

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

FEIBA 100 e./ml prašek in vehikel za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Učinkovina: zaviralci inhibitorjev faktorja VIII

1 ml vsebuje 100 e.* zaviralcev inhibitorjev faktorja VIII.

Zdravilo FEIBA 100 e./ml je na voljo v treh različnih pakiranjih:

- Pakiranje zdravila FEIBA 500 e. vsebuje 500 e.(enot) zaviralcev inhibitorjev faktorja VIII v 200–600 mg človeških plazemskih beljakovin.
- Pakiranje zdravila FEIBA 1000 e. vsebuje 1000 e. (enot) zaviralcev inhibitorjev faktorja VIII v 400–1200 mg človeških plazemskih beljakovin.
- Pakiranje zdravila FEIBA 2500 e. vsebuje 2500 e. (enot) zaviralcev inhibitorjev faktorja VIII v 1000–3000 mg človeških plazemskih beljakovin.

Zdravilo FEIBA vsebuje tudi faktorje II, IX in X (predvsem v neaktivirani obliki) in aktiviran faktor VII. Prisoten je koagulacijski antigen faktorja VIII (FVIII C:Ag) v koncentraciji do 0,1 enote/1 enoto zdravila FEIBA. Faktorji sistema kinin-kalikrein so prisotni le v sledih ali pa sploh niso prisotni.

* 1 enota zdravila FEIBA skrajša aktivirani parcialni tromboplastinski čas (aPTT) plazme z inhibitorji faktorja VIII za 50 % vrednosti pufra (slepi vzorec).

Pomožna snov z znanim učinkom:

500 e.

Zdravilo FEIBA vsebuje približno 40 mg natrija na vialo.

1000 e.

Zdravilo FEIBA vsebuje približno 80 mg natrija na vialo.

2500 e.

Zdravilo FEIBA vsebuje približno 200 mg natrija na vialo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za infundiranje

Bel, belkast ali blede zelen prašek. pH vrednost pripravljene raztopine je med 6,5 in 7,3.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Zdravljenje in preprečevanje krvavitev pri bolnikih s hemofilijo A z inhibitorji.
- Zdravljenje krvavitev pri bolnikih s hemofilijo B z inhibitorji
- Zdravljenje in preprečevanje krvavitev pri bolnikih brez hemofilije, ki imajo pridobljene inhibitorje faktorja VIII.
- Preventivno zdravljenje pri kirurških posegih pri bolnikih s hemofilijo A z inhibitorji.

Zdravilo FEIBA se lahko uporablja pri vseh starostnih skupinah.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem motenj koagulacije.

Odmerjanje

Odmerjanje in trajanje zdravljenja sta odvisna od resnosti motnje hemostaze, mesta in obsega krvavitve kot tudi od bolnikovega kliničnega stanja.

Odmerjanje in pogostnost uporabe vedno določite glede na klinično učinkovitost zdravila pri vsakem posamezniku.

Na splošno je priporočeni odmerek 50–100 enot zdravila FEIBA na kilogram telesne mase. Posamezni odmerek ne sme preseči 100 enot/kg telesne mase, skupni dnevni odmerek pa 200 enot/kg telesne mase, razen če je zaradi jakosti krvavitve potrebna in upravičena uporaba večjih odmerkov. Glejte poglavje 4.4.

Pediatrična populacija

Izkušnje z uporabo tega zdravila pri otrocih, mlajših od 6 let, so omejene, zato shemo odmerjanja za odrasle prilagodite otrokovemu kliničnemu stanju.

1) Spontane krvavitve

Krvavitve v sklepe, mišice in mehka tkiva

Pri manjših in zmernih krvavitvah je priporočeni odmerek 50–75 enot/kg telesne mase vsakih 12 ur. Zdravilo je treba jemati, dokler ni vidnega izboljšanja kliničnih simptomov, npr. zmanjšanje bolečine, zmanjšanje otekline ali povečanje gibljivosti sklepa.

Pri hudih krvavitvah v mišice in mehka tkiva, kot so retroperitonealne krvavitve, je priporočeni odmerek 100 enot/kg telesne mase vsakih 12 ur.

Krvavitve iz sluznic

Priporočeni odmerek je 50 enot/kg telesne mase vsakih 6 ur, pri čemer je treba bolnika skrbno nadzirati (vizualni pregledi za ugotavljanje krvavitev, večkratno preverjanje vrednosti hematokrita). Če se krvavitev ne zaustavi, lahko odmerek povečate na 100 enot/kg telesne mase, vendar ne smete preseči skupnega dnevnega odmerka 200 enot/kg telesne mase.

Druge hude krvavitve

Pri hudih krvavitvah, kot so krvavitve v osrednje živčevje, je priporočeni odmerek 100 enot/kg telesne mase vsakih 12 ur. V posameznih primerih se lahko zdravilo FEIBA uporablja na vsakih 6 ur, dokler ni vidnega izboljšanja kliničnega stanja. (Pri tem ne smete preseči največjega dnevnega odmerka 200 enot/kg telesne mase!)

2) Kirurški posegi

Pri kirurških posegih lahko uporabite začetni odmerek 100 enot/kg telesne mase pred operacijo in nadaljnji odmerek 50–100 enot/kg telesne mase po 6–12 urah. Pooperativni vzdrževalni odmerek 50–100 enot/kg telesne mase lahko uporabite vsakih 6–12 ur. Odmerjanje, čas med odmerki in trajanje perioperativnega in pooperativnega zdravljenja so odvisni od vrste kirurškega posega, bolnikovega splošnega stanja in klinične učinkovitosti pri vsakem posamezniku. (Pri tem ne smete preseči največjega dnevnega odmerka 200 enot/kg telesne mase!)

