

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Deksametazon Krka, 4 mg/ml, rastvor za injekciju/infuziju  
Deksametazon Krka, 8 mg/2 ml, rastvor za injekciju/infuziju  
INN: deksametazon

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml rastvora za injekciju/infuziju sadrži 4 mg deksametazon-fosfata (u obliku deksametazon-natrijum-fosfata).

2 ml rastvora za injekciju/infuziju sadrži 8 mg deksametazon-fosfata (u obliku deksametazon-natrijum-fosfata).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

- 1 ml rastvora za injekciju/infuziju sadrži otprilike 3 mg natrijuma.
- 2 ml rastvora za injekciju/infuziju sadrži otprilike 6 mg natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju/infuziju.

Rastvor za injekciju/infuziju je bistar, bezbojan do svetložute boje, praktično bez čestica.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

##### Sistemska primena:

- Cerebralni edem uzrokovan tumorom mozga, neurohirurškom intervencijom, cerebralnim apscesom, bakterijskim meningitisom (npr. tuberkuloza, tifusna groznica, bruceloza);
- Politraumatski šok / prevencija posttraumatskog šoka pluća;
- Težak akutni napad astme;
- Inicijalna parenteralna terapija ekstenzivnih, akutnih, teških oblika kožnih bolesti, kao što su eritrodermija, *pemphigus vulgaris*, akutni ekcemi;
- Inicijalna parenteralna terapija autoimunskih bolesti, kao što je sistemski eritemski lupus (naročito visceralnih oblika);
- Aktivni reumatoidni artritis sa teškim progresivnim tokom, na primer rapidne destruktivne forme i/ili ekstraartikularne manifestacije;
- Palijativna terapija malignih bolesti;
- Profilaksa i lečenje postoperativne emeze ili emeze uzrokovane citostaticima, kao deo antiemetičkog režima.
- Lek Deksametazon Krka je indikovano za lečenje koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19) kod odraslih pacijenata i adolescenata (starosti 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 opšteg lečenja hroničnih zapaljenskih oboljenja zglobova, aktiviranog osteoartritisa, akutnih oblika sindroma bolnog ramena;

- Infiltraciona terapija (samo ukoliko je strogo indikovana): nebakterijski tendovaginitis i burzitis, periartropatije, insercione tendinopatije;
- Oftalmologija: subkonjunktivalna primena kod neinfektivnih keratokonjunktivitisa, skleritisa (izuzev nekrotizirajućeg skleritisa), prednjeg i intermedijarnog uveitisa.

## 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:

- *Cerebralni edem:*  
Odrasli: 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 Deksametazon Krka, rastvor za injekciju/infuziju, može biti potreban tokom radioterapije, kao i kod konzervativnog lečenja inoperabilnih tumora mozga.
- *Cerebralni edem 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. U teškim slučajevima, toksičnim stanjima (npr. kod tuberkuloze, tifusne groznice; samo sa istovremenom primenom antiinfektivne terapije): 4-20 mg/dnevno i.v., u pojedinačnim slučajevima (npr. tifusna groznica) inicijalno do 200 mg.  
Trebaju uzeti u obzir zvanične smernice za primenu kortikoterapije u adekvatnom lečenju infektivnih bolesti.
- *Politraumatski šok/prevenција 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.
- *Težak akutni napad astme:*  
Odrasli: što je pre moguće 8-20 mg i.v.  
Deca: 0,15-0,3 mg/kg telesne mase i.v. Doze treba ponoviti ako je potrebno, na osnovu individualnog odgovora i kliničkih potreba.
- *Akutne kožne bolesti:*  
Zavisno od tipa i težine bolesti, dnevne doze od 8-40 mg i.v., u teškim slučajevima do 100 mg. Zatim nastaviti lečenje uz smanjivanje doza.
- *Aktivna faza sistemskih reumatskih oboljenja:*  
Sistemski eritemski lupus 6-16 mg/dan.
- *Aktivni reumatoidni artritis sa teškim progresivnim tokom:*  
12-16 mg/dan kod rapidnih destruktivnih oblika, 6-12 mg/dan kod ekstraartikularnih manifestacija.
- *Palijativna terapija malignih tumora:*  
8-16 mg/dan inicijalno, 4-12 mg/dan kod dugotrajnog lečenja.
- *Prevenција i terapija povraćanja uzrokovanog citostaticima kao deo antiemetičnog režima:*  
8-20 mg i.v. pre započinjanja hemioterapije, zatim ukoliko je potrebno 4-8 mg 1-2 puta dnevno

tokom 2-3 dana (kod umereno emetogene hemioterapije), ili do 3-4 dana (kod visoko emetogene hemioterapije).

