

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Dexason[®], 0,5 mg, tablete

INN: deksametazon

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 tableta sadrži 0,5 mg deksametazona.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

1 tableta sadrži 142,41 mg laktoze, monohidrat i 9,09 mg glukoze, anhidrovane.

Za listu svih pomoćnih supstanci (videti odeljak 6.1).

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Izgled:

Okrugle tablete ravnih površina, bele do skoro bele boje, sa naznačenom podeonom linijom na jednoj strani. Podeona linija nije namenjena za lomljenje tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Dexason se koristi za lečenje različitih inflamatornih i autoimunskih oboljenja, npr:

- **Reumatizam** – bol, ukočenost ili ograničena pokretljivost, naročito u zglobovima i okolnim strukturama, uključujući mišiće, burze, tetive i fibrozno tkivo;
- **Kolagenoze (bolesti vezivnog tkiva)** – lupus eritematosus, dermatomiozitis, poliarteritis nodoza, trombocitopenijska purpura i reumatoidni artritis;
- **Alergije** – status astmatikus, bronhijalna astma, kontaktni dermatitis, zapaljenski procesi u oku i adneksima oka, teške reakcije preosetljivosti na lekove ili ujed insekta, anafilaktički šok, preteće odbacivanje alografta;
- **Primarna ili sekundarna adrenokortikalna insuficijencija ili adrenogenitalni sindrom.**

Lek Dexason se koristi i kao dodatna terapija u kontroli **cerebralnog edema** (ne koristi se u slučajevima kada je edem posledica povrede glave), za lečenje **limfocitne leukemije**, kao **antiemetik** u različitim hemioterapijskim protokolima i u palijativnom zbrinjavanju pacijenata u terminalnim stadijumima **malignih oboljenja**.

4.2. Doziranje i način primene

Način primene glukokortikoida može biti različit i zavisi od prirode bolesti i opšteg stanja pacijenta. Opšta preporuka je da se lek primenjuje lokalno zbog minimizacije pojave neželjenih dejstava. Ukoliko je potrebna sistemska upotreba leka, preporučuje se oralni način primene, zbog lakše kontrole doziranja i raznovrsnosti terapijskih režima.

Lek Dexason se primenjuje oralno, sa malo težnosti.

Doziranje leka Dexason zavisi od težine oboljenja i odgovora pacijenta na terapiju.

Neželjena dejstva, kao što je supresija osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda, se mogu smanjiti primenom najmanje efektivne doze u što kraćem periodu. Preporučuje se primena tablete(a) ujutro, a ukoliko stanje pacijenta dozvoljava, moguća je primena leka i u drugo doba dana (alternativni dozni režim). Kod sistemske primene deksametazona uveče, veća je verovatnoća pojave supresije osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda. Alternativni dozni režim nije odgovarajuć za pacijente sa utvrđenom adrenalnom insuficijencijom. Potrebna je česta kontrola pacijenata kako bi se na odgovarajući način izvršila titracija doze u odnosu na aktivnost bolesti. Ukoliko nema povoljnog terapijskog odgovora u toku nekoliko dana, nastavak terapije glukokortikoidima nije poželjan.

Uobičajena doza za odrasle iznosi 0,5 mg – 10 mg dnevno. Čim dođe do poboljšanja simptoma bolesti, dozu treba smanjiti na najmanju moguću uz stalno praćenje kliničke slike ili lek treba potpuno isključiti iz terapije prateći plan prekida terapije što je navedeno u tekstu ispod. Deksametazon se može primenjivati kod dece samo sa oprezom, jer glukokortikoidi mogu dovesti do usporenog rasta deteta. Dnevnu dozu treba da odredi lekar za svako dete posebno.

Za vreme dugotrajne terapije bilo koja pridružena bolest, trauma ili hirurška operacija zahtevaće kratkotrajno povećanje doze.

Prekid dugotrajnog lečenja

Kod pacijenata koji su primali deksametazon u periodu dužem od 3 nedelje, obustava leka ne sme biti nagla. Način na koji treba redukovati dozu (postepeno smanjivanje tokom nedelja ili meseci) zavisi u velikoj meri od verovatnoće pojave relapsa bolesti usled smanjenja doze sistemski primenjenog glukokortikoida. Stoga, prilikom obustave leka može biti potrebna klinička procena aktivnosti bolesti. Ukoliko je mala verovatnoća relapsa bolesti tokom obustave leka, ali je neizvesna pojava supresije osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda, doza sistemski primenjenog deksametazona se može brzo smanjiti do fizioloških doza. Kada se jednom postigne dnevna doza od oko 1 mg deksametazona, dalje smanjenje doze treba da bude sporije kako bi se omogućio oporavak osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda.

Nagla obustava sistemske terapije deksametazonom, nakon kontinuirane primene do 3 nedelje, je prikladna ako se smatra da je mala verovatnoća relapsa bolesti. Smatra se da je malo verovatno da će nagla obustava deksametazona u dozi do oko 6 mg dnevno tokom 3 nedelje dovesti do klinički značajne supresije osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda kod većine pacijenata.

