

REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Dexamethason Krka 0,5 mg tableta
deksametazon

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 0,5 mg deksametazona.

Pomoćna supstanca: laktoza (40,38 mg).
Za cjelokupan popis pomoćnih supstanci pogledajte poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Tablete su bijele boje, okrugle, ravne, s razdjelnim urezom na jednoj strani.
Razdjelni urez nije namijenjen lomljenju tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Endokrinološke bolesti:

- nadomjesno liječenje primarnog i sekundarnog (hipofiznog) zatajivanja kore nadbubrežnih žlijezda (osim kod akutnog zatajivanja nadbubrežnih žlijezda, gdje su zbog jačeg mineralokortikoidnog djelovanja prikladniji kortizon i hidrokortizon),
- urođena adrenalna hiperplazija,
- subakutni tireoiditis i teži oblici radijacijskog tireoiditisa.

Reumatske bolesti:

- reumatoidni artritis (uključujući juvenilni hronični artritis) i izvanzglobna zahvaćenost kod reumatoidnog artritisa (reumatska pluća, promjene na srcu, očima, kožni vaskulitis) za liječenje premošćivanjem u razdoblju kad osnovni lijekovi još ne djeluju i kod bolesnika kod kojih nesteroidnim antireumaticima nismo dostigli zadovoljavajući analgetski i protuupalni učinak.

Sistemske vezivnotkivne bolesti, vaskulitični sindromi i amiloidoza (pomoćno i simptomatsko liječenje kod određenih stanja u toku osnovne bolesti):

- sistemski lupus eritematosus (liječenje poliserozitisa i zahvaćenosti unutrašnjih organa),
- Sjögrenov sindrom (liječenje zahvaćenosti pluća, bubrega i mozga),
- sistemska skleroza (liječenje miozitisa, perikarditisa i alveolitisa),
- polimiozitis, dermatomiozitis,
- sistemski vaskulitisi,
- amiloidoza (nadomjesno liječenje zatajivanja nadbubrežnih žlijezda).

Kožne bolesti:

- pemfigus,
- herpetiformni bulozni dermatitis,
- ekfolijativni dermatitis,
- eksudativni eritem (teži oblici),
- nodozni eritem,
- seboroični dermatitis (teži oblici),
- psorijaza (teži oblici),
- lišaj,
- urtikarija (koja ne reagira na standardno liječenje),
- fungoidna mikoza,
- sklerodermija,
- Quinckeov edem.

Alergijske bolesti (koje ne reagiraju na konvencionalno liječenje):

- astma,
- kontaktni dermatitis,
- atopijski dermatitis,
- serumska bolest,
- alergijski rinitis,

Odobreno
ALMBIH
22.5.2024.

- preosjetljivost na lijekove,
- urtikarija nakon transfuzije krvi.

Očne bolesti:

- bolesti kod kojih je ugrožen vid (akutni centralni korioretinitis, neuritis optičkog nerva),
- alergijske bolesti (konjunktivitis, uveitis, skleritis, keratitis, iritis),
- sistemske imunološke bolesti (sarkoidoza, temporalni arteritis),
- proliferativne promjene u orbiti (endokrina oftalmopatija, pseudotumor),
- simpatička oftalmija,
- imunosupresivno liječenje kod presađivanja rožnice.

Bolesti probavnih organa:

- ulcerozni kolitis (jaki napadi),
- Chronova bolest (jaki napadi),
- hronični autoimuni hepatitis,
- reakcija odbacivanja nakon presađivanja jetre.

Bolesti dišnih organa:

- akutni toksični bronhiohilitis,
- hronični bronhitis,
- alergijska bronhopulmonalna aspergiloza,
- ekstrinzični alergijski alveolitis,
- idiopatski fibrozirajući alveolitis,
- sarkoidoza,
- eozinofilni infiltrat,
- plućna tuberkuloza s težom opštom zahvaćenošću (uz odgovarajuće antituberkulozno liječenje),
- tuberkulozni pleuritis (uz odgovarajuće antituberkulozno liječenje),
- pleuritis kod sistemskih vezivnotkivnih bolesti,
- plućni vaskulitisi,
- berilioza (granulomska upala),
- obliterantni bronhiohilitis nakon otrovanja toksičnim plinovima,
- radijacijski ili aspiracijski pneumonitis.

