

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Deksametazon Krka – Дексаметазон Крка 4 mg таблети

Deksametazon Krka – Дексаметазон Крка 8 mg таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја таблета содржи 4 mg дексаметазон.

Секоја таблета содржи 8 mg дексаметазон.

Ексципиенс со познато дејство:

Секоја таблета содржи 77,9 mg лактоза (во форма на лактоза монохидрат).

Секоја таблета содржи 155,8 mg лактоза (во форма на лактоза монохидрат).

За целосна листа на ексципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета.

Таблетите Дексаметазон Крка од 4 mg се бели до приближно бели, тркалезни таблети со закосени рабови и со разделна линија од едната страна (Дебелина: 2,5-3,5 mm; Дијаметар: 5,7-6,3 mm). Таблетата може да се подели на две еднакви дози.

Таблетите Дексаметазон Крка од 8 mg се бели до приближно бели, овални таблети со разделна линија од едната страна (Дебелина: 3,5-5,5 mm; Долина: 8,7-9,3 mm). Таблетата може да се подели на две еднакви дози.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Неврологија

Церебрален едем (само со симптоми на интракранијален притисок што се потврдува со компјутерска томографија) предизвикан од тумор на мозок, неврохируршка интервенција, церебрален апсцес.

Пулмонални и респираторни заболувања

Акутна егзацербација на астма кога е соодветна употребата на перорален кортикостероид (OCS), опструктивен ларингитис.

Дерматологија

Иницијална терапијана екстензивни, тешки, акутни, кожни болести кои реагираат на глукокортикоиди, на пример, еритродермија, пемфигус вулгарис.

Автоимуни заболувања/ревматологија

Иницијална терапија на автоимуни заболувања како системски лупус еритематозус.

Активни фази на системски васкулитис, како панартеритис нодоза (траењето на терапијата треба да се ограничи на две недели во случај на истовремена позитивна хепатитис Б серологија).

Сериозно прогресивен тек на активен ревматоиден артритис, на пример деструктивни форми со брз развој и/или екстра-артикуларни манифестации.



Тежок системски развојна јувенилен идиопатски артритис (Стилова болест).

Хематолошко нарушување

Идиопатска тромбоцитопенична пурпура кај возрасни.

Инфектологија

Туберкулозен менингитис само со истовремена анти-инфективна терапија.

Дексаметазон Крка 4 mg таблети

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

Онкологија

Палијативен третман на неопластични заболувања.

Профилактика и терапија на емеза индуцирана од цитостатици, еметогена хемотерапија при антиеметична терапија.

Терапија на симптоматски мултипен миелом, акутна лимфобластна леукемија, Хочкинова болест и не-Хочкинов лимфом во комбинација со други лекови.

Останати

Превенција и третман на постоперативно повраќање, во рамки на антиеметична терапија.

4.2 Дозирање и начин на употреба

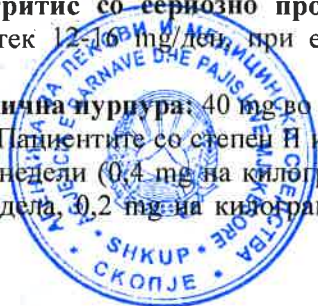
Дозирање

Дексаметазон се дава во вообичаени дози од 0,5 до 10 mg на ден, во зависност од болеста што се третира. При потешки заболувања и состојби може да бидат потребни повисоки дози од 10 mg дневно. Дозата треба да се прилагоди во согласност со индивидуалниот одговор на пациентот и сериозноста на болеста. За да се намали појавата на несакани дејства, треба да се користи најниската ефективна доза.

Доколку не е поинаку препишано, се применуваат следните препораки за дозирање:

Долунаведените препораки за дозирање се дадени само како водич. Почетните и дневните дози секогаш треба да се утврдат врз основа на индивидуалниот одговор на пациентот и сериозноста на болеста.

- **Церебрален едем:** Почетна доза и времетраење на терапијата во зависност од причината и сериозноста, 6-16 mg (до најмногу 24 mg)/дневно, перорално, поделени на 3-4 поединечни дози.
- **Акутна астма:** Возрасни: 16 mg/ден во период од два дена. Деца: 0,6 mg/kg телесна тежина во период од еден или два дена.
- **Опструктивен ларингитис:** Деца: 0,15 mg/kg-0,6 mg/kg како единечна доза.
- **Акутни кожни заболувања:** Во зависност од природата и сериозноста на заболувањето, се користат дневни дози од 8-40 mg, во некои случаи до 100 mg, што треба да се проследат со намалување на дозата во согласност со клиничките потреби.
- **Активна фаза на системски ревматски нарушувања:** Системски лупус еритематозус 6-16 mg/ден.
- **Активен ревматоиден артритис со сериозно прогресивен тек на болеста:** опсег при деструктивни форми со брз тек 12-16 mg/ден, при екстра-артикуларни манифестации 6-12 mg/ден.
- **Идиопатска тромбоцитопенична пурпура:** 40 mg во период од 4 дена на циклуси.
- **Туберкулозен менингитис:** Пациентите со степен II или III на болеста добиваат интравенски третман во период од четири недели (0,4 mg на килограм дневно во 1-вата недела, 0,3 mg на килограм дневно во 2-рата недела, 0,2 mg на килограм дневно во 3-тата недела и 0,1 mg на



килограм дневно во 4-тата недела), а потоа следи перорален третман во траење од четири недели, почнувајќи со вкупно 4 mg дневно со последователно намалување на дневната доза за 1 mg секоја недела. Пациентите со степен I на болеста добиваат интравенска терапија во период од две недели (0,3 mg на килограм дневно во 1-вата недела и 0,2 mg на килограм дневно во 2-тата недела), проследени со четири недели перорална терапија (0,1 mg на килограм дневно во 3-тата недела, а потоа вкупна доза од 3 mg дневно, со последователно намалување на дневната доза за 1 mg секоја недела).

- **Палијативен третман при неопластични заболувања:** Почетна доза и времетраење на третманот се во зависност од причината и сериозноста, 3-20 mg/ден. Многу високи дози до 96 mg исто така може да се користат за палијативна терапија. За оптимално дозирање и намалување на бројот на таблетите, може да се користи комбинацијата на доза со помала јачина (4 и 8 mg) и доза со поголема јачина (20 mg или 40 mg).

- **Профилактика и третман на емеза индуцирана од цитостатици, еметогена хемотерапија при антиеметска терапија:** 8-20 mg дексаметазон дадени пред терапијата со хемотерапија, и потоа 4-16 mg/ден на 2-от и 3-от ден.

