

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Dexason[®], 0,5 mg, tablete

INN: deksametazon

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 0,5 mg deksametazona.

Pomoćne supstnce sa potvrđenim dejstvom:

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

Za listu svih pomoćnih supstanci (videti odeljak 6.1).

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

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 autoimunih 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, kontakti 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**.

Deksametazon je indikovano za lečenje koronavirusne bolesti 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.

4.2. Doziranje i način primene

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

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) ujutru, a ukoliko kontrola bolesti to dozvoljava i primena leka svakog drugog dana (engl. *alternate day therapy*). Kod sistemske primene deksametazona uveče, veća je verovatnoća pojave supresije osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda. Primena svakog drugog dana nije odgovarajuća 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.

Odrasli

Uobičajena doza za odrasle iznosi 0,5 mg – 10 mg dnevno. Čim dođe do poboljšanja simptoma bolesti, dozu treba smanjiti uz stalno praćenje kliničke slike do najmanje moguće doze ili lek treba potpuno isključiti iz terapije prateći plan prekida terapije, što je navedeno u tekstu ispod.

Pedijatrijska populacija

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.

Dugotrajna terapija

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

Prekid dugotrajne terapije

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 (ili drugih kortikosteroida) za sistemsku upotrebu, 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 oko 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 primaju dodatni deksametazon za sistemska 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 (povišenu telesnu temperaturu), mijalgiju, artralgiu, rinitis, konjunktivitis, bolne kožne čvorice praćene svrabom i gubitak telesne mase.

Za lečenje Covid-19

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

Pedijatrijski pacijenti (adolescenti uzrasta 12 godina i stariji): preporučena doza je 6 mg oralno, 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.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na deksametazon ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

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 bolesnike koji su na dugotrajnom lečenju. Takođe, 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.

Usled imunosupresije, terapija deksametazonom može povećati rizik od bakterijskih, virusnih, parazitarnih, oportunističkih i gljivičnih infekcija. Može maskirati simptome postojeće infekcije i time otežati postavljanje dijagnoze. Može doći do reaktivacije latentnih infekcija, poput tuberkuloze ili hepatitisa B.

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, varičela, herpetični keratitis),
- HBsAg-pozitivni hronični aktivni hepatitis,
- približno 8 nedelja pre i do 2 nedelje posle primene živih vakcina,
- sistemske mikoze i parazitoze (npr. nematode),
- poznata ili suspektna strongiloidoza (infestacija parazitskim glistama). Lečenje glukokortikoidima može dovesti do pojačane infekcije sa *Strongyloides stercoralis* i diseminacije sa široko rasprostranjenom migracijom larvi.
- poliomijelitis,
- limfadenitis nakon primene BCG vakcine,
- akutne i hronične bakterijske infekcije,

- kod preležane tuberkuloze (rizik od ponovne aktivacije) primenjivati samo pod tuberkulostatskom zaštitom.

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

- gastrointestinalni ulkusi,
- osteoporoza,
- teška srčana insuficijencija,
- visok krvni pritisak koji je teško regulisati,
- dijabetes melitus koji je teško regulisati,
- psihijatrijski poremećaji (uključujući ove poremećaje u anamnezi), uključujući suicidalne ideje; preporučuje se neurološko ili psihijatrijsko praćenje,
- glaukom zatvorenog ugla i glaukom širokog (otvorenog) ugla; preporučuje se oftalmološko praćenje i dodatna terapija,
- ulceracije rožnjače i povrede rožnjače, preporučuje se oftalmološko praćenje i dodatna terapija.

Perforacija creva

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

- teški ulcerozni kolitis s rizikom od perforacije,
- divertikulitis,
- enteroanastomozu (odmah nakon operacije).

Znakovi peritonealne iritacije nakon gastrointestinalne perforacije mogu izostati 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 s visokim krvnim pritiskom koji je teško regulisati. Zbog rizika od pogoršanja treba redovno pratiti bolesnike s teškom insuficijencijom srca.

Moguća je bradikardija kod bolesnika koji se leče visokim dozama deksametazona.

Anafilaktička reakcija

Moguće su ozbiljne anafilaktičke reakcije.

Tendinitis

Rizik od tendinitisa i ruptur tetive povećan je kod pacijenata koji istovremeno primenjuju glukokortikoide i fluorohinolone.