3) Preventiva pri bolnikih s hemofilijo A z inhibitorji

Preprečevanje krvavitev pri bolnikih z visokim titrom inhibitorjev in pogostimi krvavitvami po neuspešni sprožitvi imunske tolerance (ITI) ali ko ITI ne pride v poštev:

Priporočen odmerek je 70–100 enot/kg telesne mase vsak drugi dan. Po potrebi lahko odmerek povečate na 100 enot/kg telesne mase na dan ali pa ga postopoma zmanjšate.

Preprečevanje krvavitev pri bolnikih z visokim titrom inhibitorjev med sprožitvijo imunske tolerance (ITI):

Zdravilo FEIBA se lahko uporablja sočasno s faktorjem VIII v odmerku 50–100 enot/kg telesne mase dvakrat na dan, dokler titer inhibitorjev faktorja VIII ne upade pod 2 e. B*.

*1 enota Bethesda je definirana kot količina inhibitorjev, ki zavre 50 % aktivnosti faktorja VIII v inkubirani plazmi (2 uri pri 37 °C).

4) Uporaba zdravila FEIBA pri posebnih skupinah bolnikov

Za informacije glede bolnikov s hemofilijo B z inhibitorji faktorja IX glejte poglavje 5.1.

Zdravilo FEIBA so uporabljali tudi v kombinaciji s koncentratom faktorja VIII za dolgoročno zdravljenje za popolno in stalno odpravo inhibitorjev faktorja VIII.

Nadzor

V primeru nezadostnega odziva na zdravljenje s tem zdravilom priporočamo, da se opravi določitev števila trombocitov, ker je za učinkovito delovanje zdravila potrebno zadostno število ustrezno delujočih trombocitov.

Zaradi zapletenega mehanizma delovanja zdravila ni mogoč neposreden nadzor učinkovin. Koagulacijski testi, kot so določanje časa koagulacije polne krvi (WBCT), tromboelastogram (TEG, vrednost r) in določanje aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (aPTT), običajno pokažejo le majhno znižanje in niso nujno pravi pokazatelj klinične učinkovitosti zdravila. Zato imajo takšne preiskave majhen pomen pri nadziranju zdravljenja z zdravilom FEIBA. Glejte poglavje 4.4.

Način uporabe

Počasi infundirajte intravensko. Infundiranje zdravila FEIBA je treba izvajati s hitrostjo 2 enoti/kg telesne mase v minuti. Pri bolnikih, ki so dobro prenašali hitrost infundiranja 2 e./kg telesne mase v minuti, je mogoče hitrost pri nadaljnjih infundiranjih povečati do največ 10 e./kg telesne mase v minuti. Glejte poglavje 5.1.

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

4.3 Kontraindikacije

Zdravila FEIBA ne smete uporabljati v naslednjih primerih, če so na voljo druge možnosti zdravljenja razen zdravila FEIBA:

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- diseminirana znotrajžilna koagulacija (DIC=Disseminated Intravascular Coagulation),
- akutna tromboza ali embolija (vključno z miokardnim infarktom).

Glejte poglavje 4.4.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

OPOZORILA

Preobčutljivostne reakcije

Zdravilo FEIBA lahko sproži preobčutljivostne reakcije alergijskega tipa, med katere sodijo urtikarija, angioedem, težave s prebavili, bronhospazem in hipotenzija. Te reakcije so lahko hude in celo sistemske (npr. anafilaksija z urtikarijo in angioedemom, bronhospazmom in cirkulatornim šokom). Poročali so tudi o drugih infuzijskih reakcijah, npr. mrzlici, pireksiji in hipertenziji.

Bolnike je treba poučiti o zgodnjih znakih preobčutljivostnih reakcij, npr. eritemu, kožnem izpuščaju, generalizirani urtikariji, pruritusu, težavah z dihanjem oz. dispnejo, tiščanjem v prsih, splošnim slabim počutjem, omotico in padcem krvnega tlaka vse do alergijskega šoka.

Že ob prvih znakih ali simptomih infuzijske ali preobčutljivostne reakcije je treba ustaviti dajanje zdravila FEIBA in bolniku uvesti ustrezno medicinsko oskrbo.

Pri premisleku o ponovni uporabi zdravila FEIBA pri bolniku, ki je imel v preteklosti sum preobčutljivostne reakcije na zdravilo ali katerokoli od njegovih sestavin, je treba skrbno pretehtati pričakovane koristi in tveganja ponovne izpostavljenosti zdravilu ter pri tem upoštevati znani tip bolnikove preobčutljivosti (alergijski ali nealergijski) ali sum nanj, vključno z morebitnim kurativnim in/ali preventivnim zdravljenjem ali uporabo drugih zdravil.

Trombotični in tromboembolični dogodki

V teku zdravljenja z zdravilom FEIBA so se pojavili trombotični in tromboembolični dogodki, vključno z diseminirano intravaskularno koagulacijo (DIC), vensko trombozo, pljučno embolijo, miokardnim infarktom in možgansko kapjo.

Nekateri od teh dogodkov so nastopili pri odmerkih nad 200 enot/kg/dan ali pri bolnikih, ki so imeli tudi druge dejavnike tveganja (vključno z diseminirano intravaskularno koagulacijo (DIC), napredovalo aterosklerotično boleznijo, zmečkaninami ali septikemijo) za tromboembolične dogodke. Sočasno zdravljenje z rekombinantnim faktorjem VIIa (rFVIIa) verjetno povečuje tveganje za razvoj tromboemboličnega dogodka. Tveganje za trombotične in tromboembolične dogodke se lahko poveča z visokimi odmerki zdravila FEIBA. Pri bolnikih s kongenitalno in pridobljeno hemofilijo je treba vedno upoštevati tudi možnost, da imajo tovrstne dejavnike tveganja.

Pri bolnikih s povečanim tveganjem za tromboembolične zaplete je treba zdravilo FEIBA uporabljati še posebej previdno in le če niso na voljo druge možnosti zdravljenja. Mednje sodijo med drugim

bolniki, ki imajo v pretekli anamnezi koronarno srčno bolezen, jetrne bolezni, DIC, arterijsko ali vensko trombozo ali postoperativno imobilizacijo ter starostniki in novorojenčki.

