

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Ozurdex[®], 700 mikrograma, intravitrealni implant u aplikatoru

INN: deksametazon

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan implant sadrži 700 mikrograma deksametazona.

Za kompletnu listu pomoćnih supstanci pogledati odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Intravitrealni implant u aplikatoru.

Aplikator (sredstvo za injektovanje) za jednokratnu upotrebu sa implantom u obliku štapića, koji nije vidljiv. Prečnik implanta je oko 0,46 mm, a dužina oko 6 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Ozurdex je indikovano za lečenje odraslih pacijenata sa:

- oštećenjem vida zbog dijabetesnog makularnog edema (DME) koji su pseudofakični ili za koje se smatra da ne reaguju dovoljno ili na koje ne može da se primeni terapija koja nije sa kortikosteroidima
- makularnim edemom nastalim ili okluzijom grane retinalne vene (BRVO) ili okluzijom centralne retinalne vene (CRVO) (videti odeljak 5.1.)
- zapaljenjem zadnjeg segmenta oka, predstavljenog kao neinfektivni uveitis.

4.2. Doziranje i način primene

Lek Ozurdex mora primeniti kvalifikovani oftalmolog koji ima iskustva sa primenom intravitrealnih injekcija.

Doziranje

Preporučena doza je jedna injekcija leka Ozurdex, implant, intravitrealno u obolelo oko. Primena leka u oba oka istovremeno se ne preporučuje (videti odeljak 4.4.).

DME

Pacijente koji se leče lekom Ozurdex kod kojih se manifestovao početni odgovor i koji prema proceni lekara mogu da imaju koristi od ponovljene terapije bez izlaganja značajnom riziku, treba uzeti u obzir za ponavljanje terapije.

Ponovljena terapija može da se izvede nakon otprilike 6 meseci ukoliko pacijent doživi oslabljen vid i/ili povećanje debljine mrežnjače, zbog vraćanja ili pogoršanja dijabetesnog makularnog edema.

Trenutno ne postoje iskustva o efikasnosti ili bezbednosti pri ponovljenoj primeni leka kod DME posle 7 implanta.

Okluzija retinalne vene (RVO) i uveitis

Ponavljanje doza leka treba uzeti u obzir kada pacijent odgovori na terapiju gubitkom oštine vida, kao i kada lekar proceni da će benefit od ponovnog lečenja biti značajniji od rizika (videti odeljak 5.1.).

Pacijente koji povrate i zadrže poboljšan vid ne treba ponovo lečiti. Pacijente kod kojih dođe do pogoršanja vida, a koje nije usporeno primenom leka Ozurdex, ne treba ponovo lečiti.

Postoji mali broj informacija o ponovnoj primeni leka u intervalu kraćem od 6 meseci (videti odeljak 5.1.). Trenutno ne postoje iskustva o ponovnoj primeni kod neinfektivnog uveitisa zadnjeg segmenta ili posle drugog implanta kod okluzije retinalne vene.

Potrebno je pacijente pratiti nakon primene injekcije kako bi se uspostavilo rano lečenje ukoliko dođe do pojave infekcije ili povećanja intraokularnog pritiska (videti odeljak 4.4.).

Posebna populacija pacijenata

Stariji pacijenti (≥ 65 godina)

Nije potrebno prilagođavati dozu kod starijih pacijenata.

Pacijenti sa oštećenom bubrežnom funkcijom

Lek Ozurdex nije ispitivan kod pacijenata koji imaju oštećenje bubrežne funkcije, ali nisu potrebna posebna razmatranja za primenu leka u ovoj populaciji pacijenata.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Lek Ozurdex nije ispitivan kod pacijenata koji imaju oštećenje funkcije jetre, ipak nisu potrebna posebna razmatranja za primenu leka u ovoj populaciji pacijenata.

Pedijatrijska populacija

Ne postoji opravdanost primene leka Ozurdex u pedijatrijskoj populaciji sa:

- dijabetesnim makularnim edemom
- makularnim edemom nastalim nakon okluzije grane retinalne vene (BRVO) ili okluzije centralne retinalne vene (CRVO).

Bezbednost i efikasnost leka Ozurdex u pedijatrijskoj populaciji sa uveitisom nije uspostavljena. Nema raspoloživih podataka.

Način primene leka

Lek Ozurdex je intravitrealni implant u aplikatoru isključivo za jednokratnu intravitrealnu primenu.

Svaki aplikator pojedinačno se može koristiti samo za lečenje jednog oka.

Procedura primene intravitrealne injekcije se mora sprovesti pod aseptičnim uslovima koji uključuju korišćenje sterilnih rukavica, sterilnog mantila i sterilnog spekuluma (ili ekvivalent).

Pacijentima se mora dati uputstvo kako sami da primenjuju lokalni antibiotik širokog spektra tokom 3 dana pre primene i nakon primene svake injekcije. Pre ubrizgavanja, periokularnu kožu, očni kapak i površinu oka potrebno je dezinfikovati (koristiti npr. kapi povidon–jod, 5% rastvora za konjunktivu, kao što je to učinjeno u kliničkim ispitivanjima za odobravanje leka Ozurdex) i potrebno je primeniti odgovarajući lokalni anestetik. Izvaditi vrećicu iz kartonske kutije i pregledati je da nema oštećenja (videti odeljak 6.6.). Nakon toga, u sterilnom prostoru, otvoriti vrećicu koja ima hermetičko zatvaranje i nežno odložiti aplikator na sterilni poslužavnik. Pažljivo ukloniti zatvarač sa aplikatora. Kada se vrećica prvi put otvori, potrebno je odmah upotrebiti aplikator.