- *Prevenција i terapija postoperativnog povraćanja:*  
jednokratna doza od 4-8 mg i.v. pre početka operacije, kod dece uzrasta iznad 2 godine: 0,15 mg/kg telesne mase (maksimalno do 8 mg).
- *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 i subkonjunktivalno dovoljna je doza od 2 mg deksametazon-fosfata (preporučuje se upotreba leka Deksametazon Krka, 4 mg/ml, rastvor za injekciju/infuziju).

#### Način primene

Lek Deksametazon Krka, rastvor za injekciju/infuziju, se daje sporom (tokom 2-3 min) intravenskom injekcijom ili infuzijom, premda se može davati i intramuskularno ukoliko postoji problem sa venama, a cirkulatorna funkcija pacijenta je očuvana. Lek Deksametazon Krka, rastvor za injekciju/infuziju, se takođe može dati infiltracijom ili putem intraartikularne ili subkonjunktivalne injekcije. Dužina trajanja terapije zavisi od indikacija.

Kod pacijenata sa hipotiroidizmom ili cirozom jetre, niže doze mogu biti dovoljne ili može biti potrebna redukcija doze.

Intraartikularne injekcije treba tretirati kao otvorenu hirurgiju zglobova i moraju se davati pod striktno aseptičnim uslovima. Obično 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 Deksametazon Krka, rastvor za injekciju/infuziju, se infiltrira u područje najvećeg bola ili na mestu pripoja tetiva. Oprez, zabranjeno je davati injekciju u tetivu! Davanje injekcija u kratkim razmacima treba izbegavati, a preduzimanje mera za obezbeđivanje striktnih aseptičnih uslova je neophodno.

U slučaju potrebe velikih doza u obliku jednokratne terapije, treba razmotriti primenu leka deksametazon veće jačine/zapremine.

#### Napomene u vezi sa korišćenjem rastvora

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

Za detalje o kompatibilnosti videti odeljak 6.6.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1. Sistemska gljivična infekcija; sistemska infekcija osim ako se ne koristi specifična antiinfektivna terapija.

Intraartikularna injekcija je kontraindikovana kod:

- infekcija zgloba ili neposredne okoline zgloba kojeg treba tretirati
- bakterijskog artritisa
- nestabilnosti zgloba koji treba lečiti
- sklonosti ka krvavljenju (spontanim ili zbog antikoagulanasa)
- periartikularne kalcifikacije
- avaskularne osteonekroze
- ruptуре tetive
- *Charchot*-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

*Teške anafilaktičke reakcije sa cirkulatornim kolapsom, zastojem rada srca, aritmijama, bronhospazmom i/ili sniženjem ili povišenjem krvnog pritiska zapažene su kod pojedinačnih slučajeva usled primene leka Deksametazon Krka.*

Terapija lekom Deksametazon Krka, rastvor za injekciju, može povećati rizik od bakterijskih, virusnih, parazitskih, oportunističkih i gljivičnih infekcija zbog imunosupresivnog delovanja. Simptomi postojeće infekcije ili infekcije u nastajanju se mogu maskirati i na taj način se može otežati dijagnostika. Latentne infekcije, kao što su tuberkuloza i hepatitis B, mogu se ponovo aktivirati.

Ukoliko tokom terapije lekom Deksametazon Krka, dođe do značajnih fizički stresnih situacija (udes, hirurška intervencija, porođaj, i dr.), privremeno povećanje doze može biti potrebno.

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

- akutna virusna infekcija (hepatitis B, herpes zoster, *herpes simplex*, varicela, herpetični keratitis)
- HBsAG-pozitivni hronični aktivni hepatitis
- aproksimativno 8 nedelja pre do 2 nedelje nakon vakcinacije živim vakcinama
- sistemska mikoza i parazitoza (npr. nematodama)
- suspektna ili potvrđena infekcija *Strongyloides stercoralis*-om. Lečenje glukokortikoidima može dovesti do aktiviranja i masivnog širenja infekcije.
- poliomijselitis
- limfadenitis nakon primene BCG vakcine
- akutna i hronična bakterijska infekcija
- kod pacijenata koji su preležali tuberkulozu, primena samo uz zaštitu tuberkulostaticima.

