

Hidrozon 100 mg

Прашок и вехикулум за раствор за инјектирање/инфузија

ПРЕДЛОГ ТЕКСТ НА

**ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ
НА ЛЕКОТ**

HIDROZON 100 mg

Hydrocortisone sodium succinate

Прашок и вехикулум за раствор за инјектирање/инфузија

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

HIDROZON 100 mg Прашок и вехикулум за раствор за инјектирање/инфузија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секојавијала содржи пуфериран хидрокортизон натриум сукцинат еквивалентно на 100 mg хидрокортизон.

Ампула со растворувач која содржи 2 ml вода за инјекции.

Ексципиенси: нема ексципиенси во составот на овој производ.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Прашок и вехикулум за раствор за инјектирање/инфузија.

Бел лиофилизиран прашок

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Анти-инфламаторен лек.

Hidrozon е индициран за било која состојба кај која е потребен брз и интензивен кортикостероиден ефект како што се:

1. Ендокрини нарушувања

Примарна или секундарна адренокортикална инсуфициенција.

2. Колагени болести

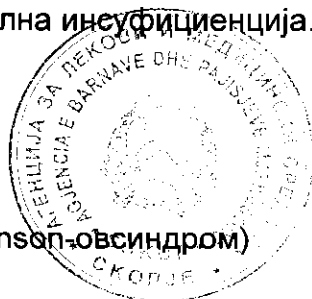
Системски лупус еритематозус

3. Дерматолошки заболувања

Тежок мултиформен еритем (Stevens-Johnson-ов синдром)

4. Алергиски состојби

Бронхијална астма, анафилактички реакции.



5. Гастроинтестинални заболувања

Улцеративен колитис, Кронава болест.

6. Респираторни заболувања

Аспирација на желудечна содржина.

7. Медицинска ургентност

Нидрозон е индициран за третман на шок секундарен на адренкортикална инсуфициенција или шок кој не реагира на конвенционалната терапија кога може да биде присутна адренкортикална инсуфициенција.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Нидрозон може да се администрира со интравенска инјекција, со интравенска инфузија, или со интрамускулна инјекција, а префериран начин на администрација за иницијална ургентност е интравенска инјекција. После иницијалниот ургентен период, треба да се има во предвид примена на инјекциони препарати со подолго дејство или перорални препарати.

Дозата обично се движи во ранг од 100 mg до 500 mg во зависност од тежината на состојбата, администрирана како интравенска инјекција во период од една до десет минути. Оваа доза може да се повтори во интервали од 2, 4 или 6 часа во зависност од одговорот на пациентот и клиничката состојба.

Генерално, со виско-дозажната кортикостероидна терапија треба да се продолжи само додека состојбата на пациентот се стабилизира – најчесто не подолго од 48 до 72 часа. Ако терапијата со хидрокортизон мора да се продолжи подолго од 48 до 72 часа, може да дојде до појава на хипернатремија, поради што подобро е Нидрозон да се замени со метилпреднизолон натриум сукцинат, бидејќи со него се јавува минимално или воопшто не се јавува ретенција на натриум.

Иако несаканите дејства асоцирани со високите дози на краткотрајна кортикоидна терапија се помалку чести, може да дојде до појава на пептичка улцерација. Индицирана е профилактичка антацидна терапија.

Пациентите кои биле подложени на тежок стрес, по кортикоидната терапија треба внимателно да се следат за знаци и симптоми на адренкортикална инсуфициенција.

Кортикостероидната терапија е додатна терапија на конвенционалната терапија и не претставува замена за неа.

Кај пациентите со хепатално заболување, може да има зголемен ефект (видете дел 4.4) и може да дојде во предвид намалување на дозата.

Постари пациенти: Нидрозон примарно се користи за акутни краткотрајни состојби. Нема податоци кои би сугерирале дека променета доза е оправдана кај постарите пациенти. Меѓутоа, третманот кај постарите пациенти треба да се планира земајќи ги во предвид посериозните последици од честите несакани дејства на кортикостероидите во постарата возраст, поради што е потребен внимателен клинички мониторинг (видете дел 4.4).

Педијатриска популација: Можно е намалување на дозата кај новороденчиња и деца, при што тоа мора да биде базирано пред се на тежината на клиничката слика

Hidrozon 100 mg

Прашок и вехикулум за раствор за инјектирање/инфузија

и терапискиот одговор на пациентот, а помалку на база на возраста или телесната маса на пациентот, но не треба да биде помала од 25 mg на ден (видете дел 4.4).

Припремање на растворот: За интравенска или интрамускулна инјекција, растворот се припрема асептично со додавање на не повеќе од 2 ml стерилна вода за инјектирање на содржината на една вијала Hidrozon 100 mg, се промешува и се извлекува за употреба.

За интравенска инфузија, најпрвин се припрема растворот со додавање на не повеќе од 2 ml стерилна вода за инјектирање во вијалата; на овој раствор потоа може да се додаде на 100 ml - 1000 ml (но не помалку од 100 ml) 5% раствор на декстроза во вода (или изотоничен физиолошки раствор или 5% раствор на декстроза во изотоничен физиолошки раствор ако пациентот не е на рестрикција на натриум).

Кога ќе се реконституира како што е пропишано, pH на растворот треба да биде во ранг од 7.0 до 8.0.

Овој лек не се препорачува за интратекална или епидурална употреба.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Hidrozone контраиндициран:

- кај пациенти со позната хиперсензитивност кон активната супстанција или кон било кој ексципиент наведени во делот 6.1;
- кај пациенти кои имаат системски фунгални инфекции, освен ако не се користи специфична анти-инфективна терапија.

Администрацијата на живи или живи атенуирани вакцини е контраиндицирана кај пациентите кои примаат имуносупресивни дози на кортикостероиди.

4.4 МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА

Мерки на претпазливост и предупредувања:

1. Пакувањето на лекот содржи упатство за употреба дадено од страна на производителот.
2. Несаканите дејства може да се минимизираат со користење на најниската ефективна доза за што пократок период. Потребна е честа контрола на пациентот за соодветно титрирање на дозата во однос на активноста на болеста (видете 4.2).
3. Адренкортикалната атрофија се јавува во тек на долготрајна терапија и може да перзистира со месеци по прекин на терапијата. Кај пациентите кои примале дози на системски кортикостероиди поголеми од физиолошките (околу 30mg хидрокортизон) во период подолг од 3 недели, прекинувањето на лекот не смее да биде нагло. Начинот на намалување на дозата зависи во голема мера од можноста за појава на релапс како последица на намалување на дозата на системските кортикостероидите.

