

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Dexamethasone Sopharma, 4 mg/mL, rastvor za injekciju

INN: deksametazon

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna ampula od 1 mL sadrži 4,37 mg deksametazon-natrijum-fosfata, što odgovara 4 mg deksametazon-fosfata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Bistar rastvor, praktično bez čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Sistemska primena:

- Edem mozga nastao usled tumora mozga, nakon neurohirurške operacije, izazvan apscesom mozga, kod bakterijskog meningitisa
- Politraumatski šok/prevenција posttraumatskog šoka pluća
- Anafilaktički šok nakon primene injekcije epinerfina
- Težak, akutni napad astme
- Inicijalna parenteralna terapija ekstenzivnih akutnih teških kožnih bolesti, kao što su ekfolijativni dermatitis, pemphigus vulgaris, akutni ekcem
- Inicijalna parenteralna terapija autoimunskih bolesti kao što je sistemski eritemski lupus (naročito visceralni oblici)
- Aktivni reumatoidni artritis sa teškim progresivnim tokom, npr. rapidne destruktivne forme i/ili ekstraartikularne manifestacije
- Teške infektivne bolesti sa toksičnim stanjima (npr. tuberkuloza, tifusna gruznica, bruceloza), samo uz istovremenu primenu antiinfektivne terapije
- Palijativna terapija malignih tumora
- Prevenција i terapija postoperativnog ili citostaticima izazvanog povraćanja kao deo antiemetičkog režima
- Lek Dexamethasone Sopharma je indikovano za lečenje bolesti izazvane koronavirusom 2019 (COVID-19) kod odraslih pacijenata i adolescenata (uzrasta 12 godina i starijih, sa telesnom masom od najmanje 40 kg) kod kojih je potrebna dodatna terapija kiseonikom

Lokalna primena:

- Intraartikularne injekcije: perzistentno zapaljenje jednog ili manjeg broja zglobova nakon sistemskog lečenja hroničnih zapaljenskih oboljenja zglobova, aktivirane artroze, akutni oblici humeroskapularne

periartropatije

- Infiltraciona terapija (samo ukoliko je strogo indikovana): nebakterijski tendovaginitis i burzitis, periartropatije, insercione tendinopatije

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Doziranje zavisi od tipa i težine bolesti i od individualnog odgovora pacijenta na terapiju. Načelno, početne doze su relativno visoke, pri čemu kod akutnih teških oblika bolesti moraju biti značajno više nego kod hroničnih bolesti.

Ukoliko nije drugačije propisano, preporučuje se sledeće doziranje:

Sistemske indikacije:

- Edem mozga:

Zavisno od uzroka i težine, početna doza od 8-10 mg (do 80 mg) i.v., zatim 16-24 mg (do 48 mg)/dan podeljeno u 3-4 (do 6) pojedinačnih doza i.v. tokom 4-8 dana. Duži period primene nižih doza leka Dexamethasone Sopharma, rastvor za injekciju, može biti potreban tokom radioterapije, kao i kod konzervativne terapije inoperabilnih tumora mozga.

- Edem mozga uzrokovan bakterijskim meningitisom:

0,15 mg/kg telesne mase svakih 6 sati tokom 4 dana, kod dece 0,4 mg/kg telesne mase svakih 12 sati tokom 2 dana; započeti pre davanja prve doze antibiotika.

- Posttraumatski šok / prevencija posttraumatskog šoka pluća:

Početno 40-100 mg (deca 40 mg) i.v., ponavljanje doze posle 12 sati ili davanje 16-40 mg na 6 sati tokom 2-3 dana.

- Anafilaktički šok:

Primarno injekcija epinefrina i.v., zatim 40-100 mg (deca 40 mg) i.v., po potrebi ponoviti injekciju.

- Težak akutni napad astme:

Odrasli: što je pre moguće 8-20 mg i.v., zatim po potrebi ponovljene injekcije od 8 mg svaka 4 sata.

Deca: 0,15-0,3 mg/kg telesne mase i.v., odnosno 1,2 mg/kg telesne mase kao bolus inicijalno, zatim 0,3 mg/kg na svakih 4-6 sati.

Dodatno se mogu primeniti aminofilin i sekretolitici.

- Akutne kožne bolesti:

Zavisno od tipa i težine bolesti, dnevne doze od 8-40 mg i.v., u pojedinačnim slučajevima do 100 mg,

- Aktivne faze sistemskih reumatskih oboljenja:

Sistemska eritemski lupus 6-16 mg/dan.

- Aktivni reumatoidni artritis sa teškim progresivnim tokom:

12 -16mg/dan kod rapidnih destruktivnih oblika, 6-12mg/dan kod ekstraartikularnih manifestacija.

Teške infektivne bolesti, toksična stanja (npr. tuberkuloza, tifusna groznica; samo uz primenu odgovarajuće antiinfektivne terapije):

4-20 mg/dan i.v., u pojedinačnim slučajevima (na primer tifusna groznica) inicijalno do 200 mg.

Palijativna terapija malignih tumora:

8-16 mg/dan inicijalno, 4-12 mg/dan kod dugotrajnog lečenja.

Prevencija i terapija povraćanja uzrokovanog citostaticima kao deo antiemetičkog režima: 10-20

mg i.v. pre započinjanja hemioterapije, zatim ukoliko je potrebno 4-8 mg 2-3 puta dnevno tokom 1-3 dana (kod umereno emetogene hemioterapije), odnosno do 6 dana (kod visoko emetogene hemioterapije).

□ **Prevenција i terapija postoperativnog povraćanja:**

Jednokratna doza od 8-20 mg i.v. pre početka operacije, kod dece uzrasta iznad 2 godine 0,15-0,5 mg/kg telesne mase (maksimalno 16 mg).

□ **Za lečenje COVID-19:**

Odrasli pacijenti: 6 mg i.v., jednom dnevno, u trajanju do 10 dana.