Miastenija gravis

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

Vakcinacija

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

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

Poremećaji metabolizma

Kod primene visokih doza treba osigurati adekvatan unos kalcijuma i ograničen unos natrijuma i pratiti koncentraciju kalijuma u serumu. U zavisnosti od doze i dužine terapije, 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.

Obustava terapije

Nakon obustave dugotrajne terapije glukokortikoidima, treba uzeti u obzir sledeće rizike: egzacerbacija ili relaps postojeće bolesti, akutna adrenalna insuficijencija, sindrom obustave kortizola.

Virusne infekcije

Određene virusne bolesti (varičela, rubeola) mogu imati veoma tešku kliničku sliku kod pacijenata lečenih glukokortikoidima. Rizik je naročito povećan kod imunokompromitovanih pacijenata bez preležane varičele i rubeole. Ukoliko su ovi pacijenti tokom terapije deksametazonom bili u kontaktu sa osobama zaraženim varičelom ili rubeolom, treba uvesti profilaktičku terapiju, po potrebi.

Sindrom lize tumora

U postmarketinškom praćenju je kod pacijenata sa hematološkim malignim oboljenjima, nakon primene deksametazona kao monoterapije ili u kombinaciji sa hemoterapeutskim agensima, primećen sindrom lize tumora (TLS). Pacijente sa visokim rizikom od TLS, kao što su pacijenti sa visokim stepenom proliferacije, visokim tumorskim opterećenjem i velikom osetljivošću na citotoksične lekove, treba pažljivo pratiti i preduzeti odgovarajuće mere predostrožnosti.

Poremećaji vida

Prilikom sistemske i lokalne primene kortikosteroida su zabeleženi poremećaji vida. Pacijente kod kojih se jave zamućen vid ili drugi poremećaji vida, treba uputiti oftalmologu radi utvrđivanja uzroka koji su doveli do ispoljavanja simptoma, a koji uključuju kataraktu, glaukom ili retke bolesti poput centralne serozne horioretinopatije (engl. *central serous chorioretinopathy*), koja je zabeležena nakon sistemske i topiklane primene kortikosteroida.

Feohromocitomska kriza

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.

Pedijatrijska populacija

Kod dece u fazi rasta treba pažljivo razmotriti odnos koristi i rizika terapije deksametazonom. Trajanje terapije treba da bude ograničeno, a u slučaju dugotrajne terapije periodično.

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

Starije osobe

Pošto starije osobe imaju povećan rizik od razvoja osteoporoze, odnos koristi i rizika terapije deksametazonom treba pažljivo proceniti.

Napomena o doppingu

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

Pacijenti sa Covid-19

Kod pacijenata koji već primaju sistemske (oralne) kortikosteroide iz drugih razloga (npr. pacijenti sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća), ali ne zahtevaju oksigenoterapiju, nije potrebno prekidati primenu kortikosteroida.

Ovaj lek sadrži laktozu i glukozu

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

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Estrogeni (npr. oralni kontraceptivi): može doći do produženja poluvremena eliminacije glukokortikoida i pojačanog efekta.

Antacidi: istovremena primena aluminijum hidroksida ili magnezijum hidroksida može smanjiti resorpciju glukokortikoida i time smanjiti i efikasnost. Primenu ovih lekova treba razdvojiti najmanje 2 sata.

Induktori CYP3A4 (rifampicin, fenotoin, karbamazepin, barbiturati, primidon): efekat kortikoida može biti smanjen.

Inhibitori CYP3A4: očekuje se da istovremena primena CYP3A inhibitora, uključujući lekove koji sadrže kobicistat, poveća rizik od sistemskih neželjenih dejstava. Kombinovanu terapiju treba izbegavati, osim kada korist prevazilazi rizik od sistemskih neželjenih dejstava kortikosteroida. U tom slučaju treba pratiti pojavu sistemskih neželjenih efekata kortikosteroida kod pacijenata.

Inhibitori CYP3A4, poput ketokonazola i itrakonazola: efekat kortikosteroida može biti pojačan.

Efedrin: metabolizam glukokortikoida može biti ubrzan, i efikasnost posledično smanjena.

ACE inhibitori: povećan rizik od poremećaja krvne slike.

Srčani glikozidi: deficijencija kalijuma može pojačati efekte glukokortikoida.

Diuretici/laksativi: izlučivanje kalijuma može biti pojačano.

Antidijabetici: hipoglikemijski efekat može biti smanjen.

Derivati kumarina: antikoagulantni efekat može biti smanjen ili povećan. Prilikom istovremene primene može biti potrebno prilagođavanje doze antikoagulanta.