При прекилот на лекот може да биде потребна клиничка проценка на активноста на болеста. Доколку е малку веројатна можноста за релапс на болеста по прекилот на системските кортикостероиди, но е неизвесна појавата на супресија на оската хипоталамус-хипофиза-надбубрежна жлезда, дозата на системиот кортикостероид може брзо да се намали до физиолошка доза. Кога е постигната дневната доза од 30

mg хидрокортизон, понатаму намалувањето на дозата би требало да биде побавно како би се обновила оската хипоталамус-хипофиза-надбубрежна жлезда.

Наглиот прекин на терапијата со системски кортикостероиди, по континуираната примена до 3 недели, е соодветна ако се смета дека е слаба веројатноста за релапс. Се смета дека е малку веројатно дека наглиот прекин на хидрокортизон во дози до 166 mg дневно во траење од 3 недели ќе доведе до клиничка значајна супресија на оската хипоталамус-хипофиза-надбубрежна жлезда кај повеќето пациенти.

Постепениот прекин на терапијата со системски кортикостероиди, дури и по циклус во траење од три недели или пократко, треба да се разгледа кај следната група на болни:

- Пациенти кои примале повторувани циклуси на системски кортикостероиди, особено подолго од 3 недели.
- Кога е препишана краткотрајна терапија во тек на првата година од прекилот на долготрајната терапија (со месеци или години).
- Пациенти кои имаат причини за адренкортикална инсуфициенција, неврзана за терапија со егзогени кортикостероиди.
- Пациенти кои примаат доза на системски кортикостероиди поголеми од 160mg хидрокортизон дневно.
- Пациенти кои повторувано примаат дози навечер.

4. Пациентите треба со себе да ја носат картата за "Третман со стероиди" која содржи јасни насоки за предупредувањата кои треба да бидат превземени за да се минимизира ризикот и која содржи податоци за докторот кој го препишал лекот, самиот лек, режимот на дозирање и времетраењето на третманот.

5. Имуносупресивни ефекти/Зголемена осетливост кон инфекции:

Кортикостероидите може да ја зголемат осетливост кон инфекции, да ги маскираат знаците на инфекцијата, и да се јават нови инфекции во текот на нивната употреба. Супресијата на инфламаторниот одговор и имуната функција ја зголемува осетливост кон фунгални, вирални и бактериски инфекции и нивната тежина. Клиничката слика често може да биде атипична и да достигне напреден стадиум пред да биде препознаена.

Администрацијата на живи или живи атенуирани вакцини е контраиндицирана кај пациенти кои примаат имуносупресивни дози на кортикостероиди. Мртвите или инактивирани вакцини може да се администрираат кај пациенти кои примаат имуносупресивни дози на кортикостероиди меѓутоа, одговорот на овие вакцини може да биде намален. Индицирани имунизациони процедури може да се спроведат кај пациенти кои примаат не-имуносупресивни дози на кортикостероиди.

6. Лицата кои што примаат лекови кои го супримираат имуниот систем се повеќе осетливи кон инфекции во споредба со здравите лица. Варичелата и морбилите на пример, може да имаат многу посериозни или понекогаш дури и фатални исходи кај неимунизирани деца или возрасни кои се на кортикостероиди. Варичелата претставува посебен проблем бидејќи ова обично минорно заболување може да биде фатално кај имуносупримираните пациенти. Пациентите (или родителите на децата) без сигурна историја на варичела треба да се советуваат да избегнуваат близок личен контакт со варичела или херес зостер и ако дојде до експозиција веднаш треба да побараат медицинска помош. Пасивната имунизација со варичела/зостер имуноглобин (VZIG) е потребна при експозиција на неимунизирани

Hidrozon100 mg

Прашок и вехикулум за раствор за инјектирање/инфузија

пациенти кои примаат системски кортикостероиди или кои ги користеле нив во рамките на претходните 3 месеци; оваа имунизација треба да се даде во рамките на 10 дена од експозицијата на варичела. Ако е потврдена дијагнозата на варичела, заболувањето налага специјалистичка нега и ургентен третман. Кортикостероидите не треба да се прекинуваат и дозата може да треба да се зголеми.

7. Експозиција на морбили треба да се избегнува. Ако дојде до експозиција веднаш треба да се побара медицински совет. Може да биде потребна профилакса со нормален интрамускуларен имуноглобулин.

9. Употребата на Hidrozon кај активна туберкулоза треба да биде ограничена само на оние случаи со фулминантна или дисеминирана туберкулоза, кај кои кортикостероидите се користат за третман на заболувањето заедно со соодветна антитуберкулозна терапија. Доколку кортикостероидите се индицирани кај пациенти со латентна туберкулоза или туберкулин реактивност, потребен е внимателен мониторинг бидејќи може да дојде до реактивација на болеста. Во текот на продолжена кортикостероидна терапија, овие пациенти треба да примаат хемопрофилакса.

10. Може да се јават алергиски реакции. Ретки кожни реакции и анафилактички/анафилактоидни реакции се пријавени по парентерална терапија со Hidrozon. Лекарите кои го користат лекот треба да бидат подготвени да се справат со оваа можност. Пред администрација на лекот треба да се превземат соодветни мерки на претпазливост, особено ако пациентот има историја на алергија на лекови.

11. Потребна е претпазливост кај пациентите кои примаат кардиоактивни лекови како што е дигоксин, поради тоа што стероидите индуцираат електролитни нарушувања/губиток на калиум (видете дел 4.8).

12. Пријавени се хепатобилиарни нарушувања кои може да бидат реверзибилни по прекинување на терапијата поради што е потребен мониторинг. Хидрокортизон може да има зголемен ефект кај пациентите со хепатални заболувања бидејќи метаболизмот и елиминацијата на хидрокортизон е значајно намалена кај овие пациенти.

13. Окуларни ефекти:

Кортикостероидите треба со претпазливост да се употребуваат кај пациенти со окуларен херпес симплекс поради ризик од корнеална перфорација.