Držite aplikator u jednoj ruci i pravo skinite zaštitnu traku sa aplikatora. Nemojte uvrtnuti ili kriviti zaštitnu traku. Iglu pod uglom ubodite u skleru, gurnite iglu do 1 mm kroz skleru, a zatim preusmerite ka centru oka u vitrealnu šupljinu i gurajte dokle god silikonski prsten ne bude u ravni sa konjunktivom. Lagano pritisnite pokretačko dugme dokle ne čujete zvuk (klik). Pre nego što uklonite aplikator iz oka, uverite se da je pokretačko dugme pritisnuto do kraja i u ravni sa površinom aplikatora. Uklonite iglu u istom pravcu koji ste koristili da uđete u staklasto telo.

Odmah nakon primene leka Ozurdex uraditi indirektnu oftalmoskopiju u kvadrantu u kome je primenjena injekcija kako bi se potvrdila uspešna implantacija. Vizualizacija je moguća u velikom broju slučajeva. U slučajevima gde implant ne može da se vizualizuje, uzmite sterilnu pamučnu tkaninu i blago pritisnite u predelu gde je primenjena injekcija kako biste doveli implant u poziciju gde može da se vidi.

Nakon intravitrealne injekcije pacijente nastavite da lečite antibioticima širokog spektra.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju pomoćnu supstancu leka navedenu u odeljku 6.1.
- Aktivna ili suspektna očna ili periokularna infekcija, uključujući većinu virusnih bolesti kornee i konjunktive, kao i aktivni epitelijalni herpes simpleks keratitis (dendritski keratitis), vakcinia, varičela, infekcije mikobakterijama i gljivična oboljenja
- Uznapredovali glaukom koji se ne može adekvatno kontrolisati samo primenom lekova
- Afakične oči sa rupturiranom zadnjom kapsulom sočiva
- Oči sa intraokularnim sočivom prednje očne komore (ACIOL – *Anterior Chamber Intraocular Lens*), irisno ili transskleralno fiksiranim intraokularnim sočivom i rupturiranom zadnjom kapsulom sočiva.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Intravitrealne injekcije, uključujući one sa lekom Ozurdex, mogu biti u vezi sa nastankom endoftalmitisa, intraokularne inflamacije, povećanog intraokularnog pritiska, kao i retinalnim odvajanjem. Odgovarajuće aseptične tehnike primene injekcije se uvek moraju koristiti. Kao dodatak ovim tehnikama, potrebno je pratiti pacijente nakon primene injekcije, kako bi moglo da se uspostavi rano lečenje ukoliko dođe do infekcije ili povećanja intraokularnog pritiska. Praćenje pacijenata se može sastojati od provere perfuzije glave optičkog nerva odmah nakon primene injekcije, tonometrijom i to u roku od 30 minuta nakon injekcije, kao i biomikroskopijom, dva do sedam dana nakon primene injekcije.

Pacijentima se mora objasniti da prijave bilo koje simptome koji mogu ukazivati na endoftalmitis ili bilo koji od gore navedenih događaja i to bez odlaganja, npr. bol u oku, zamagljen vid, itd. (videti odeljak 4.8).

Svi pacijenti sa rascepom zadnje kapsule, kao oni sa zadnjim sočivom (npr. zbog operacije katarakte) i/ili oni koji imaju otvaranje irisa ka vitreusnoj šupljini (npr. zbog iridektomije) sa ili bez vitrektomije u istoriji bolesti, imaju rizik od migracije implanta u prednju komoru. Migracija implanta u prednju komoru može dovesti do edema rožnjače. Perzistentni, teški oblik edema rožnjače može da napreduje u toj meri da je potrebna transplantacija rožnjače. Osim kod onih pacijenata sa kontraindikacijama (videti odeljak 4.3), gde se Ozurdex ne sme primeniti, Ozurdex se mora primeniti sa oprezom samo posle pažljive procene odnosa korist rizik. Ovi pacijenti se moraju brižljivo pratiti zbog omogućavanja rane dijagnoze i lečenja migracije sredstva.

Primena kortikosteroida, uključujući lek Ozurdex, može izazvati kataraktu (uključujući posteriornu subkapsularnu kataraktu), povišen IOP, glaukom izazvan steroidima i može rezultovati sekundarnom infekcijom oka.

Tokom 3 godine sprovođenja kliničkih ispitivanja DME, 59 % pacijenata kojima je ispitivano fakično oko i koji su lečeni lekom Ozurdex, imali su operaciju katarakte na ispitivanom oku (videti odeljak 4.8).

Posle prve injekcije incidenca pojave katarakte bila je viša kod pacijenata sa neinfektivnim uveitisom zadnjeg segmenta u poređenju sa pacijentima sa BRVO/CRVO. Tokom BRVO/CRVO kliničkih studija,

katarakta je prijavljivana češće kod pacijenata sa fakičnim sočivom koji su primili drugu injekciju (videti odeljak 4.8.). Samo 1 pacijent od 368 njih zahtevao je operativno rešavanje katarakte tokom prvog ciklusa lečenja, i 3 pacijenta od njih 302 tokom drugog ciklusa lečenja. U studiji sa neinfektivnim uveitisom, 1 pacijent od 62 fakična pacijenta bio je podvrgnut operaciji katarakte posle jedne injekcije.

Prevalenca konjunktivalne hemoragije bila je viša kod pacijenata sa neinfektivnim uveitisom zadnjeg segmenta u poređenju sa pacijentima sa BRVO/CRVO i DME. To bi moglo da se pripiše intravitrealnoj proceduri injektiranja ili istovremenoj primeni lokalnih i/ ili sistemskih kortikosteroida ili nesteroidnih antiinflamatornih lekova. Lečenje nije potrebno, jer dolazi do spontanog povlačenja.

Kao što je i očekivano tokom primene steroida i intravitrealnih injekcija moguća je pojava povećanja intraokularnog pritiska (IOP). Povećanje IOP obično se leči pomoću lekova za snižavanje IOP (videti odeljak 4.8). Kod pacijenata kod kojih se javilo povećanje IOP za ≥ 10 mmHg u odnosu na fiziološku granicu, najveća proporcija u povećanju IOP je evidentirana između 45 i 60 dana od primene injekcije. Zbog toga je neophodno redovno praćenje IOP, nezavisno od osnovnog IOP, a svako povećanje je potrebno lečiti na odgovarajući način ukoliko je to potrebno posle ubrizgavanja. Kod pacijenata koji su mlađi od 45 godina, sa makularnim edemom nastalim okluzijom retinalne vene ili sa zapaljenjem zadnjeg segmenta oka, predstavljen kao neinfektivni uveitis povećanje IOP je češće zabeleženo.

