

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Dexamethason Krka – Дексаметазон Крка 4 mg/ml раствор за инјектирање/инфузија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 ml од растворот за инјектирање/инфузија (една ампула) содржи 4 mg дексаметазон фосфат во облик на 4,37 mg дексаметазон натриум фосфат, што е еквивалентно на 3,32 mg дексаметазон.

Екципиенс:

1 ml од растворот за инјектирање/инфузија содржи 0,6 mg или 0,026 mmol натриум.

За целосна листа на екципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Раствор за инјектирање/инфузија.

Растворот е бистар, безбоен до светло жолт.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Дексаметазон се дава интравенски или интрамускулно во итни случаи или кога не е возможна перорална терапија.

Ендокрини нарушувања:

- заменска терапија при примарна и секундарна (хипофизна) адренокортикална инсуфициенција (освен при акутна адrenalна инсуфициенција, каде што посоодветни за употреба се кортизон или хидрокортизон поради нивното посилено минералокортикоидно дејство),
- вродена адrenalна хиперплазија,
- субакутен тироидитис и тешки форми на тироидитис предизвикан од радијација.

Ревматски нарушувања: (терапија за премостување на периодот додека основната терапија се уште не е ефикасна, односно кај пациенти кај кои аналгетското и анти-инфламаторното дејство на нестероидните анти-инфламаторни лекови се незадоволителни)

- ревматоиден артритис (вклучувајќи го и јувенилниот хроничен артритис) и екстра-артикуларни нарушувања при ревматоиден артритис (ревматични бели дробови, промени на срцето, очите, кожен васкулитис).

Системски нарушувања на сврзното ткиво, васкулитис синдром

Нарушувања на кожата:

- пемфигус,
- тешка форма на еритема мултиформе (Stevens-Johnson синдром),
- ексфолијативен дерматитис,
- булозен дерматитис херпетиформис,
- ексудативен еритем (тешки форми),



- еритема нодозум,
- себороичен дерматитис (тешки форми),
- псоријаза (тешки форми),
- уртикарија (на која не делува стандардната терапија),
- фунгоидна микоза,
- дерматомиозитис,
- склеродерма,
- Quincke-ов едем.

Алергиски нарушувања (на кои не делува конвенционалната терапија):

- астма,
- контактен дерматитис,
- атопичен дерматитис,
- серумска болест,
- алергиски ринитис,
- хиперсензитивност на лекови,
- уртикарија која се јавува по трансфузија на крв.

Нарушувања на очите:

- нарушувања кои можат да доведат до оштетување на видот (акутен централен хорио-ретинитис, невритис на оптичкиот нерв)
- алергиски нарушувања (конјуктивитис, увеитис, склеритис, кератитис, иритис),
- системски нарушувања на имунолошкиот систем (саркоидоза, темпорален артеритис),
- пролиферативни промени на орбитата (ендокрина офталмопатија, псеудотумор),
- симпатетична офталмија,
- имunosупресивна терапија при корнеална трансплантација.

Лекот се употребува системски или локално (по пат на субконјуктивална, ретробулбарна или парабулбарна администрација).

Гастроинтестинални нарушувања:

- улцеративен колитис (тешки егзацербации),
- Crohn-ова болест (тешки егзацербации),
- хроничен автоимун хепатитис,
- реакција на отфрлање по трансплантација на црн дроб.

Респираторни нарушувања:

- саркоидоза (симптоматска),
- акутен токсичен бронхиолитис,
- хроничен бронхитис и астма (акутни егзацербации),
- фулминантна или дисеминирана пулмонална туберкулоза кога се употребува заедно со соодветна антитуберкулозна хемотерапија,
- берилиоза (грануломатозно воспаление),
- радијациски или аспирациски пнеумонитис.

Хематолошки нарушувања:

- вродена или стекната хронична чиста апластична анемија,
- автоимунa хемолитична анемија,
- секундарна тромбоцитопенија кај возрасни,
- еритробластопенија,
- акутна лимфобластична леукемија (воведна терапија),
- идиопатска тромбоцитопенична пурпура (само интравенска администрација); интрамускулната администрација е контраиндицирана).

Ренални нарушувања:

- имunosупресивна терапија при трансплантација на бубрег,



- индукција на диуреза или редукција на протеинурија кај идиопатски нефротичен синдром (без уремија) и ренални нарушувања при системски лупус еритематозус.

Малигни нарушувања:

- палијативен третман на леукемија и лимфом кај возрасни,
- акутна леукемија кај деца,
- хиперкалцемија при малигни заболувања.

Церебрален едем:

- церебрален едем кој е резултат на примарни или метастатски мозочни тумори, краниотомија или повреди на главата.

Шок:

- шок на кој не делува класичната терапија,
- шок кај пациенти со адренална инсуфициенција,
- анафилактичен шок (интравенски, по администрацијата на адреналин),
- преоперативно, за превенција на шок кога постои сомневање или е потврдена адренална инсуфициенција.

Заболување предизвикано од корона вирус (COVID-19)

- Лекот Дексаметазон Крка е индициран за терапија на заболување предизвикано од корона вирус (COVID-19) кај возрасни и кај адолесценти (на возраст од 12 години и постари со телесна тежина од најмалку 40 kg) кај кои е потребна дополнителна кислородна терапија.

Други индикации:

- туберкулозен менингитис со субарахноиден блок (во комбинација со соодветна анти-туберкулозна терапија),
- трихиноза со невролошка или миокардна манифестација,
- цистичен тумор на апонеуроа или на тетива (ганглион).

Индикации за интра-артикуларна употреба или за употреба на дексаметазон во меко ткиво:

- ревматоиден артритис (тешко воспаление на поединечен зглоб),
- анкилозен спондилитис (кога на воспалените зглобови не делува конвенционалната терапија),
- псоријатичен артритис (олигоартикуларен облик и тендосиновитис),
- моноартритис (при извлекување на течност од зглобот),
- остеоартритис на зглобовите (само при постоење на синовитис и ексудација),
- екстра-артикуларен ревматизам (епикондилитис, тендосиновитис, бурзитис).

Локална администрација (интралезиски инјекции):

- келоиди,
- хипертрофични, воспалени и инфилтрирани лезии кај лишаи, псоријаза, ангуларен гранулом, склерозирачки фоликулитис, дискоиден лупус и кожна саркоидоза,
- локализирана алопеција.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирањето треба да се прилагоди за секој пациент поединечно во зависност од заболувањето, очекуваното траење на терапијата, подносливоста на кортикостероиди и одговорот на терапијата.

Растворот може да се администрира интравенски (по пат на инјекција или инфузија со глюкозен или физиолошки раствор), интрамускулно и локално (интра-артикуларно, во кожни лезии, во меките ткива).