Пролонгираната употреба на кортикостероиди може да предизвика постериорна субкапсуларна катаракта и нуклеарна катаракта (посебно кај деца), егзофталмус, или зголемен интраокуларен притисок, кој може да резултира со глауком со можно оштетување на оптичките нерви. Исто така, може да биде зголемена појавата на фунгални и вирусни инфекции на окото кај пациенти кои примаат гликокортикоиди.

При употреба на системски и топикални кортикостероиди може да се јават визуелни нарушувања. Доколку кај пациентот се присутни симптоми како што се заматен вид или други визуелни нарушувања, треба да се има во предвид пациентот да се упати на офталмолог за процена на можната причина која може да вклучува катаракта, глауком или ретки заболувања како што се централна сериозна хориоретинопатија (CSCR) кои биле пријавени по употреба на системски и топикални кортикостероиди. Централната сериозна хориоретинопатија може да доведе до одвојување на ретината.

14. Пријавени се тешки медицински настани поврзани со интратекален/епидурален

начин на администрација. Постојат пријави за епидурална липоматоза кај пациенти кои примале кортикостероиди, типично при долготрајна употреба на високи дози.

15. Пријавена е појава на тромбоза вклучувајќи венска тромбемболиа при употреба на кортикостероиди. Поради тоа, кортикостероидите треба да се употребуваат со претпазливост кај пациентите кои имаат predispozicii за тромбоемболиски нарушувања.

16. Улогата на кортикостероидите во септичниот шок е контроверзна, при што раните студии укажуваат како на корисни така и на штетни ефекти. Во поново време, суплементацијата на кортикостероиди се сугерира дека може да биде корисна кај пациенти со потврден септичен шок кој манифестира адренална инсуфициенција. Меѓутоа, рутинската употреба кај септичен шок не се препорачува. Систематичниот преглед на краткотрајна употреба на високи дози на кортикостероиди не ја поткрепува нивната употреба. Меѓутоа, мета-анализите и ревијалните трудови сугерираат дека подолгите циклуси на употреба (5-11 дена) на ниски дози на кортикостероиди може да го намалат морталитетот, особено кај пациентите со вазопресорно-зависен септичен шок.

17. Ендокрини ефекти:

Кај пациентите на кортикостероидна терапија изложени на невообичаен стрес, индицирано зголемување на дозата на кортикостероидите со кратко дејство пред, во текот и по стресната ситуација. Фармаколошките дози на кортикостероидите кои се администрираат поодолг временски период може да резултираат со хипоталамично-питуитарна-адренална (HPA) супресија (секундарна адренокортикална инсуфициенција). Степенот и времетраењето на продуцираната адренокортикална инсуфициенција се индивидуално варијабилни и зависат од дозата, фреквенцијата, времето на администрацијата и времето на гликокортикоидната терапија. Додатно, може да ојде до појава на фатален исход ако гликокортикоидите нагло се прекинат. Поради тоа, секундарната адренокортикална инсуфициенција може да се минимизира со постепено намалување на дозата. Овој тип на релативна инсуфициенција може да перзистира со есеци по прекинувањето на терапијата; поради тоа, ако се јави било каква стресна ситуација во овој период, хормоналната терапија треба повторно да се започне. Исто така, може да се јави стероиден “синдром на повлекување” кој не е поврзан со адренокортикална инсуфициенција по наглопрекинување на употребата на гликокортикоиди. Овој синдром вклучува симптоми како што се: анорексија, мачнина, повраќање, летаргија, главоболка, треска, болка во зглобовите, десквамација, миалгија, губиток на телесна тежина, и/или хипотензија. Се смета дека овие ефекти се јавуваат пред се поради ненадејната промена во гликокортикоидната концентрација, а во помала мера поради ниското ниво на гликокортикоиди. Поради тоа што гликокортикоидите може да предизвикаат или да го влошат постоечкиот Кушингов синдром, гликокортикоидите треба да се избегнуваат кај пациенти со Кушингов синдром. Кортикостероидите имаат зголемен ефект кај пациентите со хипотиреоидизам.

18. Срцеви ефекти:

Несаканите ефекти на гликокортикоидите на кардиоваскуларниот систем, како што се дислипидемија и хипертензија, може да ги predispozicionираат третираните пациенти со постоечки кардиоваскуларни ризик фактори на додатни кардиоваскуларни ефекти доколку се користат високи дози и продолжена употреба. Според тоа, кортикостероидите треба да се користат рационално кај вие пациенти и треба да се зпревземат мерки на претпазливост за минимизирање на ризикот и доколку е

Прашок и вехикулум за раствор за инјектирање/инфузија

Специјални предупредувања:

1. Остеопорозата генерално е асоцирана со долготрајна употреба и примена на големи дози на гликокортикоиди. Кортикостероидите треба со претпазливост да се користат кај пациенти со остеопороза (пост-менопаузалните жени се со посебен ризик)..

3. Постоечка или претходна историја на тешки афективни нарушувања (особено претходна стероидна психоза).

4. Кортикостероидите, вклучувајќи го и хидрокортизон, може да го зголемат нивото на глукоза во крвта, да го влошат претходно постоечкиот дијабетес и да ги predisponираат пациентите кои се на долготрајна терапија со кортикостероиди на дијабетес мелитус (или фамилијарна историја на дијабетес).

6. Глауком (или фамилијарна историја на глауком).

7. Претходна миопатија индуцирана со кортикостеориди.

8. Хепатална инсуфициенција или цироза.

9. Кортикостероидите треба со претпазливост да се употребуваат кај пациенти со ренална инсуфициенција.

10. Епилепсија.

11. Пептичка улцерација.

12. Свежи интестинални анстомози.

13. Предиспозиција кон тромбофлебитис.

14. Абсцес или други пиогени инфекции.

15. Улцеративен колитис.

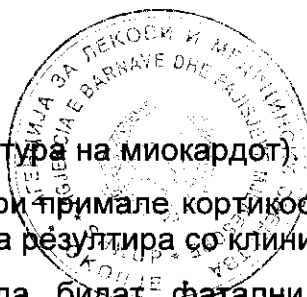
16. Дивертикулитис.

17. Миастенија гравис.

18. Сцеж миокарден инфаркт (пријавена е руптура на миокардот).

19. Пријавен е Капоши сарком кај пациенти кои примале кортикостероидна терапија. Прекинувањето на кортикостероидите може да резултира со клиничка ремисија.