Kortikosteroide treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa virusnim infekcijama oka (npr. *herpes simplex*) u istoriji bolesti, dok ih ne treba primenjivati kod pacijenata sa aktivnim okularnim herpesom.

Bezbednost i efikasnost leka Ozurdex primenjenog u oba oka trenutno nisu ispitivane. Stoga se ne preporučuje primena ovog leka istovremeno u oba oka.

Lek Ozurdex nije ispitivan kod pacijenata koji boluju od makularnog edema nastalog usled RVO sa značajnom retinalnom ishemijom. Stoga se primena leka Ozurdex ne preporučuje kod ovih pacijenata.

Ograničen broj ispitanika sa dijabetesom tipa 1 ispitivan je u studijama Faze 3 i terapijski odgovor na lek Ozurdex nije se značajno razlikovao kod ovih ispitanika u odnosu na one sa dijabetesom tipa 2.

Kod okluzije retinalne vene (RVO), antikoagulantna terapija je korišćena kod 2 % pacijenata koji su koristili lek Ozurdex; i kod ovih pacijenata nisu evidentirani slučajevi hemoragijskih neželjenih događaja. Kod DME, antikoagulantna terapija korišćena je kod 8 % pacijenata. Među pacijentima koji su koristili antikoagulantnu terapiju, učestalost hemoragijskih neželjenih događaja bila je slična u grupi koja je primila lek Ozurdex i placebo grupi (29 % vs. 32 %). Među pacijentima koji nisu koristili antikoagulantnu terapiju, 27 % pacijenata koji su lečeni lekom Ozurdex prijavili su hemoragijski neželjeni događaj u poređenju sa 20 % pacijenta u placebo grupi. Krvarenje u staklastom telu prijavljeno je u većem procentu kod pacijenata koji su lečeni lekom Ozurdex i primali antikoagulantnu terapiju (11 %) u poređenju sa onima koji nisu primali antikoagulantnu terapiju (6 %).

Antitrombocitni lekovi kao što je klopidoogrel primenjivani su u nekom od stadijuma kliničkih studija kod do 56% pacijenata. Kod pacijenata koji istovremeno koriste i antitrombocitne lekove zabeležen je neznatno veći broj hemoragijskih neželjenih događaja kod onih pacijenata kojima je injektovan lek Ozurdex (do 29%), u odnosu na pacijente u placebo grupi (do 23%), bez obzira na indikaciju ili broj terapija. Najčešće prijavljivani hemoragijski neželjeni događaj na lek je konjunktivalna hemoragija (do 24%). Lek Ozurdex je potrebno uz oprez primenjivati kod pacijenata koji su na antikoagulantnoj terapiji ili koji uzimaju antitrombocitne lekove.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedene kliničke studije interakcija.

Sistemska resorpcija je minimalna i nisu očekivane interakcije.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Studije sprovedene na životinjama su pokazale teratogeni efekat nakon lokalne okularne primene (videti odeljak 5.3.). Ne postoje adekvatni podaci o intravitrealnoj primeni deksametazona kod trudnica. Dugotrajna sistemska primena glukokortikoida tokom trudnoće povećava rizik od smanjenja intrauterinog rasta, kao i adrenalne insuficijencije kod novorođenčadi. Stoga, iako je očekivano da je sistemska izloženost deksametazonu nakon lokalne intraokularne terapije mala, lek Ozurdex se ne preporučuje za primenu tokom perioda trudnoće, osim ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

Deksametazon se izlučuje u majčino mleko. Nisu očekivani efekti na odojče uzimajući u obzir način primene, kao i rezultujuće koncentracije nakon sistemske resorpcije. Međutim, primena leka Ozurdex se ne preporučuje tokom perioda dojenja, osim ukoliko je izričito neophodno.

Fertilitet

Nema dostupnih podataka o uticaju na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Ozurdex može imati umeren uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama. Nakon intravitrealne injekcije leka Ozurdex, kod pacijenata se može javiti privremeno slabljenje vida (videti odeljak 4.8.). Pacijentima treba skrenuti pažnju da ne upravljaju vozilom niti rukuju mašinama sve dok se vid ne popravi.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljena neželjena dejstva nakon terapije lekom Ozurdex su ona koja su uobičajeno zabeležena kod lečenja oftalmološkim steroidima ili intravitrealnim injekcijama (povišeni IOP, formiranje katarakte i konjunktivalno krvarenje ili krvarenje u staklastom telu).

Manje često prijavljene, ali ozbiljnije, neželjene reakcije obuhvataju endoftalmitis, nekrotizirajući retinitis, odvajanje retine, retinalni rascep.

Osim glavobolje i migrene, nisu zabeležene sistemske neželjene reakcije prilikom primene leka Ozurdex.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije za koje se smatra da su povezane sa primenom leka Ozurdex i zabeležena u kliničkim ispitivanjima faze III (DME, BRVO/CRVO i uveitisa) i sponatanim prijavljivanjem, navedena su prema klasi sistema organa (MedDRA) i sledećim kategorijama učestalosti:

Veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$). Unutar svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su prikazana prema opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 1. Neželjene reakcije