Postepenu obustavu sistemske terapije deksametazonom, čak i nakon ciklusa u trajanju od 3 nedelje ili kraće, treba razmotriti kod sledećih grupa pacijenata:

- pacijenti koji su primali ponavljane cikluse deksametazona za sistemsku upotrebu (ili drugih kortikosteroida), naročito duže od 3 nedelje.
- pacijenti koji su primili kratkotrajan ciklus tokom prve godine od prekida dugotrajne terapije (mesecima ili godinama)
- pacijenti koji mogu imati razloge za razvoj adrenokortikalne insuficijencije, a koji nisu povezani sa primenom egzogenog deksametazona (ili drugih kortikosteroida).
- pacijenti koji primaju doze deksametazona za sistemsku upotrebu koje su veće od 6 mg dnevno.
- pacijenti koji ponavljano primaju doze uveče.

Pacijenti, koji su za vreme sistemske terapije izloženi dodatnom stresu kao što su trauma, hirurška intervencija ili infekcija i koji imaju povećan rizik od pojave adrenalne insuficijencije, treba da dobiju dodatnu dozu deksametazona za sistemsku upotrebu tokom ovog perioda. Ovo uključuje i pacijente koji su završili ciklus sistemske terapije deksametazonom, koji je trajao manje od 3 nedelje, nedelju dana pre pojave stresne situacije. Pacijenti na sistemske terapije deksametazonom koji imaju povećan rizik od pojave adrenalne insuficijencije i koji ne mogu da uzimaju tablete oralno, treba da primaju deksametazon parenteralno u toku ovog perioda.

Kod dugotrajne primene leka, prebrzo smanjenje doze deksametazona može dovesti do akutne adrenalne insuficijencije, hipotenzije i smrti. Specifični simptomi „sindroma obustave“ koji se mogu javiti obuhvataju groznicu, mialgiju, artralgiu, rinitis, konjunktivitis, bolne kožne čvoriće praćene svrabom i gubitak telesne mase.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na deksametazon ili pomoćne supstance u sastavu leka (videti odeljak 6.1)
- Sistemska infekcija, osim ukoliko se primenjuje specifična anti-infektivna terapija
- Ulkus želuca ili duodenuma
- Kontraindikovana je primena živih vakcina tokom primene velikih terapijskih doza deksametazona (i drugih kortikosteroida) zbog mogućnosti virusne infekcije (videti odeljke 4.4 i 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Adrenokortikalna insuficijencija

Adrenokortikalna insuficijencija koju uzrokuje lečenje glukokortikoidima, može, u zavisnosti od doze i dužine lečenja, trajati više meseci, a u nekim slučajevima i duže od godinu dana nakon prekida lečenja. Tokom lečenja deksametazonom zbog određenih stanja fizičkog stresa (ozlede, operacije, porođaj, itd.), može biti potrebno privremeno povećati dozu. Zbog mogućeg rizika kod stresnih stanja treba izraditi ID karticu sa naznačenom kortikosteroidnom terapijom za pacijente koji su na dugotrajnom lečenju. Čak i u slučajevima dugotrajne adrenokortikalne insuficijencije, nakon prekida lečenja može biti potrebna primena glukokortikoida u situacijama fizičkog stresa. Akutna adrenokortikalna insuficijencija izazvana terapijom može se minimizirati sporim smanjivanjem doze do planiranog vremena prekida.

Lečenje deksametazonom treba sprovoditi samo u slučaju najjačih indikacija i, po potrebi, primeniti dodatno ciljano antiinfektivno lečenje kod sledećih oboljenja:

- akutne virusne infekcije (herpes zoster, herpes simpleks, varicela, herpetični keratitis)
- HBsAg-pozitivni hronični aktivni hepatitis
- približno 8 nedelja pre i do 2 nedelje posle primene živih vakcina (videti odeljke 4.3 i 4.5)
- sistemske mikoze i parazitoze (npr. nematode)
- poliomijelitis
- limfadenitis nakon primene BCG vakcine
- akutne i hronične bakterijske infekcije
- kod preležane tuberkuloze (rizik od ponovne aktivacije) primenjivati samo pod tuberkulostatskom zaštitom
- poznata ili suspektna parazitska infekcija kao što je infestacija pantljičarom (*Strongyloides*). Lečenje glukokortikoidima može dovesti do hiperinfekcije pantljičarom (*Strongyloides stercoralis*) i diseminacije sa široko rasprostranjenom migracijom larvi.

Osim toga, lečenje deksametazonom se sme sprovoditi samo kod jakih indikacija i, po potrebi, sprovoditi dodatno specifično lečenje ukoliko postoje:

- gastrointestinalni ulkusi
- teška osteoporoza (jer kortikosteroidi negativno utiču na homeostazu kalcijuma)
- visok krvni pritisak koji je teško regulisati
- dijabetes melitus koji je teško regulisati
- psihijatrijski poremećaji (uključujući ove poremećaje u anamnezi)
- glaukom zatvorenog ugla i glaukom širokog (otvorenog) ugla
- ulceracije rožnjače i povrede rožnjače
- teška srčana insuficijencija

Anafilaktička reakcija

Moguće su ozbiljne anafilaktičke reakcije.