V kliničnih študijah z zdravilom FEIBA niso poročali o trombotični mikroangiopatiji (TMA). O primerih TMA so poročali v kliničnem preskušanju emicizumaba, v katerem so preiskovanci prejeli zdravilo FEIBA kot del režima zdravljenja prebojnih krvavitev. Varnost in učinkovitost zdravila FEIBA pri zdravljenju prebojnih krvavitev pri bolnikih, ki so prejeli emicizumab, nista bili dokazani. Zato je potrebna ocena koristi in tveganj za zdravilo FEIBA, ki se daje bolnikom, ki prejema emicizumab, te bolnike pa morajo zdravniki skrbno spremljati (glejte tudi poglavje 4.5).

Če opazite znake ali simptome trombotičnih in tromboemboličnih dogodkov, je treba nemudoma ustaviti infuzijo in uvesti ustrezne diagnostične in terapevtske ukrepe.

Enkratni odmerek ne sme preseči 100 enot/kg telesne mase, dnevni odmerek pa ne 200 enot/kg telesne mase, razen če je zaradi jakosti krvavitev potrebna in upravičena uporaba večjih odmerkov. Pri uporabi za ustavljanje krvavitev smete zdravilo uporabljati le tako dolgo, kot je nujno potrebno za doseganje terapevtskih ciljev.

Nadzor zdravljenja

Posamezni odmerki ne smejo preseči 100 enot/kg telesne mase, skupni dnevni odmerki pa 200 enot/kg telesne mase. Bolnike, ki prejmejo 100 enot/kg telesne mase ali več, je treba skrbno nadzirati, pri čemer je treba biti še posebej pozoren na morebiten pojav DIC in/ali akutne koronarne ishemije ter simptomov drugih trombotičnih ali tromboemboličnih dogodkov. Velike odmerke zdravila FEIBA smete uporabiti le tako dolgo, kot je to nujno potrebno - za ustavljanje krvavitev.

Če pride do klinično pomembnih sprememb krvnega tlaka ali frekvence pulza, dihalne stiske, kašljanja ali bolečin v prsnem košu, je treba infuzijo takoj prekiniti in začeti izvajati ustrezne ukrepe za diagnozo in zdravljenje. Pomembne laboratorijske vrednosti, ki kažejo na pojav DIC, so zmanjšanje vrednosti fibrinogena in števila trombocitov in/ali prisotnost fibrinskih oz. fibrinogenih razgradnih produktov (FDP). Drugi parametri, ki kažejo na pojav DIC, so izrazito podaljšan trombinski (TT), protrombinski čas ali aPTT. Pri bolnikih, ki imajo hemofilijo zaradi inhibitorjev ali pridobljenih inhibitorjev faktorjev VIII, IX in/ali XI, je čas aPTT podaljšan zaradi osnovne bolezni.

Bolniki s hemofilijo zaradi inhibitorjev ali s pridobljenimi inhibitorji koagulacijskih faktorjev, ki se zdravijo z zdravilom FEIBA, so lahko bolj nagnjeni h krvavitvam in imajo hkrati tudi večje tveganje za trombozo.

Laboratorijske preiskave in klinična učinkovitost

Ni nujno, da izvidi preiskav *in vitro*, kot so določanje aPTT, določanje časa koagulacije polne krvi (WBCT) in tromboelastogrami (TEG), kot dokaz učinkovitosti zdravljenja ustrezajo klinični sliki. S povečanjem odmerkov zdravila FEIBA zato ni mogoče normalizirati teh vrednosti. To celo močno odsvetujemo, saj bi s prevelikim odmerkom lahko sprožili DIC.

Pomen števila trombocitov

Če bolnikov odziv na zdravljenje z zdravilom FEIBA ni zadosten, priporočamo določanje števila trombocitov, saj je za učinkovito delovanje zdravila FEIBA potrebno dovolj veliko število nepoškodovanih in delujočih trombocitov.

PREVIDNOSTNI UKREPI

Trombotični in tromboembolični zapleti

V spodnjih primerih se lahko zdravilo FEIBA uporablja le, če ni pričakovati nobenega odziva na zdravljenje s primernimi koncentracijami faktorjev koagulacije krvi, na primer v primeru visokega titra inhibitorjev in življenjsko nevarne krvavitve ali tveganja za krvavitve (npr. po poškodbi ali operaciji):

- diseminirana znotrajžilna koagulacija (DIC): laboratorijski izvidi in/ali klinični simptomi,
- okvara jeter: zaradi počasnejšega očistka aktiviranih koagulacijskih faktorjev imajo bolniki z okvarjenim delovanjem jeter večjo možnost za nastanek DIC,
- koronarna srčna bolezen, akutna tromboza in/ali embolija.

Bolnike, ki so prejeli zdravilo FEIBA, je treba spremljati glede morebitnega pojava DIC, akutne koronarne ishemije ter znakov in simptomov drugih trombotičnih ali tromboemboličnih dogodkov. Če pri prvih znakih in simptomih trombotičnih ali tromboemboličnih dogodkov jim je treba nemudoma ustaviti infuzijo in jim uvesti ustrezne diagnostične in terapevtske ukrepe.

Različno odzivanje bolnikov na zaviralce

Zaradi za posamezne bolnike specifičnih dejavnikov se lahko njihov odziv na zaviralec razlikuje in pri neki krvavitvi se bodo lahko bolniki, ki so se nezadostno odzvali na eno zdravilo, morda odzvali na drugega. V primeru nezadostnega odziva bolnika na en zaviralec torej po lastni presoji uporabite drugega.

Anamnestični odziv

Dajanje zdravila FEIBA bolnikom z inhibitorji lahko vodi do začetnega anamnestičnega povečanja koncentracije inhibitorjev. Pri nadaljnji uporabi zdravila FEIBA bo lahko koncentracija le-teh s časom upadala, vendar klinični in objavljeni podatki kažejo, da učinkovitost zdravila FEIBA pri tem ni zmanjšana.

