

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Deksametazon Krka, 4 mg, tablete

Deksametazon Krka, 8 mg, tablete

INN: deksametazon

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 4 mg ili 8 mg deksametazona.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

	4 mg tablete	8 mg tablete
laktoza	77,9 mg	155,8 mg

Za kompletnu listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Deksametazon Krka 4 mg tablete: okrugle tablete, bele do skoro bele boje, sa zasečenim ivicama i podeonom linijom sa jedne strane. Tableta se može podeliti na jednake delove.

Deksametazon Krka 8 mg tablete: ovalne tablete bele do skoro bele boje, sa podeonom linijom sa jedne strane. Tableta se može podeliti na jednake delove.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Neurologija

Cerebralni edem samo sa simptomima intrakranijalnog pritiska zabeleženog kompjuterizovanom tomografijom (engl. *computerised tomography*, CT) uzrokovan tumorom mozga, neurohiruškim zahvatom, cerebralnim apscesom.

Bolesti pluća i disanja

Akutna egzacerbacija astme, kada je upotreba oralnih kortikosteroida prikladna, laringotraheobronhitis (krup).

Dermatologija

Inicijalna terapija ekstenzivnih, teških, akutnih, kožnih bolesti koje reaguju na glukokortikoide, npr. eritrodermija, *pemphigus vulgaris*.

Autoimuniski poremećaji/reumatologija

Inicijalna terapija autoimunskih poremećaja, kao što je sistemski eritematozni lupus.

Aktivne faze sistemskih vaskulitisa kao što je *panarteritis nodosa* (dužinu lečenja treba ograničiti na 2 nedelje ukoliko je je istovremeno prisutna pozitivna serologija na hepatitis B).

Teški progresivni tok aktivnog reumatoidnog artritisa, tj. brze progresivne destruktivne forme i/ili ekstraartikularne manifestacije.

Teški sistemski tok juvenilnog idiopatskog artritisa (Stilova bolest).

Hematološki poremećaji

Idiopatska trombocitopenijska purpura kod odraslih.

Infektologija

Tuberkulozni meningitis, samo u vezi sa antiinfektivnom terapijom.

Onkologija

Palijativno lečenje neoplastičnih bolesti.

Profilaksa i lečenje emeze uzrokovane citostaticima, emetogenom hemoterapijom, u sklopu antiemetične terapije.

Lečenje simptomatskog multiplog mijeloma, akutne limfoblastne leukemije, Hočkinove bolesti i ne-Hočkinovog limfoma u kombinaciji sa drugim lekovima.

Razno

Prevenција i lečenje postoperativnog povraćanja, u sklopu antiemetične terapije.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje:

Deksametazon se obično primenjuje u dozi od 0,5 mg do 10 mg dnevno, u zavisnosti od bolesti koja se leči. Kod težih stanja bolesti mogu biti potrebne doze veće od 10mg dnevno. Dozu treba podesiti u skladu sa individualnim odgovorom pacijenta i težinom bolesti. Kako bi se neželjena dejstva svela na najmanju moguću meru, treba uzimati što je moguće najmanju efektivnu dozu.

Osim ukoliko nije drugačije propisano, primenjuju se sledeće preporuke za doziranje:

Dole navedene preporuke za doziranje su date samo kao smernice. Inicijalne i dnevne doze treba uvek odrediti na osnovu individualnog odgovora pacijenta i težine bolesti.

- **Cerebralni edem:** Inicijalna doza i trajanje lečenja u zavisnosti od uzroka i težine bolesti, 6-16 mg (do 24 mg) dnevno, oralno, podeljeno u 3-4 pojedinačne doze.
- **Akutna astma:** Odrasli: 16 mg dnevno tokom 2 dana. Deca: 0,6 mg/kg telesne mase tokom jednog ili dva dana.
- **Krup:** Deca: 0,15 mg/kg – 0,6 mg/kg u jednoj dozi.
- **Akutne bolesti kože:** U zavisnosti od prirode i raširenosti bolesti, dnevne doze su 8-40 mg, u nekim slučajevima do 100 mg, koje potom postepeno treba smanjivati, u skladu sa kliničkom potrebom.
- **Aktivna faza sistemskih reumatskih poremećaja:** Sistemski eritematozni lupus 6-16 mg/dan.
- **Aktivni reumatoidni artritis sa ozbiljnim progresivnim tokom bolesti:** kod brzih destruktivnih formi 12-16 mg/dan, sa ekstraartikularnim manifestacijama 6-12 mg/dan.
- **Idiopatska trombocitopenijska purpura:** 40 mg tokom 4 dana u ciklusima.
- **Tuberkulozni meningitis:** Pacijenti sa bolešću II ili III stadijuma primali su lek intravenski tokom četiri nedelje (0,4 mg/kg/dan tokom 1. nedelje, 0,3 mg/kg/dan tokom 2. nedelje, 0,2 mg/kg/dan tokom 3. nedelje, i 0,1 mg/kg/dan tokom 4. nedelje) i potom oralno tokom 4 nedelje, počevši od ukupno 4 mg dnevno i smanjujući za po 1 mg svake nedelje. Pacijenti sa bolešću I stadijuma su dve nedelje primali lek intravenski (0,3 mg/kg/dan tokom 1. nedelje i 0,2 mg/kg/dan tokom 2. nedelje) i potom 4 nedelje oralnu terapiju (0,1 mg/kg/dan tokom 3 nedelje, a potom ukupno 3 mg dnevno i smanjujući za po 1 mg svake nedelje).
- **Palijativno lečenje neoplastičnih bolesti:** Inicijalna doza i trajanje lečenja u zavisnosti od uzroka i težine, 3-20 mg/dan. Veoma velike doze do 96 mg se takođe mogu primenjivati za palijativno lečenje. Za optimalno doziranje i redukciju broja tableta, mogu se kombinovati tablete manje (4 mg i 8 mg) i veće jačine (20 mg ili 40 mg).
- **Profilaksa i lečenje emeze uzrokovane citostaticima, emetogenom hemioterapijom u sklopu antiemetične terapije:** 8-20 mg deksametazona pre hemioterapije, potom 4-16 mg/dan 2. i 3. dana.
- **Prevenција i lečenje postoperativnog povraćanja, u sklopu antiemetične terapije:** jedna doza od 8 mg pre operacije.