Hematološke bolesti:

- urođena ili stečena hronična čista aplastična anemija,
- autoimuna hemolitička anemija,
- sekundarna trombocitopenija odraslih,
- eritroblastopenija,
- akutna limfoblastična leukemija (indukcijsko liječenje),
- mijelodisplastični sindrom,
- angioimunoblastični maligni limfom T-stanica (u kombinaciji sa citostaticima),
- plazmocitom (u kombinaciji sa citostaticima),
- teška anemija kod mijelofibroze s mijeloidnom metaplazijom ili limfoplazmocitoidnim imunocitomom,
- sistemska histiocitoza (sistemska zahvaćenošću).

Bolesti bubrega:

- primarni i sekundarni glomerulonefritis (Goodpastuerov sindrom),
- bubrežna zahvaćenošću kod sistemskih vezivnotkivnih bolesti (sistemska lupus eritematozus, Sjögrenov sindrom),
- sistemska vaskulitisa (u pravilu u kombinaciji s ciklofosamidom),
- glomerulonefritis kod nodoznog poliarteritisa,
- Churg-Straussov sindrom,
- Wegenerova granulomatoza,
- Henoch-Schönleinova purpura,
- miješana krioglobulinemija,
- bubrežna zahvaćenošću kod Takayasujevog arteritisa,
- intersticijski nefritis,
- imunosupresivno liječenje kod presađivanja bubrega,
- inducirano diureze ili smanjivanje proteinurije kod idiopatskog nefrotskog sindroma (bez uremije) i zahvaćenošću bubrega kod sistemskog lupusa eritematozusa.

Maligne bolesti:

- palijativno liječenje leukemija i limfoma kod odraslih,
- akutna leukemija kod djece,
- hiperkalcemija kod malignih bolesti.

Moždani edem:

- moždani edem zbog primarnih ili metastaznih tumora mozga, kranijotomije ili ozljeda glave.

Druge indikacije:

- tuberkulozni meningitis sa subarahnoidnim blokom (uz odgovarajuće antituberkulozno liječenje),
- trihinoza s neurološkim simptomima ili trihinoza miokarda,
- dijagnostičko testiranje hiperfunkcije nadbubrežnih žlijezda.

4.2 Doziranje i način primjene

Veličinu doze prilagođavamo svakom pojedinom bolesniku s obzirom na njegovu bolest, predviđeno vrijeme liječenja, ponašanje lijeka i odgovor na liječenje.

Liječenje

Preporučena početna doza za odrasle je od 0,5 mg do 9 mg na dan. Doza održavanja je obično od 0,5 mg do 3 mg na dan. Dnevnu dozu možemo podijeliti na 2 do 4 doze.

Početne doze deksametazona moramo davati dok se ne pojavi klinički učinak, a zatim ih moramo postupno smanjivati, dok ne nađemo najmanju dozu lijeka koja još održava odgovarajući klinički učinak. Kad liječenje velikim dozama traje duže od nekoliko dana, dozu je potrebno smanjivati postupno više dana uzastopce ili čak duže razdoblje.

Tokom dužeg peroralnog liječenja velikim dozama, preporučujemo uzimanje deksametazona s hranom, a između obroka uzimanje antacida.

Primjena kod starijih i kod bolesnika s oštećenjem bubrega i jetre

Oprez i povećan medicinskim nadzorom su potrebni kod starijih od 65 godina ili kod bolesnika s oštećenjem bubrega i jetre (vidjeti dio 4.4)

Pedijatrijska populacija

Za peroralno doziranje kod nadomjesnog liječenja preporučujemo 0,02 mg na kg tjelesne mase ili 0,67 mg na m² tjelesne površine, podijeljeno na tri doze, a za druge indikacije 0,08 mg do 0,3 mg na kg tjelesne mase ili 2,5 mg do 10 mg na m² tjelesne površine, podijeljeno na 3 ili 4 doze.

Za doze koje se ne mogu realizirati tom jačinom, na raspolaganju su drugi oblici lijeka.

Dijagnostičko testiranje hiperfunkcije nadbubrežnih žlijezda

Kratki 1-miligramski deksametazoni test: 1 mg deksametazona peroralno u 23 sata, krv za određivanje serumske koncentracije kortizola uzmemo u 8 sati sljedećeg dana.

Specifični dvodnevni 2-miligramski deksametazoni test: dva dana po 2 mg deksametazona peroralno svakih 6 sati, koncentraciju 17-hidroksikortikosteroida određujemo u 24-satnom urinu.