Tendinitis

Rizik od tendinitisa i prsnuća tetive povećan je kod pacijenata koji se istovremeno leče glukokortikoidima i fluorohinolonomima.

Mijastenija gravis

Na početku lečenja deksametazonom moguće je inicijalno pogoršanje već postojeće mijastenije gravis.

Poremećaji oka

Sistemska lečenje glukokortikoidima može izazvati horioretinopatiju koja može dovesti do oštećenja vida, uključujući i gubitak vida.

Dugotrajna primena kortikosteroida može uzrokovati posteriorne subkapsularne katarakte, glaukom s mogućim oštećenjem optičkog nerva i može povećati rizik od sekundarnih infekcija oka zbog gljivica ili virusa.

Kortikosteroide treba oprezno primenjivati kod pacijenata koji imaju očni herpes simpleks, zbog moguće perforacije rožnjače.

Perforacija creva

Zbog rizika od perforacije creva, deksametazon se sme primenjivati samo u slučaju hitne indikacije i pod odgovarajućim nadzorom za:

- teški ulcerozni kolitis sa rizikom od perforacije
- divertikulitis
- enteroanastomozu (odmah nakon operacije)

Znakovi peritonealne iritacije nakon gastrointestinalne perforacije mogu biti odsutni kod pacijenata koji primaju velike doze glukokortikoida.

Dijabetes

Kada se deksametazon primenjuje kod dijabetičara, mora se uzeti u obzir veća potreba za insulinom ili oralnim antidijabeticima.

Kardiovaskularni poremećaji

Potrebno je redovno pratiti krvni pritisak tokom lečenja deksametazonom, a posebno tokom primene većih doza i kod pacijenata sa visokim krvnim pritiskom koji je teško regulisati. Zbog rizika od pogoršanja treba redovno pratiti pacijente sa teškom insuficijencijom srca.

Moguća je bradikardija kod pacijenata koji se leče velikim dozama deksametazona.

Treba oprezno postupati kada se kortikosteroide primenjuju kod pacijenata koji su nedavno imali infarkt miokarda jer je zabeležena pojava ruptur miokarda.

Infekcije

Terapija deksametazonom može prikriti simptome već postojeće ili nove infekcije, pa zbog toga postavljanje dijagnoze može biti otežano. Dugotrajna primena čak i malih doza deksametazona dovodi do povećanog rizika od infekcije, čak i mikroorganizmima koji inače retko uzrokuju infekcije (takozvane oportunističke infekcije).

Vakcinacija

Primena inaktivisanih vakcina je uvek moguća. Međutim, treba imati u vidu da veće doze kortikosteroida mogu uticati na imunsku reakciju, a samim tim i na uspeh vakcinacije.

Savetuju se redovni lekarski pregledi (uključujući pregled vida svaka tri meseca) tokom dugotrajnog lečenja deksametazonom.

Poremećaji metabolizma

Kod primene velikih doza treba kontrolisati da li postoji dovoljan unos kalcijuma i ograničen unos natrijuma, kao i nivo kalijuma u serumu. U zavisnosti od dužine i režima doziranja, može se očekivati negativan uticaj

na metabolizam kalcijuma, pa se preporučuje profilaksa za osteoporozu. Ovo se pre svega odnosi na koegzistirajuće faktore rizika, kao što su porodična sklonost, starija životna dob, period posle menopauze, nedovoljan unos proteina i kalcijuma, intenzivno pušenje, prekomeran unos alkohola, kao i nedovoljna fizička aktivnost. Prevencija se sastoji od dovoljnog unosa kalcijuma i vitamina D kao i fizičke aktivnosti. Treba razmotriti dodatno lečenje u slučaju već prisutne osteoporoze.

Kortikosteroidi se moraju oprezno primenjivati kod pacijenata sa migrenom jer kortikosteroidi mogu usloviti zadržavanje tečnosti.

Psihološke promene

Psihološke promene se manifestuju u raznim oblicima, a najčešći je euforija. Takođe su moguće depresija, psihotične reakcije i suicidalne tendencije.

Ove bolesti mogu biti ozbiljne. Obično počinju u roku od nekoliko dana ili nedelja nakon početka primene leka. Verovatnije su kod primene velikih doza. Većina ovih problema nestane ako se doza smanji ili se prekine primena leka. Međutim, ako se problemi jave, možda će biti potrebno lečenje. U nekoliko slučajeva javili su se mentalni zdravstveni problemi kod smanjenja doza ili prekida primene.

Cerebralni edem ili povišeni intrakranijalni pritisak

Kortikosteroidi se ne smeju primenjivati ako postoji povreda glave jer verovatno neće biti koristi od njih ili čak mogu štetno delovati.

Primena kortikosteroida u terapiji cerebralne malarije može u pojedinim slučajevima dovesti do produžene kome i povećane učestalosti pneumonije i gastrointestinalnog krvarenja.

Prekid lečenja

Doze glukokortikoida treba smanjivati postepeno.