Парентерална употреба

Дексаметазон се дава парентерално во итни случаи, во случаи кога не е возможна перорална терапија и состојби наведени во поглавјето за индикации.

Растворот се администрира по пат на интравенска или интрамускулна инјекција или по пат на интравенска инфузија (со глюкозен или физиолошки раствор).

Препорачаните просечни дневни дози за интравенска или интрамускулна администрација се движат во опсег од 0,5 mg до 9 mg или повеќе, доколку е неопходно. Почетните дози на дексаметазон треба да се даваат се додека не се постигне клинички одговор, а потоа дозата треба постепено да се намалува до најниската ефикасна доза. Кога се администрираат високи дози повеќе од неколку дена, дозата треба постепено да се намалува во текот на неколку последователни дена или дури и подолго.

За терапија на COVID-19

Возрасни пациенти препорачана доза од 6 mg i.v., еднаш дневно во период од 10 дена.

Педијатриска популација

Педијатриски пациенти (адолесценти на возраст од 12 години и постари) препорачана доза е 6mg i.v. еднаш на ден во период од 10 дена.

Времетраењето на терапијата е во зависност од клиничкиот одговор и индивидуалните потреби на пациентот.

Постари, ренално нарушување, хепатално нарушување

Не е потребно прилагодување на дозата.

Локална администрација

Препорачана еднократна интра-артикуларна доза на дексаметазон е од 0,4 mg до 4 mg. Дозата зависи од големината на засегнатиот зглоб. Вообичаената доза за големи зглобови изнесува од 2 mg до 4 mg дексаметазон, а за мали зглобови вообичаена доза е од 0,8 mg до 1 mg. Интра-артикуларната инјекција може да се повтори по 3 до 4 месеци. Инјекцијата може да се администрира во ист зглоб само 3 до 4 пати во животот и не смее да се администрира во повеќе од два зглоба во исто време. Почестата администрација може да доведе до оштетување на рскавицата на зглобот и до некроза на коските.

Вообичаена доза за интрабурзална инјекција е од 2 mg до 3 mg дексаметазон, за обвивките на тетивите од 0,4 mg до 1 mg а за тетивите од 1 mg до 2 mg.

За интралезиска инјекција, се употребува истата доза на дексаметазон како и при интра-артикуларната администрација. Лекот може да се инфилтрира во најмногу две лезии во исто време.

Препорачана доза за инфилтрација во меките ткива (периартикуларно) е од 2 mg до 6 mg дексаметазон.

Педијатриска популација

Дозата за интрамускулно инјектирање при заменска терапија е 0,02 mg/kg телесна тежина или 0,67 mg/m² телесна површина, поделена во 3 дози на секој трет ден или од 0,008 mg до 0,01 mg/kg телесна тежина или од 0,2 mg до 0,3 mg/m² телесна површина дневно. При други индикации, препорачана доза е од 0,02 mg до 0,1 mg/kg телесна тежина или од 0,8 mg до 5 mg/m² телесна површина администрирани на секои 12 до 24 часа.

Постари пациенти (над 65 години), пациенти со хепатални и бубрежни заболувања:

Потребна е посебна претпазливост и внимателен медицински надзор кај пациентите над 65 години, како и кај оние со хепатални и бубрежни заболувања (погледнете во точка 4.4).

Еквивалентни дози на кортикостероиди

дексаметазон 0,75 mg	преднизон 5 mg
кортизон 25 mg	метилпреднизолон 4 mg
хидрокортизон 20 mg	триамцинолон 4 mg
преднизолон 5 mg	бетаметазон 0,75 mg

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанција или на некоја од помошните супстанции.

Акутни вирусни, бактериски и системски габични инфекции (кога не била дадена соодветна терапија).

Cushing-ов синдром.

Вакцинација со живи вакцини.

Истовремена употреба на ритодрин и дексаметазон за време на породувањето затоа што може да предизвика смрт на мајката поради пулмонален едем (погледнете во точка 4.5).

Интрамускулната администрација е контраиндицирана кај пациентите со тешки хемостатски заболувања.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

За време на парентералната терапија со кортикостероиди можат (иако ретко) да се појават хиперсензитивни реакции. Затоа, имајќи го ова во предвид, треба да се превземат соодветни мерки пред почеток на терапијата (особено кај пациентите со историја на хиперсензитивни реакции на некој лек).

Кај пациентите кои се на долготрајна терапија со дексаметазон, може да се појави синдром на повлекување од терапија (исто така и без очигледни знаци на адренална инсуфициенција) кој се јавува по прекин на терапијата со глукокортикоиди (зголемена телесна температура, исцедок од носот, црвенило на конјуктивата, главоболка, зашеметеност, поспаност или иритабилност, болки во мускулите и зглобовите, повраќање, губење на телесната тежина, слабост, а често и конвулзии). Затоа, дозата на дексаметазон треба многу постепено да се намалува. Ненадејното повлекување на лекот од терапијата може да биде фатално.

Ако за време на терапијата или за време на повлекувањето на лекот од терапија, пациентот е подложен на тежок стрес (траума, операција или тешка болест), дозата на дексаметазон треба да се зголеми или да се администрира хидрокортизон или кортизон.

Кај пациентите кои се на долготрајна терапија со дексаметазон и кои ќе почувствуваат тежок стрес по прекин на терапијата, потребно е повторно воведување на дексаметазон во терапијата затоа што предизвиканата адренална инсуфициенција може да трае неколку месеци по прекилот на терапијата.

Терапијата со дексаметазон или со природни глукокортикоиди може да ги маскира знаците на некоја постоечка или нова инфекција и знаците на интестинална перфорација.

Дексаметазонот може да доведе до влошување на системските габични инфекции, латентната амебијаза или пулмоналната туберкулоза.

Кај пациентите со активна пулмонална туберкулоза, дексаметазон (во комбинација со антитуберкулотички) треба да се дава само при фулминантна или сериозно дисеминирана пулмонална туберкулоза. Пациентите со инактивна пулмонална туберкулоза третирани со дексаметазон или пациентите со позитивна реакција на туберкулин, треба да примаат хемопрофилактика.

Потребна е посебна претпазливост и внимателен медицински надзор кај пациентите со остеопороза, хипертензија, срцева слабост, туберкулоза, глауком, нарушена хепатална и ренална функција, дијабетес, активен пептичен улкус, свежи интестинални ананомози, улцеративен колитис и епилепсија. Потребна е претпазливост кај пациентите во првите недели по миокарден инфаркт, кај пациентите со тромбоемболизам, миастенија гравис, глауком, хипотироидизам, психоза или психоневроза и кај пациентите над 65 години.

За време на терапијата со дексаметазон, може да настане влошување на дијабетот или премин од латентен во клинички манифестен дијабет.