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena reakcija
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Često	Glavobolja
	Povremeno	Migrena
<i>Poremećaji oka</i>	Veoma često	Povećanje intraokularnog pritiska, katarakta, konjunktivalno krvarenje*
	Često	Okularna hipertenzija, supkapsularna katarakta, krvarenje u staklastom telu*, smanjenje oštine vida*, poremećaji i smetnje vida, odvajanje staklastog tela*, pojava „mušica” u staklastom telu* (engl. <i>vitreous floaters</i>), pojava mutnih mrlja u staklastom telu*, blefaritis, bol u oku*, fotopsija*, edem konjunktive*, konjunktivalna hiperemija*
	Povremeno	Nekrotizirajući retinitis, endoftalmitis*, glaukom, odvajanje mrežnjače*, cepanje mrežnjače (retinalni rascep)*, snižen krvni pritisak oka*, zapaljenje prednje očne komore*, pojava ćelija/odbleska u prednjoj komori*, neuobičajen osećaj u oku*, pruritus (svrab) očnih kapaka, hiperemija sklere*
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Povremeno	Dislociranje implanta* (migracija implanta) sa ili bez kornealnog edema (videti takođe odeljak 4.4), komplikacije pri postavljanju implanta* (pomeranje implanta)

* ukazuje na neželjena dejstva za koja se smatra da su u vezi sa procedurom primene intravitrealne injekcije (učestalost ovih neželjenih dejstava je proporcionalna broju primljenih injekcija).

Opis odabranih neželjenih reakcija

Dijabetesni makularni edem

Klinička bezbednost primene leka Ozurdex kod pacijenata sa dijabetesnim makularnim edemom ispitivana je u dve randomizovane, dvostruko maskirane, placebo kontrolisane studije faze 3. U obe studije, ukupno 347 pacijenata je bilo randomizovano u dve grupe, jednu koja je primala lek Ozurdex, i drugu placebo grupu u kojoj je bilo 350 pacijenata.

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije tokom čitavog perioda ispitivanja oka kod pacijenata koji su primili lek Ozurdex bile su katarakta i povišeni IOP (videti u nastavku).

U kliničkim studijama DME koja su trajala 3 godine, na početku ispitivanja, 87% pacijenata sa fakičnim okom koji su primili lek Ozurdex, imali su do određenog stepena замуćenost sočiva/ranu kataraktu. Incidencija svih primećenih vrsta katarakte (npr. korteksna katarakta, dijabetesna katarakta, nuklearna katarakta, supkapsularna katarakta, lentikularna katarakta, katarakta) bila je 68% kod pacijenata sa fakičnim okom koji su lečeni primenom leka Ozurdex tokom tri godine kliničkih ispitivanja. Operacija katarakte bila je potrebna kod 59% pacijenata sa fakičnim okom na završnoj kontroli posle 3 godine, dok je kod većine operacija obavljena u drugoj ili trećoj godini.

Srednja vrednost IOP u ispitivanom oku, na početku ispitivanja je bila ista u obe ispitivane grupe (15,3 mmHg). Srednje povećanje IOP u odnosu na početne vrednosti nije prelazilo 3,2 mmHg tokom svih kontrola pacijenata u grupi koja je primila lek Ozurdex, s tim da je srednja vrednost IOP bila najviša mesec i po dana nakon primanja injekcije, a vratila se na približno početne vrednosti za 6 meseci nakon primene svake injekcije. Stopa i veličina porasta IOP nakon primene leka Ozurdex nije se povećala prilikom ponovne primene leka Ozurdex.

28% pacijenata koji su lečeni lekom Ozurdex imali su povećanje IOP ≥ 10 mmHg u odnosu na početne vrednosti prilikom jedne ili više kontrola tokom trajanja kliničke studije. Na početku ispitivanja, lekovi za snižavanje IOP bili su potrebni kod 3% pacijenata. Lekovi za snižavanje IOP bili su potrebni kod 42% pacijenata za ispitivano oko i to u nekom od stadijuma tokom trogodišnjeg ispitivanja, s tim što je većini pacijenata bilo potrebno više od jednog leka. Maksimalna upotreba (33%) dosegnuta je tokom prvih 12 meseci i ostala je na sličnom nivou i u narednim godinama kliničkog ispitivanja.

Ukupno 4 pacijenta (1%) koji su lečeni primenom leka Ozurdex imali su procedure na ispitivanom oku zbog terapije povećanog intraokularnog pritiska (IOP). Jednom pacijentu koji je primio lek Ozurdex bila je potrebna inciziona operacija (trabekulektomija) da bi se regulisao porast IOP izazvan steroidima. Jedan pacijent imao je trabekulektomiju zbog fibrina u prednjoj komori oka koji blokira isticanje vode što dovodi do povećanja IOP. Jedan pacijent je imao iridotomiju zbog glaukoma uskog ugla, a jedan pacijent je imao iridektomiju zbog operacije katarakte. Nijednom pacijentu nije moralo da se vitrektomijom uklanja implant radi kontrolisanja intraokularnog pritiska (IOP).

BRVO/CRVO

Klinička bezbednost leka Ozurdex ispitivana je u dve randomizovane, dvostruko maskirane studije faze III, kontrolisane placebo postupkom (engl. *sham-controlled*) kod pacijenata koji boluju od makularnog edema koji je nastao okluzijom centralne retinalne vene ili okluzijom grane retinalne vene. U navedene dve randomizovane studije faze III ukupno je 427 pacijenata bilo u grupi koja je primila lek Ozurdex, dok je njih 426 bilo u grupi sa placebo postupkom. Ukupno 401 pacijent (94%) koji su bili randomizovani u grupu koja je bila lečena lekom Ozurdex je završilo period inicijalnog lečenja (do 180. dana).

Ukupno 47,3% pacijenata je iskusilo najmanje jednu neželjenu reakciju. Najčešće prijavljivane neželjene reakcije kod pacijenata koji su bili na terapiji lekom Ozurdex, bili su povećanje intraokularnog pritiska (24,0 %) i konjunktivalna hemoragija (14,7 %).

Profil neželjenih reakcija kod pacijenata sa BRVO je bio sličan profilu neželjenih reakcija koji je zabeležen kod pacijenata sa CRVO, iako je ukupna incidencija pojavljivanja neželjenih reakcija bila veća u podgrupi pacijenata sa CRVO.