U obzir treba uzeti sledeće rizike kod pauze ili prekida dugotrajne primene glukokortikoida:

- Pogoršanje ili relaps osnovne bolesti, akutna adrenalna insuficijencija, sindrom obustave kortikosteroida („sindrom obustave“ može uključivati groznicu, bol u mišićima i zglobovima, upalu sluzokože nosa (rinitis), smanjenje telesne mase, svrab kože i upalu oka (konjunktivitis)).
- Određene virusne bolesti (varičela, morbili) kod pacijenata lečenih glukokortikoidima mogu biti jako teške.
- Pod posebnim rizikom su deca kao i imunokompromitovane osobe koji ranije nisu preležali varičele ili morbile. Ako ove osobe dođu u kontakt sa osobama koje imaju varičele ili morbile dok se leče deksametazonom, po potrebi treba uvesti preventivno lečenje.

Ostalo

Feohromocitomska kriza, koja može biti smrtonosna, zabeležena je nakon primene sistemskih kortikosteroida. Kod pacijenata kod kojih postoji sumnja na feohromocitom ili potvrđeni feohromocitom, kortikosteroide treba primenjivati samo nakon adekvatne procene odnosa rizika i koristi.

Poseban oprez i češći nadzor je neophodan pri sistemske primeni kortikosteroida kod pacijenata sa insuficijencijom jetre i bubrega i epilepsijom.

Pojačano dejstvo kortikosteroida moguće je kod pacijenata sa hipotireoidizmom i cirozom jetre.

Pedijatrijska populacija

Kortikosteroidi uzrokuju dozno-zavisnu inhibiciju rasta kod odojčadi, u detinjstvu i adolescenciji pošto mogu dovesti do ranog zatvaranja epifiza, što može biti ireverzibilno. Zbog toga, tokom dugotrajnog lečenja deksametazonom, indikacija mora biti vrlo jasna kod dece, a brzina njihovog rasta se mora redovno proveravati.

Dostupni podaci ukazuju na mogućnost dugotrajnih neželjenih reakcija na razvoj nervnog sistema u slučaju rane primene leka (< 96 sati nakon rođenja) kod nedonoščadi sa hroničnom plućnom bolešću, pri početnoj dozi od 0,25 mg/kg dva puta dnevno.

Starije osobe

Neželjena dejstva sistemskih kortikosteroida mogu imati ozbiljne posledice, posebno kod starijih osoba, uglavnom osteoporozi, hipertenziju, hipokalemiju, dijabetes, podložnost infekcijama i atrofiju kože. Potrebno je pažljivo kliničko praćenje radi prevencije reakcija opasnih po život.

Uticaj na dijagnostičke pretrage

Glukokortikoidi mogu suprimirati reakcije na koži u alergološkim testovima. Takođe mogu uticati na nitrobluetetrazolijum test (engl. *nitroblue tetrazolium test*) za bakterijske infekcije i usloviti lažno negativne rezultate.

Napomena o dopingu

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

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Pre primene leka Dexason u kombinaciji s bilo kojim drugim lekom, mora se pročitati sažetak karakteristika tog leka.

Farmakodinamske interakcije

Pacijente koji uzimaju nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL) treba pratiti jer NSAIL mogu uzrokovati povećanje incidence i/ili ozbiljnost želudačnih ulkusa. Mora se pažljivo primenjivati acetilsalicilatna kiselina u kombinaciji sa kortikosteroidima kod hipoprotrombinemije.

Kortikosteroidi povećavaju bubrežni klirens salicilata. Zato se doziranje salicilata može smanjiti nakon što se prekine primena steroida. Obustava steroida može dovesti do intoksikacije salicilatima zbog povećanja koncentracije salicilata u serumu.

Kortikosteroidi smanjuju dejstvo antidijabetičkih lekova kao što su insulin, sulfonilureja i metformin. Povremeno se mogu javiti hiperglikemija i dijabetička ketoacidoza.

Zato se u početku lečenja kod pacijenata sa dijabetesom mora sprovesti češće testiranje krvi i mokraće.

Dejstvo acetazolamida, diuretika Henleove petlje, tiazidnih diuretika, kaliuretika, injekcija amfotericina B (glukomineral)-kortikosteroida, tetrakozaktida i laksativa na smanjenje koncentracije kalijuma će biti pojačano. Hipokalemija podstiče nastanak srčanih aritmija, posebno *torsade de pointes* i povećava toksičnost srčanih glikozida. Pre početka lečenja kortikosteroidima, mora se korigovati hipokalemija, a pacijente treba kontrolisati klinički, pratiti nivo elektrolita i odraditi EKG. Osim toga, zabeleženi su slučajevi u kojima je istovremena primena amfotericina B i hidrokortizona dovela do proširenja srca i srčane insuficijencije.

Lekovi protiv ulkusa: karbenoksolon povećava rizik od hipokalemije.

Hlorohin, hidroksihlorohin i meflokin: povećan rizik od miopatija i kardiomiopatija.

Istovremena primena ACE inhibitora povećava rizik od poremećaja krvi.