- **Превенција и третман на постоперативно повраќање, при антиеметска терапија:** единечна доза од 8 mg пред операцијата.

- **Третман на симптоматски мултипен миелом, акутна лимфобластна леукемија, Хочкинова болест и не-Хочкинов лимфом во комбинација со други лекови:** вообичаената доза е 40 mg или 20 mg еднаш дневно.

Фреквенцијата на дозата и администрацијата варира во согласност со терапевтскиот протокол и поврзаната терапија(и). При администрацијата на дексаметазон треба да се следат упатствата за администрација на дексаметазон доколку се тие опишани во Збирниот извештај за особините на поврзаниот лек(ови). Доколку тоа не е случај, треба да се следат препораките и упатствата за локален или меѓународен третман. Лекарите кои го препишуваат лекот треба внимателно да проценат која доза на дексаметазон треба да се користи, имајќи ја во предвид состојбата и болеста на пациентот.

Дексаметазон Крка 4 mg таблети

- **Терапија на Covid-19:** Возрасни пациенти 6 mg перорално, еднаш дневно во период од 10 дена.

Педијатриска популација

Педијатриски пациенти (адолесценти на возраст од 12 години и постари со телесна тежина од најмалку 40 kg) препорачана доза е 6mg перорално еднаш дневно 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.

Ренално нарушување

Кај пациентите кои подлежат на активна хемодијализа може да се појави зголемен клиренс на лекот преку дијализата и поради тоа за истите е потребно прилагодување на стероидната доза.

Хепатално нарушување

Кај пациенти со тешко заболување на црниот дроб може да биде потребно прилагодување на дозата. Кај пациенти со тешко нарушување на црниот дроб, биолошките ефекти на дексаметазонот можат да се потенцираат поради неговиот побавен метаболизам (продолжен плазматски полуживот) и може да дојде до појава на хипоалбуминемија (зголемени плазматски нивоа на слободниот лек), што исто така може да предизвика повеќе несакани дејства.

Постари лица

Терапијата кај постари пациенти, особено ако е долготрајна, треба да се испланира имајќи ги во предвид посериозните последици од вообичаените несакани дејства на кортикостероидите во староста (остеопороза, дијабетес мелитус, хипертензија, намален имунитет, психолошки промени). Кај овие пациенти, плазматските концентрации на дексаметазон може да бидат



повисоки и неговата екскреција може да биде побавна за разлика од помладите пациенти, па затоа неговата доза треба да биде соодветно намалена.

Педијатриска популација

Екскрецијата на дексаметазон е приближно еднаква кај деца и возрасни, доколку дозата е прилагодена на нивната телесна површина. Дозирањето треба да се испланира имајќи ги во предвид можните дејства врз растот и развојот и симптомите на адренална супресија.

Долготрајна терапија

За долготрајна терапија на неколку состојби, по иницијалната терапија, терапијата со глюкокортикоиди треба да се префрли од дексаметазон на преднизон/преднизолон, за да се намали супресијата на функцијата на кората на надбубрежните жлезди.

Прекинување на терапијата

По нагло прекинување на долготрајниот третман со големи дози на глюкокортикоиди може да дојде до појава на акутна адренална инсуфициенција. Затоа, во вакви случаи дозите на глюкокортикоидите треба постепено да се намалуваат и терапијата треба постепено да се прекине (погледнете во точка 4.4).

Начин на администрација

Дексаметазонот треба да се зема заедно со оброк или по оброкот за да се минимизира иритацијата на гастроинтестиналниот тракт. Треба да се избегнуваат пијалаци кои содржат алкохол или кофеин.

Лекот Дексаметазон Крка е достапен во форма на таблети од 4 mg, 8 mg, 20 mg и 40 mg. Таблетите може да се поделат на еднакви половици и можат да обезбедат дополнителни јачини од 2 mg и 10 mg, притоа олеснувајќи му на пациентот да ја голтне таблетата.

Кога не е можна примена на алтернативен дневен режим на дозирање, целата дневна доза на глюкокортикоидот вообичаено може да се администрира како единечна утринска доза; сепак, кај некои пациенти може да бидат потребни поделени дневни дози на глюкокортикоиди.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанција дексаметазон или на некој од ексципиентите наведени во точка 6.1.

Системска инфекција, освен ако не е применета специфична анти-инфективна терапија.

Чир на желудник или чир на дуоденум.

Вакцинацијата со живи вакцини за време на терапија со големи терапевтски дози на дексаметазон (и други кортикостероиди) е контраиндицирана поради можноста за појава на вирусна инфекција (погледнете во точките 4.4 и 4.5).

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Адренална инсуфициенција

Адреналната инсуфициенција, која е предизвикана од терапијата со глюкокортикоиди, може, во зависност од дозата и должината на терапијата, да опстојува во период од повеќе месеци, а во некои случаи и повеќе од една година, по прекилот на терапијата. За време на терапијата со дексаметазон на специфични стресни физички состојби (траума, операција, породување, итн.), може да биде потребно привремено зголемување на дозата. Поради можниот ризик во стресни состојби, треба да се направи кортикостероидна идентификација за пациенти кои подлежат на долготрајна терапија. Дури и во случаи на продолжена адренална инсуфициенција по прекин на терапијата, администрацијата на глюкокортикоиди може да биде неопходна во стресни физички ситуации. Акутната адренална инсуфициенција индуцирана од терапијата може да се минимизира со бавно намалување на дозата се до планираниот прекин.



Третманот со дексаметазон треба да се спроведува само во случај на многу силно изразени индикации и, доколку е потребно, како дополнителна насочена анти-инфективен терапија на следните болести:

- Акутни вирусни инфекции (херпес зостер, херпес симплекс, варицела, кератитис предизвикан од херпес)
- HBsAG-позитивен хроничен активен хепатитис
- Приближно 8 недели пред и до 2 недели по вакцинирањето со живи вакцини (погледнете во точките 4.3 и 4.5)
- Системски микози и паразитоза (на пр. нематоди)
- Полиомиелитис
- Лимфаденитис по BCG вакцинација
- Акутни и хронични бактериски инфекции
- При историја на туберкулоза (ризик од реактивација) се користи само со туберкулозататска заштита
- Откриена или сомневање за стронгилоидијаза (инфестација со тении). Третманот со глюкокортикоиди може да доведе до хиперинфекција со *Strongyloides* и ширење со голема миграција на ларвите.