Pedijatrijski pacijenti (adolescenti uzrasta 12 godina i stariji): preporučena doza je 6 mg i.v., jednom dnevno u trajanju do 10 dana.

Dužina primene zavisi od kliničkog odgovora i individualnih potreba pacijenta.

Stariji pacijenti, pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre ili bubrega: Nije potrebno prilagođavanje doze.

Lokalna primena:

Lokalna infiltraciona ili injekciona terapija se uobičajeno sprovodi sa 4-8 mg; kod davanja injekcije u male zglobove dovoljna je doza od 2 mg deksametazon-fosfata.

Način primene

Lek Dexamethasone Sopharma, rastvor za injekciju, daje se sporom (2-3 minuta) intravenskom injekcijom ili infuzijom, premda se može davati i intramuskularno ukoliko postoji problem sa venama, a cirkulatorna funkcija pacijenta je očuvana. Lek Dexamethasone Sopharma se takođe može dati infiltracijom ili intraartikularno. Dužina trajanja terapije zavisi od indikacija.

Srazmerno niže doze mogu biti dovoljne ili može biti potrebna redukcija doze kod pacijenata sa hipotireoidizmom ili cirozom jetre.

Intraartikularne injekcije treba tretirati kao otvorenu hirurgiju zglobova i moraju se davati pod striktno aseptičnim uslovima. Po pravilu je dovoljno jednokratno davanje intraartikularne injekcije za uspešno olakšanje simptoma. Ukoliko je neophodno ponovno davanje injekcije, to treba sprovesti najranije nakon 3-4 nedelje. Broj injekcija po zglobu mora biti ograničen na 3 do 4. Medicinsko praćenje zgloba je neophodno, naročito nakon ponavljanih injekcija.

Infiltracija: Lek Dexamethasone Sopharma infiltrira se u područje najvećeg bola ili na mestu pripoja tetiva. Oprez, zabranjeno je davati injekciju u tetivu! Davanje injekcija u kratkim razmacima treba izbegavati, preduzimanje mera za obezbeđivanje striktnih aseptičnih uslova je neophodno.

Napomene u vezi sa korišćenjem rastvora

Smeju se koristiti samo bistri rastvori. Sadržaj ampule je namenjen samo za jednokratnu upotrebu. Preostalu količinu rastvora treba uništiti.

Za detalje o kompatibilnosti sa infuzionim rastvorima pogledati odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju drugu pomoćnu supstancu navedenu u odeljku 6.1.

Sistemska gljivična infekcija; sistemska infekcija osim ako se ne koristi specifična antiinfektivna terapija.

Intraartikularna injekcija je kontraindikovana kod:

- artikularne ili periartikularne infekcije zgloba kog je potrebno lečiti
- bakterijskog artritisa
- nestabilnosti lečenog zgloba
- predispozicije za krvarenje (spontano ili usled antikoagulanasa)
- periartikularne kalcifikacije
- avaskularne osteonekroze
- ruptura tetive

- Šarko-ovog zgloba

Infiltracija bez dodatne kauzalne terapije je kontraindikovana kod postojanja infekcija područja koje treba tretirati; isto se odnosi na subkonjunktivalnu primenu kod oboljenja očiju izazvanih virusima, bakterijama i gljivicama i kod kornealnih povreda i ulceracija.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

U izolovanim slučajevima primene deksametazona zabeležena je pojava ozbiljnih anafilaktičkih reakcija sa cirkulatornim kolapsom, srčanim zastojem, aritmijama, bronhospazmom i/ili smanjenjem ili povećanjem krvnog pritiska.

Terapija deksametazonom može da poveća rizik od bakterijskih, virusnih, gljivičnih, parazitskih i oportunističkih infekcija usled immunosupresivnog dejstva. Simptomi postojeće ili nastupajuće infekcije mogu biti maskirani, što može otežati dijagnozu. Latentne infekcije, kao što su tuberkuloza i hepatitis B se mogu ponovo aktivirati.

Ako se tokom terapije deksametazonom dogodi fizički značajna stresna situacija (saobraćajna nesreća, hirurška intervencija, porođaj itd.), neophodno je privremeno povećati dozu. Kod pacijenata koji se već leče sistemskim (oralnim) kortikosteroidima iz drugih razloga (npr. pacijenti sa opstruktivnom plućnom bolešću), ali kojima nije potreban dodatni kiseonik, ne treba prekidati sistemske kortikosteroide.

Terapija deksametazonom treba da bude propisana za sledeća oboljenja samo ako je strogo indikovano i neophodno, uz primenu odgovarajuće antiinfektivne terapije:

- akutne virusne infekcije (hepatitis B, herpes zoster, herpes simplex, varicella, herpes simplex keratitis)
- HBsAg pozitivni, hronični aktivni hepatitis
- približno 8 nedelja pre i do 2 nedelje nakon profilaktičke vakcinacije živim atenuisanim vakcinama
- sistemska mikoza i parazitoza (npr. nematode)
- kod pacijenata sa suspektom ili potvrđenom strongilodiazom (infestacija dečjih glista), terapija glukokortikoidima može dovesti do aktivacije i masivnog širenja infekcije.
- poliomijelitis
- limfadentis nakon BCG vakcinacije
- akutne i hronične bakterijske infekcije
- tuberkuloza u anamnezi, lek treba primenjivati samo u kombinaciji sa antituberkuloticima

Dalje, terapiju deksametazonom treba sprovoditi samo ako je jasno indikovano i ako je neophodno, uz dodatnu specifičnu terapiju u slučaju:

- gastrointestinalnih ulkusa
- osteoporoze
- ozbiljne srčane insuficijencije
- hipertenzije koju je teško regulisati
- dijabetes melitusa kojeg je teško regulisati
- psihijatrijskih oboljenja (navedeno i u anamnezi), uključujući suicidalnost. U ovim slučajevima preporučuje se neurološka i psihijatrijska opservacija.
- glaukom uskog i širokog ugla: preporučuje se oftalmološki pregled i pridružena terapija
- oftalmološki herpes simplex - upotrebu kortikosteroida treba izbegavati kod ovih pacijenata usled rizika od kornealne perforacije. Preporučuje se oftalmološki pregled i primena uporedne terapije.