Povećanje intraokularnog pritiska (IOP) pri primeni leka Ozurdex doseže svoj maksimum 60. dana od primene leka, dok se do 180. dana vraća na početnu vrednost. Povećanje IOP ili ne zahteva lečenje ili se privremeno primenjuju lokalni lekovi za snižavanje IOP. Tokom perioda inicijalnog lečenja, kod svega 0,7% (3/421) pacijenata koji su primili lek Ozurdex je bilo potrebno lasersko ili hirurško lečenje povišenog IOP, za razliku od 0,2 % (1/423) pacijenata koji su primali placebo postupak.

Profil neželjenih reakcija koje su evidentirane kod 341 pacijenta nakon primene druge injekcije leka Ozurdex, je bio sličan onom koji je uočen nakon primene prve injekcije. Od ukupnog broja njih 54 % je iskusilo najmanje jednu neželjenu reakciju. Incidencija povećanja IOP (24,9 %) je slična onoj koja je zabeležena nakon primene prve injekcije i kao što je očekivano vraćanje na početnu vrednost je bilo 180. dana od primene. Ukupna incidenca pojave katarakte je bila veća nakon 1. godine u odnosu na prvih 6 meseci.

Uveitis

Klinička bezbednost leka Ozurdex ispitivana je u jednoj multicentričnoj, maskiranoj, randomizovanoj studiji kod pacijenata sa zapaljenjem zadnjeg segmenta oka, koji se javlja kao neinfektivni uveitis. Ukupno 77 pacijenata je bilo u grupi koja je primila lek Ozurdex, dok je njih 76 bilo u grupi sa placebo postupkom. Ukupno 73 pacijenta (95%) koji su bili randomizovani u grupu koja je bila lečena lekom Ozurdex je završilo studiju koja je trajala 26 nedelja.

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije kod pacijenata koji su bili na terapiji lekom Ozurdex bile su konjunktivalna hemoragija (30,3%), povećanje intraokularnog pritiska (25,0%) i katarakta (11,8%).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Ukoliko dođe do predoziranja, potrebno je pratiti intraokularni pritisak i lečiti ga, ako je to po mišljenju ordinirajućeg lekara.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji deluju na oko; Antiinflamatorni lekovi

ATC šifra: S01BA01

Deksametazon, potentni kortikosteroid, je pokazao supresiju procesa inflamacije tako što inhibira edem, depoziciju fibrina, kapilarno curenje, kao i migraciju fagocita kao deo inflamatorne reakcije. Vaskularni endotelijalni faktor rasta (VEGF) pripada grupi citokina koji se javlja u povećanoj koncentraciji pri pojavi makularnog edema. On je potentni pokretač vaskularne permeabilnosti. Pokazalo se da kortikosteroidi inhibiraju ekspresiju VEGF. Dodatno, kortikosteroidi sprečavaju oslobađanje prostaglandina, od kojih su neki prepoznati kao medijatori cistoidnog makularnog edema.

Klinička efikasnost i bezbednost

Dijabetesni makularni edem

Efikasnost leka Ozurdex procenjena je u dve multicentrične, dvostruko maskirane, randomizovane, placebo kontrolisane, paralelne studije sa identičnim dizajnom u trajanju od 3 godine, koje su sprovedene kod 1048 pacijenata (studije 206207-010 i 206207-011). Ukupno 351 pacijent je bio randomizovan za primenu leka Ozurdex, 347 za primenu 350 mikrograma deksametazona, a njih 350 za placebo.

Izbor pacijenata za ponovno lečenje baziran je na vrednosti debljine centralnog polja retine > 175 mikrona (engl. *central subfield retinal thickness*) utvrđenoj optičkom koherentnom tamografijom (OCT) ili prema proceni nalaza OCT-a od strane ispitivača za svaki dokaz o preostalom edemu retine, koji se sastoji od intraretinalnih cista ili bilo kog područja retine sa povećanim zadebljanjem unutar ili izvan centralnog polja retine. Pacijenti su primili do 7 injekcija u intervalima koji nisu bili češći od približno 6 meseci.

Lečenje u slučaju neuspešnosti terapije bilo je dozvoljeno prema diskrecionom pravu ispitivača u bilo kom stadijumu ispitivanja, ali to je rezultovano naknadnim isključivanjem ispitanika iz kliničkog ispitivanja.

Ukupno 36% pacijenata koji su primili lek Ozurdex nisu nastavili učešće u kliničkom ispitivanju iz bilo kog razloga tokom perioda ispitivanja u poređenju sa njih 57% u placebo grupi. Stopa prekida učešća zbog neželjenih događaja bila je slična u grupi koja je primala lek Ozurdex i placebo grupi (13% vs 11%). Stopa

prekida učešća u ispitivanju zbog izostanka efikasnosti bila je niža u grupi koja je primila lek Ozurdex za razliku od placebo grupe (7% vs 24%).

Primarni i ključni sekundarni parametri praćenja za studije 206207-010 i 206207-011 prikazani su u Tabeli 2. Poboljšanje vida u grupi DEX700 bilo je ograničeno pojavom katarakte. Poboljšanje vida je ponovo uspostavljeno nakon uklanjanja katarakte.

Tabela 2 . Efikasnost u studijama 206207-010 i 206207-011 (Populacija ITT)

Parametar praćenja	Studija 206207-010		Studija 206207-011		Objedinjene studije 206207-010 i 206207-011	
	DEX 700 N = 163	Placebo N = 165	DEX 700 N = 188	Placebo N = 185	DEX 700 N = 351	Placebo N = 350
Srednja vrednost prosečne promene BCVA tokom 3 godine, AUC pristup (slova)	4,1	1,9	2,9	2,0	3,5	2,0
P-vrednost	0,016		0,366		0,023	
Poboljšanje BCVA $\geq$ 15-slova u odnosu na početno stanje u 3. godini/završetak ispitivanja (%)	22,1	13,3	22,3	10,8	22,2	12,0
P-vrednost	0,038		0,003		< 0,001	
Srednja vrednost promene BCVA u odnosu na početno stanje u 3. godini ispitivanja/završna kontrola (slova)	4,1	0,8	1,3	-0,0	2,6	0,4
P-vrednost	0,020		0,505		0,054	
Srednja vrednost prosečne promene debljine centralnog polja retine ustanovljene putem OCT-a, tokom 3 godine, AUC pristup (mikrometara)	-101,1	-37,8	-120,7	-45,8	-111,6	-41,9
P-vrednost	<0,001		< 0,001		< 0,001	

Primarni i ključni sekundarni parametri praćenja za objedinjene analize za pseudofakične pacijente prikazani su u Tabeli 3.