Покрај тоа, третманот со дексаметазон треба да се спроведува само врз основа на силни индикации и, доколку е потребно, треба да се спроведе дополнителна специфична терапија за:

- Гастроинтестинални улцери
- Тешка форма на остеопороза (затоа што кортикостероидите имаат негативно дејство врз балансот на калциумот)
- Висок крвен притисок кој тешко се регулира
- Дијабетес мелитус кој тешко се регулира
- Психијатриски нарушувања (вклучувајќи историја)
- Глауком со затворен агол и глауком со широк агол
- Корнеални улцерации и корнеални повреди
- Тешка срцева слабост

Анафилактична реакција

Може да се појават сериозни анафилактички реакции.

Тендинитис

Ризикот од појава на тендинитис и руптура на тетивите е зголемен кај пациенти кои се третираат истовремено со глюкокортикоиди и флуорокинолони.

Мијастенија гравис

Претходно постоечката мијастенија гравис може да се влоши на почетокот на терапијата со дексаметазон.

Визуелни нарушувања

Визуелните нарушувања може да се забележат при системската и локалната употреба на кортикостероидите. Ако кај пациентот се појават симптоми како што се заматен вид или други нарушувања на видот, пациентот треба да се упати на офталмолог за проценка на можните причини кои може да вклучат катаракта, глауком или ретки заболувања како централна сериозна хориоретинопатија (CSCR), кои биле пријавени по употребата на системски и локални кортикостероиди.

Продолжената употреба на кортикостероиди може да предизвика појава на постериорна субкапсуларна катаракта, глауком со можни оштетувања на очниот нерв и може да го зголеми ризикот од појава на секундарни окуларни инфекции од габично или вирусно потекло. Кортикостероидите треба внимателно да се користат кај пациенти со окуларен херпес симплекс поради можна перфорација на корнеата.

Интестинална перфорација



Поради ризикот од цревна перфорација, дексаметазонот мора да се употребува само врз база на итна индикација и под соодветен мониторинг за:

- Тежок улцеративен колитис со можност за перфорација
- Дивертикулитис
- Ентеро-анастомоза (веднаш постоперативно)

Знаците на перитонеална иритација по гастроинтестинална перфорација може да бидат отсутни кај пациентите кои примаат високи дози на глукокортикоиди.

Дијабетес

При администрирање на дексаметазон кај пациенти со дијабетес треба да се земе во предвид зголемената потреба за инсулин или перорални антидијабетици.

Кардиоваскуларни нарушувања

За време на терапијата со дексаметазон, особено при администрација на повисоки дози и кај пациенти со тешко регулирање на високиот крвен притисок, потребно е редовно следење на крвниот притисок. Поради ризикот од влошување на состојбата, пациентите со тешка срцева инсуфициенција треба да бидат внимателно следени.

Кај пациентите третирани со високи дози на дексаметазон може да се појави брадикардија.

Потребна е претпазливост при употреба на кортикостероиди кај пациенти кои неодамна претрпеле миокарден инфаркт, поради тоа што била пријавена миокардна руптура.

Инфекции

Терапијата со дексаметазон може да ги прикрие симптомите на некоја постоечка инфекција или инфекција што се развива, со што се отежнува дијагностиката. Продолжената употреба на дексаметазон дури и во мали количини, доведува до зголемен ризик од инфекција, дури и од микроорганизми кои инаку ретко предизвикуваат инфекции (т.н. опортунистички инфекции).

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.

Вакцинација

Вакцинациите со инактивирана вакцина се секогаш можни. Сепак, треба да се има во предвид дека имунолошката реакција, а со тоа и успехот на инокулацијата, може да биде променета од повисоки дози на кортикоиди.

За време на долготрајната терапија со дексаметазон се препорачуваат редовни лекарски прегледи (вклучувајќи и прегледи на видот во тримесечни интервали).

Метаболни нарушувања

Високите дози, треба да бидат попратени со внес на доволна количина на калциум и рестрикција на натриум, како и следење на нивоата на калиум во серумот. Во зависност од должината на третманот и терапевтската доза може да се очекува негативно влијание врз метаболизмот на калциум, така што се препорачува профилакса на остеопороза. Ова се однесува пред сè на постоечки ризик фактори, како што се фамилијарна диспозиција, зголемена старост, возраст по менопауза, недоволно внесување на протеини и калциум, прекумерно пушење, прекумерно внесување на алкохол, како и недоволно вежбање. Превенцијата се состои од внес на доволни количини на калциум и витамин Д и физичка активност. Треба да се земе во предвид дополнителна медицинска терапија во случај на постоечка остеопороза. Кортикостероидите треба да се користат со претпазливост кај пациенти со мигрена, бидејќи кортикостероидите може да предизвикаат задршка на течности.

Психолошки промени

Психолошките промени се манифестираат во различни форми, од кои најчеста е еуфоријата. Може да се појават и депресија, психотични реакции и суицидни тенденции.



Овие болести може да бидат сериозни. Вообичаено се појавуваат во период од неколку дена или недели од започнувањето на терапијата со лекот. Постои поголема веројатност да се појават при високи дози. Повеќето од овие проблеми исчезнуваат доколку се намали дозата или се прекине терапијата со лекот. Меѓутоа, доколку се појават проблеми, за истите може да биде потребна терапија. Во ретки случаи, дошло до појава на проблеми со менталното здравје при намалување или повлекување на дозите.

Церебрален едем или зголемен интракранијален притисок

Кортикостероидите не треба да се користат при повреда на главата, поради тоа што тие веројатно нема да бидат од корист или може дури и да предизвикаат штета.

Синдром на туморна лиза

Во пост-маркетиншкото искуство, кај пациенти со хематолошки малигнитети по употребата на дексаметазон како моно-терапија или во комбинација со други хемотерапевтски агенси бил забележан синдром на туморна лиза (TLS). Пациентите со висок ризик од појава на TLS, како што се пациенти со висока пролиферативна стапка, висок ризик од појава на тумор и голема чувствителност на цитотоксичните агенси, треба да бидат внимателно следени и треба да се преземат соодветни мерки на претпазливост.

Прекин на терапијата

Дозите на глукокортикоидите треба постепено да се намалуваат.