При долготрајна терапија, потребно е следење на серумското ниво на калиумот.

Вакцинацијата со живи вакцини е контраиндицирана за време на терапијата со дексаметазон (погледнете во точка 4.3). Имунизацијата со мртви вирусни или бактериски вакцини не го предизвикува очекуваниот раст на антитела и го нема очекуваниот заштитен ефект. Дексаметазон вообичаено не се дава 8 недели пред и 2 недели по вакцинацијата.



Пациентите кои примаат или земаат високи дози на дексаметазон во подолг период, треба да избегнуваат контакт со пациенти со сипаници; при ненамерен контакт, се препорачува профилатичен третман со имуноглобулин.

Кај пациенти со COVID-19, системската терапија со кортикостероиди не треба да се прекине за пациентите кои веќе се на терапија со системски (перорални) кортикостероиди од други причини (на пример пациенти со хронична обструктивна пулмонална болест) но кај кои нема потреба од кислородна терапија.

Потребна е претпазливост кај пациентите кои се опоравуваат од скорешна операција и коскени фрактури, затоа што дексаметазон може да го одложи заздравувањето на раните и фрактурите. Ефектот на глукокортикоидите се потенцира кај пациентите со цироза на црниот дроб или со хипотироидизам.

Интра-артикуларната администрација на кортикостероид може да предизвика локални и системски ефекти. Честата администрација може да доведе до оштетување на рскавицата на зглобот и коскена некроза.

Пред интра-артикуларната администрација, треба да се евакуира синовијалната течност од зглобот и да се испита (заради можна инфекција). Треба да се избегнува администрација на кортикостероидите во инфицирани зглобови. Ако по инјекцијата настане септична инфекција на зглобот, треба да се воведат соодветен антибиотски третман.

Пациентите треба да се советуваат да не ги оптеретуваат третираните зглобови се додека не се излечи воспалението.

Треба да се избегнува администрација на инјекциите во нестабилни зглобови.

Кортикостероидите можат да имаат влијание врз резултатите од кожните алергиски тестови.

Во постмаркетиншкото искуство тумор лиза синдромот (TLS) бил пријавен кај пациенти со хематолошки малигнитет по употреба на дексаметазон сам или во комбинација со други хемотерапевтски лекови. Пациенти кои се со висок ризик за TLS, како што се пациенти со висока пролиферативна стапка, високо оптеретување на туморот, и висока сензитивност на цитотоксични лекови, треба да се следат детално и да се преземат соодветни мерки на претпазливост.

Нарушување на видот

Визуелно нарушување може да се пријави при употреба на системска или топикална употреба на кортикостероиди. Доколку кај пациент се појават симптоми како што се заматен вид или други нарушувања на видот, пациентот треба да се проследи на офталмолог за евалуација за можните причини кои може да вклучат, катаракта, глаукома или ретки болести како што централна сериозна хориоретинопатија (CSCR) кои се пријавени по употреба на системска и топикална употреба на кортикостероиди.

Криза со феохромоцитом

Криза со феохромоцитом, која може да биде фатална, е пријавена по администрација на системски кортикостероиди. Кортикостероидите треба да се администрираат кај пациенти со сомнеж или идентификуван феохромоцитом само по соодветна проценка на односот ризик/корист.

Хипертрофична кардиомиопатија

Пријавени се случаи на хипертрофична кардиомиопатија по системска администрација на кортикостероиди вклучително дексаметазон кај предвременно родени бебиња. Во повеќето пријавени случаи, оваа појава беше реверзибилна по повлекување на терапијата. Кај предвременно родени бебиња кои се терапирани со системски дексаметазон, потребно е да се направи дијагностичка евалуација и следење на кардијалната функција и структура (точка 4.8).

Педијатриска популација

Дексаметазон се употребува кај деца и адолесценти само кога е строго индицирано. За време на терапијата, потребно е внимателно следење на растот на детето или адолесцентот.



Достапните докази сугерираат на долготрајни несакани дејства врз развојот на нервниот систем по рана терапија (< 96 часа) кај предвремено родени бебиња со хронична белодробна болест во дози од 0,25mg/kg два пати дневно.

Овој лек содржи калиум, помалку од 1 mmol (23 mg) по доза, односно есенцијално е 'без калиум'.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Истовремената употреба на дексаметазон и нестероидни анти-инфламаторни лекови го зголемува ризикот за гастроинтестинални крварења и формирање на улкус.

Дејството на дексаметазон се намалува при истовремена администрација со лекови кои ја индуцираат CYP3A4 ензимската активност (на пример фенитоин, фенобарбитон, карбамазепин, примидон, рифабутин, рифампицин) или со лекови кои го зголемуваат метаболниот клиренс на глукокортикоидите (ефедрин и аминоклутетимид), па затоа во такви случаи треба да се зголеми дозата на дексаметазон.

Интеракциите помеѓу дексаметазон и гореспоменатите лекови можат да имаат влијание врз дексаметазон супресивниот тест. При анализа на резултатите, треба да се земе во предвид доколку тестот се изведува за време на истовремена администрација на дексаметазон и некои од споменатите лекови.

Истовремената администрација на дексаметазон и лекови кои ја инхибираат CYP3A4 ензимската активност (на пример кетоназол, макролидни антибиотици), може да доведе до зголемено серумско ниво на дексаметазон.

Дексаметазонот е умерен индуктор на CYP3A4. Истовремената администрација со други лекови кои се метаболизираат преку CYP3A4 (на пример индинавир, еритромицин), може да резултира со зголемување на нивниот клиренс што ќе доведе до намалени серумски концентрации.

Со инхибирање на CYP3A4 ензимската активност, кетоназолот може да го зголеми нивото на дексаметазон во плазмата. Од друга страна, кетоназолот може да ја инхибира адреналната синтеза на глукокортикоиди. Затоа, за време на намалувањето на дозата на дексаметазон може да настане адренална инсуфициенција.

Истовремена терапија со CYP3A инхибитори, вклучително лекови кои содржат кобицистат, се очекува да го зголеми ризикот за системски несакани дејства. Комбинацијата треба да се избегне освен доколку користа е поголема од зголемениот ризик за системски несакани дејства со кортикостероиди, при што во овој случај пациентите треба да се следат за појава на системски несакани дејства од кортикостероиди.

Дексаметазон го намалува терапискиот ефект на антидијабетиците, антихипертензивите, празиквантел и натриуретиците (дозите на овие лекови треба да се зголемат). Ја зголемува активноста на хепарин, албендазол и калиуретиците (дозите на овие лекови треба да се намалат, ако е потребно).

Дексаметазон може да го промени дејството на кумаринските антикоагуланси, па затоа се препорачува почесто следење на протромбинското време при истовремената терапија.