Usled mogućeg rizika od intestinalne perforacije, deksametazon treba primenjivati samo u slučajevima ako je to od vitalnog značaja i pod adekvatnim medicinskim nadzorom, u slučaju:

- ozbiljnog ulceroznog kolitisa sa pridruženom perforacijom i bez peritonealne iritacije
- divertikulitisa
- enteroanastomoza (neposredno nakon operacije)

Kod pacijenata na visokim dozama glukokortikoida, znaci peritonealne iritacije mogu da se manifestuju nakon gastrointestinalne perforacije.

Treba uzeti u obzir da pacijentima sa dijabetesom, a koji su na terapiji deksametazonom mogu biti potrebne više doze insulina ili oralnih antidijabetika.

Tokom terapije deksametazonom potrebno je često praćenje krvnog pritiska naročito prilikom primene visokih doza i kod pacijenata sa hipertenzijom koju je teško regulisati.

Pacijente sa teškom srčanom insuficijencijom treba pažljivo pratiti usled rizika od pogoršanja njihovog stanja.

Tokom primene visokih doza deksametazona, može se javiti bradikardija.

Takođe se se može javiti i anafilaktička reakcija.

Istovremena upotreba fluorohinolona i kortikosteroida povećava rizik za pojavu problema sa tetivama, kao što su tendinitisi i rupture tetiva.

U toku terapije deksametazonom, može inicijalno doći do pogoršanja postojeće mijastenije gravis.

Vakcinacija inaktivisanim vakcinama je generalno moguća. Ipak, treba uzeti u obzir da je imunski odgovor inhibiran visokim dozama kortikosteroida i da je samim tim uspeh vakcinacije kompromitovan.

Prilikom primene visokih doza deksametazona, potrebno je obezbediti adekvatan unos kalijuma i restrikciju unosa natrijuma. Tokom terapije neophodno je pratiti koncentraciji kalijuma u serum.

Nagli prekid terapije koja je trajala duže od 10 dana može dovesti do pogoršanja, tj. relapsafe osnovnog oboljenja, kao i nastanka sindroma adrenokortikalne insuficijencije. Zbog toga, kod planiranog prekida terapije dozu treba smanjivati postepeno.

Specifična virusna oboljenja (varicella, morbili) mogu postati veoma ozbiljna kod pacijenata na terapiji glukokortikoidima. Naročito su ugroženi pacijenti sa oslabljenim imunskim sistemom (imunokompromitovani) koji nisu imali morbile ili varicelu. Ako tokom terapije deksametazonom, ovi pacijenti dođu u kontakt sa pacijentima koji boluju od morbila ili varicеле, profilaktičku terapiju je potrebno započeti, ako je potrebno.

U postmarketinškom periodu, prijavljeni su slučajevi sindroma lize tumora kod pacijenata sa hematološkim malignitetima, nakon primene deksametazona, kao monoterapije ili u kombinaciji sa hemoterapijskim lekovima. Pacijenti sa velikim rizikom od sindroma lize tumora, kao što su pacijenti sa velikom brzinom proliferacije, velikom tumorskom masom i visokom osetljivošću na citotoksične lekove, treba da budu pažljivo praćeni i treba preduzeti odgovarajuće mere predostrožnosti.

Feohromocitna kriza

Nakon upotrebe kortikosteroida prijavljena je feohromocitna kriza koja može biti fatalna. Kod pacijenata sa sumnjivim ili dijagnostifikovanim feohromocitomom. Kortikosteroide treba koristiti samo nakon odgovarajuće procene koristi i rizika.

Poremećaji vida

Poremećaji vida se mogu javiti prilikom sistemske i topikalne primene kortikosteroida. Ako se kod pacijenta jave simptomi kao što su zamućen vid ili drugi poremećaji vida, potrebno je razmotriti potrebu da se pacijent obrati oftalmologu, radi procene mogućeg uzroka. Ovi uzroci uključuju, ali nisu ograničeni na: kataraktu, glaukom ili retke bolesti kao što su centralna serozna hiororetinopatija (CSCR), koja je zabeležena nakon primene sistemskih ili topikalnih kortikosteroida.

Prilikom intravenske primene, lek treba injektovati polako (u trajanju od 2-3 minuta), jer se prilikom brzog davanja mogu javiti bezopasna, kratkotrajna sporedna dejstva, koja traju do 3 minuta u vidu osećaja trnjenja ili parestezija.

Deksametazon je lek namenjen za kratkotrajnu upotrebu. Ako se ovaj lek primenjuje neadekvatno tokom dugog vremenskog perioda, savetuje se dodatni oprez, kao što je opisano za dugotrajnu upotrebu lekova koji sadrže glukokortikoide.

Prilikom lokalne primene mora se voditi računa o mogućim neželjenim sistemskim dejstvima i interakcijama. Intraartikularna primena glukokortikosteroida povećava rizik od infekcije zgloba. Dugotrajna i ponavljana primena glukokortikosteroida u zglobove koji nose telesnu masu može dovesti do pogoršanja degenerativnih promena u zglobu. Mogući razlog tome je preterano opterećenje zgloba nakon prestanka bolova ili drugih simptoma.

Lokalna upotreba u oftalmologiji:

Kušingov sindrom i/ili supresija nadbubrežne žlezde mogu se javiti u vezi sa sistemskom apsorpcijom okularnom primenom deksametazona, nakon intenzivnog ili dugotrajnog lečenja kod predisponiranih pacijenata, uključujući i decu i pacijente koji se leče inhibitorima CIP3A4 (ritonavir i kobicistat). U ovim slučajevima, lečenje treba postepeno prekinuti.

