 2)	
				Potrebni volumen 50 mg/ml (5 %) glukoze (ml)	Skupni volumen (ml; liposomalni amfotericin B plus 50 mg/ml (5 %) glukoze)	Potrebni volumen 50 mg/ml (5 %) glukoze (ml)	Skupni volumen (ml; liposomalni amfotericin B plus 50 mg/ml (5 %) glukoze)
10	1	30	7,5	142,5	150	7,5	15
25	2	75	18,75	356,25	375	18,75	37,5
40	3	120	30	570	600	30	60
55	4	165	41,25	783,75	825	41,25	82,5
70	5	210	52,5	997,5	1050	52,5	105
85	6	255	63,75	1211,25	1275	63,75	127,5

* Ena viala zdravila Amfotericin B liposomal Tillomed (50 mg) se rekonstituira z 12 ml vode za injekcije, kar ustvari koncentracijo 4 mg/ml amfotericina B.

Zdravilo je namenjeno *samo enkratni uporabi*, zato je treba vso neuporabljeno raztopino zavreči. Ne shranjujte odprtih vial za poznejšo uporabo.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Tillomed Malta Limited
Tower Business Centre 2nd floor,

Tower Street, SWATAR
Birkirkara, BKR4013, Malta

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

H/25/03241/001-002

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 23. 9. 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

9. 4. 2025