Истовремената употреба на високи дози на глукокортикоиди и бета₂-рецепторни агонисти го зголемува ризикот за хипокалемија. Кај пациентите со хипокалемија беше забележана повисока аритмогеност и токсичност на кардијалните гликозиди.

Антацидите ја намалуваат гастричната апсорпција на дексаметазон. Не беше испитуван ефектот од истовремената администрација на дексаметазон со храна или алкохол. Сепак, не се препорачува истовремена администрација со лекови и храна богата со натриум. Пиењето нема влијание врз фармакокинетиката на дексаметазон.

Глукокортикоидите го зголемуваат реналниот клиренс на салицилатите, па затоа понекогаш е тешко да се постигнат терапевтски концентрации на салицилати во серумот. Потребна е претпазливост кај пациентите кај кои дозата на кортикостероидот постепено се намалува, затоа што може да настане зголемување на концентрациите на салицилатите во серумот и интоксикација со салицилати.

Доколку истовремено се земаат перорални контрацептиви, може да се продолжи полу-животот на глюкокортикоидите што го зголемува нивниот биолошки ефект и ја зголемува инциденцата за појавување на несакани дејства.

Истовремената употреба на ритодрин и дексаметазон за време на породувањето е контраиндицирана затоа што може да предизвика смрт на мајката поради пулмонален едем.

Истовремената администрација на дексаметазон и талидомид може да предизвика токсична епидермална некролиза.

Интеракции со потенцијална терапевтска корист: Истовремената администрација на дексаметазон и метоклопрамид, дифенхидрамин, прохлорперазин или 5-HT₃ рецепторни антагонисти (серотонин или 5-хидрокситриптамин тип 3 рецептори, како што е ондансетрон или гранисетрон) е ефикасна во превенција на гадење и повраќање предизвикани од хемотерапија (цисплатин, циклофосфамид, метотрексат, флуороурацил).

4.6 Бременост и лактација

Бременост

Не може да се исклучи можноста за штетни ефекти врз фетусот и новороденчето. Овој лек го инхибира интраутериниот раст на фетусот. Дексаметазонот треба да се препишува кај бремени жени само во поединечни итни случаи ако очекуваната корист за мајката го оправдува можниот ризик за фетусот. Се препорачува посебна претпазливост при прееклампсија. Според општите препораки за глюкокортикоидна терапија, за време на бременоста треба да се употребува најниската ефикасна доза за контрола на постоечкото заболување. Децата чии мајки биле на долготраен третман со високи дози на кортикостероиди за време на бременоста, треба внимателно да се следат поради можноста од адренална инсуфициенција.

Беше утврдено дека глюкокортикоидите ја поминуваат плацентата и можат да достигнат високи концентрации во фетусот. Дексаметазонот помалку се метаболизира во плацентата во споредба со преднизон на пример, па затоа можат да се појават високи серумски концентрации на дексаметазон во фетусот. Според некои податоци, фармаколошките дози на глюкокортикоидите можат да го зголемат ризикот за плацентална инсуфициенција, олигохидрамниос, ретардиран фетален раст или интраутерина смрт, зголемен број на леукоцити (неутрофили) кај детето и адренална инсуфициенција. Беа забележани тератогенски ефекти кај животните.

Администрација на кортикостероиди кај гравидни животни може да предизвика абнормалности на феталниот развој вклучително: раздвоено непце, заостанување на интраутерин развој и дејства врз развојот и растот на мозокот. Не постои доказ дека кортикостероидите резултираат со зголемена инциденца за конгенитални абнормалности, како што се раздвоено непце/усни кај луѓето. Погледнете исто така во точка 5.3.

Кај жените кои земале кортикостероиди за време на бременоста, при породувањето се препорачува администрација на дополнителни дози на глюкокортикоиди. Кога породувањето ќе се одложи или се планира царски рез, во перипарталниот период се препорачува интравенска администрација на 100 mg хидрокортизон на секои 8 часа.

Студиите покажаа зголемен ризик за неонатална хипогликемија последователно на антенатална администрација на краткотрајна употреба на кортикостероиди вклучително дексаметазон кај жени кои се со ризик за предвремено породување.

Доење

Мали количини на глюкокортикоиди се излучуваат во млекото. Според тоа, не се препорачува доење кај мајките третирани со дексаметазон, особено кога се употребуваат супрафизиолошки дози (околу 1 mg) затоа што ова може да предизвика ретардирање на растот кај детето и намалена секреција на ендогени кортикостероиди.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Дексаметазон Крка нема влијание врз способноста за возење или за ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства кои можат да се појават за време на терапијата со дексаметазон фосфат се класифицирани во следните групи по редослед на честота на случување:

- многу чести ($\geq 1/10$),
- чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$),
- помалку чести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$),
- ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1000$),
- многу ретки ($< 1/10,000$),
- непознати (не можат да се утврдат од достапните податоци).

Во рамките на секоја од групите, несаканите дејства се наведени по редослед од поголема кон помала сериозност.

Честотата на несаканите дејства зависи од дозата и времетраењето на терапијата.

Несакани дејства поврзани со краткотрајната терапија со дексаметазон поделени по поединечни органски системи:

Нарушувања на имунолошкиот систем

- помалку чести: хиперсензитивни реакции.

Ендокрини нарушувања

- чести: минлива адренална инсуфициенција.

Нарушувања на метаболизмот и исхраната

- чести: намалена толеранција на јаглехидрати, зголемен апетит и зголемена телесна тежина,
- помалку чести: хипертриглицеридемија.

Психијатриски нарушувања

- чести: ментални заболувања.

Гастроинтестинални нарушувања

- помалку чести: пептичен улкус и акутен панкреатитис.

Несакани дејства поврзани со долготрајната терапија со дексаметазон поделени по поединечни органски системи:

Нарушувања на имунолошкиот систем

- помалку чести: намален имунолошки одговор и зголемена склоност кон инфекции.

Ендокрини нарушувања

- чести: долготрајна адренална инсуфициенција, ретардиран раст кај децата и адолесцентите.

Нарушувања на метаболизмот и исхраната

- чести: гојазност во пределот на stomакот.

Нарушувања на очите

- помалку чести: катаракта, глауком.

Васкуларни нарушувања

- помалку чести: хипертензија.

Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво

- чести: тенка и осетлива кожа.

Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво

- чести: мускулна атрофија, остеопороза,
- помалку чести: асептична некроза на коските.



Следните несакани дејства поврзани со терапијата со дексаметазон можат исто така да се појават кај поединечни органски системи (наведени по редослед од поголема кон помала сериозност):

Нарушувања на крвта и на лимфниот систем

- ретки: тромбоемболични компликации, намален број на моноцити и/или лимфоцити, леукоцитоза, еозинофилија (како и со другите глукокортикоиди), тромбоцитопенија и нетромбоцитопенична пурпура.