Interferenca z laboratorijskimi testi

Po dajanju velikih odmerkov zdravila FEIBA lahko pride zaradi prehodnega zvišanja količine pasivno prenesenih površinskih protiteles proti hepatitisu B do napačnega tolmačenja pozitivnih izvidov seroloških testov.

Zdravilo FEIBA vsebuje krvne skupine izohemaglutininov (anti-A in anti-B). Pasivni prenos protiteles na eritrocitne antigene, npr. A, B, D, lahko ovira nekatere serološke teste na protitelesa proti rdečim krvnim celicam, kot je antiglobulinski test (Coombsov test).

Pediatrična populacija

Poročila o primerih in omejeni podatki iz kliničnih preskušanj kažejo, da se zdravilo FEIBA lahko uporablja pri otrocih, mlajših od 6 let. Uporabite lahko isto shemo odmerjanja kot pri odraslih, vendar jo prilagodite otrokovemu kliničnemu stanju.

Starejši

Obstajajo le omejeni klinični podatki o uporabi zdravila FEIBA pri starejših bolnikih.

Preventivno zdravljenje pri bolnikih s hemofilijo B z inhibitorji

Zaradi redkosti te bolezni so na voljo le omejeni klinični podatki za preprečevanje krvavitev pri bolnikih s hemofilijo B (poročila o primerih iz literature, n = 6, klinični podatki iz preventivne študije 090701, n = 1 in študije PASS-EU-006, n = 1).

Prenos povzročiteljev okužb

Med ustaljene ukrepe za preprečevanje prenosa okužb zaradi uporabe zdravil, izdelanih iz človeške krvi ali plazme, sodijo selekcija darovalcev, presejalno testiranje posameznih enot darovane krvi in plazme ter zbrane plazme na specifične markerje okužb in uporaba učinkovitih postopkov za odstranjevanje oz. inaktivacijo virusov v proizvodnem procesu. Kljub tem ukrepom pa ne moremo povsem izključiti možnosti prenosa povzročiteljev okužbe pri uporabi zdravil, izdelanih iz človeške krvi ali plazme. To velja tudi za še neznane ali na novo odkrite viruse ter za druge povzročitelje bolezni.

Uvedeni ukrepi veljajo za učinkovite proti virusom z ovojnico, kot so virusi HIV, HBV in HCV, ter proti virusu brez ovojnice HAV. Ti ukrepi pa so lahko omejene vrednosti proti virusom brez ovojnice, kot je parvovirus B19. Okužba s parvovirusom B19 je lahko resna pri nosečnicah (zaradi okužbe ploda) in pri posameznikih z imunskimi pomanjkljivostmi ali povečano eritropoezo (npr. hemolitično anemijo).

Za bolnike, ki redno ali večkrat prejemajo zdravila z inhibitorjem faktorja VIII, ki so izdelana iz človeške plazme, vključno z zdravilom FEIBA, je priporočljivo primerno cepljenje (proti hepatitisu A in B).

Natrij

500 e.

Zdravilo FEIBA vsebuje približno 40 mg natrija na vialo, kar je enako 2 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

1000 e.

Zdravilo FEIBA vsebuje približno 80 mg natrija na vialo, kar je enako 4 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

2500 e.

Zdravilo FEIBA vsebuje približno 200 mg natrija na vialo, kar je enako 10 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zadostnih in dobro nadzorovanih študij kombinirane ali zaporedne uporabe zdravila FEIBA in rekombinantnega faktorja VIIa, antifibrinolitikov ali emicizumaba ni na voljo.

Pri uporabi sistemskih antifibrinolitikov, kot sta traneksamična kislina in aminokaprojska kislina, med zdravljenjem z zdravilom FEIBA je treba upoštevati možnost nastanka tromboemboličnih dogodkov. Antifibrinolitikov torej ne smete uporabljati še približno 6 do 12 ur po prejemu zdravila FEIBA. Sodeč po razpoložljivih podatkih *in vitro* in kliničnih opazovanjih v primeru sočasne uporabe rekombinantnega faktorja VIIa ne moremo izključiti možnosti za pojav interakcij med zdravili (ki bi lahko vodile do nastanka tromboemboličnega dogodka).

V dveh kliničnih preskušanjih je 23 udeležencev, ki so prejemali preventivno zdravljenje z emicizumabom, prejemalo tudi zdravilo FEIBA za zdravljenje 78 prebojnih krvavitev. 59 od 78 krvavitev je bilo obvladovanih s povprečnim dnevnim odmerkom ≤ 100 e./kg/dan za ≤ 2 dni brez zapletov TMA. 19 od 78 krvavitev je bilo zdravljenih z > 100 e./kg/dan za > 1 dan, pri čemer se je pri 3 bolnikih pojavil zaplet TMA (od tega sta 2 bolnika za isti dogodek krvavitve prejela tudi rFVIIa). Glejte poglavje 4.4.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila FEIBA pri nosečnicah ni. Zdravnik mora torej pretehtati morebitna tveganja in zdravilo FEIBA predpisati le, če je nujno potrebno, pri čemer mora upoštevati, da je v času nosečnosti povečano tveganje za tromboembolične dogodke in je več zapletov nosečnosti povezanih s povečanim tveganjem za nastanek DIC.

Dojenje

Podatkov o uporabi zdravila FEIBA pri doječih materah ni. Koagulacijski faktorji so velike beljakovinske molekule, zato bo njihova količina v materinem mleku verjetno zelo majhna. Ker pa podatki niso na voljo, morajo zdravniki pretehtati morebitna tveganja in zdravilo FEIBA predpisati le, če je nujno potrebno, pri čemer morajo upoštevati, da poporodno obdobje predstavlja povečano tveganje za tromboembolične dogodke.