Следниве ризици треба да се земат во предвид при прекин или повлекување на долготрајната администрација на глукокортикоиди:

- Егзацербација или повторување на постоечката болест, акутна адренална инсуфициенција, синдром на повлекување од кортикостероиди ('синдромот на повлекување' може да вклучи треска, болки во мускулите и зглобовите, воспаление на носот (ринитис), намалување на телесната тежината, чешање на кожата и воспаление на окото (конјунктивитис)).
- Одредени вирусни заболувања (варичела, морбили) кај пациентите третирани со глукокортикоиди може да бидат многу сериозни.
- Особено се изложени на ризик децата и имунокомпромитираните лица кои немаат прележано варичела или морбили. Доколку овие лица имаат контакт со лица инфицирани со морбили или варичела додека се лекуваат со дексаметазон, треба да се иницира превентивна терапија доколку е тоа потребно.

Останато

По администрација на системски кортикостероиди била пријавена појава на феохромоцитомска криза, која може да биде фатална. Кортикостероидите треба да се администрираат кај пациенти со сомнителен или идентификуван феохромоцитом само по соодветна процена на односот помеѓу ризикот и користа.

Педијатриска популација

Кортикостероидите предизвикуваат дозно зависна инхибиција на растот во раното детство, детството и адолесцентната возраст, поради тоа што кортикостероидите може да доведат до рано затворање на епифизите, што може да биде неповратно. Затоа, при долготрајна терапија со дексаметазон, индикацијата кај деца треба да биде многу силно презентирана и нивната стапка на раст треба да се проверува на редовни интервали.

Достапните докази укажуваат на долготрајни невролошки несакани дејства по почетокот на третманот (<96 часа) на недоносени новороденчиња со хронична болест на белите дробови при иницијални дози од 0,25 mg/kg два пати дневно.

Постари лица

Несаканите дејства на системските кортикостероиди може да имаат сериозни последици, особено во староста, главно преку појава на остеопороза, хипертензија, хипокалемија, дијабетес, подложност на инфекција и атрофија на кожата. Потребно е внимателно клиничко следење за да се спречат несаканите дејства кои се опасни по живот.



Влијание на дијагностичките тестови

Глукокортикоидите може да ја супресираат реакцијата на кожата при алергиско тестирање. Тие исто така можат да влијаат на нитроблу тетразолиум тестот за бактериски инфекции и да предизвикаат лажно-негативни резултати.

Забелешка за допингот

Доколку при терапијата со дексаметазон се користат допинг тестови, тој може да доведе до позитивни резултати.

Важни информации за некои од помошните супстанции на лекот Дексаметазон Крка

Лекот Дексаметазон Крка содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми на нетолеранција на галактоза, дефицит на Лап-лактаза, или глюкозо-галактозна малапсорпција не треба да го земаат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Пред употребата на лекот Дексаметазон Крка во комбинација со било кој друг лек, треба да се разгледа збирниот извештај за особините на тој лек.

Фармакодинамски интеракции

Пациентите кои земаат НСАИЛ треба да се следат, затоа што НСАИЛ може да ја зголемат инциденцата и/или сериозноста на гастричните улцерации. Ацетилсалицилната киселина треба внимателно да се користи во комбинација со кортикостероиди при хипопротромбинемија. Реналниот клиренс на салицилатите се зголемува при терапијата со кортикостероиди. Затоа, дозата на салицилатите може да се намали откако ќе се повлечат стероидите. Повлекувањето на стероидот може да резултира со интоксикација со салицилатот поради зголемувањето на концентрацијата на салицилатот во серумот.

Кортикостероидите го намалуваат дејството на антидијабетиците како што се инсулин, сулфонилуреа и метформин. Повремено може да дојде до појава на хипергликемија и дијабетична кетоацидоза.

Затоа, на почетокот на терапијата, дијабетичарите треба да вршат почести тестови на крвта и урината.

Вообичаено доаѓа до зголемување на хипокалемичното дејство на ацетазоламид, диуретиците на Хенлеова петелка, тиазидните диуретици, калиуретиците, инјекции на амфотерицин Б (глукоминерални) - кортикостероиди, тетракосактид и лаксативи. Хипокалемијата доведува до појава на срцеви аритмии, особено torsade de pointes, и ја зголемува токсичноста на кардијалните гликозиди. Пред почетокот на терапијата со кортикостероиди, хипокалемијата треба да се коригира и пациентите треба да се следат клинички, во однос на електролитите и преку електрокардиографија. Исто така, постојат случаи во кои истовремената употреба на амфотерицин Б и хидрокортизон довела до проширено срце и срцева слабост.

Лекови против улцери: карбеноксолон го зголемува ризикот од појава на хипокалемија.

Хлорокин, хидроксихлорокин и мефлокин: Зголемен ризик од појава на миопатии и кардиомиопатии.

При истовремена администрација на АКЕ инхибитори доаѓа до зголемен ризик од крвни нарушувања.

Ефектите на антихипертензивните лекови за намалување на крвниот притисок можат да бидат променети од влијанието на кортикостероидите. Дозата на антихипертензивите може да биде потребно да се прилагоди за време на терапијата со дексаметазон.

Талидомид: Во текот на истовремената администрација со талидомид треба да се преземат особени мерки на претпазливост, поради тоа што биле пријавени случаи на токсична епидермална некролиза.



Ефектот од вакцинацијата може да се намали за време на терапијата со дексаметазон.

Вакцинацијата со живи вакцини за време на терапијата со високи терапевтски дози на дексаметазон (и други кортикостероиди) е контраиндицирана поради можноста за појава на вирусна инфекција. Во овој случај, вакцинацијата треба да се одложи најмалку 3 месеци по завршувањето на терапијата со кортикостероидите. Други видови на имунизација за време на терапијата со високи терапевтски дози на кортикостероиди се опасни, поради ризикот од невролошки компликации и намалено или отсуство на зголемување на титарот на антителата (во споредба со очекуваните вредности), поради што заштитното дејство се намалува. Сепак, пациентите кои примале кортикостероиди локално (парентерално), или во краток временски период (помалку од 2 недели), може да се вакцинираат со пониски дози.

Инхибитори на холинестераза: Истовремена употреба на инхибитори на холинестераза и кортикостероиди може да предизвика сериозна мускулна слабост кај пациенти со мијастенија гравис. Доколку постои можност, терапијата со инхибиторите на холинестераза треба да се прекине најмалку 24 часа пред почетокот на терапијата со кортикостероиди.

Ризикот од појава на тендинитис и руптура на тетивите е зголемен кај пациенти кои се третираат истовремено со глукокортикоиди и флуорокинолони.