Нарушувања на имунолошкиот систем

- ретки: исип, бронхоспазам, анафилактична реакција,
- многу ретки: ангиоедем.

Кардијални нарушувања

- многу ретки: мултифокални вентрикуларни екстрасистоли, интермитентна брадикардија, срцева слабост, миокардна руптура на миокардот како последица на скорешен миокарден инфаркт.
- непознати: хипертрофична кардиомиопатија кај предвремено родени бебиња (погледнете во точка 4.4).

Васкуларни нарушувања

- помалку чести: хипертензивна енцефалопатија.

Нарушувања на нервниот систем

- помалку чести: папилоедем и зголемен интракранијален притисок (псевдотумор церебри) кој се јавува по прекин на терапијата, вртоглавица, главоболка.
- многу ретки: конвулзии.

Психијатриски нарушувања

- помалку чести: промени на личноста и однесувањето кои најчесто се манифестираат како еуфорија; исто така беше забележано појавување на несоница, иритабилност, хиперкинезија и депресија,
- ретки: психози.

Ендокрини нарушувања

- чести: адренална инсуфициенција и атрофија (намален одговор на стрес), Cushing-ов синдром, неправилен менструален циклус, хирзутизам.

Нарушувања на метаболизмот и исхраната

- чести: премин од латентен во клинички манифестен дијабет, зголемени потреби за инсулин или перорални антидијабетици кај пациенти со дијабет, ретенција на натриум и вода, зголемена загуба на калиум.
- многу ретки: хипокалемична алкалоза, негативен азотен баланс поради катаболизмот на протеини.

Гастроинтестинални нарушувања

- помалку чести: гадење, икање, гастрични или дуоденални пептични улкуси.
- многу ретки: езофагитис, улкусни перфорации и крварење од гастроинтестиналниот тракт (хематемеза, мелена), панкреатитис, перфорација на жолчното кесе и интестинална перфорација (особено кај пациенти со хронично инфламаторно заболување на цревата).

Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво

- чести: мускулна слабост, стероидна миопатија (мускулна слабост поради мускулен катаболизам),
- многу ретки: вертебрални компресивни фрактури, руптура на тетиви (особено при истовремена употреба со некои кинолони), оштетување на рскавицата на зглобот и коскена некроза (при чести интра-артикуларни инјекции).

Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво

- чести: забавено заздравување на раните, стрии, петехии и ехимози, зголемена перспирација, акни, супримираны реакции на кожните алергиски тестови,
- многу ретки: алергиски дерматитис, уртикарија.

Нарушувања на очите



- помалку чести: зголемен интраокуларен притисок,
- многу ретки: егзофталмос,
- непознати: заматен вид (погледнете во точка 4.4), хориоретинопатија.

Нарушувања на репродуктивниот систем и на градите

- ретки: импотенција.

Општи нарушувања и состојби на местото на администрација

- многу ретки: едем, хиперпигментација или хипопигментација на кожата, атрофија на кожата или поткожното ткиво, стерилен абсцес и црвенило на кожата.

Симптоми и знаци на глукокортикоиден синдром на повлекување

Ако кај пациентите кои подолго време се на терапија со некој глукокортикоид, дозата се намали премногу брзо, можат да се појават знаци на адренална инсуфициенција, хипотензија и смрт.

Во некои случаи, симптомите на синдромот на повлекување можат да бидат слични со симптомите и знаците на влошување или повторно појавување на заболувањето поради кое се лекува пациентот.

Доколку се појават тешки несакани дејства, терапијата треба да се прекине.

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

Извештаите за акутно предозирање или смртност поради акутно предозирање се ретки. Предозирањето може да ги предизвика повеќето од несаканите дејства наведени во точка 4.8, примарно Cushing-ов синдром, но не порано од неколку недели по примената.

Не постои специфичен антидот. Терапијата е супортивна и симптоматска. Хемодијализата не е ефикасна во забрзување на излачувањето на дексаметазонот од телото.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: кортикостероиди за системска употреба, глукокортикоиди, АТС код: H02AB02.

Дексаметазон е синтетски хормон на адреналниот кортекс (кортикостероид) со глукокортикоидно дејство. Има анти-инфламаторно и имunosупресивно дејство, а исто така дејствува и на енергетскиот метаболизам, глюкозната хомеостаза и (преку негативна повратна спрега) на секрецијата на хипоталамичниот активирачки фактор и трофичниот хормон од адено-хипофизата.

Се уште не е целосно разјаснето дејството на глукокортикоидите. Моментално, постојат доволно докази за механизмот на дејство на глукокортикоидите кои покажуваат дека тие дејствуваат на клеточно ниво. Постојат два добро дефинирани рецепторни системи кои се наоѓаат во клеточната цитоплазма. Преку глукокортикоидните рецептори, кортикостероидите го регулираат анти-инфламаторното и имunosупресивното дејство, глюкозната хомеостаза; а



преку минералокортикоидните рецептори го регулираат метаболизмот на натриум и калиум и балансот на електролити и вода.

Глукокортикоидите се липосолубилни супстанции кои лесно пенетрираат во целната клетка низ клеточната мембрана. Врзувањето на хормонот за рецепторот предизвикува структурна промена на рецепторот, што резултира со негов зголемен афинитет за ДНК. Хормон-рецепторниот комплекс навлегува во јадрото на клетката и се врзува со регулационската регија на ДНК молекулата, позната и како глукокортикоиден елемент на одговор (GRE). Активираниот рецептор, врзан за GRE или за специфични гени, ја регулира транскрипцијата на mRNA при што може да ја зголеми или да ја намали. Новоформираната mRNA се транспортира до рибозомот што е проследено со формирање на нови протеини. Во зависност од целните клетки и клеточните процеси, формирањето на нови протеини исто така може да се зголеми (на пример, тирозин трансминаза во црнодробните клетки) или да се намали (на пример, IL-2 во лимфоцитите). Глукокортикоидните рецептори се наоѓаат во сите ткива, затоа може да се очекува дека тие ќе дејствуваат на најголемиот дел од телесните клетки.

Дејство врз енергетскиот метаболизам и глюкозната хомеостаза: Дексаметазонот, заедно со инсулин, глукагон и катехоламините, го регулира складирањето и трошењето на енергијата. Во црниот дроб, го зголемува создавањето на глюкоза од пируват или аминокиселини, како и создавањето на гликоген. Во периферните ткива, особено во мускулите, го намалува трошењето на глюкоза и ги мобилизира аминокиселините (од протеини) кои се супстрат за глуконеогенезата во црниот дроб. Директниот ефект врз метаболизмот на мастите е центрипетална редистрибуција на адипозно ткиво и зголемен липолитичен одговор на катехоламини.