Plodnost

Študije razmnoževanja pri živalih za zdravilo FEIBA niso bile opravljene in vpliv zdravila FEIBA na plodnost ni bil ugotovljen v nadzorovanih kliničnih preskušanjih. Za informacije o okužbi s parvovirusom B19 glejte poglavje 4.4.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo FEIBA nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Zdravilo FEIBA lahko sproži preobčutljivostne reakcije alergijskega tipa, med katere sodijo urtikarija, angioedem, težave s prebavili, bronhospazem in padec krvnega tlaka. Te reakcije so lahko hude in celo sistemske (npr. anafilaksija z urtikarijo in angioedemom, bronhospazmom in cirkulatornim šokom). Glejte tudi poglavje 4.4 Preobčutljivostne reakcije.

Neželeni učinki, podani v tem poglavju, so bili prijavljeni v okviru nadzora po dajanju na trg zdravila in tudi v študijah uporabe zdravila FEIBA za zdravljenje krvavitev pri pediatričnih in odraslih bolnikih s hemofilijo A ali B in z zaviralci faktorjev VIII ali IX. V eno študijo so vključili tudi bolnike s pridobljeno hemofilijo zaradi zaviralcev faktorja VIII (2 od 49 bolnikov). Dodani so bili še neželeni učinki iz tretje študije, ki je primerjala uporabo zdravila FEIBA za preventivno zdravljenje z zdravljenjem po potrebi.

Kategorije pogostnosti so opredeljene v skladu z naslednjim dogovorom:

zelo pogosti	≥ 1/10
pogosti	≥ 1/100 do < 1/10
občasni	≥ 1/1000 do < 1/100
redki	≥ 1/10 000 do < 1/1000
zelo redki	< 1/10 000
neznana	ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

Neželeni učinki		
Razvrstitev po organskih sistemih	Prednostni izraz po veljavni klasifikaciji MeDRA	Kategorija pogostnosti*
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	diseminirana znotrajžilna koagulacija (DIC) povečanje titra inhibitorjev (anamnestični odziv) ^a	neznana neznana
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost ^c urtikarija anafilaktična reakcija	pogosti neznana neznana

Neželeni učinki		
Razvrstitev po organskih sistemih	Prednostni izraz po veljavni klasifikaciji MeDRA	Kategorija pogostnosti*
Bolezni živčevja	parestezije hipestezija trombotična možganska kap embolična možganska kap glavobol ^c somnolenca omotica ^b disgevizija	neznana neznana neznana neznana pogosti neznana pogosti neznana
Srčne bolezni	srčni infarkt tahikardija	neznana neznana
Žilne bolezni	tromboza venska tromboza arterijska tromboza embolija (tromboembolični zapleti) hipotenzija ^c hipertenzija pordelost	neznana neznana neznana neznana pogosti neznana neznana
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pljučna embolija bronhospazem piskanje v pljučih kašelj dispneja	neznana neznana neznana neznana neznana
Bolezni prebavil	bruhanje driska neprijeten občutek v trebuhu navzeja	neznana neznana neznana neznana
Bolezni kože in podkožja	občutek odrevenelosti obraza angioedem urtikarija pruritus izpuščaj ^c	neznana neznana neznana neznana pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečina na mestu injiciranja občutek splošnega slabega počutja občutek vročine mrzlica zvišana telesna temperatura bolečine v prsih neprijeten občutek v prsih	neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana
Preiskave	padec krvnega tlaka pozitivna protitelesa proti površinskemu antigenu virusa hepatitisa B ^c povišan D-dimer fibrina	neznana pogosti neznana

* Na podlagi razpoložljivih podatkov ni mogoče podati natančne ocene pogostnosti teh neželenih učinkov.

^a Povečanje titra inhibitorjev (anamnestični odziv) [ni najprimernejši izraz po MeDRA] je povečanje titra predhodno obstoječih inhibitorjev, ki nastopi po dajanju zdravila FEIBA. Glejte poglavje 4.4.

^b Neželeni učinki, prijavljeni v prvotni študiji in v preventivni študiji. Navedena pogostnost je samo iz preventivne študije.

^c Neželeni učinki, prijavljeni v preventivni študiji. Navedena pogostnost je iz preventivne študije.

Reakcije na razred zdravil

Med druge simptome preobčutljivostnih reakcij na pripravke plazme sodita letargija in nemir.

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 naslov: 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

Pri uporabi velikih odmerkov zdravila FEIBA je lahko povečano tveganje za trombotične in tromboembolične dogodke (vključno z DIC, miokardnim infarktom, vensko trombozo in pljučno embolijo). Nekateri od tromboemboličnih dogodkov so bili prijavljeni pri uporabi odmerkov nad 200 enot/kg ali pri bolnikih z drugimi dejavniki tveganja za tromboembolične dogodke. Če opazite znake ali simptome trombotičnih ali tromboemboličnih dogodkov, je treba nemudoma ustaviti infuzijo in uvesti ustrezne diagnostične in terapevtske ukrepe. Glejte poglavje 4.4.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihemoragiki, faktorji koagulacije krvi, oznaka ATC: B02BD03

Čeprav so zdravilo FEIBA razvili v zgodnjih sedemdesetih letih prejšnjega stoletja in je bila njegova značilnost zaviranja inhibitorjev faktorja VIII dokazana *in vitro* in *in vivo*, je mehanizem delovanja zdravila še vedno predmet znanstvenih razprav. Kot so ugotovili pri določitvah njegove aktivnosti, je zdravilo FEIBA sestavljeno iz cimogenov protrombinskega kompleksa, ki imajo tako koagulantno (protrombinski faktorji VII, IX, X) kot antikoagulantno (protein C) delovanje, v sorazmerno enaki meri kot umetno določena enota jakosti zdravila FEIBA, vendar je njegova vsebnost koagulantnega encima sorazmerno nizka. Zdravilo FEIBA torej vsebuje proencime faktorjev protrombinskega kompleksa, a samo zelo majhne količine njihovih aktivacijskih produktov, pri čemer je največja vsebnost faktorja VIIa.