20. Феохромоцитомски кризи, кои може да бидат фатални, се опишани по администрација на системски кортикостеориди. Корткостероидите треба да се



администрираат кај пациентите со суспектен или идентификуван феохромоцитом после внимателна процена на односот ризик/корист.

21. Испитувања:

Хидрокортизон може да предизвика зголемување на крвниот притисок, задршка на соли и вода и зголемена екскреција на калиум. Може да биде потребна диета со намален внес на соли и суплементација на калиум. Сите кортикостероиди ја зголемуваат екскрецијата на калциум.

22. Психијатриски ефекти:

Пациентите и/или лицат кои се грижат за нив треба да се предупредат дека може да се јават потенцијално тешки психијатриски несакани реакции при употреба на системски стероиди (видете дел 4.8). Симптомите типично се јвуваат во рамките на неколку дена или недели од почетокот на третманот. Ризикот може да биде поголем со високите дози/системска експозиција (видете дел 4.5) кој може да го зголеми ризикот од несакани ефекти, иако големината на дозата не овозможува предикција за почетокот, типот, тежината или времетраењето на реакциите. Најголемиот дел од реакциите се повлекуваат или со намалување на дозата или прекинување на лекот, но може да биде потребен и специфичен третман. Пациентите/лицата кои се грижат за нив, треба да се советуваат да побараат медицински совет доколку се загрижени во однос на развој на психолошки симптоми, особено ако е суспектно депресивно расположение или суицидни идеи. Пациентите/лицат кои се грижат за нив треба да се предупредат за можните психијатриски нарушувања кои може да се јават во текот или непосредно по намалувањето на дозата/прекинувањето на системските стероиди, иако вакви реакции ретко се регистрирани.

Посебна претпазливост е потрбна кога се планира употреба на системски кортикостероиди кај пациенти со постоечка или претходна историја на тешки афективни нарушувања или кај најблиските членови од семејството. Тие би вклучувале депресивни или манично-депресивни заболувања и претходни стеридни психози.

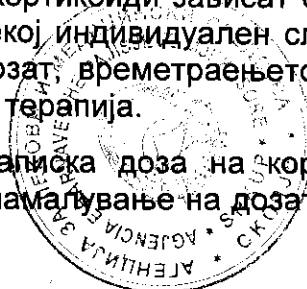
23. Гастроинтестинални ефекти:

Високи дози на кортикостероиди може да предизвикаат акутен панкреатитис. Нема општ консензус во одос на тоа дали кортикостероидите сами по себе се одговорни за појавата на пептички улцери во текот на терапијата; меѓутоа, терапијата со гликокортикоиди може да ги маскира симптомите на пептички улцер поради што може да дојде до перфорација или хеморагија без значајна болка. Терапијата со гликокортикоиди може да го маскира перитонитисот или другите знаци или симптоми асоцирани со гастроинтестинални нарушувања како што се перфорација, обструкција или панкреатитис. Во комбинација со нестероидните антиинфламаторни лекви (NSAIDs), ризикот од развој на гастроинтестинални улцери се зголемува.

24. Останато:

Бидејќи компликациите од третманот со гликокортикоиди зависат од големината на дозата и време траењето на третманот, кај секој индивидуален случај треба да се процени односот ризик/корист во однос на дозат, времетраењето на третманот и дали да се примени дневна или интермитентна терапија.

Треба да се користи најниската можна терапевска доза на кортикостероиди за контрола на состојбата, а кога ќе биде можно намалување на дозата, намалувањето треба да се прави постепено.



Hidrozon100 mg

Прашок и вехикулум за раствор за инјектирање/инфузија

Истовремениот третман со СYP3A инхибитори, вклучувајќи производи кои содржат комбицистат, се очекува да го зголеми ризикот од системски несакани ефекти. Комбинацијата треба да се избегнува освен ако користа не е поголема од ризикот од системските несакани ефекти на кортикостероидот, и во таков случај пациентите треба да се мониторираат за системски кортикостероидни несакани ефекти (видете дел 4.5).

Аспирин и нестероидните анти-инфламаторни лекови треба со претпазливост да се употребуваат во комбинација со кортикостероиди (видете дел 4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции).

Кортикостероидите треба со претпазливост да се употребуваат кај пациенти со напади на конвулзии.

Педијатриска популација: Кортикостероидите предизвикуваат ретардација на растот кај новороденчиња, деца и адолесценти, кои може да бидат иреверзибилни. Трет, амот треба да биде ограничен на минимална доза во што пократок временски период. Употребата на стероиди треба да се ограничи само во сериозни индикации. Растот и развојот на новороденчињата и децата при продолжена кортикостероидна терапија треба внимателно да се следи. Растот може да биде супримиран кај деца кои примаат долготрајно дневни поделени дои на гликокортикоидна терапија. Примената на ваков режим треба да биде ограничена само за најсериозните индикации. Новороденчињата и децата кои примаат долготрајна кортикостероидна терапија имаат специјален ризик од зголемен интракранијален притисок. Високи дози на кортикостероиди може да предизвикаат панкреатитис кај деца.

Употреба кај постари лица: Честите несакани ефекти на системските кортикостероиди може да бидат асоцирани со посериозни консеквенци во постарата возраст, особено остеопороза, хипертензија, хипокалиемија, дијабетес, осетливост кон инфекции и истенчување на кожата. Внимателен клинички мониторинг е потребен за да се избегнат витално-загрозувачките реакции.

Системските кортикостероиди не се индицирани за, и поради тоа не треба да се употребуваат, за третман на трауматски повреди на мозокот или мозочен удар, бидејќи е малку веројатно дека ќе бидат од корист, а може да бидат дури и штетни. За трауматски повреди на мозокот, во мултиентрична студија е покажан зголемен морталитет после 2 недели и 6 месеци по повредата кај пациентите кај кои бил администриран метилпреднизолон натриум сукцинат во споредба со плацебо. Каузалната поврзаност со метилпреднизолон натриум сукцинат не била потврдена.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ ИЛИ ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИЈА

1. Хидрокортизон се метаболизира преку 11 β -хидроксистероид дехидрогеназа тип 2 (11 β -HSD2) и цитохром P450 (CYP) 3A4 ензимот. CYP3A4 ензимот ја катализира 6 β -хидроксилацијата на стероидите, есенцијалниот Фаза I метаболен чекор за ендогените синтетски кортикостероиди. Повеќето други соединенија исто така се супстрати на CYP3A4, од кои за некои од нив е покажано дека менуваат гликокортикоидниот метаболизам со индукција (нагорна регулација) или инхибиција на CYP3A4 ензимот.