- **Lečenje simptomatskog multiplog mijeloma, akutne limfoblastne leukemije, Hočkinove bolesti i ne-Hočkinovog limfoma, u kombinaciji sa drugim lekovima:** uobičajeno doziranje je 40 mg ili 20 mg jednom dnevno.

Doza i učestalost primene variraju u zavisnosti od terapijskog protokola i lekova koji se istovremeno primenjuju. Istovremena primena deksametazona sa nekim lekom treba da prati uputstva navedena u Sažetku karakteristika tog leka. Ukoliko to nije slučaj, preporučuje se praćenje lokalnih i internacionalnih protokola i vodiča za lečenje. Lekari koji propisuju lek moraju pažljivo da procene koju dozu deksametazona treba primeniti, uzimajući u obzir stanje i status bolesti pacijenta.

Oštećenje funkcije bubrega

Pacijenti na aktivnoj hemodijalizi mogu imati povećan klirens leka kroz dijalizat, pa se zahteva prodešavanje doze steroida.

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre može biti potrebno podešavanje doze. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, biološki efekti deksametazona mogu biti potencirani zbog sporijeg metabolizma (produženo poluvreme eliminacije u plazmi) i hipoalbuminemije (povećana koncentracija slobodne frakcije leka u plazmi), što takođe može uzrokovati više neželjenih dejstava.

Stariji pacijenti

Lečenje starijih pacijenata, naročito dugotrajno, treba planirati imajući u vidu ozbiljne posledice čestih neželjenih dejstava kortikosteroida u starijoj populaciji (osteoporozna, dijabetes melitus, hipertenzija, oslabljen imunitet, psihološke promene). Kod takvih pacijenata, koncentracija deksametazona u plazmi može biti veća i njegova ekskrecija sporija nego kod mlađih pacijenata, pa je potrebno u skladu sa tim smanjiti dozu.

Pedijatrijska populacija

Ekskrecija deksametazona je približno jednaka kod dece i odraslih, kad je doza prilagođena prema telesnoj površini. Doziranje treba planirati imajući u vidu moguće efekte na rast i razvoj i znakove supresije nadbubrežne žlezde.

Dugotrajno lečenje

Kada je potrebno dugotrajno lečenje nekih stanja, nakon inicijalne terapije, glukokortikoidnu terapiju treba promeniti sa deksametazona na prednizon/prednizolon, kako bi se smanjila supresija funkcije kore nadbubrežne žlezde.

Prekid primene leka

Akutna insuficijencija kore nadbubrežne žlezde se može desiti nakon naglog prekida dugotrajne primene visokih doza glukokortikoida. Stoga, doze glukokortikoida u ovakvim slučajevima treba postepeno smanjivati i lečenje postepeno prekinuti (videti odeljak 4.4).

Način primene

Deksametazon se uzima za vreme ili nakon jela kako bi se smanjila iritacija gastrointestinalnog trakta.

Alkoholna pića i kofein treba izbegavati.

Lek Deksametazon Krka dostupan je u tabletama jačine 4 mg, 8 mg, 20 mg i 40 mg. Tablete se mogu podeliti na jednake polovine i na taj način se mogu obezbediti dodatne jačine od 2 mg i 10 mg, i pacijentu se može olakšati gutanje tablete.

Kada alternirajuća terapija (primena leka na svaki drugi dan) nije moguća, obično se može uzeti cela dnevna doza glukokortikoida kao jedna jutarnja doza; međutim, nekim pacijentima će biti potrebno podeliti dnevnu dozu glukokortikoida.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju pomoćnu supstancu leka.

Sistemska infekcija kada specifična antiinfektivna terapija nije uključena.

Ulkus želuca ili duodenuma.

Vakcinacija „živim vakcinama“ tokom lečenja velikim terapijskim dozama deksametazona (i drugim kortikosteroidima) je kontraindikovana zbog mogućnosti pojave virusne infekcije (videti odeljke 4.4 i 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Insuficijencija kore nadbubrežne žlezde

Glukokortikoidima uzrokovana insuficijencija kore nadbubrežne žlezde može, u zavisnosti od doze i trajanja lečenja, perzistirati mesecima, nekada i duže od godinu dana, nakon prekida lečenja. Tokom lečenja specifičnih stanja fizičkog stresa deksametazonom (trauma, operacija, porođaj, itd.), privremeno povećanje doze može biti potrebno. Zbog mogućeg rizika u stresnim situacijama, kortikosteroidna ID kartica može biti napravljena za pacijente na dugotrajnom lečenju. Čak i u slučajevima insuficijencije kore nadbubrežne žlezde nakon obustave lečenja, primena glukokortikosteroida može biti neophodna u fizički stresnim situacijama. Akutna lečenjem-izazvana insuficijencija kore nadbubrežne žlezde može se izbeći postepenim smanjivanjem doze do planiranog vremena prekida lečenja.