Trenutna znanstvena dela kažejo, da imajo pri delovanju zdravila FEIBA pomembno vlogo specifične sestavine aktiviranega protrombinskega kompleksa, in sicer protrombin (F II) in aktivirani faktor X (FXa).

Zdravilo FEIBA zaustavlja krvavitve tako, da sproži nastajanje in olajša nastajanje trombina. Pri tem procesu je bistvenega pomena nastajanje protrombinaznega kompleksa. Več biokemičnih *in vitro* in *in vivo* študij je pokazalo, da imata faktor Xa in protrombin ključno vlogo pri delovanju zdravila FEIBA. Ugotovili so, da je protrombinazni kompleks glavno tarčno mesto za zdravilo FEIBA. Poleg protrombina in faktorja Xa pa zdravilo FEIBA vsebuje tudi druge beljakovine protrombinskega kompleksa, ki bi tudi lahko prispevali k doseganju hemostaze pri bolnikih z inhibitorji.

Zdravljenje bolnikov s hemofilijo B z inhibitorji

Izkušnje z zdravljenjem bolnikov s hemofilijo B z inhibitorji faktorja IX so omejene zaradi redkosti te bolezni. Pet bolnikov s hemofilijo B z inhibitorji so zdravili z zdravilom FEIBA v kliničnih preskušanjih bodisi po potrebi, preventivno ali pri kirurških posegih:

V prospektivni odprti randomizirani vzporedni klinični študiji pri bolnikih s hemofilijo A ali B s konstantno visokimi titri inhibitorjev (090701, PROOF) so 36 bolnikov randomizirali bodisi v skupino za 12-mesečno $\pm$ 14 dni preventivno zdravljenje ali v skupino za zdravljenje po potrebi. 17 bolnikov na preventivnem kraku zdravljenja je prejelo 85 ± 15 e./kg zdravila FEIBA vsak drugi dan, 19 bolnikov v kraku zdravljenja po potrebi pa je njihov zdravnik zdravil individualno. Dva bolnika s hemofilijo B z inhibitorji sta bila zdravljeni v kraku zdravljenja po potrebi in en bolnik s hemofilijo B je bil zdravjen v kraku preventivnega zdravljenja. Mediana vrednost ABR (annualized bleeding rate - letno določene pogostnosti krvavitev) za vse vrste krvavitev pri bolnikih v kraku preventivnega zdravljenja (mediana vrednost ABR = 7,9) je bila nižja kot pri bolnikih v kraku zdravljenja po potrebi (mediana vrednost ABR = 28,7), kar pomeni 72,5 % zmanjšanje mediane vrednosti ABR med obema krakoma zdravljenja.

V drugi zaključeni prospektivni neintervencijski študiji nadzora perioperativne uporabe zdravila FEIBA (PASS-INT-003, SURF) je bilo pri 23 bolnikih opravljenih skupaj 34 kirurških posegov. Večina teh bolnikov (18) je imelo kongenitalno hemofilijo A z inhibitorji, dva sta imela hemofilijo B z inhibitorji in trije so imeli pridobljeno hemofilijo A z inhibitorji. Trajanje izpostavljenosti zdravilu FEIBA je bilo od 1 do 28 dni, s srednjo vrednostjo 9 dni in mediano vrednostjo 8 dni. Srednja vrednost kumulativnega odmerka je bila 88 347 e. in mediana vrednost odmerka je bila 59 000 e. Pri bolnikih s hemofilijo B z inhibitorji je znašala najdaljša izpostavljenost zdravilu FEIBA 21 dni in največji uporabljeni odmerek je znašal 7324 e.

Poleg tega so v literaturi poročali o 48 bolnikih, pri katerih je bilo zdravilo FEIBA uporabljeno za zdravljenje in preprečevanje krvavitev pri bolnikih s hemofilijo B z inhibitorji faktorja IX (34 bolniki s hemofilijo B z inhibitorji so bili zdravljeni po potrebi, šest bolnikov s hemofilijo B z inhibitorji je bilo zdravljenih preventivno in osem bolnikov s hemofilijo B z inhibitorji je bilo zdravljenih zaradi kirurškega posega).

Prenašanje in varnost zdravila FEIBA pri rekonstituciji z običajnim ali 50-odstotno zmanjšanim volumnom in višjih hitrostih infundiranja pri bolnikih s hemofilijo z inhibitorji so raziskovali v prospektivni, odprti in randomizirani navzkrižni študiji (091501). Zdravljenih je bilo triinšestdeset bolnikov, študijo pa je končalo osemindvajset bolnikov. V študiji je bilo zdravilo FEIBA rekonstituirano s 50-odstotno zmanjšanim volumnom (koncentracija 100 e./ml) in intravensko infundirano s hitrostmi infundiranja 2, 4 in 10 e./kg/min z odobrenim odmerkom $85 \text{ e./kg} \pm 15 \text{ e./kg}$ za vse bolnike. Primarni končni točki sta bili prenašanje in varnost pri 50-odstotno zmanjšanem volumnu (povečana koncentracija) pri standardni hitrosti in povečanih hitrostih infundiranja. Študija je pokazala, da so bolniki tako višjo koncentracijo (100 e./ml) kot višje hitrosti infundiranja (4 in 10 e./kg/min) dobro prenašali in da je bil pri odobrenem odmerku $85 \text{ e./kg} \pm 15 \text{ e./kg}$ varnostni profil primerljiv. Bolniki, ki so prejeli 50-odstotno zmanjšani volumen (povečana koncentracija) pri standardni hitrosti infundiranja 2 e./kg/min, so imeli podobne stopnje neželenih dogodkov, ki so se pojavili med zdravljenjem, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli običajni volumen (koncentracija 50 e./ml) z enako hitrostjo infundiranja. Pri hitrosti infundiranja 4 e./kg/min niso poročali o povezanih neželenih dogodkih, ki bi se pojavili med zdravljenjem. Pri bolnikih, ki so prejeli 50-odstotno zmanjšani volumen (100 e./ml) pri hitrosti infundiranja 10 e./kg/min, se je pojavil 1 povezan, neresen neželeni dogodek med zdravljenjem. Poleg tega se pri bolnikih, ki so prejeli 50-odstotno zmanjšani volumen (povečana koncentracija) pri višjih hitrostih infundiranja 4 in 10 e./kg/min, ni pojavil noben resen neželeni dogodek med zdravljenjem, preobčutljivostna reakcija, reakcija na mestu infundiranja, trombotični neželeni dogodek med zdravljenjem ali neželeni dogodek med zdravljenjem, ki bi vodil v ukinitve zdravila ali prekinitve študije. Na splošno so bili neželeni dogodki, ki so se pojavili med zdravljenjem in so jih opazili v študiji, skladni z znanim varnostnim profilom zdravila FEIBA pri bolnikih s hemofilijo z inhibitorji.