2. CYP3A4 ИНХИБИТОРИ – Може да го намалат хепаталниот клиренс и да ги зголемат плазматските концентрации на хидрокортизон. Во присуство на CYP3A4 инхибитор (пр. кетоназол, итраконазол, кларитромицин, и сок од грејпфрут) може да биде потребно дозата на хидрокортизон да се намали со цел да се избегне

стероидна токсичност.

3. **CYP3A4 ИНДУКТОРИ** – Може да го зголемат хепаталниот клиренс и да ги намалат плазматските концентрации на хидрокортизон. Во присуство на CYP3A4 индуктор (пр, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитон, и фенитоин), може да биде потребно дозата на хидрокортизон да се зголеми за да се постигне саканиот одговор.

4. **CYP3A4 СУБСТРАТИ** – Во присуство на друг CYP3A4 субстрат, хепаталниот клиренс на хидрокортизон може да биде нарушен, што налага соодветно прилагодување на дозата. Веројатно е дека несаканите дејства асоцирани со истовремената употреба е поголема во однос на примената како монотерапија.

5. **NON-CYP3A4-ПОСРЕДУВАНИ ЕФЕКТИ** – Другите интеракции и ефекти кои се јавуваат со хидрокортизон се опишани во Табела 1 подолу.

Во Табела 1 се наведени и опишани најчестите и/или клинички најзначајните интеракции со лекови или ефектите на хидрокортизон.

Табела 1. Значајни интеракции/ефекти на лекови или супстанции со хидрокортизон¹⁶

Класа или тип на лек или супстанција	Интеракција/ефект
Антибактериски - ISONIAZID	CYP3A4 ИНХИБИТОР
Антибиотик, антитуберкулозен - RIFAMPIN	CYP3A4 ИНДУКТОР
Антикоагуланси (перорални)	Ефектот на кортикостероидите на пероралните антикоагуланси е варијабилен. Има пријави за зголемени, како и за намалени ефекти на антикоагулансите кога се даваат истовремено со кортикостероиди. Поради тоа треба да се мониторираат коагулационите параметри за да се одржат антикоагулантните ефекти.
Антиконвулзиви - CARBAMAZEPINE	CYP3A4 ИНДУКТОР (иСУБСТРАТ)
Антиконвулзиви - PHENOBARBITAL - PHENYTOIN	CYP3A4 ИНДУКТОРИ
Антихолинергици - НЕВРОМУСКУЛАРНИ БЛОКАТОРИ	Кортикостероидите може да влијаат на ефектот на антихолинергиците. 1) Пријавена е акутна миопатија при истовремена употреба на високи дози на кортикостероиди антихолинергици, како што се невромускуларни блокаторни лекови (видете дел 4.4 Специјални мерки на претпазливост и предупредувања за употреба, Мускулоскелетни ефекти за додатни информации). 2) Антагонизам на невромускуларните блокаторни ефекти на панкурониум и веркурониум се пријавени кај

Hidrozon100 mg

Прашок и вехикулум за раствор за инјектирање/инфузија

	пациенти кои земале кортикостероиди. Оваа интеракција може да се очекува со сите компетитивни невромускулни блокатори.
Антихолинестерази	Стероидите може да ги намалат ефектите на антихолинестеразите кај миастенија гравис.
Антидијабетици	Поради тоа што кортикостероидите може да ја зголемат концентрацијата на глукоза во крвта, може да биде потребно прилагодување на дозата на антидијабетичните лекови.
Антиеметици - APREPITANT - FOSAPREPITANT	CYP3A4 ИНХИБИТОРИ (иСУБСТРАТИ)
Антифунгални лекови - ITRACONAZOLE - KETOCONAZOLE	CYP3A4 ИНХИБИТОРИ (иСУБСТРАТИ)
Антивирусни лекови - HIV-ПРОТЕАЗА ИНХИБИТОРИ	CYP3A4 ИНХИБИТОРИ (иСУБСТРАТИ) 1) Протеаза инхибитори, како што се индинавир и ритонавир, може да ги зголемат плазматските концентрации на кортикостероидите. 2) Кортикостероидите може да го индуцираат метаболизмот на HIV-протеаза инхибиторите што резултира со намалени плазматски концентрации.
Фармакокинетски засилувач - COBICISTAT	CYP3A4 ИНХИБИТОРИ
Ароматаза инхибитори - AMINOGLUTETHIMIDE	Аглутетимид-индуцираната адреналната супресија може да егзацерира ендокрини промени предизвикани од продолжениот гликокортикоиден третман.
Блокатор на калциумовите канали - DILTIAZEM	CYP3A4 ИНХИБИТОР (иСУБСТРАТ)
Срцеви гликозиди - DIGOXIN	Истовремената употреба на кортикостероиди со срцеви гликозиди може да ја зголеми можноста од аритмии или токсичност од гликозиди асоцирани со хипокалиемија. Кај сите пациенти кои земаат било која од овие терапевски комбинации, внимателно треба да се мониторираат серумските електролити, особено нивото на калиум.
Контрацептиви (перорални) - ETHINYLESTRADIOL/ NORETHINDRONE	CYP3A4 ИНХИБИТОР (иСУБСТРАТ)
Естрогени (вклучувајќи перорални контрацептиви кои содржат естрогени)	CYP3A4 ИНХИБИТОР (иСУБСТРАТ) Естрогените може да ги потенцираат ефектите на хидрокортизон преку зголемување на концентрацијата на транскортин, а со тоа и намалување на количината хидрокортизон достапен за метаболизирање. Може да биде потребно прилагодување на дозата на хидрокортизон ако се додат естрогени или али ако се повлечат од употреба на стабилен дозажен режим.