Deca i adolescenti

Prevremeno rođena deca:

Nakon ranog početka terapije dozom od 0,25 mg/kg dva puta dnevno (< 96 sati postpartalno) kod prevremeno rođene dece sa hroničnim oboljenjem pluća, dostupni podaci ukazuju na dugotrajne neželjene efekta na neurološki razvoj.

Tokom faze rasta kod dece, treba pažljivo proceniti odnos koristi i rizika primene deksametazona kod dece. Novorođenčad i mala deca na kontinuiranoj terapiji kortikosteroidima zahtevaju posebno praćenje njihovog rasta i razvoja.

Hipertrofična kardiomiopatija

Hipertrofična kardiomiopatija je prijavljena nakon sistemske upotrebe kortikosteroida kod prevremeno rođene dece.

U većini prijavljenih slučajeva, promene na srcu su se povlačile nakon prekida terapije. Dijagnostičku procenu i praćenje funkcije i građe srca treba obaviti kod prevremeno rođene dece koja se leče sistemskim kortikosteroidima.

Stariji pacijenti

Kod starijih pacijenata sa povećanim rizikom od osteoporoze, deksametazon se može primenjivati samo nakon individualne procene odnosa koristi i rizika.

Upotreba deksametazona može dovesti do pozitivnih rezultata na doping kontroli u sportu.

Posebno upozorenje o pomoćnim supstancama u leku Dexametazone Sopharma sadrži manje od 1 mmol (23 mg) Na/ampuli, tj, suštinski je bez natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Estrogeni (npr. inhibitori ovulacije) mogu produžiti poluvreme eliminacije glukokortikoida i mogu potencirati kortikoidno dejstvo.

Lekovi koji indukuju CYP3A4, kao što su rifampicin, fenitoin, karbamazepin, barbiturati i primidon: dejstvo kortikosteroida može biti smanjeno.

Lekovi koji inhibiraju CYP3A4 (kao što su ketokonazol, itrakonazol, ritonavir i kobicistat) mogu smanjiti klirens deksametazona, što može dovesti do povećanog rizika od sistemskih neželjenih dejstava i adrenalne supresije/Kušingovog sindroma. Ove kombinacije treba izbegavati osim ako korist prevazilazi povećan rizik od sistemskih neželjenih dejstava kortikosteroida. U tom slučaju pacijente treba pratiti radi uočavanja neželjenih dejstava kortikosteroida.

Efedrin: metabolizam glukokortikoida može biti ubrzan, a samim tim njihova efikasnost smanjena.

ACE inhibitori: povećan rizik od promene u laboratorijskim rezultatima krvne slike

Kardiotonični glikozidi: glikozidni efekat može biti pojačan kao posledica nedostatka kalijuma

Saluretici/laksativi: može doći do pojačane ekskrecije kalijuma

Antidijabetici: hipoglikemijski efekat može biti smanjen

Kumarinski derivati: antikoagulantno dejstvo može biti smanjeno ili povećano. Prilagođavanje doze antikoagulanasa može biti potrebno prilikom istovremene primene ovih lekova

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi/antireumatici (NSAIL), salicilati i indometacin: povećan rizik od gastrointestinalne ulceracije i hemoragije

Nedepolarizujući miorelaksansi: relaksacija mišića može biti produžena

Atropin, drugi antiholinergici: moguće je dalje povećanje intraokularnog pritiska prilikom istovremene primene sa deksametazonom

Prazikvantel: moguće je smanjenje koncentracije prazikvantela u krvi

Hlorokvin, hidrosihlorokvin, meflokin: povećan rizik od miopatije, kardiomiopatija

Protirelin: povećanje TSH uzrokovano protirelinom može biti smanjeno prilikom primene deksametazona

Imunosupresivne supstance povećana sklonost ka infekcijama i moguće pogoršanje ili manifestacija latentnih infekcija (Dodatno za ciklosporin: postoji povećan rizik od cerebralnih konvulzija. Ciklosporin: povećan rizik od cerebralnih konvulzija).

Fluorohinoloni: istovremena primena fluorohinolona i kortikosteroida povećava rizik od problema sa tetivama kao što su tendinitis i ruptura tetive.

Uticaj na testove:

Reakcije kože na alergijske testove mogu biti smanjene.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća:

Deksametazon prolazi kroz placentu. Tokom trudnoće, naročito tokom prvih tri meseca, terapija se može započeti samo nakon pažljive procene odnosa koristi i rizika.

Kod dugotrajne primene glukokortikoida tokom trudnoće, ne može se isključiti pojava poremećaja rasta fetusa.

U ispitivanjima sprovedenim na životinjama, deksametazon je uzrokovao abnormalnosti u fetalnom razvoju - rascep nepca, intrauterini zastoj u rastu i na rast i razvoj mozga. Nema dokaza da kortikosteroidi mogu dovesti do povećane učestalosti urođenih anomalija, kao što su rascep nepca/usne kod čoveka (videti deo 5.3). U slučaju terapije na kraju trudnoće, postoji rizik od atrofije adrenalne kore fetusa što može zahtevati supstitucionu terapiju kod novorođenčadi, koju treba postepeno smanjivati. Studije su pokazale povećan rizik od neonatalne hipoglikemije nakon kratkotrajne prenatalne upotrebe kortikosteroida kod žena sa rizikom od prevremenog porođaja.

Dojenje

Deksametazon prolazi u majčino mleko. Do sada, nije ustanovljeno da ovo može naškoditi novorođenčetu. Ipak, primenu tokom dojenja treba ograničiti. Ako se u zavisnosti od bolesti zahteva primena većih doza leka, dojenje treba prekinuti.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Do sada, nije ustanovljeno da primena deksametazona utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Rizik od pojave neželjenih dejstava je nizak pri kratkotrajnoj terapiji deksametazonom, osim kod terapije visokim parenteralnim dozama leka, kada je potrebno uzeti u obzir poremećaj ravnoteže elektrolita, edeme, povećan krvni pritisak, akutna srčana insuficijencija, poremećaji srčanog ritma ili spazmi, kao i infekcije sa kliničkim manifestacijama čak i pri kratkotrajnoj primeni. Takođe, potrebno je obratiti pažnju i na pojavu peptičkog ulkusa (često uzrokovanog stresom) koji može imati asimptomatski tok usled terapije kortikosteroidima, kao i smanjenje tolerancije na glukozu.