Ekvivalentne doze kortikosteroida

deksametazon 0,75 mg	prednizon 5 mg
kortizon 25 mg	metilprednizolon 4 mg
hidrokortizon 20 mg	triamcinolon 4 mg
prednizolon 5 mg	betametazon 0,75 mg

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na ljekovitu aktivnu supstancu ili bilo koju pomoćnu supstancu.

Akutne virusne, bakterijske i sistemske gljivične infekcije (bez odgovarajućeg liječenja).

Cushingov sindrom.

Vakcinisanje živim vakcinama.

Istovremena primjena ritodrina i deksametazona tokom porođaja.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Kod bolesnika koji su se duže vrijeme liječili deksametazonom može se nakon prestanka liječenja pojaviti (i bez očitih znakova insuficijencije nadbubrežnih žlijezda) sindrom ustezanja glukokortikoida (povišena tjelesna temperatura, iscjedak iz nosa, crvene spojnice, glavobolja, omaglica, pospanost ili razdražljivost, bolovi u mišićima i zglobovima, povraćanje, mršavljenje, slabost, često i konvulzije). Zato moramo dozu deksametazona veoma polako smanjivati. Naglo ustezanje lijeka može biti smrtno opasno.

Ako za vrijeme liječenja ili za vrijeme napuštanja lijeka bolesnik doživi teži stres (ozljedu, operaciju ili tešku bolest), dozu deksametazona moramo povećati ili dati hidrokortizon ili kortizon. Bolesnicima koji su duže vrijeme uzimali deksametazon te su nakon prestanka liječenja doživjeli teži stres, treba ga

ponovo početi davati jer inducirana insuficijencija nadbubrežnih žlijezda može biti prisutna još nekoliko mjeseci nakon prestanka liječenja.

Liječenje deksametazonom ili prirodnim glukokortikoidima može prikriti znakove već prisutne ili nove infekcije te znakove perforacije crijeva kod bolesnika s ulceroznim kolitisom.

Deksametazon može uzrokovati egzacerbaciju sistemske gljivične infekcije, prikrivene amebijaze ili plućne tuberkuloze.

Bolesnicima s aktivnom plućnom tuberkulozom deksametazon dajemo (zajedno s antituberkuloticima) samo kod fulminantne ili veoma raširene plućne tuberkuloze. Bolesnike s neaktivnom plućnom tuberkulozom koji se liječe deksametazonom ili bolesnike s pozitivnom tuberkulinskom reakcijom moramo zaštititi hemoprofilaksom.

Poseban oprez i brižan ljekarski nadzor potrebni su kod bolesnika s osteoporozom, hipertenzijom, srčanim popuštanjem, tuberkulozom, glaukomom, oštećenom funkcijom jetre ili bubrega, šećernom bolesti, aktivnim želučanim ulkusom, svježim crijevnim anastomozama, ulceroznim kolitisom i epilepsijom. Oprez je potreban kod bolesnika u prvim sedmicama nakon infarkta miokarda, kod bolesnika s tromboembolijama, miastenijom gravis, glaukomom, hipotireozom, psihozom ili psihoneurozom i kod bolesnika starijih od 65 godina.

Tokom liječenja deksametazonom može se pogoršati šećerna bolest odnosno može prijeći iz latentne u klinički manifestnu bolest.

Kod dugotrajnog liječenja treba pratiti koncentraciju serumskog kalija.

Vakcinisanje živim vakcinama za vrijeme liječenja deksametazonom je kontraindicirano. Imunizacija mrtvim virusnim ili bakterijskim cjepivom ne uzrokuje očekivani porast antitijela i nema očekivani zaštitni učinak. Obično ga ne dajemo 8 sedmica prije vakcinisanja i 2 sedmice nakon njega. Bolesnici koji duže vrijeme dobivaju odnosno uzimaju veće doze deksametazona trebaju izbjegavati bolesnike s ospicama; kod mogućeg dodira preporučujemo profilaksu imunoglobulinom.

Oprez je potreban kod bolesnika nakon svježih hirurških zahvata i lomova jer deksametazon može usporiti zacjeljivanje rana i prijeloma.

Kod bolesnika s jetrenom cirozom ili hipotireozom učinak glukokortikoida je pojačan.

Glukokortikoidi mogu ometati kožne testove preosjetljivosti.

Nakon stavljanja lijeka u promet sindrom lize tumora (TLS, engl. tumour lysis syndrome) prijavljen je u bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima nakon primjene deksametazona samog ili u kombinaciji s drugim hemoterapijskim lijekovima. Bolesnici s visokim rizikom od razvoja TLS-a, poput bolesnika s visokom stopom proliferacije, velikim tumorskim opterećenjem i jakom osjetljivošću prema citotoksičnim lijekovima, trebali bi biti pažljivo praćeni uz prikladne mjere opreza.