Kortikosteroidi mogu uticati na dejstvo antihipertenzivnih lekova na krvni pritisak. Možda će biti potrebno prilagoditi dozu antihipertenziva tokom lečenja deksametazonom.

Talidomid: potreban je veliki oprez pri istovremenoj primeni sa talidomidom jer su zabeleženi slučajevi toksične epidermalne nekrolize.

Može biti smanjeno dejstvo vakcinacije za vreme lečenja deksametazonom.

Tokom primene velikih doza deksametazona (i drugih kortikosteroida) kontraindikovana je primena živih vakcina zbog mogućnosti virusne infekcije. U ovom slučaju vakcinaciju treba odgoditi za barem 3 meseca nakon što se završi lečenje kortikosteroidima. Ostale vrste imunizacija tokom lečenja velikim terapijskim dozama kortikosteroida opasne su zbog rizika od neuroloških komplikacija, smanjenog ili nepostojećeg povećanja titra antitela (u odnosu na očekivane vrednosti) pa samim tim i manjeg zaštitnog dejstva.

Međutim, pacijenti koji su primali kortikosteroide lokalno (parenteralno) ili tokom kraćeg vremenskog perioda (kraće od 2 nedelje) i u manjim dozama mogu se vakcinisati.

Inhibitori holinesteraze: istovremena primena inhibitora holinesteraze i kortikosteroida može uzrokovati ozbiljnu mišićnu slabost kod pacijenata sa mijastenijom gravis. Ako je moguće, primenu inhibitora holinesteraze je potrebno prekinuti bar 24 sata pre početka terapije kortikosteroidom.

Povećan je rizik od tendinitisa i rupture tetiva kod pacijenata koji se istovremeno leče glukokortikoidima i fluorohinolonima.

Farmakokinetičke interakcije

Dejstva drugih lekova na deksametazon:

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

Primena deksametazona sa induktorima CYP3A4, kao što su efedrin, barbiturati, rifabutin, rifampicin, fenitoin i karbamazepin može dovesti do smanjenja koncentracija deksametazona u plazmi i zato treba povećati dozu.

Aminoglutetimid može ubrzati smanjenje deksametazona i smanjiti njegovu efikasnost. Po potrebi treba prilagoditi dozu deksametazona.

Smole koje vežu žučne kiseline, poput holestiramina, mogu smanjiti resorpciju deksametazona.

Gastrointestinalni lekovi koji nemaju sistemsko dejstvo, antacidi, aktivni ugalj: zabeležena je smanjena resorpcija glukokortikoida tokom istovremene primene prednizolona i deksametazona. Zato treba vremenski razdvojiti primenu glukokortikoida i ovih gastrointestinalnih lekova, antacida, aktivnog uglja (ostaviti razmak od barem dva sata).

Primena deksametazona sa inhibitorima CYP3A4, kao što su azolni antifungicidi (npr. ketokonazol, itrakonazol), inhibitori HIV proteaze (npr. ritonavir) i makrolidni antibiotici (npr. eritromicin) može dovesti do povećanih koncentracija u plazmi i smanjenog klirensa deksametazona. Po potrebi treba smanjiti dozu deksametazona.

Ketokonazol može povećati koncentraciju deksametazona u plazmi tako što inhibira CYP3A4, a takođe i suprimirati sintezu kortikosteroida u nadbubrežnim žlezdama i uzrokovati adrenalnu insuficijenciju nakon prekida lečenja kortikosteroidima.

Estrogeni, uključujući oralne kontraceptive, mogu inhibirati metabolizam određenih kortikosteroida i tako pojačati njihov učinak.

Dejstvo deksametazona na druge lekove

Deksametazon je umereni induktor CYP3A4. Primena deksametazona sa supstancama koje se metabolišu putem CYP3A4 može dovesti do povećanog klirensa ovih supstanci i njihove smanjene koncentracije u plazmi.

Tuberkulostatici: zabeleženo je smanjenje koncentracija izoniazida u plazmi tokom istovremene primene prednizolona. Pacijente koji uzimaju izoniazid treba pažljivo pratiti.

Ciklosporin: istovremena primena ciklosporina i kortikosteroida može dovesti do pojačanog dejstva oba leka. Postoji povećan rizik od cerebralnih napada.

Prazikvantel: smanjene koncentracije prazikvantela u plazmi povećavaju rizik od neuspešnog lečenja zbog povećanog hepatičnog metabolizma deksametazona.

Oralni antikoagulansi (kumarin): istovremena terapija sa kortikosteroidima može ili pojačati ili dovesti do slabljenja dejstva oralnih antikoagulansa. U slučaju velikih doza ili lečenja koje traje više od 10 dana, postoji rizik od krvarenja specifičnog za terapije kortikosteroidima (gastrointestinalna sluzokoža, vaskularna osetljivost). Pacijenti koji uzimaju kortikosteroide u kombinaciji sa oralnim antikoagulansima moraju se pažljivo pratiti (kontrola na 8. dan, a zatim svake dve nedelje tokom i nakon lečenja).

Atropin i drugi antiholinergici: moguća su povećanja intraokularnog pritiska tokom istovremene primene sa deksametazonom.