- ЦУС ОД ГРЕЈПФРУТ	СУРЗА4 ИНХИБИТОР
Имуносупресив - CICLOSPORIN	СУРЗА4 ИНХИБИТОР (иСУБСТРАТ) Изгилемена активност на циклоспорин и кортикостеориди може да се јави кога лекови се користат заедно. Пријавени се конвулзии при нивна истовремена употреба.
Имуносупресив - CYCLOPHOSPHAMIDE - TACROLIMUS	СУРЗА4 СУБСТРАТИ
Макролиден антибиотик - CLARITHROMYCIN - ERYTHROMYCIN	СУРЗА4 ИНХИБИТОРИ (иСУБСТРАТИ)
Макролиден антибиотик - TROLEANDOMYCIN	СУРЗА4 ИНХИБИТОР
NSAIDs - висока доза на ASPIRIN (acetylsalicylic acid)	1) Може да се зголеми инциденцата на гастроинтестинални крварења и улцерации кога кортикостеоридите се даваат со NSAIDs. 2) Кортикостероидите може да го зголемат клиренсот на високи дози на аспирин, што може да резултира намалено ниво на салицилати во серум. Прекинувањето на кортикостероидниот третман може да доведе до зголемување на серумското ниво на салицилати, што може да резултира со зголемен ризик од салицилатна токсичност.
Лекови кои го намалуваат нивото на калиум	Кога кортикостероидите се администрираат истовремено со лекови кои го намалуваат нивото на калиум (пр. диуретици), пациентите треба внимателно да се мониторираат за развој на хипокалиемија. Исто така постои ризик од хипокалиемија при истовремена употреба на кортикостероиди со амфотерицин Б, ксантини, или бета-2 агонисти. Пријавени се случаи проширување на срцето и срцева слабост при истовремена употреба на амфотерицин Б и хидрокортизон.

4.6 УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА БРЕМЕНОСТА И ДООЊЕТО

Бременост

Способноста на кортикостероидите да ја поминат плацентата варира помеѓу поедини лекови, меѓутоа, хидрокортизон лесно ја поминува плацентата.

Администрацијата на кортикостеориди кај гравидни животни може да предизвика абнормалности во феталниот развој, вклучувајќи расцеп на непцето, застој на интраутериниот раст и нарушување на растот и развојот на мозокот.

Не постојат докази дека кортикостероидите доведуваат до зголемена инциденца на конгенитални абнормалности, како што се расцеп на непцето/усните кај човекот, меѓутоа, долготрајната или повторена терапија со кортикостероиди во бременоста го зголемува ризикот од ретардација на интраутериниот раст. Кај новороденчињата изложени на кортикостероиди во пренаталниот период, постои зголемен ризик од

Hidrozon100 mg

Прашок и вехикулум за раствор за инјектирање/инфузија

појава на адренална инсуфициенција, која под нормални околности подлежи на спонтанa постнатална регресија и ретко има клиничко значење.

Како и сите други лекови, кортикостероидите треба да се препишуваат само кога користа за мајката и детето е поголема од ризикот. Меѓутоа, кога кортикостероидите се неопходни, пациентките со нормална бременост може да се третираат како и оние кои не се бремeни.

Некои кортикостероиди лесно ја поминуваат плацентата. Во некои ретроспективни студии е најдена зголемена инциденца на ниска родилна тежина кај новороденчињата шио што мајки примале кортикостероиди. Кај луѓе, ризикот од ниска родилна тежина е дозно зависен и може да се минимизира со администрација на пониски дози на кортикостероиди.

Регистрирана е катаракта кај новороденчиња чии што мајки примале долготрајно кортикостероиди во текот на бременоста.

Доење

Кортикостероидите се излучуваат во мајчиното млеко, иако не се достапни податоци за хидрокортизон. Не се очекува дозите до 160 mg на ден хидрокортизон да предизвикаат системски ефекти кај доенчето. Доенчињата чии мајки земаат повисоки дози од овие може да имаат степен на адренална супресија, но веројатно е дека користа од доењето да го надминува било кој теоретски ризик. Овој медицински производ треба да се користи во текот на бременоста само после внимателна процена на односот ризик-корист за мајката и доенчето.

Фертилитет

За кортикостероидите е покажано дека го оштетуваат фертилитетот во анималните студии. Несаканите ефекти на фертилитетот кај стаорците со кортикостерон биле регистрирани само кај машките и биле реверзибилни (видете дел 5.3). Клиничкото значење на овие информации не е познато.

4.7 ВЛИЈАНИЕ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ ИЛИ РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Ефектите на хидрокортизон врз способноста за возење и ракување со машини не се системски испитувани. Несаканите ефекти, како што се синкопа, вертиго, и конвулзии се можни по третманот со кортикостероиди. Пациентите кај кои ќе се јават истите не треба да возат или ракуваат со машини.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Бидејќи хидрокортизонобично се употребува краткотрајно, малку е веројатно дека ќе се јават несакани ефекти, меѓутоа сепак треба да се препознаат несаканите можни ефекти поврзани со кортикостероидната терапија (видете дел 4.4). Овие несакани ефекти вклучуваат:

Табела на несакани реакции

Систем орган класа	Непозната фреквенција (Не може да се утврди од достапните податоци)
Инфекции и инфестации	Опуртунистички инфекции.

Неоплазми бенигни, малигни и неспецифицирани, (вклучувајќи цисти полипи)	Kaposi's sarcoma (has been reported to occur in patients receiving corticosteroid therapy)
Нарушувања на крета и лимфниот систем	Леукоитоза
Нарушувања на имуниот систем	Хиперсензитивност на лекот, анафилактичка реакција, анафилактоидна реакција
Ендокрини нарушувања	Кушингоид; хипопитуиризам, синдром на повлекување на стероиди СИМПТОМИ НА ПОВЛЕКУВАЊЕ: нагло намалување на дозата на кортикостероидот по продолжен третман може да доведе до акутна адренална инсуфициенција, хипотензија и смрт. Меѓутоа, ова може да биде релевантно за кортикостероидите во индикациите кога се дава континуирана терапија (видете дел 4.4); Симптомите на повлекување исто така може да вклучуваат треска, миалгија, артралгија, ринитис, коњуктивитис, болни кожни нодули пропратени со јадеж и губиток на тежина.
Метаболни и нутритивни нарушувања	Метаболна ацидоза, задршка на натриум, задршка на вода, хипокалемична алкалоза, дислипидемија, нарушена толеранција на глукоза, зголемени потреби за инсулин (или орални хипогликемични лекови кај дијабетичари), липоматоза, зголемен апетит, зголемена тежина
Психијатриски нарушувања	Афективни нарушувања (вклучувајќи депресија, еуфорично расположение, афективна лабилност, зависност од лек, суидни идеи), психотични нарушувања (вклучувајќи манија, делузии, халуцинации, и влошување на шизофренијата), ментални нарушувања, промени во личноста, конфузија, анксиозност, променливо расположение, абнормално однесување, инсомина, иритабилност.
Нарушувања на нервиот систем	Пријавени се епидурална липоматоза, зголемен интракранијален притисок со папилоедем кај деца (псевдотумор церебри), најчесто после прекинување на третманот на хидрокортизон, бенигна интракранијална хипертензија, конвулзии, амнезија, когнитивни нарушувања, замаеност, главоболка.
Нарушувања на окото	Ентрална сериозна хориоретинопатија, катаракта, глауком, егзофталмус, заматен вид (видете дел 4.4), зголемен интраокуларен притисок со можно оштетување на оптичкиот нерв, корнеално или склерално истенчување, егзацербација на офталмичка вирусна или фунгална инфекција.