Dodatno, primena deksametazona se preporučuje samo kod striktnih indikacija i, ukoliko je neophodno, kao dodatna specifična terapija sledećih stanja:

- gastrointestinalni ulkusi
- osteoporoza
- teška insuficijencija srca
- problemi sa regulisanjem povišenog krvnog pritiska
- problemi sa regulisanjem dijabetes melitusa
- psihijatrijski poremećaji (koji su i u istoriji bolesti) uključujući i suicidalno ponašanje: savetuje se neurološko ili psihijatrijsko praćenje
- glaukom otvorenog i zatvorenog ugla: savetuje se oftalmološko praćenje i prateća terapija
- kornealne ulceracije i povrede: savetuje se oftalmološko praćenje i prateća terapija.

#### Poremećaj vida

Poremećaj vida je prijavljen tokom sistemske i topikalne primene kortikosteroida. Ako se kod pacijenta pojavi 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 topikalne primene kortikosteroida.

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

- Teški ulcerozni kolitis sa rizikom od perforacije, moguće bez peritonealne iritacije
- Divertikulitisa
- Enteroanastomoze (neposredno nakon operacije).

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

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

Redovano praćenje krvnog pritiska je neophodno tokom terapije deksametazonom, posebno tokom primene velikih doza i kod pacijenata sa nereguliranim 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.

Mogu nastupiti teške anafilaktičke reakcije.

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

U toku terapije lekom Deksametazon Krka, može inicijalno doći do pogoršanja postojeće mijastenije gravis.

Vakcinacija inaktiviranim vakcinama je uvek moguća. Međutim, treba imati na umu da imunski odgovor na vakcinu, može biti izmenjen primenom visokih doza kortikosteroida.

Kada se deksametazon uzima u velikoj dozi, potrebno je praćenje dovoljnog unosa kalijuma i restrikcija natrijuma, kao i praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

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

Specifične virusne bolesti (varičela, morbili) mogu poprimiti posebno težak oblik kod pacijenata tretiranih glukokortikoidima. Naročito su ugroženi pacijenti sa oslabljenim imunskim sistemom (imunokompromitovani) koji nisu preležali male boginje (morbili) ili varičele. Ukoliko pacijenti na terapiji lekom Deksametazon Krka dođu u kontakt sa obolelim od malih boginja ili varičela, treba ukoliko je to potrebno započeti profilaktičko lečenje.

Kod pacijenata koji imaju bolest COVID-19, koji već primaju sistemske (oralne) kortikosteroide iz drugih razloga (npr. pacijenti sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća), ali ne zahtevaju dodatnu terapiju kiseonikom, ne sme se prekidati sistemska primena kortikosteroida.

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

Prilikom intravenske primene, lek treba injektovati polako (u trajanju od 2-3 minuta), jer se prilikom brzog davanja mogu javiti neprijatno trnjenje ili parestezija.

Lek Deksametazon Krka je lek namenjen za kratkotrajnu upotrebu. Ukoliko se ovaj lek neadekvatno koristi tokom dužeg vremenskog perioda, neophodne su dodatne mere predostrožnosti i opreza, koje su opisane za dugotrajnu upotrebu lekova koji sadrže glukokortikoide.

Prilikom lokalne primene mora se voditi računa o mogućim neželjenim sistemskim dejstvima i interakcijama.

Intraartikularno davanje glukokortikoida povećava rizik od infekcije zgloba. Dugotrajno i ponavljano davanje glukokortikoida 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.

#### *Feohromocitomska kriza*

Feohromocitomska kriza, koja može biti sa smrtnim ishodom, prijavljena je nakon primene sistemskih kortikosteroida. Kortikosteroide treba primjenjivati kod pacijenata sa suspektim ili potvrđenim feohromocitomo samo nakon odgovarajuće procene rizika/koristi.

#### *Hipertrofična kardiomiopatija*

Hipertrofična kardiomiopatija je prijavljena nakon sistemke primene kortikosteroida, uključujući i deksametazon, kod nedonoščadi. U većini prijavljenih slučajeva, efekat je bio reverzibilan nakon prekida lečenja. Kod nedonoščadi koja se leče sistemskom primenom deksametazona treba sprovesti dijagnostičku procenu i praćenje srčane funkcije i strukture (odjeljak 4.8).

#### *Lokalna primena u oftamologiji*

Kušingov sindrom i/ili adrenalna supresija povezana je sa sistemskom apsorpcijom okularno primenjenog deksametazona, nakon intenzivne i dugotrajne upotrebe terapije kod predisponiranih pacijenata, uključujući decu i pacijente tretirane sa CYP3A4 inhibitorima (uključujući ritonavir i cobicistat). U ovom slučaju, terapiju treba postepeno obustaviti.

Savetuje se oprez sa subkonjunktivnom primenom steroida, jer može biti udružena sa potencijalnim rizikom od istanjivanja beonjače.