Nedepolarišući miorelaksansi: efekat opuštanja mišića može duže trajati.

Somatotropin: može biti smanjen efekat hormona rasta.

Protirelin: moguće je smanjeno povećanje hormona TSH tokom primene protirelina.

Potreban je oprez kod istovremene primene sa primidonom (lek za lečenje epilepsije), kao i sa lekom sultoprid.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Deksametazon prolazi kroz placentu. Primena kortikosteroida kod gravidnih životinja može uzrokovati abnormalnosti u fetalnom razvoju, uključujući rasep nepca, intrauterino zaostajanje u rastu i dejstvo na rast i razvoj mozga. Ne postoji dokaz da kortikosteroidi dovode do povećane incidence kongenitalnih anomalija, poput rasepa nepca/usne kod ljudi (videti odeljak 5.3). Dugotrajna ili ponovljena terapija kortikosteroidima tokom trudnoće povećava rizik od intrauterinog zaostajanja u rastu. Kod novorođenčadi koja su u prenatalnom periodu izložena kortikosteroidima postoji povećan rizik od adrenalne insuficijencije, koja se u normalnim okolnostima nakon porođaja podleže spontanoj postnatalnoj regresiji i retko ima klinički značaj. Tokom trudnoće, a posebno u prvom tromesečju, deksametazon treba propisivati samo ako je korist veća od rizika za majku i dete.

Dojenje

Glukokortikoidi se izlučuju u majčino mleko. Nema dovoljno informacija o izlučivanju deksametazona u majčino mleko kod ljudi. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/odojčad. Odojčad majki koje uzimaju velike doze sistemskih kortikosteroida tokom dužih perioda imaju adrenalnu supresiju u određenoj meri.

Odluka o tome hoće li se nastaviti ili prestati sa dojenjem, odnosno nastaviti ili prekinuti terapija deksametazonom, mora se doneti uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist od terapije deksametazonom za ženu.

Plodnost

Deksametazon smanjuje biosintezu testosterona i endogenu sekreciju adrenokortikotropnog hormona (ACTH), što deluje na spermatogenezu i ovarijalni ciklus.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu obavljena ispitivanja dejstva na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama.

Deksametazon može izazvati konfuziju, halucinacije, vrtoglavcu, somnolenciju, umor, sinkopu i zamagljen vid (videti odeljak 4.8). U slučaju pojave navedenih simptoma, pacijentima treba savetovati da ne upravljaju vozilima, ne rukuju mašinama i ne obavljaju opasne zadatke tokom lečenja deksametazonom.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Incidenca očekivanih neželjenih reakcija u korelaciji je sa relativnom jačinom supstance, dozom, dobom dana kad je lek primenjen i trajanjem lečenja. Tokom kratkotrajne terapije, ako se poštuju preporuke za doziranje i pacijenti pažljivo prate, rizik od neželjenih reakcija je mali.

Uobičajena neželjena dejstva kod kratkotrajnog lečenja deksametazonom (dani/nedelje) uključuju povećanje telesne mase, psihološke poremećaje, intoleranciju glukoze i prolaznu adrenokortikalnu insuficijenciju. Dugotrajno lečenje deksametazonom (meseci/godine) obično uzrokuje gojaznost centralnog tipa, krhkost kože, atrofiju mišića, osteoporozu, zaostajanje u rastu i dugotrajnu nadbubrežnu insuficijenciju (takođe videti odeljak 4.4).

Tabelarni spisak neželjenih reakcija

| | Nepoznato |
|-----------------------------------|---|
| Infekcije i infestacije | Povećana osetljivost ili egzacerbacija (latentnih) infekcija* (uključujući septikemiju, tuberkulozu, infekcije oka, varičele, morbile, gljivične i virusne infekcije) sa prikrivanjem kliničkih simptoma, oportunističke infekcije. |
| Poremećaji krvi i limfnog sistema | Leukocitoza, limfopenija, eozinopenija, policitemija, abnormalna koagulacija. |
| Poremećaji imunskog sistema | Reakcije preosetljivosti, uključujući anafilaksu, imunosupresiju (takođe videti pod „Infekcije i parazitske bolesti“). |
| Endokrini poremećaji | Supresija osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda i izazivanje <i>Cushingov</i> -og sindroma (uobičajeni simptomi: lice „okruglo poput meseca“, pletora, gojaznost u predelu trupa), sekundarna adrenalna i hipofizna insuficijencija* (posebno kod stresa poput ozlede ili operacije), suprimiran rast u periodu odojčeta, detinjstvu i adolescenciji, neredovne menstruacije i amenoreja, hirutizam |
| Poremećaji metabolizma i ishrane | Porast telesne mase, negativna ravnoteža proteina i kalcijuma*, pojačan apetit, zadržavanje natrijuma i vode*, gubitak kalijuma* (oprez: poremećaji ritma), hipokalemijska alkalozna, manifestacija latentnog dijabetes melitusa, poremećena tolerancija ugljenih hidrata sa potrebom povećanja doza antidijabetičke terapije*, hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija |
| Psihijatrijski poremećaji | Psihološka zavisnost, depresija, nesanica, pogoršana shizofrenija, mentalna bolest, od euforije do manifestne psihoze |
| Poremećaji nervnog sistema | Povišen intrakranijalni pritisak sa papiloedemom kod dece (pseudotumor cerebri) obično nakon prestanka lečenja; manifestacije latentne epilepsije, pojačani epileptični napadi kod manifestne epilepsije, vertigo, glavobolja |