Lečenje deksametazonom se može primeniti samo u slučaju jasnih indikacija i, ukoliko je neophodno, kao dodatna ciljana antiinfektivna terapija sledećih bolesti:

- Akutne virusne infekcije (herpes zoster, herpes simplex, varicela, herpetični keratitis)
- HBsAG-pozitivnog hroničnog aktivnog hepatitisa
- Aproximativno 8 nedelja pre do 2 nedelje nakon vakcinacije živim vakcinama (videti odeljak 4.3 i 4.5)
- Sistemske mikoze i parazitoze (npr. nematodama)
- Poliomijelitisa
- Limfadenitisa nakon primene BCG vakcine
- Akutne i hronične bakterijske infekcije
- Kod pacijenata koji su preležali tuberkulozu (rizik od reaktivacije) primena samo pod zaštitom od tuberkuloze
- Poznate ili suspektne strongiloidijaze (infestacija dečjih glista). Lečenje glukokortikoidima može dovesti do hiperinfekcije strongiloidijaze i diseminacije sa široko rasprostranjenom migracijom larvi.

Dodatno, primena deksametazona se preporučuje samo kod jasnih indikacija i, ukoliko je neophodno, kada treba sprovoditi specifično lečenje sledećih stanja:

- Gastrointestinalnih ulkusa
- Teške osteoporoze (jer kortikosteroidi imaju negativan uticaj na homeostazu kalcijuma u organizmu)
- Problema sa regulisanjem povišenog krvnog pritiska
- Problema sa regulisanjem dijabetes melitusa
- Psihičkih poremećaja (i kod pozitivne anamneze)
- Glaukoma otvorenog i zatvorenog ugla
- Ulcera i povrede kornee
- Teške insuficijencije srca.

Anafilaktička reakcija

Može se javiti ozbiljna anafilaktička reakcija.

Tendinitis

Rizik od tendinitisa i ruptur tetiva je povećan kod pacijenata na istovremenoj terapiji glukokortikoidima i fluorohinolonomima.

Mijastenija gravis

Postojeća mijastenija gravis može inicijalno biti pogoršana na početku terapije deksametazonom.

Poremećaji vida

Poremećaj vida je prijavljen tokom sistemske i lokalne primene kortikosteroida. Ukoliko pacijent ima zamućen vid ili druge smetnje u vidu, treba ga uputiti oftalmologu kako bi se procenio mogući uzrok, uključujući kataraktu, glaukom ili retke bolesti kao što je ozbiljna horioretinopatija (CSCR), prijavljene nakon sistemske i lokalne primene kortikosteroida.

Dugotrajna upotreba kortikosteroida može dovesti do posteriorne subkapsularne katarakte, glaukoma sa mogućim oštećenjem optičkog nerva i može povećati rizik od sekundarnih infekcija uzrokovanih mikoza ili virusima.

Kortikosteroidi se primenjuju sa oprezom kod pacijenata sa okularnim herpesom zbog moguće kornealne perforacije.

Intestinalna perforacija

Zbog rizika od pojave intestinalne perforacije, deksametazon se može koristiti samo u hitnim indikacijama i pod redovnim monitoringom:

- Teškog ulceroznog kolitisa sa rizikom od perforacije
- Divertikulitisa
- Enteroanastomoze (neposredno nakon operacije).

Znaci peritonealne iritacije nakon gastrointestinalne perforacije mogu biti odsutni kod pacijenata na terapiji velikim dozama glukokortikoida.

Dijabetes

Mora se razmotriti potreba za većom dozom insulina ili oralnih antidijabetika kod dijabetičara na terapiji deksametazonom.

Kardiovaskularni poremećaji

Redovno praćenje krvnog pritiska je neophodno tokom terapije deksametazonom, posebno tokom administracije velikih doza i kod pacijenata sa neregulisanim krvnim pritiskom. Kako bi se izbeglo pogoršanje stanja, potrebno je pažljivo praćenje pacijenata sa teškom insuficijencijom srca.

Pojava bradikardije je moguća kod pacijenata na terapiji velikim dozama deksametazona.

Potreban je oprez pri primeni kortikosteroida kod pacijenata koji su nedavno doživeli infarkt miokarda, jer je prijavljena ruptura miokarda.

Infekcije

Lečenje deksametazonom može prikriti simptome postojeće ili infekcije u razvoju, otežavajući dijagnozu. Produžena primena čak i malih količina deksametazona vodi ka povećanom riziku od infekcije, pa i mikroorganizmima koji inače retko uzrokuju infekcije (tzv. oportunističke infekcije).

Vakcinacija

Vakcinacija inaktiviranim vakcinama je uvek moguća. Međutim, treba imati na umu da imunski odgovor i time uspeh inokulacije, mogu biti izmenjeni primenom velikih doza kortikosteroida.

Redovna kontrola kod lekara (uključujući i provere vida u intervalu od tri meseca) se savetuje tokom dugotrajnog lečenja deksametazonom.