Преку рецепторите во реналните проксимални тубули, дексаметазон го зголемува реналниот крвоток и гломеруларната филтрација, го инхибира формирањето и секрецијата на вазопресин и го подобрува капацитетот на бубрезите да излачуваат киселини.

Со зголемување на бројот и афинитетот на β -адренергичните рецептори кои испраќаат позитивни инотропни ефекти на катехоламините, дексаметазон директно ја зголемува срцевата контрактилност и периферниот васкуларен тонус.

Кога се употребува во високи дози, дексаметазонот ги инхибира фибробластичната продукција на тип I и тип III колаген и формирањето на гликозаминогликани. Според тоа, преку инхибиција на формирањето на екстрацелуларен колаген и матрикс, го одложува заздравувањето на раните. Долготрајната администрација на високи дози предизвикува прогресивна коскена ресорпција како индиректен ефект и ја намалува коскената формација како директен ефект (зголемена секреција на паратироиден хормон и намалена секреција на калцитонин). Исто така, предизвикува негативен калциумов баланс – намалена апсорпција на калциум во цревата и зголемена екскреција во урината. Ова вообичаено води до секундарен хиперпаратироидизам и фосфатурија.

Дејство врз хипоталамусот и хипофизата: Дексаметазонот има 30 пати посилено глукокортикоидно дејство во споредба со кортизол. Според тоа, тој е посилен инхибитор на секрецијата на CRF и АСТН во споредба со ендогениот кортизол. Ова води до намалена секреција на кортизол, а по долготрајната супресија на секрецијата на CRF и АСТН и до адrenalна атрофија. Веќе по 5 до 7 дена од администрацијата на дексаметазон во дневни дози еквивалентни на 20 mg до 30 mg преднизон или по 30 дневна терапија со ниска доза, може да настане адренална инсуфициенција. По прекин на краткотрајната терапија (до 5 дена) со високи дози, функцијата на адреналниот кортекс може да се врати во нормала за една недела, а по долготрајна терапија нормализација настанува подоцна, вообичаено до една година. Кај некои пациенти, може да се јави иреверзибилна адренална атрофија.

Анти-инфламаторното и имunosупресивното дејство на глукокортикоидите се базираат на нивните молекуларни и биохемиски ефекти. Молекуларните анти-инфламаторни дејства се јавуваат како резултат на врзувањето на глукокортикоидите за глукокортикоидните рецептори и промената во експресијата на бројни гени кои го регулираат формирањето на различни информациски молекули, протеини и ензими кои се вклучени во инфламаторниот одговор. Биохемиските анти-инфламаторни дејства на глукокортикоидите се јавуваат како резултат на блокирање на формирањето и функцијата на хуморалните инфламаторни медијатори: простагландини, тромбоксани, цитокини и леукотриени. Дексаметазон го намалува формирањето на леукотриените преку намалување на ослободувањето на арахидонска киселина

од клеточните фосфолипиди, што настанува од инхибицијата на активноста на фосфолипаза A₂. Дејството на фосфолипазата не е директен ефект, но се јавува како резултат на зголемувањето на концентрацијата на липокортин (макрокортин) кој е инхибитор на фосфолипаза A₂. Инхибиторното дејство на дексаметазон врз формирањето на простагландин и тромбоксан е резултат на неговиот намалувачки ефект врз формирањето на специфична mRNA, а според тоа и на степенот на формирање на циклооксигеназата. Исто така, преку зголемување на концентрациите на липокортин, дексаметазонот го супримира и формирањето на PAF. Други биохемиски анти-инфламаторни дејства вклучуваат редукција на формирањето на TNF и IL-1.

RECOVERY студијата (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY,¹) е иницирана од испитувач, индивидуално рандомизирана, контролирана, отворена, студија со адаптивна платформа за да се евалуираат дејствата за потенцијален третман кај пациенти кои се хоспитализирани со COVID-19.

Студијата беше спроведена во 176 хоспитални организации во Обединетото Кралство. 6425 пациенти беа рандомизирани за да примат дексаметазон (2104 пациенти) или само вообичаена нега (4321 пациенти). 89% од пациентите имаа лабораториски потврдена SARS-CoV-2 инфекција.

При рандомизација, 16% од пациентите примија инвазивна механичка вентилација или екстракорпорална мембранска оксигенација, 60% примија само кислород (со или без неинвазивна вентилација), и 24% не ги примија ниту едното ниту другото.

Средната возраст на пациентите беше 66,1±15,7 години. 36% од пациентите беа женски. 24% од пациентите имаа историја на дијабетес, 27% на срцеви заболувања и 21% на хронична белодробна болест.

Примарна крајна точка

Морталитетот до 28 дена беше значително понизок во групата со дексаметазон отколку во групата со вообичаена нега, со смртност пријавена кај 482 од 2104 пациенти (22,9%) и кај 1110 од 4321 пациенти (25,7%), соодветно (стапка на сооднос, 0,83; 95% интервал на доверба [CI], 0,75 до 0,93; P<0,001).

Во групата со дексаметазон, инциденцата на смртност беше пониска отколку таа во групата со вообичаена нега помеѓу пациентите кои беа на инвазивна механичка вентилација (29,3% во споредба со 41,4%; стапка на сооднос, 0,64; 95% CI, 0,51 до 0,81) и кај оние кои примиле дополнително кислород без инвазивна механичка вентилација (23,3% во споредба со 26,2%; стапка на сооднос, 0,82; 95% CI, 0,72 до 0,94).

Не постои јасен ефект на дексаметазон помеѓу пациенти кои не примаа било каква респираторна поддршка при рандомизација (17,8% во споредба со 14,0%; стапка на сооднос, 1,19; 95% CI, 0,91 до 1,55).

Секундарни крајни точки

Пациенти во групата со дексаметазон имаа пократко траење на хоспитализација отколку оние во групата со вообичаена нега (средно, 12 дена во споредба со 13 дена) и поголема веројатност за преживување во болница во период од 28 дена (стапка на сооднос, 1,40; 95% CI, 1,03 до 1,17). Во согласност со примарната крајна точка најголемиот ефект во однос на преживување во период од 28 дена беше забележано помеѓу пациенти кои примија инвазивна механичка вентилација при рандомизација (стапка на сооднос 1,48; 95% CI 1,16-1,90), проследено само со кислород (стапка на сооднос, 1,15 ;95% CI 1,06-1,24) без бенефит кај пациенти кои не примиле кислород (стапка на сооднос, 0,96 ; 95% CI 0,85-1,08).