Истовремената терапија со инхибитори на CYP3A, вклучувајќи и лекови кои содржат кобицист, вообичаено го зголемува ризикот од системски несакани дејства. Комбинацијата треба да се избегнува, освен ако користа го надминува зголемениот ризик од појава на системски несакани дејства на кортикостероидите, и во тој случај пациентите треба да бидат мониторираани за појава на системски кортикостероидни несакани дејства.

Фармакокинетски интеракции

Ефекти на други лекови на дексаметазон:

Дексаметазонот се метаболизира преку цитохром P450 3A4 (CYP3A4).

Администрацијата на дексаметазон со индуктори на CYP3A4, како што се ефедрин, барбитурати, рифабутин, рифампицин, фенитоин и карбамазепин, може да доведе до намалени плазматски концентрации на дексаметазон, и затоа дозата мора да се зголеми.

Аминоглутетимид може да ја забрза редукцијата на дексаметазон и да ја намали неговата ефикасност. Доколку е потребно, дозата на дексаметазон треба да се прилагоди.

Смоли на жолчна киселина, од типот на холестирамин, може да ја намалат апсорпцијата на дексаметазон.

Топично применети гастроинтестинални лекови, антациди, активен јаглен: Била забележана намалена глукокортикоидна ресорпција за време на истовремената администрација на преднизолон и дексаметазон. Затоа, администрацијата на глукокортикоиди и топично применети гастроинтестинални лекови, антациди, активен јаглен треба да се одложи (со интервал од најмалку два часа).

Администрацијата на дексаметазон со инхибитори на CYP3A4, како што се азолни антифугални лекови (на пр. кетоназол, итраконазол), инхибитори на HIV протеаза (на пр. ритонавир) и макролидни антибиотици (на пр. еритромицин), може да доведе до зголемени плазматски концентрации и намален клиренс на дексаметазон. Доколку е потребно, дозата на дексаметазон треба да се намали.

Кетоназол не само што може да ја зголеми плазматската концентрација на дексаметазон преку инхибиција на CYP3A4, туку може и да ја потисне синтезата на надбубрежните кортикостероиди и да предизвика адренална инсуфициенција по прекин на терапијата со кортикостероиди.

Естрогените, вклучувајќи ги пероралните контрацептиви, може да го инхибираат метаболизмот на одредени кортикостероиди и на тој начин да го зголемат нивното дејство.

Ефекти на дексаметазон на други лекови

Дексаметазонот е умерен индуктор на CYP3A4. Администрацијата на дексаметазон со



супстанции кои се метаболизираат од страна на CYP3A4 може да доведе до зголемен клиренс и намалување на концентрациите на овие супстанции во плазмата.

Туберкулостатици: За време на истовремената употреба на преднизолон, забележано е намалување на плазматските концентрации на изонијазид. Пациентите кои земаат изонијазид треба да бидат внимателно следени.

Циклоспорин: Истовремената администрација на циклоспорин и кортикостероиди може да доведе до зголемено дејство на двете супстанции. Постои зголемен ризик од појава на церебрални напади.

Празиквантел: Намалените концентрации на празиквантел во плазмата доведуваат до ризик од неуспех на терапијата поради зголемениот хепатален метаболизам на дексаметазон.

Перорални антикоагуланси (кумарин): Истовремена терапија со кортикостероиди може или да го потенцира или да доведе до слабеење на дејството на пероралните антикоагуланси. Во случај на високи дози или терапија која трае повеќе од 10 дена, постои ризик од појава на крварење кое е специфично за кортикостероидната терапија (гастроинтестинална мукоза, васкуларна фрагилност). Пациентите кои користат кортикостероиди во комбинација со перорални антикоагуланси треба да бидат внимателно следени (контроли на 8-от ден, а потоа на секои две недели за време на и по третманот).

Атропин и други антихолинергици: Зголемување на интраокуларниот притисок може да се забележи за време на истовремената администрација со дексаметазон.

Не-деполаризирачки мускулни релаксанти: ефектот на релаксирање на мускулите може да трае подолго.

Соматотропин: дејството на хормонот за раст може да се намали.

Протирелин: За време на администрацијата на протирелин може да се забележи намалено зголемување на TSH (тироид-стимулирачки хормон).

4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост

Дексаметазон ја преминува плацентата. Администрација на кортикостероиди кај бремен животни може да предизвика абнормалности во развојот на фетусот, вклучувајќи и појава на расцеп на непцето, ретардација на интраутериниот раст и дејства врз растот и развојот на мозокот. Не постојат докази дека кортикостероидите доведуваат до зголемена инциденца на конгенитални абнормалности, како што се расцеп на непца/усни кај човекот (погледнете во точка 5.3). 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 појава на адренална инсуфициенција, која под нормални околности подлежи на спонтан постнатална регресија и ретко има клиничко значење. Дексаметазон треба да се препишува за време на бременоста, а особено во првиот триместар, само доколку користи ги надминува ризиците за мајката и детето.

Доење

Глукокортикоидите се излучуваат во мајчиното млеко. Не постојат доволно информации за излучувањето на дексаметазон во мајчиното млеко. Не може да се исклучи ризикот за новороденчињата/доенчињата. Кај доенчињата на мајки кои земаат високи дози на системски кортикостероиди подолго време, може да дојде до појава на одреден степен на адренална супресија.

Треба да се донесе одлука дали да се продолжи/прекине доењето или да се продолжи/прекине терапијата со дексаметазон, земајќи ја во предвид користа од доењето за детето и користа од терапијата со дексаметазон за жената.

Плодност

Дексаметазон ја намалува биосинтезата на тестостеронот и ендогената секреција на АСТХ (адренотропниот хормон), кои имаат дејство врз сперматогенезата и овулацијата.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини



Не постојат студии за влијанието врз способноста за возење и за ракување со машини. Дексаметазонот може да предизвика конфузна состојба, халуцинации, вртоглавица, сомноленција, замор, синкопа и заматен вид (погледнете во точка 4.8). Ако се засегнати од овие несакани дејства, на пациентите треба да им се укаже да не возат, да не ракуваат со машини или да вршат опасни задачи, додека се лекуваат со дексаметазон.

4.8 Несакани дејства

Преглед на безбедносниот профил

Инциденцата на очекуваните несакани дејства е поврзана со релативната потентност на лекот, дозата, времето на администрацијата во текот на денот и времетраењето на терапијата. За време на краткотрајна терапија, доколку постои усогласеност со препораките за дозирање и внимателно следење на пациентите, ризикот од појава на несакани дејства е мал.