V odprti, nenadzorovani, neintervencijski opazovalni študiji o varnosti zdravila FEIBA po pridobitvi dovoljenja (PASS-EU-006) je bilo z zdravilom FEIBA zdravljenih 75 bolnikov (srednja starost 34,8 let, 70 moških in 5 žensk), od katerih je 73 imelo hemofilijo A in 2 hemofilijo B z inhibitorji. Od 65 bolnikov s kongenitalno hemofilijo jih je 65 imelo hemofilijo A in 2 sta imela kongenitalno hemofilijo B. V izhodišču je bilo pri 43 bolnikih zdravilo FEIBA predpisano za profilakso, pri 32 bolnikih pa je bilo zdravilo FEIBA predpisano za zdravljenje po potrebi. Višje hitrosti infundiranja (> 2 e./kg/min) so bile uporabljene pri 6 pediatričnih bolnikih, starih med 11 mesecev in 11 let, ter pri 5 mladostnikih, starih od 13 do 16 let.

Od 320 infundiranj z razpoložljivo hitrostjo infundiranja pri 7 pediatričnih bolnikih in 6 mladostnikih je bilo 129 infundiranj (40,3 %) pri 2 bolnikih (oba pediatrična) s hitrostjo infundiranja > 10 e./kg/min, 26 infundiranj (8,1 %) pri 7 bolnikih (4 pediatrični; 3 mladostniki) s hitrostjo infundiranja > 4 in ≤ 10 e./kg/min, 135 infundiranj (42,2 %) pri 7 bolnikih (3 pediatrični; 4 mladostniki) s hitrostjo infundiranja > 2 in ≤ 4 e./kg/min ter 30 infundiranj (9,4 %) pri 3 bolnikih (1 pediatrični; 2 mladostnika) s hitrostjo infundiranja ≤ 2 e./kg/min.

Obstajajo tudi posamezna poročila o uporabi zdravila FEIBA pri zdravljenju bolnikov s pridobljenimi inhibitorji faktorjev IX, X, XI in XIII.

V redkih primerih je bilo zdravilo FEIBA uporabljeno tudi pri bolnikih z inhibitorjem von Willebrandovega faktorja.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Ker je mehanizem delovanja zdravila FEIBA še vedno predmet razprav, ni mogoče natančno določiti njegovih farmakokinetičnih lastnosti.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Na podlagi študij akutne toksičnosti pri miših z eksperimentalno izbitim genom za faktor VIII in običajnih miših ter pri podganah, pri čemer so bili uporabljeni odmerki večji od največjega dnevnega odmerka za ljudi (> 200 enot/kg telesne mase), lahko zaključimo, da so neželeni učinki, ki so se pojavili v povezavi z jemanjem zdravila FEIBA, večinoma posledica hiperkoagulacije zaradi farmakoloških lastnosti zdravila.

Študij toksičnosti zdravila pri njegovi večkratni uporabi v poskusih na živalih so praktično neizvedljive zaradi motenj, ki jih povzroča nastajanje protiteles na heterologne beljakovine.

Ker človeški koagulacijski faktorji ne štejejo za kancerogene ali mutagene, eksperimentalnih študij na živalih, še posebej na heterolognih vrstah, ni bilo treba izvesti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek: natrijev klorid
 natrijev citrat

Vehikel: voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen z vehiklom, ki je naveden v poglavju 6.6.

Kot pri vseh ostalih pripravkih za koagulacijo krvi se lahko tudi pri zdravilu FEIBA zmanjšata njegova učinkovitost in prenašanje, če ga mešamo z drugimi zdravili. Priporočljivo je, da pred in po uporabi zdravila FEIBA sperete skupni venski kanal s primerno raztopino, npr. z izotonično fiziološko raztopino.

Koagulacijski faktorji, pridobljeni iz človeške plazme, se lahko adsorbirajo na notranje površine nekaterih vrst pripomočkov za injiciranje ali infundiranje. Če se to zgodi, lahko povzroči neuspeh zdravljenja, zato smete skupaj z zdravilom FEIBA uporabljati samo odobrene plastične infuzijske pripomočke.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Kemična in fizikalna stabilnost zdravila med uporabo je bila dokazana za 3 ure pri sobni temperaturi (do 25 °C). Z mikrobiološkega stališča velja, da je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če metoda njegove rekonstitucije preprečuje tveganje za mikrobno kontaminacijo (nadzorovani in validirani aseptični pogoji). Če zdravilo ni uporabljeno takoj, je za čas in pogoje shranjevanja med uporabo odgovoren sam uporabnik.

Rekonstituiranega zdravila ne smete vrniti nazaj v hladilnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek je v viali iz površinsko obdelanega, brezbarvnega stekla (hidrolitični tip I za 500 e. in 2500 e.; hidrolitični tip II za 1000 e.). Vehikel je v viali iz površinsko obdelanega, brezbarvnega stekla (hidrolitični tip I za 5 ml, 10 ml in 25 ml). Viali sta zaprti z zamaškoma iz butilne gume.