Poremećaj metabolizma

Kada se deksametazon uzima u velikoj dozi, potrebno je pratiti da li postoji dovoljan unos kalcijuma, da li je ograničen unos natrijuma, kao i nivo kalijuma u serumu. U zavisnosti od trajanja i doze terapije, negativan uticaj na metabolizam kalcijuma je očekivan, pa se preporučuje profilaksa osteoporoze. Posebno u slučajevima postojanja koegzistirajućih faktora rizika kao što je porodična dispozicija, starija životna dob, postmenopauzalno doba, nedovoljan unos kalcijuma i proteina, pušenje, prekomerna konzumacija alkohola, kao i nedovoljna fizička aktivnost. Prevencija podrazumeva dovoljan unos kalcijuma, vitamina D i povećanu fizičku aktivnost. Dodatno medicinsko lečenje treba razmotriti u slučaju prethodno postojeće osteoporoze. Kortikosteroide treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa migrenom, jer kortikosteroidi mogu uzrokovati retenciju tečnosti.

Psihološke promene

Psihološke promene se manifestuju u različitim oblicima, najčešće kao euforija. Depresija, psihotične reakcije i sklonost ka suicidu se takođe mogu javiti.

Ova stanja mogu biti ozbiljna. Obično počinju u prvih nekoliko dana ili nedelja terapije lekom. Veća je verovatnoća da će se desiti kod primene velikih doza. Većina ovih problema se povlači nakon smanjenja

doze ili obustave lečenja. Ipak, ako se problemi jave, možda će biti potrebno lečenje. U nekim slučajevima, problemi sa mentalnim zdravljem su se desili prilikom smanjivanja ili prekida terapije.

Cerebralni edem ili povišen intrakranijalni pritisak

Kortikosteroidi se ne smeju primenjivati kod povreda glave, jer verovatno neće biti od koristi ili čak mogu uzrokovati pogoršanje.

Sindrom lize tumora

U postmarketinškom praćenju zabeležen je sindrom lize tumora (Tumor Lysis Syndrome- TLS) sa hematološkim malignitetom praćen primenom samog deksametazona ili u kombinaciji sa drugim hemioterapijskim lekovima. Pacijenti pod rizikom od TLS-a, kao što su pacijenti sa visokim stepenom proliferacije, visokim tumorskim opterećenjem i velikom osetljivošću na citotoksične lekove, moraju biti pažljivo praćeni i odgovarajuće preventivne mere preuzete.

Prekid lečenja

Doze glukokortikoida treba postepeno smanjivati.

Sledeći rizici se moraju razmotriti tokom prekida ili obustave dugotrajne terapije glukokortikoidima:

- Egzacerbacija ili ponovna pojava osnovne bolesti, akutna adrenalna insuficijencija, sindrom obustave kortikosteroida ("sindrom obustave" može da uključuje i povišenu telesnu temperature, bol u mišićima i zglobovima, zapaljenje sluzokože nosa (rhinitis), gubitak telesne mase, svrab i zapaljenje oka (konjunktivitis).
- Određene virusne bolesti (varičela, rubeola) kod pacijenata na terapiji glukokortikoidima mogu biti veoma teške.
- Dece i imunokompromitovane osobe koje prethodno nisu preležale varičele ili morbile, su pod posebnim rizikom. Ako ove osobe dođu u kontakt sa osobama koje imaju varičele ili morbile, tokom lečenja deksametazonom, treba uvesti preventivnu terapiju.

Ostalo

Feohromocitomska kriza, koja može biti fatalna, je zabeležena nakon sistemske primene kortikosteroida. Kortikosteroide treba primeniti samo kod pacijenata sa suspektim ili potvrđenim feohromocitomom nakon opsežne rizik/korist evaluacije.

Uticaj na dijagnostičke testove

Glukokortikoidi mogu suprimirati reakcije kože na ispitivanja alergija. Takođe mogu uticati na test nitroblue tetrazolijum i uzrokovati lažno-negativne rezultate.

Uticaj na doping test

Tokom primene deksametazona, doping testovi mogu dati lažno-pozitivne rezultate.

Posebne populacije

Starije osobe

Neželjeni efekti sistemskih kortikosteroida mogu imati ozbiljne posledice naročito kod osoba starije dobi, kao što su: osteoporoza, hipertenzija, dijabetes, podložnost infekcijama i atrofija kože. Potrebno je redovno kliničko praćenje kako bi se prevenirale životno-ugrožavajuće reakcije.

Pedijatrijska populacija

Kortikosteroidi uzrokuju dozno-zavisnu inhibiciju rasta kod novorođenčadi, dece i adolescenata, jer mogu dovesti do preranog srastanja epifiza, što može biti ireverzibilno. Stoga, tokom dugotrajne terapije deksametazonom, indikacija kod dece mora biti jasna i njihov rast treba redovno pratiti.

Dostupni podaci sugerišu na dugotrajna neželjena dejstva na neuralni razvoj u slučaju ranog lečenja (< 96 h nakon rođenja), prevremeno rođenih beba sa hroničnom plućnom bolešću, pri početnoj dozi od 0,25 mg/kg dva puta dnevno.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek Deksametazon Krka sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Pre upotrebe leka Deksametazon Krka u kombinaciji sa drugim lekom, pogledajte Sažetak karakteristika leka tog leka.

Farmakodinamske interakcije

Pacijente koji uzimaju nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL) treba redovno pratiti, jer NSAIL mogu povećati incidencu i/ili ozbiljnost želudačnih ulkusa. Potreban je oprez kod kombinovane upotrebe acetilsalicilne kiseline i kortikosteroida kod osoba sa hipoprotrombinemijom.