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), salicilati i indometacin: povećan je rizik od gastrointestinalnih ulceracija i krvarenja.

Nedepolarišući miorelaksansi: miorelaksantni efekat može biti produžen.

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

Prazikvantel: kortikosteroidi mogu smanjiti koncentracije prazikvantela u krvi.

Hlorohin, hidroksihlorohin, meflohin: povećan je rizik od miopatija, kardiomiopatija.

Somatotropin: tokom dugotrajne terapije efekat somatotropina može biti smanjen.

Protirelin: može doći do smanjenog povećanja TSH tokom primene protirelina.

Imunosupresivi: povećana sklonost infekcijama i pogoršanje ili manifestacija latentnih infekcija. Dodatno, za *ciklosporin:* povećanje koncentracije ciklosporina u krvi; povećan rizik od konvulzija.

Fluorohinoloni: povećan rizik od poremećaja tetiva.

Ispitivanja: kožne reakcije prilikom alergoloških testiranja mogu biti suprimirane.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Deksametazon prolazi kroz posteljicu. Tokom trudnoće, naročito u prvom trimestru, deksametazon se može primenjivati samo nakon pažljive procene koristi i rizika.

Poremećaji rasta fetusa prilikom dugotrajne primene glukokortikoida u trudnoći se ne mogu isključiti. Primena kortikosteroida kod gravidnih životinja može uzrokovati abnormalnosti u fetalnom razvoju, uključujući rasep nepca, intrauterino zaostajanje u rastu i razvoju mozga. Ne postoji dokaz da kortikosteroidi dovode do povećane incidence kongenitalnih anomalija, poput rasepa nepca/usne kod ljudi (videti odeljak 5.3). Ukoliko se kortikosteroidi primenjuju u poslednjem trimestru trudnoće, postoji povećan rizik od atrofije bubrežnog korteksa, koja može zahtevati uvođenje i kasniju postepenu obustavu supstitucione terapije kod novorođenčeta.

Dojenje

Glukokortikoidi se izlučuju u majčino mleko. Nisu zabeleženi štetni efekti po novorođenče. Ipak, primena leka mora biti strogo indikovana u periodu laktacije. Ukoliko su potrebne veće doze, dojenje treba obustaviti.

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.

4.8. Neželjena dejstva

- Veoma česta ($\geq 1/10$)
- Česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- Retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)
- Veoma retka ($< 1/10000$)
- Nepoznata (učestalost se ne može proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Hormonska supstituciona terapija: nizak rizik od neželjenih reakcija pri primeni preporučenih doza.

Farmakoterapija: mogu se javiti sledeća neželjena dejstva, koja zavise od primenjene doze i dužine terapije, pa se njihova učestalost ne može definisati:

Infekcije i infestacije	Maskiranje infekcija, manifestacija i egzacerbacija virusnih, gljivičnih, bakterijskih, parazitaranih i oportunističkih infekcija, aktivacija strongiloidijaze.
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Umerena leukocitoza, limfocitopenija, eozinopenija, policitemija.
Poremećaji imunskog sistema	Reakcije preosetljivosti, teške anafilaktičke reakcije, poput aritmija, bronhospazma, hipotenzije ili hipertenzije, cirkulatornog kolapsa, srčanog zastoja, oslabljenje imunskog sistema.
Endokrini poremećaji	Adrenalna supresija i indukcija Kušingovog sindroma (uobičajeni simptomi: lice „okruglo poput meseca“, pletora, gojaznost u predelu trupa).