Poremećaji vida

Pri sistemske i topikalnoj uporabi kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako bolesnik ima simptome kao što su zamućen vid ili neke druge poremećaje vida, potrebno je razmotriti upućivanje oftalmologu radi procjene mogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna korioritinopatija (CSCR), zabilježena nakon sustavne i topikalne uporabe kortikosteroida.

Feokromocitomna kriza

Feokromocitomna kriza, koja može biti smrtonosna, zabilježena je nakon primjene sistemskih kortikosteroida. Kortikosteroide treba primjenjivati samo u bolesnika u kojih postoji sumnja na feokromocitom ili potvrđeni feokromocitom, i to nakon primjerene procjene omjera rizika i koristi.

Djecu i adolescente liječimo deksametazonom samo kod stroge indikacije. Tokom liječenja treba brižno pratiti rast i razvoj djeteta odnosno adolescenta.

Nedonoščad: Nakon početka liječenja (< 96 sati nakon poroda) nedonoščadi s hroničnom bolešću pluća pri početnoj dozi od 0,25 mg/kg dva puta dnevno, dostupni znanstveni dokaz ukazuje na pojavu dugotrajnih neurorazvojnih štetnih događaja.

Posebne informacije o nekim sastojcima lijeka

Lijek Dexamethason Krka sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkom nasljednom intolerancijom na galaktozu, Lappovim oblikom smanjene aktivnosti laktaze ili malapsorpcijom glukoze/galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istovremeno davanje deksametazona i nesteroidnih protuupalnih lijekova povećava rizik za krvarenja iz probavnog trakta i nastanak ulkusa.

Budući da je učinak deksametazona smanjen kod istovremenog uzimanja lijekova koji aktiviraju enzim CYP 3A4 (npr. fenitoin, fenobarbiton, karbamazepin, primidon, rifabutin, rifampicin) ili povećavaju metabolički klirens glukokortikoida (efedrin i aminoglutetimid), u takvim slučajevima treba povećati dozu deksametazona.

Interakcije između deksametazona i nabrojanih lijekova mogu inhibirati deksametazonski supresijski test.

Ako je test napravljen za vrijeme istovremenog liječenja deksametazonom i kojim od nabrojanih lijekova, kod evaluacije nalaza treba to uzeti u obzir.

Kod istovremenog uzimanja deksametazona i lijekova koji inhibiraju aktivnost enzima CYP 3A4 (npr. ketokonazol, makrolidni antibiotici) može se povećati serumska koncentracija deksametazona. Deksametazon je umjereni aktivator enzima CYP 3A4. Tokom istovremenog uzimanja deksametazona i drugih lijekova koji se metaboliziraju pomoću CYP 3A4 (npr. indinavira, eritromicina), mogu se zbog povećanja klirensa smanjiti serumske koncentracije tih lijekova.

Ketokonazol inhibiranjem aktivnosti enzima CYP 3A4 može uzrokovati povećanje serumske koncentracije deksametazona. Na drugoj strani, ketokonazol može inhibirati tvorbu glukokortikoida u nadbubrežnim žlijezdama, pa se zato tijekom smanjivanja doze deksametazona može pojaviti nadbubrežna insuficijencija.

Deksametazon slabi terapijski učinak antidijabetičkih lijekova, antihipertenziva, prazikvantela i natriuretika (potrebno je povećati dozu nabrojanih lijekova), a pojačava djelovanje heparina, albendazola i kaliuretika (po potrebi moramo smanjiti dozu nabrojanih lijekova).

Budući da deksametazon može promijeniti učinak kumarinskih antikoagulansa, tokom istovremenog liječenja preporučujemo češće provjeravanje protrombinskog vremena.

Istovremena upotreba velikih doza glukokortikoida i agonista beta₂-receptora povećava rizik za hipokalijemiju. Kod bolesnika s hipokalijemijom povećavaju se aritmogenost i toksičnost srčanih glikozida. Antacidi smanjuju želučanu apsorpciju deksametazona. Budući da uticaj istovremenog uzimanja deksametazona s hranom ili s alkoholom nije istražen, ne preporučujemo istovremeno uzimanje lijekova i životnih namirnica s većim sadržajem natrija. Pušenje ne utiče na farmakokinetiku deksametazona.