#### Deca i adolescenti

##### *Prevrmeno rođene bebe*

Dostupni podaci sugerišu dugotrajna neželjena dejstva na neuralni razvoj nakon ranog lečenja (< 96 h nakon rođenja) prevremeno rođenih beba sa hroničnom bolesti pluća, početnom dozom od 0,25 mg/kg dva puta dnevno.

U fazi rasta dece treba pažljivo odmeriti odnos između rizika i koristi kod terapije lekom Deksametazon Krka.

#### Starije osobe

Kod starijih osoba koje imaju povećan rizik od osteoporoze, lek Deksametazon Krka može da se koristi samo nakon procene odnosa između rizika i koristi za pacijenta.

Primena leka Deksametazon Krka može da dovede do pozitivnih nalaza prilikom doping kontrole.

#### *Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama*

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, odnosno suštinski je „bez natrijuma“.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Estrogeni (npr. oralni kontraceptivi) mogu produžiti poluvreme raspada glukokortikoida, pa dejstvo kortikoida može biti pojačano.

Lekovi koji indukuju CYP3A4, kao što su rifampicin, fenitoin, karbamazepin, barbiturati i primidon:

dejstvo kortikoida može biti smanjeno.

Lekovi koji inhibiraju CYP3A4 (uključujući ketokonazol, itraconazol, ritonavir i kobicistat) mogu smanjiti izlučivanje deksametazona, što može dovesti do povećanja dejstva i adrenalne supresije / Kušingovog sindroma. Ovu kombinaciju treba izbegavati, izuzev u slučajevima kada korist terapije prevazilazi povećani rizik od sistemskih neželjenih reakcija kortikosteroida. U ovim slučajevima kod pacijenata treba pratiti sistemska kortikosteroidna dejstva.

Efedrin: metabolizam glukokortikoida se može ubrzati i tako redukovati njihova efikasnost.

ACE inhibitori: povećan rizik od nastanka promena u krvnoj slici.

Kardiotonički glikozidi: glikozidno dejstvo se može potencirati kao rezultat nedostatka kalijuma.

Saluretici/laksativi: može se povećati ekskrecija kalijuma.

Antidijabetici: hipoglikemijsko dejstvo može biti smanjeno.

Derivati kumarina: antikoagulantno dejstvo može biti smanjeno ili pojačano. Prilagođavanje doze antikoagulansa može biti potrebno kod istovremenog davanja oba leka.

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

Nedepolarizujući miorelaksanti: mišićna relaksacija može biti produžena.

Atropin, drugi antiholinergici: dodatno povećanje intraokularnog pritiska se može javiti prilikom istovremene primene deksametazona.

Prazikvantel: moguć je pad koncentracije prazikvantela u krvi.

Hlorokin, hidroksihlorokin, meflokin: Postoji povećan rizika za pojavu miopatija, kardiomiopatija.

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

Imunosupresivne supstance: Povećana sklonost ka infekcijama i moguće pogoršanje ili manifestacija latentnih infekcija. Dodatno za ciklosporin: koncentracija ciklosporina u krvi se povećava: postoji povećan rizik od konvulzija.

Fluorohinoloni mogu povećati rizik od pojave poremećaja tetiva.

Uticaj na testove: kožne reakcije na alergijske testove mogu biti smanjene.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Deksametazon prolazi kroz placentu.

Tokom trudnoće, naročito tokom prva tri meseca, terapija može biti započeta samo posle pažljive procene odnosa između koristi i rizika.

Kod dugotrajnog lečenja glukokortikoidima tokom trudnoće, ne mogu se isključiti poremećaji rasta fetusa.

Primena kortikosteroida gravidnim životinjama može uzrokovati poremećaje u fetalnom razvoju, uključujući i rascap nepca, retardaciju intrauterinog razvoja i uticaje na rast i razvoj mozga. Nema dokaza o uticaju kortikosteroida na povećanu incidencu kongenitalnih abnormalnosti, kao što je rascap nepca/usana kod ljudi (videti odeljak 5.3.).

U slučaju terapije na kraju trudnoće, postoji rizik od atrofije kore nadbubrežne žlezde fetusa što može zahtevati davanje supstitucione terapije kod novorođenčeta koju treba postepeno smanjivati.

Ispitivanja su pokazala da postoji povećan rizik od neonatalne hipoglikemije nakon prenatalne primene kratkog ciklusa kortikosteroida, uključujući deksametazon, kod žena kod kojih postoji rizik od kasnog prevremenog porođaja.

#### Dojenje

Deksametazon se izlučuje u majčino mleko. Nije utvrđeno do danas da to može naškoditi novorođenčetu.