Hidrozon100 mg

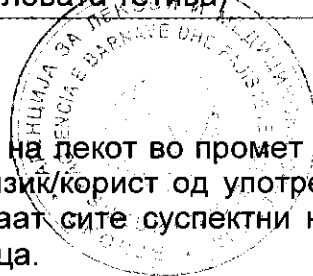
Прашок и вехикулум за раствор за инјектирање/инфузија

Нарушувања на увото и лабиринтот	Вертиго
Среви нарушувања	Конгестивна срцева инсуфициенција (кај осетливи пациенти), миокардна руптура по миокарден инфаркт
Васкуларни нарушувања	Тромбоза вклучувајќи тромбоемболија, хипертензија, хипотензија
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Белодробна емболија, икање
Гастроинтестинални нарушувања	Пептички улцер (со можна перфорација на пептичкиот улцер и хеморагија од пептичкиот улцер); интестинална перфорација; гастрична хеморагија; панкреатитис; езофагеална улцерација; езофагеална кандидијаза; абдоминална дистензија; абдоминална болка; дијареа; диспепсија, мачнина
Кожни и поткожно ткивни нарушувања	Ангиедем; хирзуитизам; петехии; ехимози; атрофија на кожа; раш, пруритус; уртикарија; акни; хипопигментација на кожата; телеангиектазии; хиперпигментација на кожата
Мускулоскелетни и сврзно-ткивни нарушувања	Мускулна слабост; миалгија; миопатија; мускулна атрофија; остеопороза; остонекроза; патолошки фрактури; невропатска атрофија; артралгија; ретардација на растот
Нарушувања на репродуктивниот систем и дојката	Нерегуларна менструација, аменореа
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	Нарушено заздравување; периферен едем; замор; стерилен абсцес; малаксаност; реакција на местото на инјектирање
Испитувања	Намалена толеранција кон јагленихидрати; намалено ниво на калиум во крвта; зголемена концентрација на калциум во урината; зголемена аланин аминотрансфераза; зголемена аспартат аминотрансфераза; зголемена алкална фосфатаза во крвта; зголемена уреа во крвта; супресија на реакциите на когните тестови*
Повреди, труења и процедуарни компликации	Спинални компресиони фрактури; руптура на тетива (посебно на Ахиловата тетива)

* Не MedDRA PT

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства после ставањето на лекот во промет е важно. Тоа овозможува континуиран мониторинг на однос ризик/корист од употребата на лекот. Здравствените работници треба да ги пријавуваат сите суспектни несакани дејства преку Националниот систем за фармаковигиланца.



4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Нема клинички синдром на акутно предозирање со кортикостероиди. Хидрокортизон е дијализабилан. Во случај на предозирање нема специфичен третман; третманот е супортивен и симптоматски.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМИЈА

Фармакотерапевтска група:

Глукокортикоид

АТС код: H02AB09

Гликокортикоидите, природни и синтетски, се адренокортикални стероиди.

Природните кортикостероиди (хидрокортизон и кортизон), кои исто така имаат својства на задршка на соли, се користат како супституциона терапија кај адренокортикални дефициентни состојби. Нивните синтетски аналози примарно се користат поради нивните анти-инфламаторни ефекти кај нарушувања на голем број на органски системи.

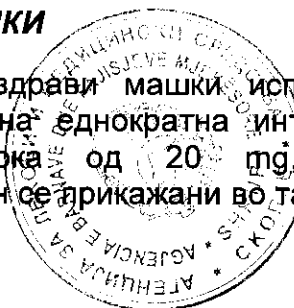
Хидрокортизон натриум сукцинат ја има истата метаболна и инати-инфламаторна активност како и хидрокортизон. Кога се даваат парентерално и во еквимоларни количини, двете соединенија се еквивалентни во однос на својата биолошка активност. Високо водено-солубилниот естер на хидрокортизон овозможува непосредна интравенска администрација на високи дози на хидрокортизон во мал волумен на дилуент и е особено корисен кога итно се потребни високи концентрации на хидрокортизон во крвта. По интравенска инјекција на хидрокортизон натриум сукцинат, ефектите се манифестни во рамките на еден час и траат варијабилан период.

Гликокортикоидите предизвикуваат јаки и различни ефекти. Додатно, тие може да го модифицираат телесниот имун одговор во однос на разни стимулуси.

Релативната потентност на метилпреднизолон натриум сукцинат и хидрокортизон натриум сукцинат, одредена преку депресијата на бројот на еозинофили, е пет према еден. Ова е конзистентно со релативната орална потентност на метилпреднизолон и хидрокортизон.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

Фармакокинетиката на хидрокортизон кај здрави машки испитаници покажала нелинеарна кинетика кога е администрирана еднократна интравенска доза на хидрокортизон натриум сукцинат повисока од 20 mg, а соодветните фармакокинетски параметри на хидрокортизон се прикажани во табела 2.



Нидрозон100 mg

Прашок и вехикулум за раствор за инјектирање/инфузија

Табела 2. Просечни (SD) фармакокинетски параметри на хидрокортизон по еднократни интравенски дози

	Здрави возрасни испитаници од машки пол (21-29 години; N = 6)			
Доза (mg)	5	10	20	40
Вкупна експозиција ($AUC_{0-\infty}$; ng·h/mL)	410 (80)	790 (100)	1480 (310)	2290 (260)
Клиренс (CL; mL/min/m ²)	209 (42)	218 (23)	239 (44)	294 (34)
Волумен на дистрибуција во Steady State (V_{dss} ; L)	20.7 (7.3)	20.8 (4.3)	26.0 (4.1)	37.5 (5.8)
Полуживот на елиминација ($t_{1/2}$; hr)	1.3 (0.3)	1.3 (0.2)	1.7 (0.2)	1.9 (0.1)

$AUC_{0-\infty}$ = Површина под крива од 0-inf.