Bubrežni klirens salicilata je povećan kortikosteroidima. Stoga se doza salicilata može smanjiti po obustavi terapije kortikosteroidima. Obustava primene steroida može rezultovati trovanjem salicilatima zbog povećane koncentracije salicilata u serumu.

Kortikosteroidi smanjuju efekte antidijabetičkih lekova kao što su insulin, sulfonilurea i metformin. Hiperglikemija i dijabetesna ketoacidoza se mogu povremeno javiti. Zato su na početku lečenja neophodne češće kontrole krvi i urina dijabetičara.

Hipokalemijski efekti acetazolamida, diuretika Henleove petlje, tiazidnih diuretika, kaliuretika, injekcija amfotericina B (glukomineral)-kortikosteroida, tetrakozaktida i laksativa su povećani. Hipokalemija može dovesti do aritmija srca, pogotovo *torsades de pointes*, i povećava toksičnost kardiotoničnih glukozida. Pre početka lečenja kortikosteroidima, hipokalemija se mora korigovati i pacijenti klinički pratiti, naročito elektroliti i elektrokardiografija. Takođe, prijavljeno je uvećanje srca i insuficijencija srca pri istovremenoj primeni amfotericina B i hidrokortizona.

Lekovi protiv ulkusa: Karbenoksolon povećava rizik od hipokalemije.

Hlorohin, hidroksihlorohin i meflohin: Povećan rizik od miopatije i kardiomiopatije.

Istovremena primena ACE inhibitora predstavlja povećan rizik od pojave poremećaja krvi.

Efekti antihipertenzivnih lekova na snižavanje krvnog pritiska mogu biti izmenjeni pod uticajem kortikosteroida. Može biti potrebno prilagođavanje doze antihipertenzivnih lekova tokom lečenja deksametazonom.

Talidomid: Potreban je veliki oprez prilikom istovremene primene sa talidomidom, jer su prijavljeni slučajevi toksične epidermalne nekrolize.

Efekti vakcinacije mogu biti smanjeni tokom lečenja deksametazonom.

Vakcinacija „živim vakcinama” u toku terapije velikim terapijskim dozama deksametazona (i drugim kortikosteroidima) je kontraindikovana, zbog mogućnosti virusne infekcije. U ovom slučaju, vakcinaciju treba odložiti barem 3 meseca nakon završetka terapije kortikosteroidima. Drugi tipovi imunizacije u toku lečenja velikim terapijskim dozama kortikosteroida je opasno zbog rizika od neuroloških komplikacija i sniženog ili odsutnog titra antitela (u poređenju sa očekivanim vrednostima) i samim tim smanjenog protektivnog efekta. Ipak, pacijenti koji su primili kortikosteroide lokalno (parenteralno) ili tokom kraćeg vremenskog perioda (manje od 2 nedelje), u malim dozama, mogu se imunizovati.

Inhibitori holinesteraze: Istovremena upotreba inhibitora holinesteraze i kortikosteroida može dovesti do slabosti mišića kod pacijenata sa mijastenijom gravis. Ukoliko je moguće, treba obustaviti primenu inhibitora holinesteraze barem 24 h pre početka terapije kortikosteroidima.

Rizik od tendinitisa i ruptur tetiva je povećan kod pacijenata na istovremenoj terapiji glukokortikosteroidima i fluorohinolonima.

Istovremena terapija sa CYP3A inhibitorima, uključujući lekove koji sadrže kobicistat, dovodi do povećanog rizik od sistemskih neželjenih efekata. Zato je treba izbegavati osim ukoliko korist ne premašuje povećani

rizik od neželjenih efekata sistemskih kortikosteroida, kada pacijent mora biti praćen.

Farmakokinetičke interakcije

Efekti drugih lekova na deksametazon:

Deksametazon se metaboliše preko citohroma P450 3A4 (CYP3A4).

Primena deksametazona sa induktorima CYP3A4, kao što su epinefrin, barbiturati, rifabutin, rifampicin, fenitoin i karbamazepin, može dovesti do redukovane koncentracije deksametazona u plazmi, tako da je potrebno povećati dozu.

Aminoglutetimid može ubrzati redukciju deksametazona i njegovu efikasnost. Ukoliko je neophodno, dozu deksametazona treba prilagoditi.

Smole žučnih kiselina, kao što je holestiramin, mogu smanjiti apsorpciju deksametazona.

Gastrointestinalni lekovi sa lokalnim delovanjem, antacid, aktivni uglj: Zabeležena je smanjena resorpcija glukokortikoida tokom istovremene primene prednizolona i deksametazona. Stoga, potrebno je odložiti uzimanje glukokortikoida ili primenu gastrointestinalnih lekova sa lokalnim delovanjem, antacida, aktivnog uglja (u intervalu od najmanje 2 sata razmaka između primene).

Primena deksametazona sa inhibitorima CYP3A4, kao što su azolni antimikotici (npr. ketokonazol, itrakonazol), inhibitori HIV proteaze (npr. ritonavir) i makrolidni antibiotici (npr. eritromicin) mogu povećati koncentraciju u plazmi i redukovati klirens deksametazona. Ukoliko je neophodno, dozu deksametazona treba redukovati.

Ketokonazol može ne samo povećati koncentraciju deksametazona u plazmi inhibicijom CYP3A4, već i supresijom adrenalne sinteze kortikosteroida i uzrokovati adrenalnu insuficijenciju nakon prekida terapije kortikosteroidima.