Вообичаените несакани дејства кои се појавуваат при краткотрајниот третман со дексаметазон (денови/недели) вклучуваат зголемување на телесната тежина, психолошки нарушувања, нетолеранција на гликоза и транзитрна адренортикална инсуфициенција. Долготрајната терапија со дексаметазон (месеци/години) вообичаено предизвикува централна (во струкот) дебелина, чувствителност на кожата, мускулна атрофија, остеопороза, ретардација на растот и долготрајна супраренална инсуфициенција. (погледнете исто така во точка 4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања)

Табуларен приказ на несакани дејства

	Непозната честота
Инфекции и инфестации	Зголемена подложност или егзацербација на (латентни) инфекции* (вклучувајќи септикемија, туберкулоза, инфекции на очите, варичела, морбили, габични и вирусни инфекции) со прикривање на клинички симптоми, опортунистички инфекции
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Леукоцитоза, лимфопенија, еозинопенија, полицитемија, абнормална коагулација
Нарушувања на имунолошкиот систем	Реакции на хиперсензитивност вклучувајќи анафилакса, имуносупресија (погледнете исто така под насловот "Инфекции и паразитски болести")
Нарушувања на ендокриниот систем	Потиснување на хипоталамусна-хипофизна-адренална оска и индукција на Кушингов синдром (типични симптоми: лице во форма на полна месечина, плетора,дебелеење во пределот на стомакот), секундарна адренална и хипофизна инсуфициенција* (особено при стрес, како што е траума или операција), потиснување на растот во раното детство, детството и адолесценцијата, неправилни менструални циклуси и аменореја, хирзутизам
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Зголемување на телесната тежина, негативен баланс на протеини и на калциум*, зголемен апетит, задршка на натриум и вода*, загуба на калиум* (предупредување: нарушувања на ритмот), хипокалемична алкалоза, манифестација на латентен дијабетес мелитус, нарушена толеранција на јаглени хидрати при зголемени дози на антидијабетична терапија*, хиперхолестерилемија, хипертриглицеридемија
Психијатриски нарушувања*	Психолошка зависност, депресија, несоница, влошена шизофренија, ментално заболување, од еуфорија до манифестна психоза

Нарушувања на нервниот систем	Зголемен интракранијален притисок со папилоедем кај деца (псевдотумор церебри), обично по прекин на терапијата; манифестација на латентна спилспсија, зголсмени напади при дијагностицирана епилепсија, вртоглавица, главоболка
Нарушувања на очите	Зголемен интраокуларен притисок, глауком*, папилоедем, катаракта*, главно со постериорна субкапсуларна непроѕирност, корнеална и склерална атрофија, зголемени офталмолошки вирусни, габични и бактериски инфекции, влошување на симптоми поврзани со улцери на рожницата*, хориоретинопатија, заматен вид (погледнете исто така во точка 4.4)
Кардијални нарушувања	Руптура на срцевиот мускул по неодамнешна историја на миокарден инфаркт, конгестивна срцева слабост кај предиспонирани пациенти, срцева декомпензација*
Васкуларни нарушувања	Хипертензија, васкулитис, зголемена атеросклероза и ризик од тромбоза/тромбоемболизам (зголемувањето на коагулабилноста на крвта може да доведе до тромбоемболиски компликации)
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Икање
Гастроинтестинални нарушувања	Диспепсија, абдоминална дистензија*, гастрични улкуси со перфорација и крварење, акутен панкреатитис, улцеративен езофагитис, езофагеална кандидијаза, флатуленција, гадење, повраќање
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Хипертрихоза, атрофија на кожата, телангиектазии, стрии, еритема, стероидни акни, петехии, ехимоза, алергиски дерматитис, уртикарија, ангионевротски едем, проретчување на косата, пигментни нарушувања, зголемена капиларна фрактилност, периорален дерматитис, хиперхидроза, тенденција за појава на модринки
Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво	Предвремено затворање на епифизите, остеопороза, фрактури на 'рбетот и долгите коски, асептична некроза на феморалните и хумералните коски, кинење на тетивите*, проксимална миопатија, мускулна слабост, губење на мускулната маса
Нарушувања на репродуктивниот систем и градите	Импотенција
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	Намален одговор на вакцинација и кожни тестови. Одложено заздравување на рани, непријатност, слабост, синдром на повлекување од стероиди: пребрзо намалување на кортикостероидната доза после продолжен третман може да доведе до акутна адренална инсуфициенција, хипотензија, и смрт. Синдромот на повлекување може да се манифестира со треска, мијалгија, артралгија, ринитис, конјунктивитис, болни кожни нодули попатени со чешање и губење на телесната тежина.

* погледнете исто така во точка 4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Опис на одредени несакани дејства

Адреноткортикална инсуфициенција

Адреноткортикалната инсуфициенција, која е предизвикана од третманот со глукокортикоиди, може, во зависност од дозата и должината на терапијата, да опстојува во период од повеќе

месеци, а во некои случаи и повеќе од една година, по прекилот на терапијата (погледнете во точка 4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања).

Психолошки промени

Психолошките промени се манифестираат во различни форми, од кои најчеста е еуфоријата. Може да се појават и депресија, психотични реакции и суицидни тенденции. Овие болести може да бидат сериозни. Вообичаено се појавуваат во период од неколку дена или недели од започнувањето на терапијата со лекот. Постои поголема веројатност да се појават при високи дози. Повеќето од овие проблеми исчезнуваат доколку се намали дозата или се прекине третманот со лекот (погледнете во точка 4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања).

Инфекции

Терапијата со дексаметазон може да ги прикрие симптомите на некоја постоечка инфекција или инфекција што се развива, со што се отежнува дијагностиката, и може да доведе до зголемен ризик од инфекција (погледнете во точка 4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања).

Интестинална перфорација

Кортикостероидите може да бидат поврзани со зголемен ризик од перфорација на дебелото црево при тежок улцеративен колитис со опасност од перфорација, дивертикулитис и ентеро-анастомоза (веднаш постоперативно).

Знаците на перитонеална иритација по гастроинтестиналната перфорација може да бидат отсутни кај пациенти кои примаат високи дози на глукокортикоиди (погледнете во точка 4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања).

Кардиоваскуларни заболувања

Може да се појават брадикардија, влошување на тешка срцева инсуфициенција и висок крвен притисок кој тешко се регулира. Треба да се внимава при користење на кортикостероиди кај пациенти по неодамнешен миокарден инфаркт, затоа што била пријавена појава на миокардна руптура (погледнете во точка 4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања).