Uprkos tome, indikacije u periodu dojenja moraju biti stroge. Ukoliko su zbog bolesti potrebne veće doze leka, treba prekinuti sa dojenjem.

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Do danas nije utvrđeno da lek Deksametazon Krka, utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Isto se odnosi na rad bez čvrstog oslonca.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

Rizik od pojave neželjenih dejstava je mali kod kratkotrajne terapije deksametazonom, osim kod terapije visokim pareneteralnim dozama kada treba imati u vidu mogućnost nastanka elektrolitnog disbalansa, pojave otoka, povišenog krvnog pritiska, srčani zastoj, poremećaja srčanog ritma ili pojave konvulzija, a čak i kod kratkotrajne primene, klinički manifestne infekcije. Takođe treba obratiti pažnju na pojavu gastrointestinalnih ulkusa (često izazvani stresom), koji mogu imati asimptomatski tok zbog terapije kortikosteroidima, kao i na smanjenu toleranciju glukoze.

Mogu nastati sledeća neželjena dejstva, koja veoma zavise od doze i dužine lečenja i čija učestalost zbog toga ne može biti navedena:

##### *Infekcije i infestacije:*

Maskiranje infekcija, manifestacija, egzacerbacija ili reaktivacija virusnih, gljivičnih, bakterijskih, infekcija uzrokovanih parazitima, kao i oportunističkih infekcija, aktivacija strongiloidaze (videti odeljak 4.4.).

##### *Poremećaji krvi i limfnog sistema:*

Umerena leukocitoza, limfopenija, eozinopenija i policitemija.

##### *Poremećaji imunskog sistema:*

Reakcije preosetljivosti (npr. egzantem kao reakcija na lek), teške anafilaktičke reakcije, kao što su aritmija, bronhospazam, hipotenzija ili hipertenzija, cirkulatorni kolaps, srčani zastoj i slabljenje imunskog odgovora.

##### *Endokrini poremećaji:*

Kušingov sindrom (tipični simptomi: *facies lunata*, gojaznost trupa i punokrvnost), adrenalna supresija (videti odeljak 4.4.).

##### *Poremećaji metabolizma i ishrane:*

Zadržavanje natrijuma sa nastankom otoka, povećano izlučivanje kalijuma (rizik od aritmija), povećanje telesne mase, smanjena tolerancija na glukozu, *diabetes mellitus*, hiperholesterolemija i hipertrigliceridemija, povećanje apetita.

##### *Psihijatrijski poremećaji:*

Depresija, iritabilnost, euforija, povećan nagon, psihoze, manije, halucinacije, emocionalna labilnost, anksioznost, poremećaj spavanja, suicidalne tendencije.

##### *Poremećaji nervnog sistema:*

Pseudotumor mozga, manifestacija latentne epilepsije i povećana sklonost sa konvulzijama kod pacijenata sa manifestnom epilepsijom.

*Poremećaji oka:*

Katarakta, posebno sa posteriornim subkapsularnim zamućenjem, glaukom, pogoršanje simptoma povezanih sa ulceracijom rožnjače, pogodovanje nastanku virusnog, gljivičnog i bakterijskog zapaljenja oka, pogoršanje bakterijskih infekcija rožnjače, ptoza, midrijaza, hemoza, jatrogene perforacije sklere, horioretinopatija. U retkim slučajevima reverzibilni egzoftalmus, kod subkonjunktivalne primene i *herpes simplex* keratitis, perforacija rožnjače kod postojećeg keratitisa, zamagljen vid (videti odeljak 4.4.).

*Kardiološki poremećaji*

Hipertrofična kardiomiopatija kod nedonoščadi (videti odeljak 4.4).

*Vaskularni poremećaji:*

Hipertenzija, povećanje rizika od arterioskleroze i tromboze, vaskulitis (takode kao posledica prekida terapije posle dugotrajnog lečenja), povećana kapilarna fragilnost.

*Gastrointestinalni poremećaji:*

Gastrointestinalni ulkusi, gastrointestinalne hemoragije, pankreatitis, nelagodnost u želucu, štućanje.

*Poremećaji kože i potkožnog tkiva:*

*Striae rubrae*, atrofije, teleangiektazije, petehije, ekhimoze, hipertrihoza, akne indukovane steroidima, dermatitis nalik rozacei (peroralni), promene u pigmentaciji kože.

*Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva:*

Miopatija, mišićna atrofija i slabost, osteoporoza (dozno-zavisna, moguća prilikom samo kratkotrajne primene), aseptične nekroze kosti, poremećaji tetiva, tendinitis, ruptura tetive, epiduralna lipomatoza, inhibicija rasta kod dece.

*Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki:*

Poremećaj sekrecije seksualnih hormona (kao posledica čega nastaju neredovne menstruacije sve do amenoreje, hirzuitizam, impotencija).

*Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:*

Usporeno zarastanje rane.

*Lokalna primena:* Lokalna iritacija i simptomi intolerancije su mogući (osećaj toplote, produženi bol), posebno kod okularne primene. Razvoj atrofije kože i potkožnog tkiva se ne može isključiti ukoliko se kortikosteroidi ne injektuju pažljivo u zglobnu šupljinu.

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](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

**4.9. Predoziranje**

### *Simptomi*

Akutne intoksikacije sa deksametazonom nisu poznate. Hronično predoziranje može pojačati neželjene reakcije (videti odeljak 4.8.), naročito one koje se odnose na endokrini sistem, metabolizam i balans elektrolita.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** kortikosteroidi za sistemsku primenu; glukokortikoidi

**ATC šifra:** H02AB02

Deksametazon je monofluorni glukokortikoid sa izraženim antialergijskim, antiinflamatornim dejstvom i dejstvom na stabilizaciju ćelijske membrane, kao i sa dejstvima na metabolizam ugljenih hidrata, belančevina i masti.

Deksametazon ima oko 7,5 puta jače glukokortikoidno dejstvo od prednizolona i prednizona i u poređenju sa hidrokortizonom je 30 puta efikasniji; deksametazon nema mineralokortikoidna dejstva.

Glukokortikoidi, poput deksametazona, ispoljavaju svoje biološka dejstva aktiviranjem transkripcije kortikosteroid-senzitivnih gena. Antiinflamatorna, imunosupresivna i antiproliferativna dejstva postižu se redukcijom stvaranja, oslobađanja i aktivnosti medijatora inflamacije i preko inhibicije specifičnih funkcija i migracije inflamatornih ćelija. Uz to, kortikosteroidi mogu da spreče efekte senzibilisanih T-limfocita i makrofaga na ciljne ćelije.

Ukoliko je potrebna dugotrajna terapija kortikoidima, mora se uzeti u obzir moguća indukcija tranzitorne adrenokortikalne insuficijencije. Supresija hipotalamus-hipofiza-nadbubrežne osovine pored ostalog zavisi i od individualnih faktora.

### Klinička efikasnost i bezbednost – COVID-19

#### Klinička efikasnost

Studija RECOVERY (engl. *Randomised Evaluation of COVid-19 thERapy*)<sup>1</sup> 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. Randomizovano je 6425 pacijenata koji su primali ili deksametazon (2104 pacijenata) ili samo uobičajenu terapiju (321 pacijent). 89% pacijenata imalo je laboratorijski potvrđenu infekciju virusom SARS-CoV-2.

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

Prosečna starost pacijenata je bila 66,1 +/- 15,7 godina. Trideset šest procenata pacijenata su bile žene. 24% pacijenata je imalo dijabetes u anamnezi, 27% bolesti srca i 21% hronične bolesti pluća.

#### Primarni parametar praćenja

Mortalitet unutar 28 dana je bio značajno manji u grupi 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 pacijenta (25,7%) u grupi koja je primala uobičajenu terapiju (odnos stopa (engl. *rate ratio*), 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 manja u odnosu na grupu koja je dobijala uobičajenu terapiju, kod pacijenata koji su bili na invazivnoj mehaničkoj ventilaciji (29,3%

u odnosu na 41,4%; *rate ratio*, 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%; *rate ratio*, 0,82; 95% CI, 0,72 do 0,94).

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

#### Sekundarni parametri praćenja

Pacijenati 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 (*rate ratio*, 1,10; 95% CI, 1,03 do 1,17).

U skladu sa primarnim parametrom praćenja, najveći uticaj vezan za otpuštanje iz bolnice unutar 28 dana je zabeležen kod pacijenata koji su bili na invazivnoj mehaničkoj ventilaciji u trenutku randomizacije (*rate ratio* 1,48; 95% CI 1,16; 1,90), nakon toga kod pacijenata koji su primali samo kiseonik (*rate ratio*, 1,15; 95% CI 1,06-1,24), dok kod pacijenata koji nisu primali kiseonik nije zabeležen koristan uticaj (*rate ratio*, 0,96; 95% CI 0,85-1,08).