Estrogeni, uključujući i oralne kontraceptive, mogu inhibirati metabolizam određenih kortikosteroida i tako povećati njihov efekat.

Efekti deksametazona na druge lekove

Deksametazon je umereni induktor CYP3A4. Primena deksametazona sa supstancama koje se metabolišu preko CYP3A4 može rezultovati povećanjem klirensa i smanjenom koncentracijom u plazmi ovih supstanci.

Tuberkulostatici: Smanjena koncentracija izoniazida u plazmi je primećena tokom istovremene primene prednizolona. Pacijente na terapiji izoniazidom treba redovno pratiti.

Ciklosporin: Istovremena primena ciklosporina i kortikosteroida može povećati efekte oba leka. Postoji povećan rizik od cerebralnih napada.

Prazikvantel: Snižena koncentracija prazikvantela u plazmi predstavlja rizik za izostanak efekata lečenja zbog povećanog hepatičnog metabolizma deksametazona.

Oralni antikoagulansi (kumarin): Istovremena terapija kortikosteroidom može ili potencirati ili oslabiti efekte oralnih antikoagulanasa. U slučaju uzimanja visokih doza ili trajanja lečenja duže od 10 dana, postoji rizik od krvarenja specifičnog za terapiju kortikosteroidima (gastrointestinalne sluzokože, vaskularna fragilnost).

Pacijente koji uzimaju kortikosteroide u kombinaciji sa oralnim antikoagulansima treba redovno pratiti (kontrola 8. dana terapije, potom na svake 2 nedelje tokom i nakon terapije).

Atropin i drugi antiholinergici: Povišen intraokularni pritisak se može javiti tokom istovremene primene deksametazona.

Nedepolarizujući mišićni relaksansi: efekti mišićne relaksacije mogu trajati duže.

Somatotropin: efekat hormona rasta može biti smanjen.

Protirelin: Redukovano povećanje TSH se može primetiti tokom primene protirelina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Deksametazon prolazi kroz placentu. Administracija kortikosteroida gravidnim životinjama može uzrokovati poremećaje u fetalnom razvoju, uključujući i rascep nepca, retardaciju intrauterinog rasta i efekte na rast i razvoj mozga. Nema dokaza o uticaju kortikosteroida na povećanu incidencu kongenitalnih abnormalnosti, kao što je rascep nepca/usana kod ljudi (videti odeljak 5.3). Dugotrajna ili ponavljana izloženost kortikosteroidima tokom trudnoće povećava rizik od retardacije intrauterinog rasta. Kod novorođenčadi prenatalno izloženih kortikosteroidima postoji rizik od adrenalne insuficijencije, koji pod uobičajenim okolnostima postnatalno spontano prolazi, i retko je od kliničkog značaja. Deksametazon treba propisati

tokom trudnoće, a naročito u prvom trimestru, samo ukoliko korist od terapije premašuje rizik po majku i dete.

Dojenje

Glukokortikoidi se izlučuju u majčino mleko. Nema dovoljno podataka o izlučivanju deksametazona u humano mleko. Rizik po novorođenčad/odojčad se ne može isključiti. Novorođenčad majki koje uzimaju visoke doze sistemskih kortikosteroida za dugotrajno lečenje mogu u izvesnom stepenu imati adrenalnu supresiju.

Neophodno je razmotriti nastavak/obustavu dojenja ili terapije deksametazonom u odnosu na korist dojenja po novorođenče i korist lečenja deksametazonom po majku.

Plodnost

Deksametazon smanjuje biosintezu testosterona i endogenu sekreciju ACTH, što utiče na spermatogenezu i ovarijalni ciklus kod žena.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nema dostupnih studija o uticaju leka na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama. Deksametazon može uzrokovati konfuzno stanje, halucinacije, vrtoglavicu, somnolenciju, nesvesticu, sinkopu i zamućen vid (videti odeljak 4.8). Ukoliko se bilo šta od navedenog pojavi, pacijenta treba savetovati da ne vozi, ne rukuje mašinama ili izvodi opasne operacije tokom lečenja deksametazonom.

4.8. Neželjena dejstva

Prikaz bezbednosnog profila

Incidenca očekivanih neželjenih događaja zavisi od relativne potentnosti supstance, doze, dela dana kada se terapija primenjuje i dužine lečenja. Tokom kratkoročne primene, koje je u skladu sa preporukama za lečenje i stalnim nadzorom pacijenta, rizik od neželjenih reakcija je nizak.

Uobičajeno neželjeno dejstvo kratkotrajne primene deksametazona (dani/nedelje) podrazumeva povećanje telesne mase, psihološke poremećaje, netoleranciju glukoze i prolaznu adrenokortikalnu insuficijenciju. Dugotrajna upotreba deksametazona (meseci/godine) obično uzrokuje gojaznost centralnog tipa, fragilnost kože, mišićnu atrofiju, osteoporozu, retardaciju rasta i dugoročnu nadbubrežnu insuficijenciju (videti odeljak 4.4 Posebna upozorenja i mere opreza).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