Педијатриска популација

Кортикостероидите предизвикуваат дозно зависна инхибиција на растот во раното детство, детството и периодот на адолесценција, поради тоа што кортикостероидите може да доведат до рано затворање на епифизите, што може да биде неповратно (погледнете во точка 4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања).

Постари лица

Несаканите дејства на системските кортикостероиди може да имаат сериозни последици, особено во староста, главно преку појава на остеопороза, хипертензија, хипокалемија, дијабетес, подложност на инфекција и атрофија на кожата (погледнете во точка 4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања).

Пријавување на несакани дејства

Пријавување на несакани дејства во пост маркетиншкиот период на лекот е важно. Тоа овозможува континуирано следење на односот ризик/корист на лекот.

Несаканите дејства од лековите може да ги пријавите 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-страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Симптоми

Постојат ретки извештаи за појава на акутна токсичност и/или смрт по предозирањето со



глюкокортикоиди.

Предозирањето или продолжената употреба може прекумерно да ги потенцира несаканите дејства на глюкокортикоидите.

Третман

Нема достапен противотров. Третманот треба да биде симптоматски и супортивен со намалување или бавно повлекување на дозата на дексаметазон кога е тоа можно. Третманот најверојатно не е индициран за реакции кои се должат на хронично труење, освен доколку пациентот има состојба од која е невообичаено подложен на негативните влијанија на кортикостероидите. Во овој случај, желудникот треба да се испразни и треба да се воведат симптоматски третман во согласност со потребите. Анафилактичните и хиперсензитивните реакции може да се третираат со епинефрин (адреналин), вештачко дишење со позитивен притисок и аминофилин. Пациентот треба да се чува на топло и на тивко место. Биолошкиот полуживот на дексаметазон во плазмата изнесува приближно 190 минути.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

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

Механизам на дејство

Дексаметазон е високо потентен глюкокортикоид со долготрајно дејство, со својства на незначително задржување на натриум, и затоа е особено погоден за употреба кај пациенти со срцева инсуфициенција и хипертензија.

Неговата противвоспалителна потентност е за 7 пати поголема од преднизолон, и дексаметазон како и другите глюкокортикоиди, исто така има антиалергиски, антипиретични и имunosупресивни својства.

Дексаметазон има биолошки полуживот од 36 - 54 часа и затоа е погоден во услови каде што е потребно континуирано глюкокортикоидно дејство.

RECOVERY студијата (Randomised Evaluation of COVID-19 thERapY,¹) е иницирана од испитувач, индивидуално рандомизирана, контролирана, отворена, студија со адаптивна платформа за евалуација на ефектите од потенцијалната терапија на пациентите кои се хоспитализирани со COVID-19.

Студијата беше изведена во 176 болнички институции во Обединетото Кралство.

6425 пациенти беа рандомизирани за да примат дексаметазон (2104 пациенти) или вообичаена нега (4321 пациенти). 89% од пациентите имаа лабораториски потврдена инфекција со SARS-CoV-2.

Во периодот на рандомизација, 16% од пациентите примија инвазивна механичка вентилација или екстракорпорална мембранска оксигенација, 60% беа само на кислородна поддршка (со или без инвазивна вентилација), и 24% не примаа ништо од наведеното.

Средната возраст на пациентите беше 66,1 $\pm$ 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 по 28 дена беше значително понизок кај групата која примаше дексаметазон отколку кај групата со вообичаена грижа. Со смртност пријавена кај 482 од 2104 пациенти (22,9%) и 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 во групата со вообичаена грижа помеѓу пациентите кои примија инвазивна механичка вентилација (29,3% во



¹ www.recoverytrial.net

споредба со 41,4%; стапка на сооднос, 0,64; 95% CI, 0,51 до 0,81) и оние кои примија кислородна поддршка без инвазивна механичка вентилација (23,3% во споредба со 26,2%; стапка на сооднос, 0,82; 95% CI, 0,72 до 0,94).

Не беше забележано очигледно дејство на дексаметазон во групата со пациенти кои не примија никаква респираторна поддршка во рандомизација (17,8% во споредба со 14,0%; стапка на сооднос, 1,19; 95% CI, 0,91 до 1,55).

Секундарна крајна точка

Пациенти во групата со дексаметазон имаа пониско време на хоспитализација отколку оние во групата со вообичаена нега (средно време, 12 дена во споредба со 13 дена) и поголема веројатност за преживување и испуштање од болница во период од 28 дена (стапка на сооднос, 1,10; 95% CI, 1,03 до 1,17).

Во корелкација со примарната крајна точка најголемиот ефект во однос на испуштање од болница во период од 28 дена беше забележан помеѓу пациенти кои примија инвазивна механичка вентилација и рандомизирани (стапка на сооднос 1,48; 95% CI 1,16, 1,90), следено само со кислородна поддршка (стапка на сооднос, 1,15 ;95% CI 1,06-1,24) без дејство на корист кај пациенти кои непримаат кислородна поддршка (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) ^a
	no./total no. of patients (%)		
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)

^a 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.