Neželjena dejstva su navedena u skladu sa MedDRA klasama sistema organa i kategorijama učestalosti: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); veoma retko ($< 1/10\ 000$); nepoznata učestalost (učestalost se ne može proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Sledeća neželjena dejstva se mogu pojaviti u velikoj meri u odnosu na primenjenu dozu i trajanje terapije i frekvencija se ne može proceniti:

Infekcije i infestacije:

Maskiranje simptoma infekcije, pojava, egzacerbacija ili reaktivacija virusnih, gljivičnih, bakterijskih infekcija, infekcije uzrokovane parazitima, kao i oportunističke infekcije, aktivacija strongiloidaze (videti odeljak 4.4).

Poremećaji krvi i limfnog sistema:

Umerena leukocitoza, limfopenija, eozinopenija, policitemija

Poremećaji imunskog sistema:

Reakcije preosetljivosti (npr. egzantem kao reakcija na primenu leka), ozbiljne anafilaktičke reakcije kao što je aritmija, bronhospazam, povećanje ili smanjenje krvnog pritiska, cirkulatorni kolaps, srčani zastoj, slabljenje imunskog odgovora.

Endokrinološki poremećaji:

Adrenalna supresija i indukcija Kušingovog sindroma (tipični simptomi su pojava ovalnog lica tj "mesečasto lice", gojaznost i pletora).

Poremećaji metabolizma i ishrane:

Retencija natrijuma sa edemima, povećana ekskrecija kalijuma (oprez: poremećaji srčanog ritma), povećanje telesne mase, smanjenje tolerancije na glukozu, dijabetes melitus, hiperholesterolemija i hipertrigliceridemija, povećan apetit.

Psihijatrijski poremećaji:

Depresija, iritabilnost, euforija, povećan libido, psihoze, manije, halucinacije, afektivna labilnost, anksioznost, poremećaji spavanja, suicidalnost.

Poremećaji nervnog sistema:

Pseudotumor mozga - povećan intrakranijalni pritisak sa papiledemom (*pseudotumor cerebri*), obično nakon terapije (naročito kod dece), latentna epilepsija i povećana osetljivost na napade kod pacijenata sa epilepsijom.

Poremećaji oka

Katarakta, naročito sa posteriornim supkapsularnim zamućenjem, glaukom, pogoršanje simptoma kornealne ulceracije, akceleracija virusnih, gljivičnih, bakterijskih inflamacija oka, pogoršanje bakterijske kornealne infekcije, ptoza, midrijaza, hemoza, jatrogena perforacija sklere, horioretinopatija, u retkim slučajevima

reverzibilni egzoftalmus. Kod subkonjunktivalne primene primene kod Herpes simplex keratitis, kornealna perforacija kod postojećeg keratitisa, zamućen vid (Videti deo 4.4).

Kardiološki poremećaji:

Hipertrofična kardiomiopatija kod prevremeno rođene dece.

Vaskularni poremećaji:

Hipertenzija, povećan rizik od arterioskleroze i tromboze, vaskulitis (takode kao posledica obustave primene leka nakon dugotrajne terapije), povećana kapilarna fragilnost

Gastrointestinalni poremećaji:

Gastrointestinalni ulkus, gastrointestinalna hemoragija, pankreatitis, oboljenja želuca.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Striae rubrae, atrofije, telangiektazija, petehije, ekhimoza, hipertrichoza, steroidne akne, dermatitis sličan rozacei (oralna primena), promene u pigmentacije kože.

Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva:

Miopatija, mišićna atrofija i slabost, osteoporoza (u zavisnosti od doze, moguće je jedino pri kratkotrajnoj primeni), aseptička nekroza, oboljenja tetiva, tendinitis, ruptura tetive, epiduralna lipomatoza, inhibicija rasta dece.

Intraartikularna primena glukokortikoida povećava rizik od infekcije zgloba. Produžena i ponovljena primena glukokortikoida u zglob koji trpi opterećenje dovodi do egzacerbacije degenerativnih promena u zglobu. Mogući razlog za ovo je dodatno opterećenje zgloba nakon prestanka bola ili drugih simptoma.

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki:

Poremećaj sekrecije reproduktivnih hormona (kao posledica javljaju se iregularne menstruacije koje vode do amenoreje, hirsutizma, impotencije).

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:

Usporeno zarastanje rane.

Lokalna primena:

Lokalna iritacija i simptomi intolerancije su mogući (osećaj toplote, produžen bol, posebno kod okularne primene). Razvoj atrofije kože i supkutanog tkiva se ne može isključiti, ako kortikosteroidi nisu pažljivo injektovani u šupljinu zgloba.

Intravenska primena:

Lek treba injektovati polako (tokom 2-3 minuta), pošto brza injekcija može uzrokovati kratkotrajne efekte koji nisu štetni, traju do 3 minuta i javljaju se kao trnjenje ili parestezija, naročito ako se injekcija da previše brzo.

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:

Akutna intoksikacija deksametazonom nije poznata. Hronično predoziranje može da potencira pojavu neželjenih efekata (videti odeljak 4.8), naročito kod onih koji nisu povezani sa endokrinim sistemom, metabolizmom i disbalansom elektrolita.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Glukokortikoidi

ATC šifra: H02AB02

Deksametazon je monofluorni glukokortikosteroid sa izraženim antialergijskim, antiinflamatornim i efektom stabilizacije ćelijske membrane, kao i sa efektima na metabolizam ugljenih hidrata, proteina i masti.