Glukokortikoidi povećavaju bubrežni klirens salicilata, zato je ponekad teško dostići terapijsku serumsku koncentraciju salicilata. Oprez je potreban kod bolesnika kod kojih postepeno smanjujemo dozu kortikosteroida jer može doći do povećanja serumskih koncentracija salicilata i intoksikacije salicilatima.

Kod istovremenog davanja oralnih kontraceptiva može se produžiti poluvrijeme glukokortikoida, što pojačava njihov biološki učinak i povećava učestalost nuspojava.

Istovremeno davanje ritondrina i deksametazona za vrijeme porođaja je kontraindicirano jer može uzrokovati smrt majke zbog plućnog edema.

Istovremeno uzimanje deksametazona i talidomida može uzrokovati toksičnu epidermalnu nekrolizu.

Očekuje se da će istovremena terapija inhibitorima CYP3A, uključujući proizvode koji sadrže kobicistat, povećati rizik od sistemskih nuspojava. Kombinaciju treba izbjegavati osim ako korist nadmašuje povećani rizik od sistemskih nuspojava kortikosteroida, u tom slučaju pacijente treba pratiti zbog sistemskih učinaka kortikosteroida.

Potencijalno korisne interakcije: Istovremeno davanje deksametazona i metoklopramida, difenhidramina, proklorperazina ili antagonista 5-HT₃ receptora (serotoninskih odnosno 5-hidroksitriptaminskih receptora tipa 3, kao što su ondasetron i granisetron) djelotvorno sprečava mučninu i povraćanje koje uzrokuje hemoterapija (cisplatin, ciklofosfamid, metotreksat, fluorouracil).

4.6 Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Lijek usporava intrauterini rast djeteta. Deksametazon propisujemo trudnicama samo u pojedinim nužnim slučajevima, kad očekivana korist za majku opravdava rizik za dijete. Poseban oprez savjetujemo kod preeklampsije. Za liječenje glukokortikoidima tokom trudnoće općenito savjetuju najmanju djelotvornu dozu kojom je još moguće nadzirati osnovnu bolest. Djecu majki koje su tokom trudnoće duže vrijeme dobivale veće doze kortikosteroida treba brižno nadzirati s obzirom na moguće zatajivanje nadbubrežnih žlijezda.

Glukokortikoidi prelaze kroz posteljicu u plod i u njemu mogu biti u velikoj koncentraciji.

Budući da se deksametazon u posteljici manje djelotvorno metabolizira od npr. prednizona, serumske koncentracije deksametazona u plodu mogu biti velike. Neki podaci govore da glukokortikoidi u farmakološkim dozama mogu povećati rizik za insuficijenciju posteljice, oligohidramnion, usporeni rast ploda ili intrauterinu smrt, povećanje broja djetetovih leukocita (neutrofila) te također insuficijenciju nadbubrežnih žlijezda. Teratogeni efekat uočen je kod životinja. Primjena kortikosteroida u gravidnih životinja može uzrokovati abnormalnosti u fetalnom razvoju uključujući rascjep nepca, intrauterini

zastoj u rastu i negativne učinke na rast i razvoj mozga. Ne postoji dokaz da kortikosteroidi dovode do povećane pojavnosti kongenitalnih abnormalnosti, poput rascjepa nepca/usne u ljudi (vidjeti dio 5.3.). Neki preporučuju i davanje dodatnih doza glukokortikoida za vrijeme porođaja ženama koje su tokom trudnoće primale glukokortikoide. Ako je porođaj duži ili ako planiraju carski rez, u peripartalnom razdoblju savjetuju davanje 100 mg hidrokortizona na 8 sati intravenozno.

Dojenje

Budući da se glukokortikoidi u malim količinama izlučuju u majčino mlijeko, majkama koje se liječe deksametazonom, naročito dozama većim od fizioloških (približno 1 mg), ne savjetujemo dojenje jer to može uzrokovati usporeni rast djeteta i smanjeno izlučivanje endogenih kortikosteroida.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Dexamethason Krka nema uticaja na sposobnost vožnje i upravljanja mašinama.

4.8 Nuspojave

Nuspojave do kojih može doći za vrijeme liječenja deksametazonom razvrstane su prema učestalosti u sljedeće skupine:

- veoma česte ($\geq 1/10$),
- česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- manje česte ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- rijetke ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$),
- veoma rijetke ($< 1/10.000$),
- nepoznata učestalost (nije moguće ocijeniti iz raspoloživih podataka).

U razvrstavanju učestalosti, nuspojave su navedene prema padajućoj ozbiljnosti.