¹ www.recoverytrial.net

Outcome	Dexamethasone (N = 2104)	Usual Care (N = 4321)	Rate or Risk Ratio (95% CI)*
<i>no./total no. of patients (%)</i>			
Primary outcome			
Mortality at 28 days	482/2104 (22.9)	1110/4321 (25.7)	0.83 (0.75–0.93)
Secondary outcomes			
Discharged from hospital within 28 days	1413/2104 (67.2)	2745/4321 (63.5)	1.10 (1.03–1.17)
Invasive mechanical ventilation or death†	456/1780 (25.6)	994/3638 (27.3)	0.92 (0.84–1.01)
Invasive mechanical ventilation	102/1780 (5.7)	285/3638 (7.8)	0.77 (0.62–0.95)
Death	387/1780 (21.7)	827/3638 (22.7)	0.93 (0.84–1.03)

* Rate ratios have been adjusted for age with respect to the outcomes of 28-day mortality and hospital discharge. Risk ratios have been adjusted for age with respect to the outcome of receipt of invasive mechanical ventilation or death and its subcomponents.

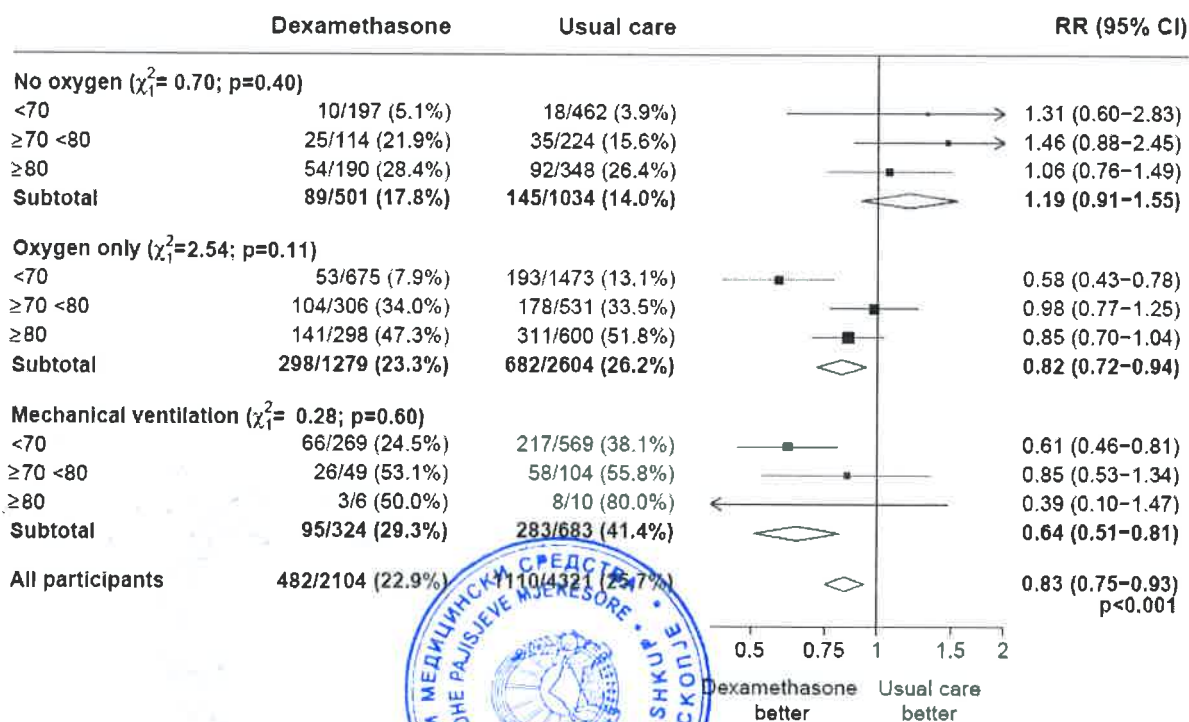
† Excluded from this category are patients who were receiving invasive mechanical ventilation at randomization.

Безбедност

Постојат четири сериозни несакани дејства (SAE) поврзани со терапијата при студијата: Две SAE за хипергликемија, едно SAE за психоза индуцирана од стероиди и едно SAE за крварење на горниот дел на гастроинтестиналниот тракт. Сите несакани дејства се повлекуваат.

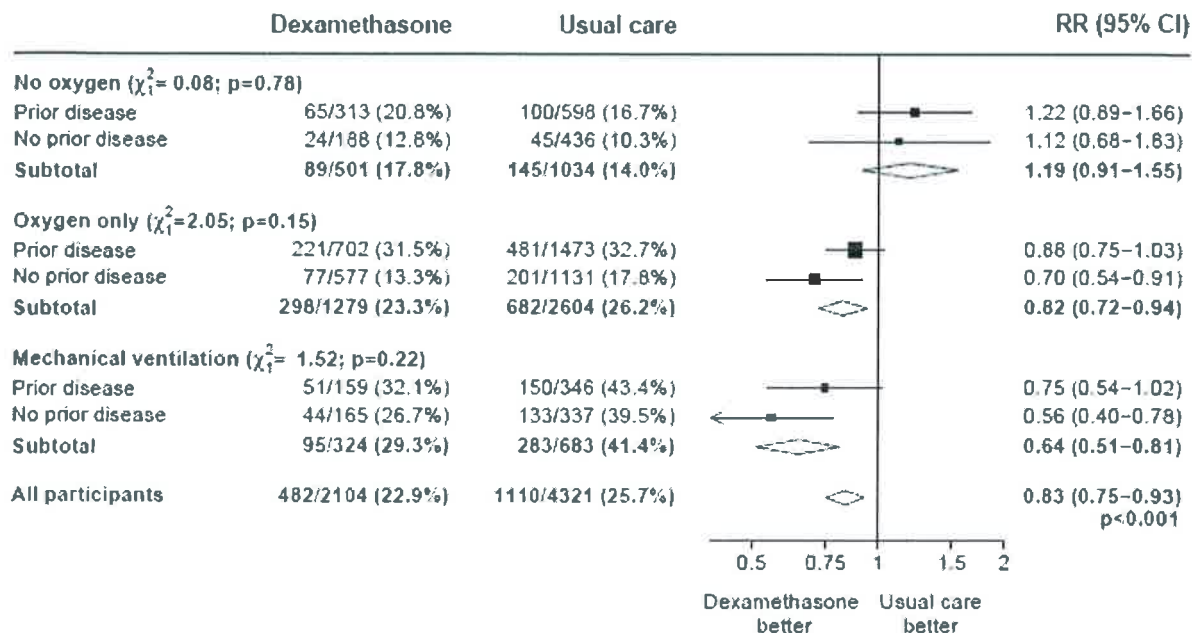
Анализа на подгрупите

Дејства на алокација на DEXAMETHASONE за 28-дневен морталитет, во однос на возраст и респираторна поддршка која е добиена при рандомизација²