<b>Ishod</b>	<b>Deksametazon (N = 2104)</b>	<b>Uobičajena nega (N = 4321)</b>	<b>Rate/Risk ratio (95% CI)*</b>
<i>Broj/ukupni broj pacijenata (%)</i>			
<b>Primarni ishod</b>			
Smrtnost nakon 28 dana	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75-0,93)
<b>Sekundarni ishod</b>			
Otpušteni iz bolnice u toku 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 (engl. *rate ratio*) su prilagođeni za godine života u odnosu na ishode mortaliteta unutar 28 dana i otpusta iz bolnice unutar 28 dana. Odnosi rizika su prilagođeni sa godinama života u odnosu na ishod primanja invazivne mehaničke ventilacije ili smrti i njenih podkomponentata.

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

#### Bezbednost

Zabeležena su četiri ozbiljna neželjena događaja (engl. *serious adverse events*, SAE) povezana sa primenom leka u studiji: kod dva pacijenta se razvila hiperglikemija, kod jednog pacijenta psihoza izazvana steroidima i kod jednog pacijenta krvarenje iz gornjeg dela gastrointestinalnog trakta. Svi događaji su sanirani.

## Analize podgrupa

### Uticaj deksametazona na mortalitet unutar 28 dana, prema godinama života i respiratornoj potpori u trenutku randomizacije<sup>1</sup>

	Deksametazon	Uobičajena terapija		RR (95% CI)	
	<b>Bez kiseonika (x12= 0,70; p=0,40)</b>				
<70	10/197 (5,1%)	18/462 (3,9%)		1,31 (0,60-2,83)	
≥70 <80	25/114 (21,9%)	35/224 (15,6%)		1,46 (0,88-2,45)	
≥80	54/190 (28,4%)	92/348 (26,4%)		1,06 (0,76-1,49)	
<b>Zbir</b>	<b>89/501 (17,8%)</b>	<b>145/1034 (14,0%)</b>		<b>1,19 (0,91-1,55)</b>	
	<b>Samo kiseonik (x12= 2,54; p=0,11)</b>				
<70	53/675 (7,9%)	193/1473 (13,1%)		0,58 (0,43-0,78)	
≥70 <80	104/306 (34,0%)	178/531 (33,5%)		0,98 (0,77-1,25)	
≥80	141/298 (47,3%)	311/600 (51,8%)		0,85 (0,70-1,04)	
<b>Zbir</b>	<b>298/1279 (23,3%)</b>	<b>682/2604 (26,2%)</b>		<b>0,82 (0,72-0,94)</b>	
	<b>Mehanička ventilacija (x12= 0,28; p=0,60)</b>				
<70	66/269 (24,5%)	217/569 (38,1%)	0,61 (0,46-0,81)		
≥70 <80	26/49 (53,1%)	58/104 (55,8%)	0,85 (0,53-1,34)		
≥80	3/6 (50,0%)	8/10 (80,0%)	0,39 (0,10-1,47)		
<b>Zbir</b>	<b>95/324 (29,3%)</b>	<b>283/683 (41,4%)</b>	<b>0,64 (0,51-0,81)</b>		
<b>Svi učesnici</b>	<b>482/2104 (22,9%)</b>	<b>1110/4321 (25,7%)</b>	<b>0,83 (0,75-0,93)</b>		

deksametazon bolji      uobičajena terapija bolja

### Uticaj deksametazona na mortalitet unutar 28 dana, prema respiratornoj potpori u trenutku randomizacije i bilo kojoj hroničnoj bolesti u anamnezi<sup>2</sup>.

	Deksametazon	Uobičajena terapija		RR (95% CI)	
	<b>Bez kiseonika (x12= 0,08; p=0,78)</b>				
Prethodna bolest	65/313 (20,8%)	100/598 (16,7%)		1,22 (0,89-1,66)	
Bez prethodne bolesti	24/188 (12,8%)	45/436 (10,3%)		1,12 (0,68-1,83)	
<b>Zbir</b>	<b>89/501 (17,8%)</b>	<b>145/1034 (14,0%)</b>		<b>1,19 (0,91-1,55)</b>	
	<b>Samo kiseonik (x12= 2,05; p=0,15)</b>				
Prethodna bolest	221/702 (31,5%)	481/1473 (32,7%)		0,88 (0,75-1,03)	
Bez prethodne bolesti	77/577 (13,3%)	201/1131 (17,8%)		0,70 (0,54-0,91)	
<b>Zbir</b>	<b>298/1279 (23,3%)</b>	<b>682/2604 (26,2%)</b>		<b>0,82 (0,72-0,94)</b>	
	<b>Mehanička ventilacija (x12= 1,52; p=0,22)</b>				
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)	
<b>Zbir</b>	<b>95/324 (29,3%)</b>	<b>283/683 (41,4%)</b>	<b>0,64 (0,51-0,81)</b>		
<b>Svi učesnici</b>	<b>482/2104 (22,9%)</b>	<b>1110/4321 (25,7%)</b>	<b>0,83 (0,75-0,93)</b>		

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 koncentracija nezvanog (aktivnog) kortikosteroida raste.