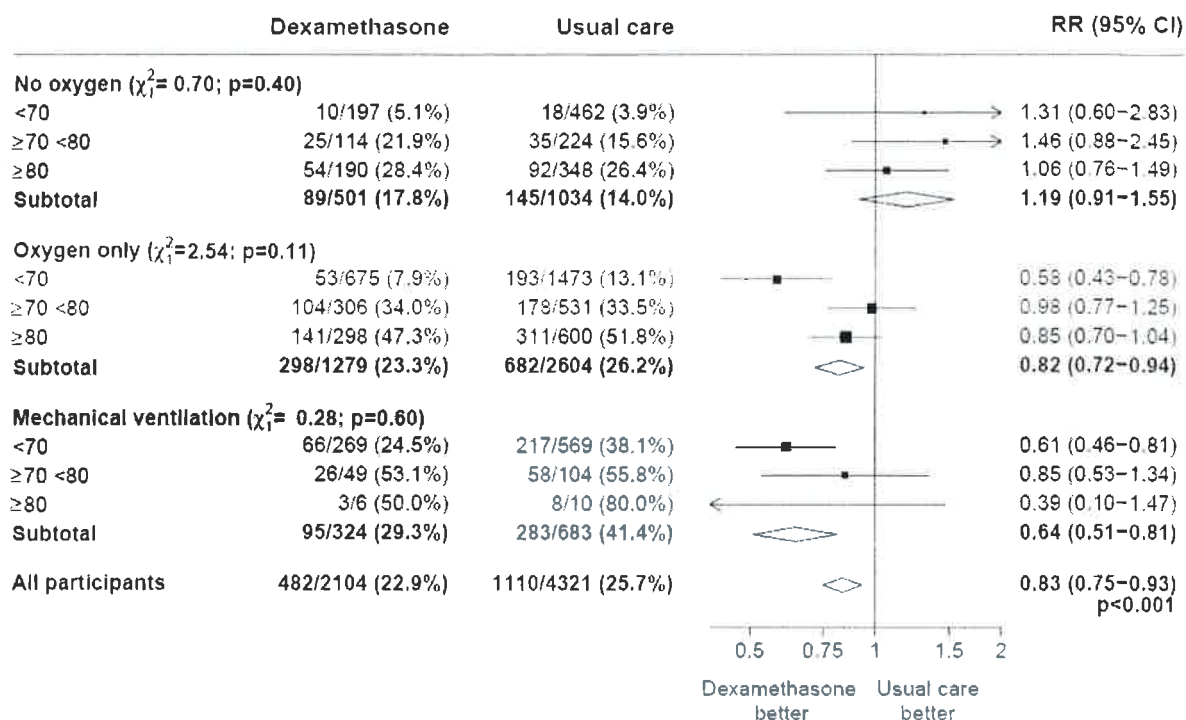
Безбедност

Постојат четири сериозни несакани дејства (SAEs) поврзани со терапијата во студијата: две несакани дејства за хипокалемија, едно за психоза индуцирана од стероиди и едно за крварење во горниот дел на гастроинтестиналниот тракт. Сите дејства беа ресовирани.

Анализа во субгрупите

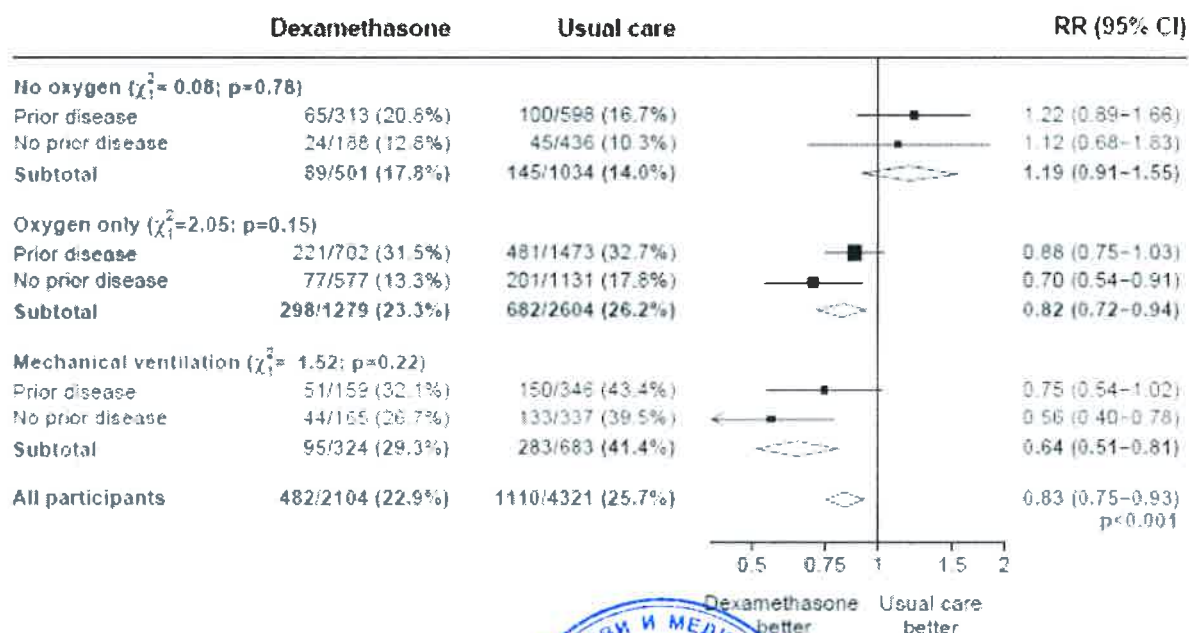
Дејствата на алокација на DEXAMETHASONE на 28-ден на смртност, во однос на возраст и респираторна поддршка примена во периодот на рандомизација²





¹ (извор: 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>)

Дејства на алокација на DEXAMETHASONE на 28–ден на смртност, и респираторна поддршка примена во периодот на рандомизација и историја на било каква хронична болест.²



5.2 Фармакокинетика

Апсорпција и дистрибуција

Дексаметазон добро се апсорбира кога се дава перорално. Максималните плазматски нивоа се постигнуваат помеѓу 1 и 2 часа по внесувањето и покажуваат големи интериндивидуални варијации. Средниот плазматски полуживот изнесува $3,6 \pm 0,9$ часа. Дексаметазон е врзан (за



приближно 77%) за плазматските протеини, главно за албумините. Процентот на протеинското врзување на дексаметазон, за разлика од оној на кортизол, останува практично непроменет при зголемување на стероидните концентрации. Кортикостероидите брзо се дистрибуираат до сите ткива. Тие ја преминуваат плацентата и може да се излачат во мали количини во мајчиното млеко.

Биотрансформација

Дексаметазон главно се метаболизира во црниот дроб, но исто така и во бубрезите.

Елиминација

Дексаметазон и неговите метаболити се екскретираат преку урината.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Студиите на животни докажале дека глукокортикоидите ја зголемуваат инциденцата на расцеп на непцето, спонтани абортуси и интраутерина ретардација на растот. Во некои случаи, овие нарушувања биле комбинирани со дефекти на централниот нервен систем и срцето. Кај приматите (не вклучувајќи ги луѓето), биле забележани минорни кранијални скелетни абнормалности. Овие дејства биле забележани по употреба на високи дози на дексаметазон.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

лактоза монохидрат
прежелатинизиран пченкарен скроб
колоидна безводна силика
магнезиум стеарат (E470b).

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

3 години

6.4 Начин на чување

Овој лек не бара некои посебни услови на чување во однос на температурата. Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од светлина и влага.

6.5 Пакување

Блистер (OPA/Alu/PVC//Alu): 20 таблети, во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни услови.

Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да биде отстранет во согласност со законската регулатива.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ



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

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

20 x 4 mg: 11-2688/2

20 x 8 mg: 11-2891/2

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

09.11.2018

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