| | |
|--|--|
| Poremećaji oka | Povećan intraokularni pritisak, glaukom*, papiloedem, katarakta*, uglavnom sa posteriornim subkapsularnim zamućenjem, atrofijom rožnjače i sklere, učestale virusne, gljivične i bakterijske infekcije oka, pogoršanje simptoma povezanih s ulkusima rožnjače* |
| Kardiološki poremećaji | Ruptura srčanog mišića nakon nedavnog infarkta miokarda, kongestivna srčana insuficijencija kod predisponiranih pacijenata, dekompenzacija srca* |
| Vaskularni poremećaji | Hipertenzija, vaskulitis, pojačana ateroskleroza i rizik od tromboze/tromboembolije (povećanje svojstva koagulacije krvi može dovesti do tromboembolijskih komplikacija) |
| Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji | Štucanje |
| Gastrointestinalni poremećaji | Dispepsija, abdominalna distenzija*, želudačni ulkusi sa perforacijom i krvarenjem, akutni pankreatitis, ulcerativni ezofagitis, ezofagealna kandidijaza, flatulencija, mučnina, povraćanje |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | Hipertrichoza, atrofija kože, telangiektazija, strije, eritem, steroidne akne, petehije, ekhimoza, alergijski dermatitis, urtikarija, angioneurotski edem, proređivanje kose, poremećaji pigmenta, povećana fragilnost kapilara, perioralni dermatitis, hiperhidroza, sklonost modricama |
| Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva | Prerano zatvaranje epifize, osteoporoza, prelomi kičmenog stuba i dugih kostiju, aseptična nekroza butne i nadlaktne kosti, kidanje tetiva*, proksimalna miopatija, mišićna slabost, gubitak mišićne mase |
| Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki | Impotencija |
| Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene | Smanjen odgovor na vakcinaciju i kožne testove. Odloženo zarastanje rana, nelagoda, malaksalost, sindrom obustave steroida: prebrzo smanjenje doze kortikosteroida nakon dugotrajnog lečenja može dovesti do akutne adrenalne insuficijencije, hipotenzije i smrti. Sindrom obustave može se ispoljiti kao groznica, mialgija, artralgija, rinitis, konjunktivitis, bolni čvorići na koži koji svrbe i gubitak težine. |

* takođe videti odeljak 4.4

Opis odabranih neželjenih reakcija

Adrenokortikalna insuficijencija

Adrenokortikalna insuficijencija, koju izaziva primena glukokortikoida, može, u zavisnosti od doze i dužine lečenja, trajati više meseci, a u nekim slučajevima i duže od godinu dana, nakon prekida lečenja (videti odeljak 4.4).

Psihološke promene

Psihološke promene ispoljavaju se u raznim oblicima, a najčešći je euforija. Takođe su moguće depresija, psihotične reakcije i suicidalne tendencije. Ove bolesti mogu biti ozbiljne. Obično započinju u roku od nekoliko dana ili nedelja nakon početka primene leka. Verovatnije su kod primene većih doza. Većina ovih problema nestane ako se doza smanji ili se prekine primena leka (videti odeljak 4.4).

Infekcije

Lečenje deksametazonom može prikriti simptome već postojeće ili nove infekcije pa zbog toga postavljanje dijagnoze može biti teže i može dovesti do povećanog rizika od infekcije (videti odeljak 4.4).

Perforacija creva

Kortikosteroidi mogu biti povezani sa povećanim rizikom od perforacije debelog creva kod teškog ulceroznog kolitisa sa rizikom od perforacije, divertikulitisa i enteroanastomoze (odmah nakon operacije). Znakovi nadraženosti peritoneuma nakon gastrointestinalne perforacije mogu biti odsutni kod pacijenata koji primaju velike doze glukokortikoida (videti odeljak 4.4).

Kardiovaskularni poremećaji

Moguća je bradikardija, pogoršanje teške insuficijencije srca i visok krvni pritisak koji je teško kontrolisati. Treba oprezno postupati kada se kortikosteroidi primenjuju kod pacijenata koji su nedavno imali infarkt miokarda jer je zabeležena ruptura miokarda (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Kortikosteroidi uzrokuju dozno-zavisnu inhibiciju rasta kod odojčadi, u detinjstvu i adolescenciji budući da mogu podstaći rano zatvaranje epifiza, što može biti ireverzibilno (videti odeljak 4.4).

Starije osobe

Neželjene reakcije sistemskih kortikosteroida mogu imati ozbiljne posledice, posebno u starijoj dobi, uglavnom osteoporozi, hipertenziju, hipokalemiju, dijabetes, podložnost infekciji i atrofiji kože (videti odeljak 4.4).