Апсорбција

По администрација на еднократни интравенски дози на хидрокортизон натриум сукцинат од 5, 10, 20 и 40 mg кај здрави машки испитаници, просечните максимални плазматски вредности добиени по 10 минути од дозирањето изнесувале 312, 573, 1095, односно 1854 ng/mL. Хидрокортизон натриум сукцинат брзо се апсорбира кога ќе се администрира интрамускулно.

Дистрибуција

Хидрокортизон широко се дистрибуира во ткивата, ја поминува крвно-мозочната бариера и се секретира во млекот. Волуменот на дистрибуција во состојба на динамична рамнотежа за хидрокортизон се движи во ранг од приближно 20 to 40 L (Табела 2). Хидрокортизон се врзува за гликопротеинскиот транскортин (пр. кортикостероид врзен глобулин) и албумините. Врзувањето за плазматските протени на хидрокортизон кај хумана популација изнесува приближно 92%.

Метаболизам

Хидрокортизон (кортизол) се метаболизира преку 11 β -HSD2 до кортизон, и додатно до хидрокортизон и тетрахидрокортизон. Другите метаболити вклучуваат дихидрокортизол, 5 α -дихидрокортизол, тетрахидрокортизол, и 5 α -тетрахидрокортизол. Кортизон може да се конвертира до кортизол преку 11 β -хидроксистероид дехидрогеназа тип 1 (11 β -HSD1). Хидрокортизон исто така се метаболизира преку CYP3A4 до 6 β -хидрокортизол (6 β -OHF), и 6 β -OHF од 2.8% до 31.7% од вкупните создадени метаболити, манифестирајќи голема интер-индивидуална варијабилност.

Екскреција

Екскрецијата на администрираната доза е речиси комплетна во рамките на 12 часа. Кога хидрокортизон натриум сукцинат се администрира интрамускулно, тој се екскретира во сличен опсег како и по интравенско инјектирање.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА

Карциногеност

Хидрокортизон не ја зголемил инциденцата на тумори кај машки и женски стаорци во

текот на 2-годишната канцерогена студија.

Мутагеност:

Кортикостероидите, кои се класа на стероидни хормони вклучувајќи го и хидрокортизон, се конзистентно негативни во бактериските мутагени тестови. Хидрокортизон и дексаметазон индуцираат хромозомски аберации во хумани лимфоцити во *In vitro* услови и кај глувци во *In vivo* услови. Меѓутоа, биолошкото значење на овие наоди не е јасно бидејќи хидрокортизон не ја зголемил инциденцата на тумори кај машки и женски стаорци во тек 2-годишната канцерогена студија. Флудрокортизон (9 α -fluorohydrocortisone, структурно сличен на хидрокортизон) бил негативен во хуманиот лимфоцитен хромозомски аберационен тест.

Репродуктивна токсичност:

За кортикостероидите е покажано дека го намалуваат фертилитетот кога се биле администрирани кај стаорци. Кај машките стаорци биле администрирани дози од 0, 10, и 25 mg/kg/ден со субкутана инјекција еднаш на ден во тек на 6 недели и биле спарени со нетретирани женки. Највисоката доза била намалена на 20 mg/kg/денпосле Ден 15. Регистриран е намален број на оплодувања, што најверојатно е последица на секундарното намалување на тежината на аксесорните органи. Бројот на импланти и живи фетуси бил намален. За кортикостероидите е покажано дека се тератогени кај многу специеси кога се даваат во дози еквивалентни на хуманите. Во анималните репродукциони студии, за гликокортикоидите е покажано дека ја зголемуваат инциденцата на малформациите (расцеп на непцето, скелетни малформации) ембрио-фетален леталитет (пр., зголемена ресорпција), и ретардацијата на интраутериниот раст. Со хидрокортизон е регистриран расцеп на непцето кога тој бил администриран кај гравидни глувци и хрчаци во текот на органогенезата.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Hydrozon не содржи ексципиенси.

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

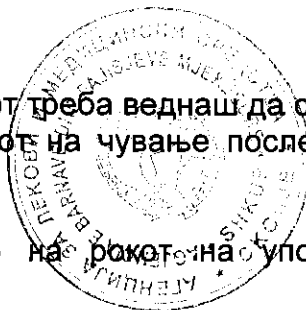
Нема познати инкомпатибилности.

6.3 РОК НА УПОТРЕБА

36месециод датумот на производство.

Од микробиолошка гледна точка, препаратот треба веднаш да се искористи. Доклоку не се употреби веднаш, времето и начинот на чување после реконституцијата се одговорност на корисникот.

Да не се употребува по изминувањето на рокот на употреба назначен на пакувањето.



Нидрозон 100 mg

Прашок и вехикулум за раствор за инјектирање/инфузија

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Лекот да не се изложувана температура повисока од 25°C. Други дилуенси освен оние наведени во делот 4.2 Дозирање и начин на употреба не се препорачуваат.

Содржината од реконституираната вијала треба визуелно да се провери за присуство на честички и промена на бојата пред употреба.

Лекот се чува на места подалеку од поглед и дофат за деца.

6.5 ПАКУВАЊЕ

1 безбојна Тип 1 стаклена вијала (содржи лиофилизиран прашок), сив бромобутил затворац, flip-off капа и 1 тип I безбојна ампула/кутијата содржи растворувач (стерилна вода за инјектирање).

6.6 СПЕЦИЈАЛНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА ЗА УПОТРЕБА И РАКУВАЊЕ

Нидрозон ампулите се за еднократна употреба. Неискористениот раствор треба соодветно да се отстрани. Треба да се користи само бистар раствор без присуство на честички.

Целокупната неискористена количина од лекот или отпаден материјал после неговата употреба треба да се одстрани согласно важечките прописи.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

VEM Ilac San. ve Tic.A.S.
Sogutozu Mahallesi 2177.Cad. No:10 B/49
Cankaya, Ankara /Turcija

Носител на одобрението за прометво Македонија
РИФАМ ДОО, Гостивар,
Р. Македонија

8. БРОЈ И ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Март, 2019