Učestalost nuspojava ovisna je o trajanju liječenja i veličini doze.

Nuspojave kratkotrajnog liječenja deksametazonom na pojedine organske sisteme jesu:

Bolesti imunološkog sistema

- manje česte: reakcije preosjetljivosti.

Bolesti endokrinološkog sistema

- česte: prolazna supresija nadbubrežnih žlijezda, intolerancija na glukozu.

Poremećaji metabolizma i prehrane

- česte: smanjena tolerancija na ugljične hidrate, povećani apetit i povećanje tjelesne mase,
- manje česte: hipertrigliceridemija.

Psihijatrijski poremećaji

- česte: psihički poremećaji.

Bolesti probavnih organa

- manje česte: peptički ulkus i akutni pankreatitis.

Nuspojave dugotrajnog liječenja deksametazonom na pojedine organske sisteme su:

Bolesti imunološkog sistema

- manje česte: smanjena imunološka otpornost te povećana osjetljivost na infekcije.

Bolesti endokrinološkog sistema

- česte: dugotrajna supresija nadbubrežnih žlijezda, usporeni rast djece i adolescenata.

Poremećaji metabolizma i prehrane

- česte: središnja pretilost.

Očne bolesti

- manje česte: katarakta, glaukom.

Vaskularne bolesti

- manje česte: hipertenzija.

Bolesti kože i potkožnog tkiva

- česte: eritem, istanjena i ranjiva koža.

Bolesti mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

- česte: mišićna atrofija, osteoporoza,
- manje česte: aseptička nekroza kosti.

U pojedinim organskim sistemima mogu se pojaviti sljedeći nepoželjni učinci liječenja deksametazonom (navedeni po padajućoj ozbiljnosti):

Bolesti krvi i limfnog sistema

- rijetke: tromboembolijske komplikacije, smanjeni broj monocita i/ili limfocita, leukocitoza, eozinofilija (isto kao i kod drugih glukokortikoida), trombocitopenija i netrombocitopenična purpura.

Bolesti imunološkog sistema

- rijetke: osip, angioedem, bronhospazam, anafilaktička reakcija.

Srčane bolesti

- veoma rijetke: multifokalna ventrikularna ekstrasistolija, intermitentna bradikardija, srčano popuštanje, ruptura srca u bolesnika sa svježim infarktom miokarda.

Krvožilne bolesti

- manje česte: hipertenzivna encefalopatija.

Bolesti nervnog sistema

- manje česte: edem papile vidnog živca i povećanje intrakranijalnog pritiska (moždani pseudotumor) nakon završenog liječenja, vrtoglavica, glavobolja,
- veoma rijetke: grčevi.

Psihijatrijski poremećaji

- manje česte: promjene osobnosti i ponašanja koje se najčešće očituju kao euforija; također su opazili nesanicu, razdražljivost, hiperkineziju, depresiju,
- rijetke: psihoze.

Bolesti endokrinološkog sistema

- česte: supresija i atrofija nadbubrežnih žlijezda (smanjena reaktivnost na stres), Cushingov sindrom, menstrualni poremećaji, hirzutizam.

Poremećaji metabolizma i prehrane

- česti: prijelaz latentne šećerne bolesti u klinički manifestnu bolest, kod bolesnika sa šećernom bolesti povećana potreba za inzulinom ili oralnim antidijabeticima, retencija natrija i vode, povećano izlučivanje kalija,
- veoma rijetke: hipokalemična alkalozna, negativna bilanca dušika zbog katabolizma bjelancevina.

Bolesti probavnih organa

- manje česte: mučnina, štucanje, peptički ulkusi želuca ili dvanaesnika
- veoma rijetke: ezofagitis, perforacije ulkusa i krvarenja iz probavnih organa (hematemeza, melena), pankreatitis, perforacija žučnog mjehura i perforacija crijeva (prije svega kod bolesnika s hroničnom upalnom bolesti crijeva).

Bolesti mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

- česte: mišićna slabost, steroidna miopatija (mišićna slabost zbog katabolizma mišića),
- veoma rijetke: kompresivne frakture kralježaka, rupture tetiva (naročito kod istovremenog uzimanja nekih kinolona)

Bolesti kože i potkožnog tkiva

- česte: usporeno zacjeljivanje rana, strije, petehije i ekhimoze, jače znojenje, akne, inhibicija kožnih alergijskih testova.
- veoma rijetke: , alergijski dermatitis, urtikarija, skin and subcutaneous tissue atrophy.