Nakon i.v. primene radioaktivno obeleženog deksametazona kod ljudi su registrovane maksimalne koncentracije deksametazona u cerebrospinalnoj tečnosti nakon 4 sata, koje su iznosile oko 1/6 njegove istovremene koncentracije u plazmi.

<sup>1</sup> (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>)

Sa biološkim poluvremenom eliminacije od preko 36 sati, deksametazon pripada grupi glukokortikoida sa veoma dugim delovanjem. Zbog dugog delovanja deksametazona, kod svakodnevnog kontinuirane primene može doći do kumulacije i predoziranja. Prosečno poluvreme eliminacije deksametazona u serumu kod odraslih iznosi približno 250 min (+ 80 min). Deksametazon se najvećim delom izlučuje preko bubrega u obliku slobodnog deksametazon alkohola. Delom se metaboliše; metaboliti se takođe izlučuju najvećim delom preko bubrega, u obliku glukuronata ili sulfata. Oštećena bubrežna funkcija ne utiče značajno na eliminaciju deksametazona. Kod težih oboljenja jetre, s druge strane, poluvreme eliminacije je produženo.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

U studijama na životinjama, rasep nepca primećen je kod pacova, miševa, hrčaka, kunića, pasa i primata; a nije kod konja i ovaca. U nekim slučajevima ovaj defekat se javljao u kombinaciji sa poremećajima nervnog sistema i srca. Kod primata, dejstva na mozak su primećena nakon izloženosti leku. Pored toga, intrauterini rast može biti odložen. Sva ova dejstva su primećena pri visokim dozama.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Dinatrijum-edetat;  
Kreatinin;  
Natrijum-citrat, bezvodni;  
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH);  
Voda za injekcije.

### **6.2. Inkompatibilnost**

Lek ne treba mešati sa drugim lekovima izuzev sa navedenim u odeljku 6.6.

### **6.3. Rok upotrebe**

Rok upotrebe neotvorenog leka (u ampulama): 2 godine.

Rok upotrebe i uslove čuvanja razblaženog rastvora:

Hemijska i fizička stabilnost razblaženog leka sa infuzionim rastvorima (0,9% rastvor natrijum-hlorida, Ringerov rastvor, 5% rastvor glukoze i 10% rastvor glukoze) potvrđena je za 48 sata na temperaturi od 15 °C do 25 °C.

Sa mikrobiološke tačke gledišta razblaženi rastvor treba odmah primeniti nakon pripreme za upotrebu. Ako se odmah ne upotrebi, odgovornost za vreme i uslove čuvanja pre upotrebe preuzima korisnik, a ono ne bi smelo da bude duže od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako se razblaženje ne izvrši pod kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 30 °C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja rekonstituisanog leka, videti odeljak 6.3.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

*Deksametazon Krka, 4 mg/ml, rastvor za injekciju/infuziju*

Unutrašnje pakovanje je ampula od tamnog stakla (tip I) sa belom identifikacionom tačkom i žutim prstenom iznad tačke, koja sadrži 1 ml rastvora za injekciju/infuziju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera (PVC/Al) sa po 5 ampula i Uputstvo za lek.

*Deksametazon Krka, 8 mg/2 ml, rastvor za injekciju/infuziju*

Unutrašnje pakovanje je ampula od tamnog stakla (tip I) sa belom identifikacionom tačkom i dva crvena prstena iznad tačke, koja sadrži 2 ml rastvora za injekciju/infuziju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera (PVC/Al) sa po 5 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)**

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

Preporučuje se davanje Deksametazon Krka 4 mg/ml rastvora za injekciju/infuziju i Deksametazon Krka 8 mg/2 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) i namenjeni su za upotrebu u roku od 48 sati:

- 0,9% rastvor natrijum-hlorida
- Ringerov rastvor
- 5% rastvor glukoze
- 10% 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.

#### **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, rastvor za injekciju/infuziju, 10x1 ml, (4 mg/ml): 004091753 2025

Deksametazon Krka, rastvor za injekciju/infuziju, 10x2 ml, (8 mg/2 ml): 004091966 2025

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

Datum prve dozvole: 27.01.2021.

Datum obnove dozvole: 04.05.2026.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Maj, 2026.