Дејства на алокација на DEXAMETHASONE за 28-дневен морталитет, во однос на респираторна поддршка која е добиена при рандомизација и историја на било каква хронична болест.²

² (source: Horby P. et al., 2020; <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1> ; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>)



5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

Дексаметазон фосфатот постигнува максимални концентрации во плазмата за 5 минути по интравенска администрација и за 1 час по интрамускулна администрација. Кога ќе се администрира локално со инјектирање во зглобовите или меките ткива (лезии), неговата апсорпција е побавна од онаа по интрамускулна инјекција. Интравенската администрација е проследена со брз почеток на дејството. При интрамускулна администрација, клиничкиот ефект настанува 8 часа по дозирањето. Дејството опстојува подолг период, од 17 до 28 дена по интрамускулна администрација и од 3 дена до 3 недели по локална администрација. Биолошкиот полу-живот на дексаметазонот изнесува од 24 до 72 часа. Во плазмата и во синовијалната течност, дексаметазон фосфатот брзо се претвора во дексаметазон.

Дистрибуција

Во плазмата, околу 77% од дексаметазонот се врзува за плазма протеините, главно за албумин. Само мала количина на дексаметазон се врзува за неалбумински протеини. Дексаметазон е липосолубилна супстанција, па затоа може да навлезе во интерцелуларните и интрацелуларните простори.

Метаболизам

Во централниот нервен систем (хипоталамус, хипофиза), својата активност ја извршува преку врзување со мембранските рецептори. Во периферните ткива, се врзува и дејствува преку цитоплазматските рецептори. Неговата деградација се одвива на местото на дејствување, односно во клетката. Примарно се метаболизира во црниот дроб, но и во бубрезите и други ткива.

Елиминација

Се излучува главно преку урината.



5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Кај животните, при нивоа на изложување кои се слични со клиничките нивоа на изложување, беа забележани несакани дејства на дексаметазон со можна релевантност за клиничката употреба.

Студиите за акутна токсичност покажаа ниска токсичност на дексаметазон по перорална администрација: вредностите на LD₅₀ беа > 3 g/kg кај стаорци и 6,5 g/kg кај глувци. Интраперитонеалните и интравенските LD₅₀ вредности кај стаорци беа 54 mg/kg и > 64 mg/kg, соодветно, додека интраперитонеалната LD₅₀ вредност кај глувци беше 410 mg/kg. При субкутана администрација на дексаметазон кај глувци, стаорци и зајаци беа забележани LD₅₀ вредности од 4400 mg/kg, 14 mg/kg и 7 mg/kg, соодветно. Клиничките знаци на токсичност по еднократна доза на дексаметазон вклучуваат лакримација, хипермотилитет, дијареа, губење на телесната тежина, тремор и конвулзии.

Повеќекратната администрација на дексаметазон кај стаорци предизвика намалување на телесниот раст, промени во тежината на слезинката и тимусот, промени во крвта, додека кај зајаци предизвика црнодробна некроза. Дексаметазонот предизвика миокардна хипертрофија кај новородените стаорци.

Дексаметазон е класифициран во FDA категорија C за употреба при бременост. Беше утврдено дека лекот ги зголемува дефектите при раѓање кај многу експериментални животински видови. Експериментите за испитување на тератогеност покажаа краниофацијални малформации, кардијални дефекти, расцеп на непцето, намалена фетална тежина, имунодефициенција, екстраембрионски структури. Во студиите на животни, беше забележано раздвојување на непцето кај стаорци, глувци, хрчаци, зајаци, кучиња и примати; но не беше забележано кај коњи и овци. Во некои случаи овие дивергенции беа комбинирани со дефекти на централниот нервен систем и срцето. Кај примати, дејствата на мозокот беа забележани по експозиција. Исто така интраутериниот раст може да биде одложен. Сите овие дејства беа забележани при високи дози.

Евалуацијата на генотоксичноста на дексаметазон со употреба на *in vitro* и *in vivo* тестови покажа дека лекот е способен да го напаѓа генетскиот материјал. Сепак, Ames тестот беше негативен во однос на мутагениот потенцијал.

Резултатите од поединечните предклинички студии покажаа дека дексаметазон го инхибира растот на канцерогените клетки и ангиогенезата.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на екципиенси

глицерол (E422)
динатриум едетат
динатриум фосфат дихидрат
вода за инјекции

6.2 Инкомпатибилности

Овој лек не треба да се меша со други лекови, освен со оние споменати во точка 4.2.

Кога дексаметазон ќе се измеша со хлорпромазин, дифенхидрамин, доксапрам, доксорубицин, даунорубуцин, идарубицин, хидроморфон, ондасетрон, прохлорперазин, галиум нитрат и ванкомицин, се формира талог.

Приближно 16% од дексаметазонот се распадна во раствор од 2,5% глюкоза и 0,9% NaCl со амикацин.

Некои лекови, на пример лоразепам, треба да се мешаат со дексаметазон во стаклени шишиња, а не во пластични кеси (концентрацијата на лоразепам се намалува под 90% за 3 до 4 часа ако растворот се чува во кеси од поливинилхлорид на собна температура).

Со некои лекови, на пример метараминол, се развива таканаречена “споро развивачка инкомпатибилност” во текот на 24 часа ако се помешаат со дексаметазон.

Дексаметазон и гликопиролат: крајната pH на растворот е 6,4 што е надвор од стабилниот опсег.



6.3 Рок на употреба

5 години.

Од микробиолошка гледна точка, овој лек треба веднаш да се употреби. Доколку не се употреби веднаш, корисникот е одговорен за времето и условите на чување пред употребата и нормално тоа не би требало да биде подолго од 24 часа на 2 до 8°C, освен ако реконституцијата се одвива во контролирани и валидирани асептични услови.

6.4 Начин на чување

Да се чуваат на температура до 25°C.

6.5 Пакување

Ампула (кафено стакло од хидролитичка класа I во согласност со Ph. Eur.): 25 ампули од 1 ml раствор за инјектирање/инфузија, во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни барања.

Секој неискористен производ или материјалите за фрлање треба да се отстрануваат во согласност со законските регулатии.

Дексаметазон Крка треба да се администрира интравенски, по пат на инфузија со глюкозен или физиолошки раствор. Овој лек треба да се употребува само кога растворот е бистар и нема видливи честички. Пред употреба, пакувањето треба да се провери за било какви знаци на оштетување и истото не треба да има видливи знаци на оштетување. Производот е само за еднократна употреба.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, Христо Татарчев-1, бр.101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ 15-8164/12

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Датум на првото решение: 10.02.1995

Датум на последната обнова:

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