Očne bolesti

- manje česte: povećan očni pritisak,
- veoma rijetke: egzoftalmus,
 - nepoznato:
 - zamućenje vida (vidjeti također dio 4.4.), korioretinopatija.

Poremećaji reprodukcije i dojki

- rijetke: impotencija.

Opšte teškoće i promjene na mjestu aplikacije

- veoma rijetke: edemi.

Simptomi i znakovi ustezanja glukokortikoida

Kod prebrzog smanjivanja doze kod bolesnika koji su se duže vrijeme liječili glukokortikoidom, mogu se pojaviti znakovi nedovoljne funkcije nadbubrežnih žlijezda, hipotenzija i smrt.

U nekim slučajevima simptomi apstinencijskog sindroma mogu biti slični simptomima i znakovima pogoršanja odnosno ponavljanja bolesti zbog koje smo bolesnika liječili.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijekadirektno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

**Odobreno
ALMBIH
22.5.2024.**

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Izvještaji o akutnom predoziranju ili smrti zbog toga su rijetki. Kod prevelikog doziranja se mogu, obično tek nakon višesedmičnog davanja, pojaviti većina u tekstu nabrojanih štetnih učinaka (pogledajte poglavlje 4.8), naročito Cushingov sindrom.

Jednokratno uzimanje veće količine tableta ne uzrokuje klinički značajno trovanje. Specifični antidot nije poznat. Liječenje je suportivno i simptomatsko. Hemodijaliza nije djelotvorna metoda za ubrzano izlučivanje deksametazona iz tijela.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapeutska skupina: kortikosteroidi za sistemsko liječenje, glukokortikoidi, ATC šifra: H02AB02.

Deksametazon je sintetički hormon kore nadbubrežnih žlijezda (kortikosteroid) s glukokortikoidnim djelovanjem. Djeluje protuupalno i imunosupresivno, također djeluje na energetski metabolizam i homeostazu glukoze te (preko negativne povratne sprege) na izlučivanje hipotalamičkog inducirajućeg faktora i tropnog hormona iz adenohipofize.

Djelovanje glukokortikoida nije još do kraja istraženo. Danas postoji dovoljno dokaza da je osnovni mehanizam njihova djelovanja na staničnoj razini. Postoje dva dobro definirana receptorska sistema koji se nalaze u citoplazmi stanica. Preko glukokortikoidnih receptora kortikosteroidi reguliraju protuupalno i imunosupresivno djelovanje te homeostazu glukoze, a preko mineralokortikoidnih metabolizam natrija i kalija te ravnotežu elektrolita i vode.

Glukokortikoidi su liposolubilni i bez teškoća prelaze kroz staničnu membranu u ciljnu stanicu. Vežanje hormona na receptor uzrokuje konformacijsku promjenu receptora, što povećava njegov afinitet za DNK. Kompleks hormon-receptor prijeđe u staničnu jezgru i veže se na regulacijski dio molekule DNK. On je poznat kao dio koji odgovara na glukokortikoide (glucocorticoid response element - GRE). Aktivirani receptor, vezan na GRE ili specifične gene, regulira transkripciju mRNK. Može je povećati ili smanjiti. Nova mRNA putuje do ribosoma, čemu slijedi tvorba novih bjelančevina. Ovisno o ciljnim stanicama i staničnim procesima, i tvorba novih bjelančevina može biti povećana (npr. tirozin transaminaza u stanicama jetre) ili smanjena (npr. IL-2 u limfocitima). Budući da se glukokortikoidni receptori nalaze u svim tkivima, možemo očekivati da će djelovati na većinu tjelesnih stanica.

Djelovanje na energetski metabolizam i homeostazu glukoze: Deksametazon u suradnji s inzulinom, glukagonom i kateholaminima regulira pohranjivanje i iskorištavanje energije. U jetri povećava tvorbu glukoze iz piruvata ili aminokiselina i stvaranje glikogena. U perifernim tkivima, naročito u mišićima, smanjuje iskorištavanje glukoze i mobilizira aminokiseline (iz bjelančevina) koje su u jetri supstrat glukoneogeneze. Neposredni učinak na metabolizam masti je centripetalna redistribucija masnog tkiva i povećani lipolitički odgovor na katekolamine.