Glukokortikosteroidni efekat deksametazona je oko 7,5 puta jači od prednizolona i prednizona i 30 puta jači od hidrokortizona; deksametazon nema mineralokortikoidne efekte.

Glukokortikosteroidi slični deksametazonu ispoljavaju svoju biološku aktivnost aktiviranjem transkripcije kortikosteroid-senzitivnih gena. Antiinflamatorni, imunosupresivni i antiproliferativni efekti postižu se, između ostalog, redukcijom stvaranja, oslobađanja i aktivnosti medijatora zapaljenja i preko inhibicije specifičnih funkcija i migracije inflamatornih ćelija. Uz to, kortikosteroidi mogu da inhibiraju efekte senzibilisanih T-limfocita i makrofaga na ciljne ćelije.

Ukoliko je potrebna dugotrajna terapija kortikosteroidima, mora se uzeti u obzir moguća indukcija tranzitorne adrenokortikalne insuficijencije. Mogućnost pojave supresije hipotalamo-pituitarno-adrenokortikalne osovine pored ostalog zavisi i od individualnih činilaca.

Lečenje COVID-19

Studija RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 thERapY)¹ je studija koju su inicirali istraživači, individualno randomizovana, kontrolisana, otvorena studija dizajnirana kao studija sa adaptivnom platformom (engl. adaptive platform trial, APT), koja je sprovedena sa ciljem da ispita efekte potencijalnih terapijskih režima kod hospitalizovanih pacijenata sa COVID-19.

Studija je sprovedena u 176 bolnica u Ujedinjenom Kraljevstvu.

6425 pacijenata je randomizovano da primi ili deksametazon (2104 pacijenta) ili uobičajenu terapiju (4321 pacijent). 89% pacijenata je imalo laboratorijski potvrđenu SARS-COV-2 infekciju.

Pri randomizaciji, 16% pacijenata je bilo na invazivnoj mehaničkoj ventilaciji ili ekstrakorporalnoj membranskoj oksigenaciji, 60% je primalo samo kiseonik (sa ili bez neinvazivne ventilacije), a 24% pacijenata nije primalo ništa od toga.

Srednja vrednost starosti pacijenata je bila 66,1±15,7 godina. 36% pacijenata su bile žene. 24% pacijenata je u anamnezi imalo dijabetes, 27% srčano oboljenje, a 21% hroničnu bolest pluća.

Primarni parametar praćenja

Mortalitet unutar 28 dana je bio značajno niži u grupi pacijenata koja je primala deksametazon u odnosu na grupu koja je primala uobičajenu terapiju, sa smrtnim ishodom prijavljenim kod 482 od 2104 pacijenta (22,9%) u grupi koja je primala deksametazon, odnosno 1110 od 4321 (25,7%) u grupi koja je primala uobičajenu terapiju (odnos stopa, 0,83; 95% interval pouzdanosti [engl. confidence interval, CI], 0,75 do 0,93; P<0,001).

U grupi koja je primala deksametazon, učestalost smrtnog ishoda je bila niža u odnosu na grupu koja je primala uobičajenu terapiju, kod pacijenata koji su bili na invazivnoj mehaničkoj ventilaciji (29,3% u odnosu na 41,4%; odnos stopa, 0,64; 95% CI, 0,51 do 0,81), kao i kod pacijenata koji su primali dodatni

kiseonik bez invazivne mehaničke ventilacije (23,3% u odnosu na 26,2%; odnos stopa, 0,82; 95% CI, 0,72 do 0,94).

Nije bilo jasnog efekta deksametazona kod pacijenata koji nisu primali nikakvu respiratornu potporu u trenutku randomizacije (17,8% u odnosu na 14,0%; odnos stopa, 1,19; 95% CI, 0,91 do 1,55).

Sekundarni parametri praćenja

Pacijenti iz grupe koja je primala deksametazon su imali kraće trajanje hospitalizacije u odnosu na grupu koja je primala uobičajenu terapiju (medijana 12 dana u odnosu na 13 dana) i imali su veću verovatnoću da budu otpušteni živi iz bolnice unutar 28 dana (odnos stopa, 1,10; 95% CI, 1,03 do 1,17).

U skladu sa primarnim parametrom praćenja, najizraženiji efekat vezan za otpuštanje iz bolnice unutar 28 dana je primećen među pacijentima koji su bili na invazivnoj mehaničkoj ventilaciji u trenutku randomizacije (odnos stopa 1,48; 95% CI 1,6; 1,90), potom kod pacijenata koji su primali samo kiseonik (odnos stopa, 1,15; 95% CI 1,06-1,24), dok kod pacijenata koji nisu primali kiseonik nije zabeležen korisan efekat (odnos stopa, 0,96; 95% CI 0,85-1,08).

Ishod	Deksametazon (N=2104)	Uobičajena nega (N=4321)	Stopa ili odnos rizika (95% CI) *
	<i>Broj/Ukupan broj pacijenata (%)</i>		
Primarni ishod			
Mortalitet unutar 28 dana	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75-0,93)
Sekundarni ishod			
Otpust iz bolnice unutar 28 dana	1413/2104 (67,2)	2745/4321 (63,5)	1,10 (1,03-1,17)
Invazivna mehanička ventilacija ili smrt †	456/1780 (25,6)	994/3638 (27,3)	0,92 (0,84-1,01)
Invazivna mehanička ventilacija	102/1780 (5,7)	285/3638 (7,8)	0,77 (0,62-0,95)
Smrt	387/1780 (21,7)	827/3638 (22,7)	0,93 (0,84-1,03)

* Odnosi stopa su prilagođeni za godine života u odnosu na ishode mortaliteta unutar 28 dana i otpusta iz bolnice unutar 28 dana. Odnosi rizika su prilagođeni za godine života u odnosu na ishod primanja invazivne mehaničke ventilacije ili smrti i njenih subkomponenti.