Poremećaji metabolizma i ishrane	Retencija natrijuma sa edemima, povećano izlučivanje kalijuma (rizik od aritmija), povećanje telesne mase, intolerancija na glukozu, dijabetes melitus, hiperholesterolemija i hipertrigliceridemija, pojačan apetit.
Psihijatrijski poremećaji	Depresija, razdražljivost, euforija, psihoze, manija, halucinacije, emocionalna nestabilnost, anksioznost, poremećaji sna, suicidalne misli.
Poremećaji nervnog sistema	Povišen intrakranijalni pritisak s papiloedemom (pseudotumor cerebri), manifestacije latentne epilepsije, pojačani napadi kod manifestne epilepsije.
Poremećaji oka	Katarakta, uglavnom sa posteriornim subkapsularnim zamućenjem, glaukom, pogoršanje simptoma povezanih sa ulkusima rožnjače, povećana učestalost virusnih, gljivičnih i bakterijskih inflamacija oka, pogoršanje bakterijske inflamacije rožnjače, ptoza, midrijaza, hemoza, jatrogena perforacija sklere, horioretinopatija, zamućen vid (videti takođe odeljak 4.4).
Vaskularni poremećaji	Hipertenzija, povećan rizik od ateroskleroze i tromboze, vaskulitis (takođe kao sindrom obustave nakon dugotrajne terapije), povećana neelastičnost kapilara.
Gastrointestinalni poremećaji	Gastrointestinalni ulkusi, gastrointestinalno krvarenje, pankreatitis, stomadne nelagode, štucanje.
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<i>Striae rubra</i> (strije po koži), atrofija, teleangiektazije, petehije, ekhimoza, hipertrichoza, steroidne akne, dermatitis sličan rozacei (perioralni), dermatitis, promene pigmentacije kože.
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Miopatija, atrofija i slabost mišića, osteoporoza (dozno-zavisna, moguća i prilikom kratkotrajne primene), aseptična nekroza kostiju, poremećaji tetiva, tendinitis, ruptura tetive, epiduralna lipomatoza, usporen rast kod dece. Napomena: Naglo smanjenje doze nakon dugotrajne terapije može izazvati simptome poput bola u mišićima i zglobovima.
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Poremećaji sekrecije polnih hormona (posledično neredovne menstruacije, amenoreja, hirzutizam, impotencija).
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Usporeno zarastanje rana.

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

Nisu poznati slučajevi akutne intoksikacije deksametazonom. U slučaju hroničnog predoziranja, može se očekivati povećana učestalost neželjenih efekata, naročito endokrinih, metaboličkih i elektrolitnih poremećaja (videti odeljak 4.8).

Terapija

Nema raspoloživog antidota.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Kortikosteroidi za sistemsku primenu, 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 od strane 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 proteine specifičnih receptora što, preko ekspresije glukokortikoid-zavisnih gena, 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 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.

Studija RECOVERY (engl. *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.

¹www.recoverytrial.net

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 $66,1 \pm 15,7$ 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 1,16, 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 koristan efekat (odnos stopa, 0,96; 95% CI 0,85 – 1,08).

Ishod	Deksametazon (N=2104)	Uobičajena terapija (N=4321)	Odnos stopa ili rizika (95% CI)*
	<i>br./ukupan br. 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.

Analiza podgrupa

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

	Deksametazon	Uobičajena terapija		RR (95% CI)	
Bez kiseonika ($\chi_1^2 = 0,70$; $p=0,40$)					
<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)	
Međuzbir	89/501 (17,8%)	145/1034 (14,0%)		1,19 (0,91-1,55)	
Samo kiseonik ($\chi_1^2 = 2,54$; $p=0,11$)					
<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)	
Međuzbir	298/1279 (23,3%)	682/2604 (26,2%)		0,82 (0,72-0,94)	
Mehanička ventilacija ($\chi_1^2 = 0,28$; $p=0,60$)					
<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)		
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)		
			Deksametazon bolji	Uobičajena terapija bolja	

Uticaj deksametazona na mortalitet unutar 28 dana, prema respiratornoj potpori u trenutku randomizacije i bilo kojoj hroničnoj bolesti u anamnezi³

	Deksametazon	Uobičajena terapija		RR (95% CI)	
Bez kiseonika $\chi_1^2 = 0,08$; $p=0,78$					
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)	
Međuzbir	89/501 (17,8%)	145/1034 (14,0%)		1,19 (0,91-1,55)	
Samo kiseonik ($\chi_1^2 = 2,05$; $p=0,15$)					
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)	
Međuzbir	298/1279 (23,3%)	682/2604 (26,2%)		0,82 (0,72-0,94)	
Mehanička ventilacija ($\chi_1^2 = 1,52$; $p=0,22$)					
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)		
			Deksametazon bolji	Uobičajena terapija bolja	

2, 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>)

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

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

Distribucija

Deksametazon se vezuje (do 77%) za proteine plazme, uglavnom za albumin. Deksametazon se u velikoj meri distribuira u jetru, bubrege i nadbubrežne žlezde.

Biotransformacija i eliminacija

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 primenjivija. 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 visokim dozama leka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

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

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

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 je AL/PVC/PVC blister.

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, Beograd, Batajnički drum b.b.,

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

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-00375-22-001

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

Datum prve dozvole: 19.04.1960.

Datum poslednje obnove dozvole: 23.02.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2023.