Tabela 3. Efikasnost kod pseudofakičnih pacijenata (objedinjene studije 206207-010 i 206207-011)

Parametar praćenja	DEX 700 N = 86	Placebo N = 101	P-vrednost
Srednja vrednost prosečne promene BCVA tokom 3 godine, AUC pristup (slova)	6,5	1,7	< 0,001
Poboljšanje BCVA $\geq$ 15-slova u odnosu na početno stanje u 3. godini/završna kontrola (%)	23,3	10,9	0,024
Srednja vrednost promene BCVA u odnosu na početno stanje u 3. godini ispitivanja/završna kontrola	6,1	1,1	0,004
Srednja vrednost prosečne promene debljine centralnog polja retine ustanovljene putem OCT-a, tokom 3 godine, AUC pristup (mikrometara)	-131,8	-50,8	< 0,001

Primarni i ključni sekundarni parametri praćenja za objedinjene analize kod pacijenata koji su prethodno

primili jednu od terapija prikazani su u Tabeli 4.

Tabela 4. Efikasnost kod pacijenata koji su prethodno primili bilo koju terapija (objedinjene studije 206207-010 i 206207-011)

Parametar praćenja	DEX 700 N = 247	Placebo N = 261	P-vrednost
Srednja vrednost prosečne promene BCVA tokom 3 godine, AUC pristup (slova)	3,2	1,5	0,024
Poboljšanje BCVA ≥ 15 -slova u odnosu na početno stanje u 3. godini/završna kontrola (%)	21,5	11,1	0,002
Srednja vrednost promene BCVA u odnosu na početno stanje u 3. godini ispitivanja/završna kontrola	2,7	0,1	0,055
Srednja vrednost prosečne promene debljine centralnog polja retine ustanovljene putem OCT-a, tokom 3 godine, AUC pristup (mikrometara)	-126,1	-39,0	< 0,001

BRVO/CRVO

Efikasnost leka Ozurdex je procenjena u dve multicentrične, dvostruko maskirane, randomizovane, paralelne studije kontrolisane placebo postupkom sa identičnim dizajnom, koje su sprovedene kod 1267 pacijenata kojima su primenjeni implant sa 350 mikrograma, odnosno 700 mikrograma deksametazona u jednoj grupi i placebo postupak u drugoj grupi (studija 206207-008 i 206207-009). Od ukupnog broja njih 427 je primilo lek Ozurdex, njih 414 je primilo implant sa 350 mikrograma deksametazona, a njih 426 placebo postupak.

Na osnovu analiziranih podataka, lečenje lekom Ozurdex je pokazalo statistički značajno veću incidenciju pacijenata koji su ispoljili odgovor na lečenje, koja je definisana na osnovu mogućnosti da pacijenti poboljšano vide ≥ 15 slova u odnosu na početno stanje, a prema *Best Corrected Visual Acuity* (BCVA) testu, 90. dana nakon primene injekcije jednog implanta, u poređenju sa placebo postupkom ($p < 0,001$).

Odnos pacijenata koji su postigli primarnu meru efikasnosti, a to je da poboljšano vide ≥ 15 slova u odnosu na početno stanje, a prema (BCVA), posle injekcije jednog implanta, prikazan je u Tabeli 5. Efekat lečenja je uočen na prvoj kontroli 30. dana nakon primene implanta. Maksimalni efekat lečenja je primećen 60. dana, a razlika u incidenciji pacijenata koji su ispoljili odgovor na lečenje je statistički bila značajnija kod grupe pacijenata lečenih lekom Ozurdex u poređenju sa pacijentima iz grupe sa placebo postupkom i to tokom svih kontrola koje su izvršene do 90. dana od primene injekcije. Stoosamdesetog dana se nastavilo sa rastom udela pacijenata koji su ispoljili poboljšanje vida sa ≥ 15 slova u odnosu na početno stanje, prema BCVA testu, u odnosu na grupu sa placebo postupkom.

Tabela 5. Udeo pacijenata koji su iskusili poboljšanje vida sa ≥ 15 slova u odnosu na početno stanje prema *Best Corrected Visual Acuity* (BCVA) za ispitivano oko (objedinjeni podaci, populacija ITT)

Kontrola	Ozurdex N = 427	Placebo postupak N = 426
Dan 30.	21,3 % ^a	7,5 %
Dan 60.	29,3 % ^a	11,3 %
Dan 90.	21,8 % ^a	13,1 %
Dan 180.	21,5 %	17,6 %

^a Odnos koji je značajno veći kod grupe Ozurdex u odnosu na placebo postupak ($p < 0,001$).

Srednja vrednost promene BCVA u odnosu na početno stanje je bila značajno veća kod grupe Ozurdex u poređenju sa placebo postupkom tokom svih kontrola.

U svim studijama faze III, kao i u analizi objedinjeni podataka, vreme da se postigne poboljšanje u čitanju ≥ 15 slova (3 reda) prema BCVA, kumulativne krive odgovora su značajno bile drugačije u grupi Ozurdex u poređenju sa placebo postupkom ($p < 0,001$), kao i to da je poboljšanje 3 reda prema BCVA u grupi Ozurdex nastalo brže u poređenju sa grupom sa placebo postupkom.

Grupa Ozurdex je brojčano bila superiornija u odnosu na grupu sa placebo postupkom, kada je reč o sprečavanju gubitka vida, što je pokazano smanjenim udelom pacijenata koji su iskusili pogoršanje vida (čitajući ≥ 15 slova) tokom 6-mesečnog perioda procene.