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

Retke su prijave akutne toksičnosti i/ili smrtnih slučajeva nakon predoziranja glukokortikoidima. Predoziranje ili dugotrajna primena mogu pojačati neželjena dejstva glukokortikoida.

Terapija

Nema raspoloživog antidota. Terapija mora biti simptomatska i suportivna, a doziranje deksametazona treba smanjiti ili polako ukinuti kada je moguće. Lečenje verovatno nije neophodno za reakcije uzrokovane hroničnim trovanjem, osim ako pacijent ima stanje zbog kojeg bi bio neobično podložan štetnim dejstvima kortikosteroida. U tom slučaju treba isprazniti želudac i po potrebi započeti simptomatsko lečenje. Anafilaktičke reakcije i reakcije preosetljivosti mogu se lečiti epinefrinom (adrenalinom), veštačkom respiracijom sa pozitivnim pritiskom i aminofilinom. Pacijent treba biti u toplom i tihom okruženju. Biološko poluvreme eliminacije deksametazona u plazmi je oko 190 minuta.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Kortikosteroidi za sistemsku primenu, monokomponentni, glukokortikoidi

ATC šifra: H02AB02

Lek Dexason sadrži deksametazon kao aktivnu supstancu. Deksametazon je sintetski glukokortikoid koji ima oko 7 puta jače antiinflamatorno dejstvo od prednizolona, a 30 puta od hidrokortizona. Glukokortikoidi se stvaraju i izlučuju iz kore nadbubrežne žlezde i predstavljaju bitan deo osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda. U fiziološkim koncentracijama, i prirodni (hidrokortizon ili kortizon) i sintetski (kao što je deksametazon) glukokortikoidi ispoljavaju širok spektar dejstva na različite organske sisteme i tkiva; oni deluju na metabolizam ugljenih hidrata, proteina, lipida i kalcijuma, utiču na balans vode i elektrolita i imaju važnu potpornu ulogu u normalnom funkcionisanju i strukturi kardiovaskularnog sistema i u normalnom funkcionisanju skeletnih mišića.

U ciljnim tkivima, glukokortikoidi se vezuju za specifične proteinske receptore što, preko ekspresije glukokortikoid-zavisnih gena, dalje dovodi do regulacije sinteze proteina. Kao posledica vremena potrebnog za promene u ekspresiji gena i sintezi proteina, većina dejstava glukokortikoida nisu trenutna, već se ispoljavaju kroz nekoliko sati. Ova činjenica je od kliničkog značaja, jer je pre primećeno da se povoljna dejstva glukokortikoidne terapije pre ispoljavaju odloženo.

Deksametazon se u terapijske svrhe koristi uglavnom zbog svojih antiinflamatornih i imunosupresivnih karakteristika. Deksametazon praktično nema mineralokortikoidnu aktivnost, što ga čini pogodnim za upotrebu kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom ili hipertenzijom.

5.2. Farmakokinetički podaci

Deksametazon se brzo i dobro (približno 80%) resorbuje nakon oralne primene. Maksimalne koncentracije leka u plazmi se postižu 1 – 2 sata nakon unošenja.

Deksametazon se vezuje za proteine plazme (do 77%), uglavnom za albumin. Deksametazon se u velikoj meri distribuira u jetru, bubrege i nadbubrežne žlezde. Metabolizam leka u jetri je spor i uglavnom se izlučuje putem urina, većinom u formi nekonjugovanih steroida. Poluvreme eliminacije leka iz plazme iznosi 3,0 – 4,5 sata. Međutim, s obzirom na to da dejstvo traje znatno duže od koncentracije steroida u plazmi, poluvreme eliminacije iz plazme je od malog značaja i upotreba biološkog poluvremena je mnogo primenljivija. Biološko poluvreme deksametazona iznosi 36 – 54 sati. Stoga, primena deksametazona je naročito pogodna u stanjima gde je poželjna kontinuirana aktivnost glukokortikoida.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U studijama na životinjama, pojava rascepa nepca zabeležena je kod pacova, miševa, hrčaka, kunića, pasa i primata; nije zabeležena kod konja i ovaca. U nekim slučajevima ove divergencije su bile kombinovane sa oštećenjima centralnog nervnog sistema i srca. Kod primata, nakon izlaganja, zabeležena su dejstva na mozak. Pored ovoga, intrauterini rast može biti usporen. Sva ova dejstva su uočena pri velikim dozama leka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Laktoza, monohidrat;
skrob, kukuruzni;
glukoza, anhidrovana;
magnezijum-stearat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo

6.3. Rok upotrebe

5 godina

Lek se ne sme koristiti posle isteka roka upotrebe označenog na pakovanju.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti i vlage

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje: ALU/PVC- i PVC blister koji sadrži 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 5 blistera sa po 10 tableta (50 tableta) i Uputstvo za lek.

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

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

GALENICA AD BEOGRAD

Batajnički drum b.b.

Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-03604-16-001

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

Datum prve dozvole: 19. april 1960.

Datum poslednje obnove dozvole: 13.07.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2017.