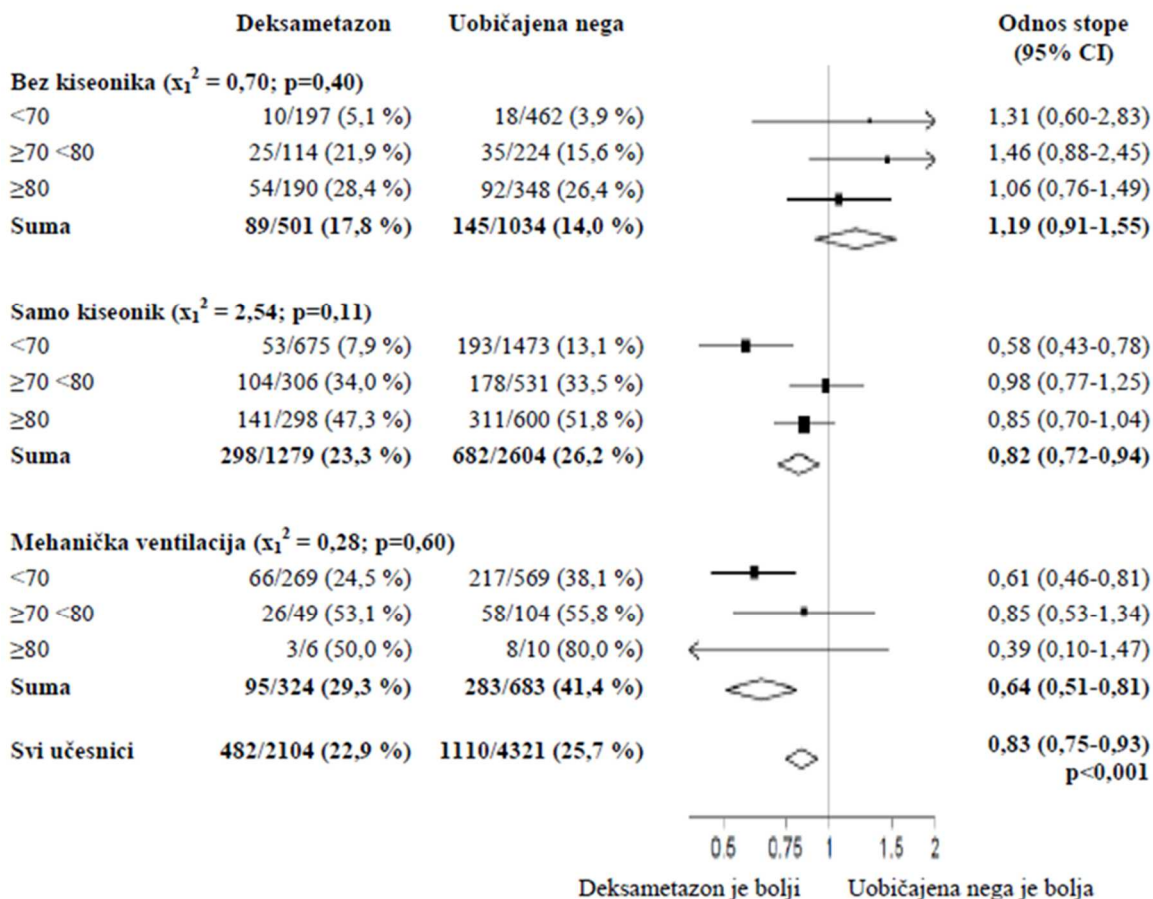
† Iz ove kategorije su isključeni pacijenti koji su u trenutku randomizacije već bili na invazivnoj mehaničkoj ventilaciji.

Bezbednost

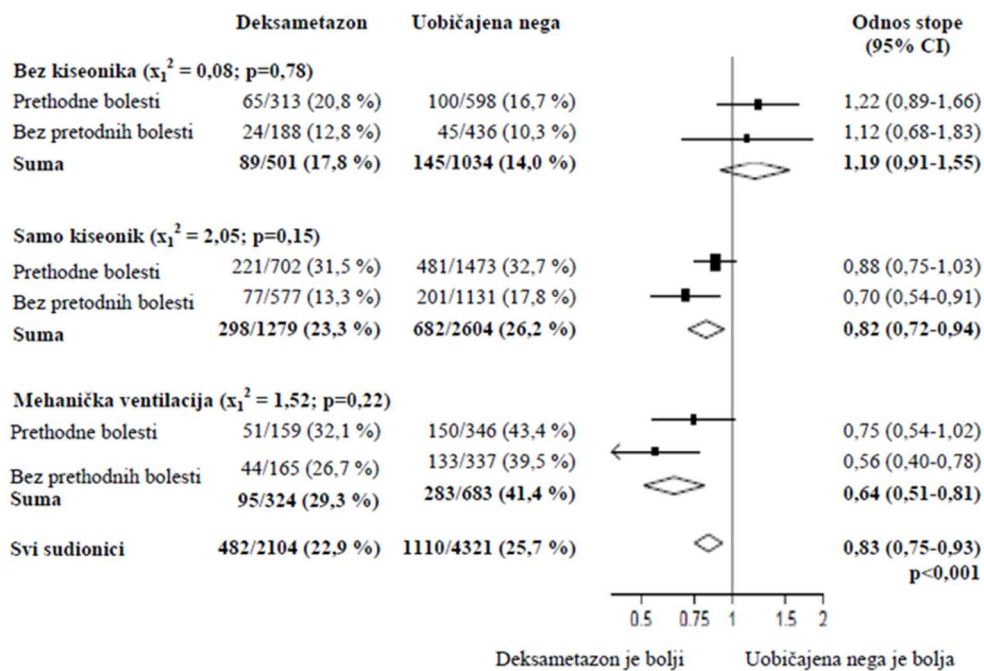
Zabeležena su 4 ozbiljna neželjena događaja (engl. serious adverse events, SAE) povezana sa primenom leka u studiji: dva SAE su bila hiperglikemija, jedan SAE je bio steroidima indukovana psihoza, a jedan SAE je bio krvarenje iz gornjih delova gastrointestinalnog trakta. Svi neželjeni događaji su sanirani.