U svakoj studiji faze III, kao i u zajedničkoj analizi, srednja vrednost debljine retine je značajno manja, a srednja vrednost redukcije u odnosu na početnu vrednost je značajno veća i to u grupi Ozurdex (- 207,9 mikrona), u poređenju sa placebo postupkom (- 95,0 mikrona) i to 90. dana od primene ($p < 0,001$, objedinjeni podaci). Efekat lečenja koji je procenjen na osnovu BCVA, 90. dana od primene je potkrepljen i ovim anatomskim nalazom. Na 180. dan od primene, srednja vrednost redukcije debljine retine (- 119,3 mikrona) u poređenju sa placebo postupkom, nije bila od značaja.

Pacijenti kod kojih je BCVA skor bio < 84 ILI debljina retine iznosila > 250 mikrona, na osnovu optičke koherentne tomografije (OCT), kao i prema mišljenju istraživača da naredni ciklus lečenja neće ugroziti pacijenta, bili su prikladni za primenu leka Ozurdex u otvorenom (engl. *open label*) produžetku studije. Od ukupnog broja pacijenata koji su bili uključeni u ovaj produžetak studije, njih 98% je primilo injekciju leka Ozurdex u periodu od 5 do 7 meseci nakon inicijalnog lečenja.

Kao i tokom inicijalnog perioda lečenja i u produžetku studije je 60. dana uočen najveći odgovor na primenjenu terapiju. Ukupne stope odgovora na primenjenu terapiju su bile veće tokom otvorenog produžetka studije kod onih pacijenata koji su primili dve injekcije leka Ozurdex, u poređenju sa onim pacijentima koji tokom inicijalnog perioda lečenja nisu primili lek Ozurdex.

Odnos pacijenata koji su ispoljili odgovor na terapiju, tokom svake kontrole, je bio veći nakon primene drugog ciklusa lečenja u poređenju sa inicijalnim lečenjem. Odlaganje lečenja za 6 meseci rezultiralo je smanjenjem broja pacijenata koji su ispoljili odgovor na terapiju, tokom svih kontrola u otvorenom produžetku studije, u poređenju sa onim pacijentima koji su primili drugu injekciju leka Ozurdex.

Uveitis

Klinička efikasnost leka Ozurdex ispitivana je u jednoj multicentričnoj, randomizovanoj, maskiranoj studiji za lečenje neinfektivnog zapaljenja zadnjeg segmenta oka kod pacijenata sa uveitisom.

Ukupno 229 pacijenata randomizovano je na one kojima su primenjeni implantati sa 350 mikrograma ili 700 mikrograma deksametazona ili grupu sa placebo postupkom. Od toga, ukupno 77 pacijenata je bilo u grupi koja je primila lek Ozurdex, 76 deksametazon 350 mikrograma, dok je njih 76 bilo u grupi sa placebo postupkom. Ukupno 95% pacijenata završilo je studiju u trajanju od 26 nedelja.

Udeo pacijenata sa nultim skorom zamućenja staklastog tela (engl. *vitreous haze score of 0*) u ispitivanom oku u 8. nedelji (primarni parametar praćenja) bio je četverostruko viši sa lekom Ozurdex (46,8%), u poređenju sa placebo postupkom (11, 8%), $p < 0,001$. Statistički značajna superiornost održala se do 26. nedelje, uključujući i tu nedelju ($p \leq 0,014$), kako je prikazano u Tabeli 6.

Krive kumulativne stope odgovora (vreme do nultog skora zamućenja staklastog tela) bile su značajno različite za grupu Ozurdex u poređenju sa placebo postupkom ($p < 0,001$), a kod pacijenata koji su primali deksametazon, odgovor na terapiju je ranije ispoljen i bio je veći.

Smanjenje zamućenja staklastog tela praćeno je poboljšanjem oštine vida. Udeo pacijenata kod kojih je došlo do poboljšanja oštine vida za najmanje 15 slova u odnosu na početne vrednosti BCVA u ispitivanom oku u 8. nedelji bio je viši od šestostruke vrednosti prilikom primene leka Ozurdex (42,9%), u poređenju sa placebo postupkom (6,6%), $p < 0,001$. Statistička superiornost je postignuta u 3. nedelji i održala se sve do 26. nedelje, uključujući i tu nedelju ($p < 0,001$), kako je prikazano u Tabeli 6.

Procenat pacijenata kojima je potreban dodatni lek, od početne vrednosti do 8. nedelje, bio je skoro trostruko manji sa lekom Ozurdex (7,8%), u poređenju sa placebo postupkom (22,4%), $p = 0,012$.

Tabela 6. Udeo pacijenata sa nultim skorom zamućenja staklastog tela i poboljšanjem oštine vida odnosu na početno stanje za ≥ 15 slova prema BCVA za ispitivano oko (populacija ITT)

Kontrola	Nulti skor zamućenja staklastog tela		Poboljšanje BCVA ≥ 15 slova u odnosu na početno stanje	
	DEX 700 N = 77	Placebo postupak N = 76	DEX 700 N = 77	Placebo postupak N = 76
3. nedelja	23,4%	11,8%	32,5% ^a	3,9%
6. nedelja	42,9% ^a	9,2%	41,6% ^a	7,9%
8. nedelja	46,8% ^a	11,8%	42,9% ^a	6,6%
12. nedelja	45,5% ^a	13,2%	41,6% ^a	13,2%
16. nedelja	40,3% ^b	21,2%	39,0% ^a	13,2%
20. nedelja	39,0% ^c	19,7%	40,3% ^a	13,2%
26. nedelja	31,2% ^d	14,5%	37,7% ^a	13,2%

^a $p < 0,001$; ^b $p = 0,010$; ^c $p = 0,009$; ^d $p = 0,014$

Pedijatrijska populacija pacijenata

Evropska Agencija za lekove (EMA) je odložila je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja leka Ozurdex u svim podgrupama pedijatrijske populacije pacijenata koji boluju od okluzije retinalne vene i takođe od dijabetesnog makularnog edema. Videti odeljak 4.2. za informacije o primeni leka kod pedijatrijske populacije.