	Nepoznate učestalosti
Infekcije i infestacije	Povećana osetljivost na infekcije, ili egzacerbacija, (latentnih) infekcija *(uključujući septikemiju, tuberkulozu, infekcije oka, male i velike boginje, glivične i virusne infekcije) sa maskiranjem kliničkih simptoma, oportunističke infekcije
Poremećaj krvi i limfnog sistema	Leukocitoza, limfopenija, eozinopenija, policitemija, abnormalna koagulacija
Poremećaj imunskog sistema	Hipersenzitivne reakcije uključujući anafilaksu, imunosupresiju (videti takođe odeljak "Infekcije i paraziti")
Endokrini poremećaji	Supresija hipotalamus-hipofiza-nadbubreg osovine i indukcija Kušingovog sindroma (tipični simptomi: mesečevo lice, nadutost, gojaznost trupa), sekundarnu adrenalnu i hipofiznu infuficijenciju *(naročito kod stresa, kao što je trauma ili operacija), supresija rasta kod novorođenčadi, dece i adolescenata, neredovne menstruacije i amenoreja, hirzuitizam
Poremećaji metabolizma i ishrane	Povećanje telesne mase, negativan balans proteina i kalcijuma*, povećan apetit, retencija vode i natrijuma*, gubitak kalijuma* (oprez: poremećaji srčanog ritma), hipokalemijska alkalozna, manifestacija latentnog dijabetes melitusa, poremećaj tolerancije

	karbohidrata sa potrebama za povećanjem doza antidijabetika*, hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija
Psihijatrijski poremećaji*	Psihološka zavisnost, depresija, insomnija, pogoršanje shizofrenije, mentalni poremećaji, od euforije do manifestne psihoze
Poremećaji nervnog sistema	Povećan intrakranijalni pritisak sa edemom papila kod dece (pseudotumor malog mozga) obično praćen obustavom primene leka; ispoljavanje latentne epilepsije, povećanje učestalosti epileptičnih napada, vertigo, glavobolja
Poremećaji oka	Povišen intraokularni pritisak, glaukom*, edem papila, katarakta*, uglavnom sa posteriornom subkapsularnom neprozirnošću, kornealna i skleralna atrofija, učestale virusne, gljivične i bakterijske infekcije oka, pogoršanje simptoma povezanih sa kornealnim ulcerima*, horioretinopatija, zamućen vid (videti odeljak 4.4)
Kardiološki poremećaji	Ruptura srčanog mišića nakon nedavne istorije infarkta miokarda, kongestivna srčana insuficijencija kod predisponiranih pacijenata, dekompenzovana insuficijencija srca*
Vaskularni poremećaji	Hipertenzija, vaskulitis, učestala ateroskleroza i rizik od tromboze/tromboembolizma (povećana koagulabilnost krvi može uzrokovati tromboembolijske komplikacije)
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Štucanje
Gastrointestinalni poremećaji	Dispepsija, abdominalna distenzija*, gastrične ulceracije sa perforacijom i krvarenjem, akutni pankreatitis, ulcerativni ezofagitis, ezofagealna kandidijaza, flatulencija, mučnina, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Hipertrichoza, atrofija kože, teleangiektazije, strije, eritem, steroidne akne, petehije, ekhimoze, alergijski dermatitis, urtikarija, angioneurotski edem, istanjivanje kože, poremećaj pigmentacije, povećanja fragilnost kapilara, perioralni dermatitis, hiperhidroza, sklonost modricama
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Prevrmeno zatvaranje epifiza, osteoporoza, prelomi kičme i dugih kostiju, aseptična nekroza femoralnih i humeralnih kostiju, pucanje tetiva*, proksimalna miopatija, slabost mišića, gubitak mišićne mase
Poremećaj reproduktivnog sistema i dojki	Impotencija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Redukovan odgovor na vakcinaciju i kožne testove. Odloženo zarastanje rana, nelagodnost, slabost, sindrom obustave steroida: nagla redukcija doze kortikosteroida nakon dugotrajne terapije može dovesti do akutne adrenalne insuficijencije, hipotenzije i smrti. Sindrom obustave primene leka se karakteriše povišenom telesnom temperaturom, artralgijom, rinitisom, konjunktivitisom, bolnim kožnim izraslinama koje svrbe i gubitkom telesne mase.

*Videti takođe odeljak 4.4 Posebna upozorenja i mere opreza.

Opis neželjenih reakcija

Adrenokortikalna insuficijencija

Adrenokortikalna insuficijencija, uzrokovana lečenjem glukokortikoidima, može, u zavisnosti od doze i dužine lečenja, perzistirati mnogo meseci i u nekim slučajevima duže od godinu dana, nakon prekida lečenja (videti odeljak 4.4 Posebna upozorenja i mere opreza).

Psihološke promene

Psihološke promene se manifestuju u različitim oblicima, najčešće kao euforija. Depresija, psihotične reakcije i sklonost suicidu se takođe mogu javiti. Ova stanja mogu biti ozbiljna. Obično počinju u prvih nekoliko dana ili nedelja od početka primene leka. Mogućnost pojave je veća kod primene većih doza. Većina ovih problema nestaje ukoliko se smanji doza ili se obustavi primena leka (videti odeljak 4.4 Posebna

upozorenja i mere opreza).

Infekcije

Primena deksametazona može da maskira simptome razvoja ili postojeće infekcije, što otežava dijagnozu i može povećati rizik od infekcija (videti odeljak 4.4 Posebna upozorenja i mere opreza).

Intestinalna perforacija

Kortikosteroidi se povezuju sa povećanim rizikom od perforacije kolona kod ozbiljnog ulceroznog kolitisa sa pretećom perforacijom, divertikulitisom i enteroanastomozom (neposredno nakon operacije).

Znaci peritonealne iritacije nakon gastrointestinalne perforacije mogu izostati kod pacijenata na terapiji visokim dozama glukokortikoida (videti odeljak 4.4 Posebna upozorenja i mere opreza).