Zdravilo FEIBA 100 e./ml je na voljo v naslednjih pakiranjih:

- 1 x 500 e.
- 1 x 1000 e.
- 1 x 2500 e.

Pakiranje 500 e./1000 e./2500 e vsebuje

- 1 vialo zdravila FEIBA prašek za raztopino za infundiranje s 500 e./1000 e./2500 e.
- 1 vialo s 5 ml/10 ml/25 ml vode za injekcije
- 1 pripomoček BAXJECT II Hi-Flow
- 1 brizgo za enkratno uporabo
- 1 iglo z metuljčkom

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Zdravilo FEIBA morate rekonstituirati neposredno pred uporabo. Raztopino morate nato uporabiti takoj, saj pripravek ne vsebuje konzervansov.

Nežno obračajte sistem, dokler se ne raztopi vsa učinkovina. Pazite, da se bo zdravilo FEIBA popolnoma raztopilo, ker bo sicer skozi filter pripomočka prešlo manj enot zdravila FEIBA.

Po rekonstituciji je treba pred uporabo raztopino pregledati, ali vsebuje delce in ali je obarvana. Ne uporabljajte raztopin, ki so motne ali imajo usedlino.

Odprtih vsebnikov ne smete znova uporabiti.

Zdravila ne smete uporabiti, če je bila predrta njegova sterilna zaščita, če je ovojnina poškodovana ali če so vidni znaki kvarjenja.

Uporabljajte le priloženo vodo za injekcije in priloženi set za rekonstitucijo. Če uporabljate druge pripomočke in ne priloženih, morate uporabiti ustrezen filter z velikostjo por najmanj 149 µm.

Po rekonstituciji zdravila ne shranjujte v hladilniku.

Po popolni rekonstituciji zdravila FEIBA je treba z injiciranjem ali infundiranjem zdravila pričeti takoj in končati v treh urah po rekonstituciji.

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

Rekonstitucija praška za pripravo raztopine za infundiranje s pripomočkom BAXJECT II Hi-Flow:

1. Ogrejte neodprto vialo z vehiklom (voda za injekcije) na sobno temperaturo (od 15 °C do 25 °C), na primer z uporabo vodne kopeli za nekaj minut (največja dovoljena temperatura 37 °C), če je potrebno.
2. Snemite zaščitni pokrovček z vialo s praškom in vialo z vehiklom ter razkužite gumijasta zamaška na obeh vialah. Postavite viali na ravno površino.
3. Odprite pakiranje pripomočka BAXJECT II Hi-Flow z odluščenjem zaščitne folije in pri tem pazite, da se ne boste dotaknili vsebine pakiranja (slika a). V tem trenutku pretočnega pripomočka še ne vzemite iz pakiranja.
4. Obrnite pakiranje okoli in potisnite prosojno plastično konico skozi gumijasti zamašek na viali z vehiklom (slika b). Zdaj odstranite ovojnino s pripomočka BAXJECT II Hi-Flow (slika c). Ne snemite modrega zaščitnega pokrovčka s pripomočka BAXJECT II Hi-Flow.
5. Obrnite sistem, ki ga sestavljata pripomoček BAXJECT II Hi-Flow in viala z vehiklom, tako da bo viala zgoraj. Potisnite vijoličasto konico pripomočka BAXJECT II Hi-Flow skozi vialo z zdravilom FEIBA. Vakuum bo povlekel vehikel v vialo z zdravilom FEIBA (slika d).
6. Nežno obračajte celoten pripomoček, da se bo prašek raztopil, vendar ga pri tem ne smete stresati. Preverite, ali se je zdravilo FEIBA povsem raztopilo, saj lahko v nasprotnem primeru učinkovina ostane na filtru pripomočka.

slika a



slika b



slika c



Infundiranje

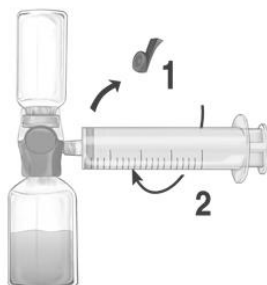
1. Snemite modri zaščitni pokrovček s pripomočka BAXJECT II Hi-Flow. Trdno postavite brizgo na pripomoček BAXJECT II Hi-Flow. **PRI TEM VANJO NE SMETE POVLEČI ZRAKA** (slika e). Močno priporočamo uporabo brizge z nastavkom luer lock (pri postavitvi obračajte brizgo v smeri urnega kazalca do položaja Stop), da boste zagotovili tesno povezavo med brizgo in pripomočkom BAXJECT II Hi-Flow.

2. Obrnite pripomoček tako, da bo raztopljeno zdravilo zgoraj. Posesajte raztopljeno zdravilo v brizgo s POČASNIM vlečenjem bata nazaj in pri tem pazite, da boste skozi celoten postopek vlečenja ohranili tesno povezavo med pripomočkom BAXJECT II Hi-Flow in brizgo (slika f).
3. Snemite brizgo.
4. Če pride do penjenja zdravila v brizgi, počakajte, da se pena posede. S priloženim infuzijskim setom počasi intravensko infundirajte raztopino.

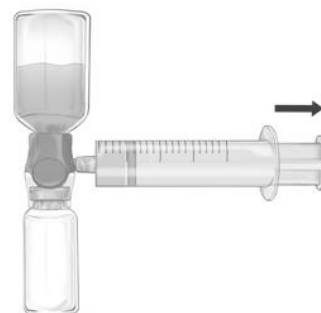
slika d



slika e



slika f



Hitrost infundiranja ne sme preseči 10 e. zdravila FEIBA/kg telesne mase v minuti.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67, 1221 Dunaj
Avstrija

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

H/10/00605/008-010

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. 7. 2010
Datum zadnjega podaljšanja: 15. 5. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

28. 8. 2024