5.2. Farmakokinetički podaci

Koncentracije u plazmi su dobijene iz podgrupe 21 pacijenta iz dve RVO, 6-mesečne studije efikasnosti, merenjem pre doziranja i 7., 30., 60. i 90. dana nakon primene jednokratne intravitrealne injekcije intravitrealnog implanta sa 350 mikrograma, odnosno 700 mikrograma deksametazona. 95 % vrednosti koncentracija deksametazona u plazmi kod pacijenata u grupi koja je primila 350 mikrograma, kao i 86 % u grupi koja je primila 700 mikrograma su bile ispod donjeg limita merljivosti (0,05 nanograma/mL). Najviša vrednost koncentracije u plazmi od 0,094 nanograma/mL je zabeležena kod jednog ispitanika iz grupe kojoj je primenjeno 700 mikrograma deksametazona. Uočeno je da koncentracija deksametazona u plazmi nije u relaciji sa godinama starosti, telesnom masom ili polom pacijenata.

Koncentracije u plazmi dobijene su iz podgrupe pacijenata iz dve glavne DME studije merenjem pre doziranja i 1. 7. i 21. dana i 1,5 i 3 meseca nakon primene jednokratne intravitrealne injekcije intravitrealnog implanta sa 350 mikrograma odnosno 700 mikrograma deksametazona. Sto odsto vrednosti koncentracije deksametazon u plazmi kod pacijenata u grupi koja je primila 350 mikrograma i 90% u grupi koja je primila 700 mikrograma bile su ispod donjeg limita merljivosti (0,05 nanograma/mL). Najviša vrednost koncentracije u plazmi od 0,102 nanograma/mL zabeležena je kod jednog ispitanika iz grupe kojoj je primenjeno 700 mikrograma deksametazona. Uočeno je da koncentracija deksametazona u plazmi nije u relaciji sa godinama starosti, telesnom masom ili polom pacijenta.

U šestomesečnoj studiji sprovedenoj na majmunima, nakon jednokratne primene injekcije leka Ozurdex, izmerena C_{max} u staklastom telu nakon 42. dana od primene injekcije deksametazona, iznosila je 100 nanograma/mL, dok je 91. dana izmerena vrednost od 5,57 nanograma/mL. Deksametazon se mogao detektovati u staklastom telu 6 meseci nakon primene injekcije. Redosled vrednosti koncentracija deksametazona je sledeći: retina > iris > ciliarno telo > staklasto telo > očna vodica > plazma.

U *in vitro* studiji metabolizma, nakon inkubacije [¹⁴C] – deksametazona sa ljudskim tkivom kornee, irisa – cilijarnog tela, horoidee, retine, staklastog tela, kao i sklere, tokom 18 sati, nisu primećeni metaboliti. Ovi rezultati su u saglasnosti sa studijama metabolizma sprovedenim na kunićima i majmunima.

Deksametazon se metaboliše do liposolubilnih i hidrosolubilnih metabolita koji se mogu izlučiti putem žuči i urina.

Matriks leka Ozurdex se razgrađuje do mlečne i glikolne kiseline putem jednostavne hidrolize, a zatim se nadalje razgrađuje u ugljen-dioksid i vodu.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U pretkliničkim studijama, efekti su zabeleženi samo pri primeni doza koje su znatno veće od maksimalno dozvoljenih doza kod ljudi, te su od malog kliničkog značaja.

Nisu dostupni podaci o mutagenoj, karcinogenoj, reproduktivnoj ili razvojnoj toksičnosti pri primeni leka Ozurdex. Deksametazon se pokazao kao teratogen nakon lokalne, okularne primene kod miševa i kunića.

Izloženost zdravog/nelečenog oka deksametazonu putem kontralateralne difuzije zabeležena je kod kunića nakon aplikacije implanta u zadnji segment oka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

poli (D,L-laktid-ko-glikolid) (50:50 PLGA estar);
poli (D,L-laktid-ko-glikolid) (50:50 PLGA kiselina)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za implantaciju leka

Jedno pakovanje sadrži:

Jedan sterilan implant u obliku štapića sa produženim oslobađanjem, koji sadrži 700 mikrograma deksametazona i koji je smešten u igli od nerđajućeg čelika aplikatora za jednokratnu upotrebu.

Aplikator se sastoji od klipa od nerđajućeg čelika sa iglom u kojoj se nalazi implant. Preko igle je silikonska patrona koja održava implant na mestu. Klip se kontroliše polugom sa strane tela aplikatora. Igla je zaštićena zatvaračem, a poluga zaštitnim jezičkom.

Jedan aplikator koji sadrži implant je pakovan u vrećicu od poliestera /beli PE/Al/ HDPEcoex-PL folije (unutrašnje pakovanje) u kojoj se nalazi kesica sa desikantom-silika gel. Vrećica koja sadrži jedan aplikator je pakovana u kartonskoj kutiji (spoljne pakovanje). Kartonska kutija je zaštićena providnom folijom na kartonskom umetku. Za komercijalnu distribuciju kartonska kutija zaštićena providnom folijom na kartonskom umetku je pakovana u kartonsku kutiju.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Lek Ozurdex je za jednokratnu upotrebu.

Jedan aplikator se može koristiti samo za terapiju jednog oka.

Aplikator se ne sme koristiti ukoliko je hermetičko zatvaranje vrećice oštećeno. Jednom kada je vrećica otvorena aplikator treba upotrebiti odmah.

Neupotrebljeni lek ili otpadni materijal potrebno je odložiti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

EWOPHARMA D.O.O. BEOGRAD, Borisavljevićeva 78, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-01986-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 01.11.2011.

Datum poslednje obnove dozvole: 23.02.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar 2017.