Analize podgrupa

Uticaj deksametazona na mortalitet unutar 28 dana, prema godinama života i respiratornoj potpori u trenutku randomizacije²



Efekti primanja DEKSAMETAZONA na 28-dnevni mortalitet, respiratornom podrškom dobijenom prilikom randomizacije i anamnezom bilo koje hronične bolesti³



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

³(izvor: Horby P. et al., 2020; <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1>; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>)

Prethodna bolest	51/159 (32,1%)	150/346 (43,4%)	0,75 (0,54-1,02)
Bez prethodne bolesti	44/165 (26,7%)	133/337 (39,5%)	0,56 (0,40-0,78)
Međuzbir	95/324 (29,3%)	283/683 (41,4%)	0,64 (0,51-0,81)
Svi učesnici	482/2104 (22,9%)	1110/4321 (25,7%)	0,83 (0,75-0,93) p <0,001

Deksametazon
bolji

Uobičajena terapija
bolja

5.2. Farmakokinetički podaci

Deksametazon se dozno zavisno vezuje za albumine plazme. U vrlo visokim dozama, najveći deo cirkuliše slobodno u krvi. U hipoalbuminemiji udeo nevezanog (aktivnog) kortikosteroida raste. Četiri sata nakon i.v. primene radioaktivno obeleženog deksametazona kod ljudi su registrovane maksimalne vrednosti deksametazona u cerebrospinalnoj tečnosti, koje su iznosile oko jedne šestine njegove istovremene koncentracije u plazmi.

Sa biološkim poluvremenom eliminacije od preko 36 časova, deksametazon pripada grupi glukokortikosteroida sa veoma dugim delovanjem. Zbog dugog delovanja, deksametazon kod svakodnevne kontinuirane primene može dovesti do kumulacije i predoziranja.

Srednje poluvreme eliminacije deksametazona iz seruma kod odraslih iznosi približno 250 min (+ 80 min). Deksametazon se najvećim delom izlučuje putem bubrega u obliku slobodnog deksametazonskog alkohola. Delom se metaboliše; metaboliti se takođe izlučuju najvećim delom putem bubrega, u obliku glukuronata ili sulfata. Oštećena bubrežna funkcija ne utiče značajno na eliminaciju deksametazona. Kod teških oboljenja jetre, s druge strane, poluvreme eliminacije je produženo.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Akutna toksičnost

U okviru prvih 7 dana LD50 za deksametazon posle jednokratne oralne primene iznosi 16 g/kg telesne mase kod miševa i preko 3 g/kg telesne mase kod pacova. Posle jednokratne supkutane primene, LD50 u prvih 7 dana iznosi preko 700 mg/kg telesne mase kod miševa i približno 120 mg/kg telesne mase kod pacova. Praćenje tokom 21 dana je pokazalo da se ove vrednosti pomeraju naniže, što se može tumačiti kao posledica teških infekcija usled imunosupresije izazvane hormonima.

Hronična toksičnost

Nema dostupnih podataka o hroničnoj toksičnosti kod ljudi i životinja. Nisu poznati simptomi intoksikacije izazvani kortikosteroidima. Kod dugotrajne terapije dozama preko 1,5 mg/dan mora se očekivati pojava izraženih neželjenih dejstava (videti odeljak 4.8).

Mutageni i karcinogeni potencijal

Dostupni podaci iz istraživanja na glukokortikosteroidima ne pokazuju bilo kakav dokaz o postojanju klinički relevantnih genotoksičnih svojstava.

Reproduktivna toksičnost

U studijama na životinjama, rascep nepca je uočen kod pacova, miševa, hrčaka, kunića, pasa i primata, ali ne i kod konja i ovaca. U nekim slučajevima, ove devijacije su se javile zajedno sa defektima centralnog nervnog sistema i srca. Kod primata su uočene promene u mozgu nakon izlaganja deksametazonu. Pored toga, intrauterini rast može biti odložen. Svi ovi efekti su primećeni prilikom

primene visokih doza leka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Dinatrijum-edetat;
Propilenglikol;
Natrijum-citrat;
Natrijum-hidroksid 10%;
Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

U odsustvu studija kompatibilnosti, lek se ne sme mešati sa ostalim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.
Ampule čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje su ampule od bezbojnog stakla (Tip I), zapremine 1 mL, sa zelenim prstenom na gornjem delu ampule i oznakom za otvaranje ampule. Deset (10) ampula se pakuje u blister strip od PVC folije. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija, koja sadrži jedan blister (ukupno 10 ampula) i Uputstvo za lek.

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

Za jednokratnu upotrebu.
Nakon otvaranja, lek treba odmah upotrebiti. Sav preostali sadržaj treba odbaciti.

Pre upotrebe lek treba vizuelno pregledati. Treba koristiti samo bistre rastvore bez čestica.

Preporučuje se primena leka Deksamethasone Sopharma 4 mg/mL rastvora za injekciju/infuziju direktnom intravenskom injekcijom ili injektovanjem u infuzionu cev.

Rastvori za injekcije su kompatibilni sa sledećim infuzionim rastvorima (250 i 500 mL svaki):

- 0,9% (9 mg/mL) rastvor natrijum-hlorida
- Ringerov rastvor
- 5% (50 mg/mL) rastvor glukoze

Pri upotrebi u kombinaciji sa rastvorima za infuziju, treba uzeti u obzir informacije dobavljača o rastvoru za infuziju, uključujući informacije o kompatibilnosti, kontraindikacijama, neželjenim dejstvima i interakcijama.

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

7. NOSILAC DOZVOLE

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

000457231 2023

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

15.05.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2024.