Kardiovaskularni poremećaji

Mogu se javiti bradikardija, pogoršanje ozbiljne insuficijencije srca i poteškoće u regulisanju krvnog pritiska.

Potreban je oprez pri primeni kortikosteroida kod pacijanata koji su nedavno imali infarkt miokarda nakon prijave rupture miokarda (videti odeljak 4.4 Posebna upozorenja i mere opreza).

Pedijatrijska populacija

Kortikosteroidi uzrokuju dozno-zavisnu inhibiciju rasta kod beba, dece i adolescenata, jer kortikosteroidi mogu uticati na prevremeno srastanje epifiza, što može biti ireverzibilno (videti odeljak 4.4 Posebna upozorenja i mere opreza).

Starija populacija

Neželjene reakcije sistemskih kortikosteroida mogu imati ozbiljne posledice posebno u starijoj populaciji, kao što su osteoporoza, hipertenzija, hipokalemija, dijabetes, podložnost infekcijama i atrofija kože (videti odeljak 4.4 Posebna upozorenja i mere opreza).

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

Simptomi

Prijave akutne toksičnosti i/ili smrtnih slučajeva usled predoziranja glukokortikoidima su retki.

Predoziranje ili produžena upotreba može rezultovati učestalijim pojavama neželjenih dejstava glukokortikoida.

Terapija

Nema antidota. Terapija je simptomatska i suportivna, sa sniženim dozama deksametazona i postepenom obustavom primene leka gde je to moguće. Lečenje nije indikovano kod reakcija uzrokovanih hroničnim trovanjem, osim u stanjima u kojima je pacijent neuobičajeno osetljiv na neželjene efekte kortikosteroida. Kada je to slučaj, potrebno je isprazniti stomak i uvesti simptomatsku terapiju kao neophodnu. Anafilaktičke i hipersenzitivne reakcije se mogu tretirati epinefrinom (adrenalinom), veštačkom respiracijom sa pozitivnim pritiskom i aminofilinom. Potrebno je pacijenta utopljiti i smiriti. Biološko poluvreme eliminacije deksametazona u plazmi je oko 190 minuta.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: kortikosteroidi za sistemsku primenu, glukokortikoidi

ATC šifra: H02AB02

Mehanizam dejstva

Deksametazon je veoma potentan glukokortikoid dugog dejstva, sa zanemarljivim svojstvima retencije natrijuma, zbog čega je naročito pogodan za upotrebu kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom ili hipertenzijom.

Njegova antiinflamatorna potentnost je 7 puta veća nego kod prednizolona i, kao i ostali glukokortikoidi, deksametazon poseduje i antialergijska, antipiretička i imunosupresivna svojstva.

Deksametazon ima biološko poluvreme eliminacije 36-54 sata i zbog toga je pogodan kod stanja koja zahtevaju kontinuirano delovanje glukokortikoida.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija, distribucija

Oralno primenjen deksametazon se veoma dobro resorbuje; maksimalne koncentracije u plazmi postižu se između 1 i 2 sata nakon primene i pokazuju veliku interindividualnu varijabilnost. Srednje poluvreme eliminacije u plazmi iznosi $3,6 \pm 0,9$ sati. Deksametazon se vezuje (do oko 77%) za proteine plazme, uglavnom za albumin. Procenat vezivanja deksametazona za proteine plazme, za razliku od kortizola, ostaje praktično nepromenjen sa povećavanjem koncentracije steroida. Kortikosteroidi se brzo distribuiraju u sva tkiva u telu. Prolaze kroz placentu i mogu se u malim količinama ekskretovati u majčino mleko.

Biotransformacija

Deksametazon se uglavnom metaboliše u jetri, ali i u bubrežima.

Eliminacija

Deksametazon i njegovi metaboliti se izlučuju urinom.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Studije na životnjima su pokazale da glukokortikoidi povećavaju učestalost rascepa nepca, spontanih pobačaja i usporenog intrauterinog rasta. U nekim slučajevima ove divergencije su bile kombinovane sa defektima centralnog nervnog sistema i srca. Kod primata, sa izuzetkom ljudi, zapažene su manje abnormalnosti kranijalnih kostiju. Ova dejstva su primećena nakon primene visokih doza deksametazona.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Laktoza, monohidrat

Preželatinizovan skrob, kukuruzni

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

Magnezijum-stearat

6.2. Inkompatibilnost

Inkompatibilije nisu poznate.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti i vlage. Lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Deksametazon Krka 4 mg tablete

Unutrašnje pakovanje: Blister (OPA/Al/PVC//Al) sa 10 tableta.

Spoljnje pakovanje: Složiva kartonska kutija sa 2 ili 3 blistera (ukupno 20 ili 30 tableta) od po 10 tableta i Uputstvom za lek.

Deksametazon Krka 8 mg tablete

Unutrašnje pakovanje: Blister (OPA/Al/PVC//Al) sa 10 tableta.

Spoljnje pakovanje: Složiva kartonska kutija sa 2 blistera (ukupno 20 tableta) od po 10 tableta i Uputstvom za lek.

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

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

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

Deksametazon Krka, 20x (4 mg), tablete: 515-01-00425-18-002

Deksametazon Krka, 30x (4 mg), tablete: 515-01-00426-18-002

Deksametazon Krka, 20x (8 mg), tablete: 515-01-00427-18-002

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

Datum prve dozvole: 24.10.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2019.