Preko receptora u bubrežnim proksimalnim tubulima povećava protok krvi u bubrežima i glomerularnu filtraciju, inhibira stvaranje i izlučivanje vazopresina i povećava mogućnost bubrega da izlučuju kiseline. Preko povećanja broja i afiniteta β -adrenergičkih receptora, koji prenose pozitivne inotropne učinke katekolamina, neposredno povećava kontraktilnost srčanog mišića i periferni krvožilni tonus. Budući da u velikim dozama deksametazon koči fibroblastičnu tvorbu kolagena tipa I i III te tvorbu glikozaminoglikana, preko inhibicije tvorbe ekstracelularnog kolagena i matriksa usporava zarastanje rana. Velike doze nakon dužeg uzimanja posredno uzrokuju progresivnu resorpciju kosti, a neposredno smanjeno stvaranje kosti (povećano izlučivanje paratiroidnog hormona i smanjeno izlučivanje kalcitonina). Uzrokuje i negativnu ravnotežu kalcija - smanjenu apsorpciju kalcija u crijevu i povećano izlučivanje mokraćom. Obično to uzrokuje sekundarni hiperparatireoidizam i fosfaturiju.

Djelovanje na hipotalamus i hipofizu: Deksametazon ima 30 puta jači glukokortikoidni učinak od kortizola. Zbog toga i jače inhibira izlučivanje CRF i ACTH od endogenog kortizola. Posljedica toga je

smanjeno izlučivanje kortizola, nakon duže supresije izlučivanja CRF i ACTH i atrofija nadbubrežnih žlijezda. Adrenokortikalna insuficijencija se može pojaviti već nakon 5- do 7-dnevnog davanja deksametazona u dnevnim dozama koje su ekvivalentne dozama od 20 mg do 30 mg prednizona ili nakon 30-dnevnog davanja malih doza. Nakon prestanka kratkotrajnog liječenja (do 5 dana) velikim dozama, funkcija kore nadbubrežnih žlijezda može se normalizirati nakon jednog tjedna, a nakon dugotrajnog liječenja je za povratak normalne funkcije potrebno duže vrijeme, obično do jedne godine. Kod nekih ljudi može doći do trajne adrenokortikalne atrofije.

Protuupalno i imunosupresivno djelovanje glukokortikoida temelji se na molekularnim i biohemijskim učincima. Molekularni protuupalni učinci su posljedica vezanja glukokortikoida na glukokortikoidne receptore i mijenjanja izrazitosti brojnih gena koji reguliraju stvaranje različitih informacijskih molekula, bjelančevina i enzima uključenih u upalnu reakciju. Biohemijski protuupalni učinci glukokortikoida posljedica su sprečavanja nastanka i djelovanja humoralnih upalnih medijatora: prostaglandina, tromboksana, citokina i leukotriena. Deksametazon smanjuje tvorbu leukotriena smanjivanjem oslobađanja arahidonske kiseline iz staničnih fosfolipida, što je posljedica inhibicije učinka fosfolipaze A₂. Na fosfolipazu ne djeluje neposredno, nego preko povećanja koncentracije lipokortina (makrokortina) koji inhibira fosfolipazu A₂. Stvaranje prostaglandina i tromboksana inhibira smanjivanjem stvaranja specifične mDNK, a time i opseg stvaranja ciklooksigenaze. Pored toga, povećanjem koncentracije lipokortina smanjuje i nastajanje PAF. Drugi biohemijski protuupalni učinci su smanjivanje stvaranja TNF i IL-1.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Deksametazon se nakon peroralnog davanja brzo i skoro potpuno apsorbira. Biološka raspoloživost tableta deksametazona je približno 80-postotna (u literaturi su podaci za biološku raspoloživost različiti - od 53 % do 112 %). Maksimalnu plazmatsku koncentraciju nakon peroralnog davanja dostiže nakon 1 do 2 sata, najveći učinak se pojavljuje također nakon 1 do 2 sata, a nakon jednokratne doze djeluje oko 2,75 dana.

Distribucija

U plazmi se oko 77 % deksametazona veže na plazmatske bjelančevine, uglavnom na albumin, a samo mala količina deksametazona veže se na nealbuminske bjelančevine. Deksametazon je liposolubiln, pa zato lako prelazi u međustanični i unutarstanični prostor.

Metabolizam

U centralnom nervnom sistemu (hipotalamus, hipofiza) veže se i djeluje preko membranskih receptora, a u perifernim tkivima veže se na citoplazmatske receptore i djeluje preko njih. Razgrađuje se na mjestu gdje djeluje, u stanicama. Metabolizira se prije svega u jetri, također u bubrežima i drugim tkivima.

Eliminacija

Izlučuje se prije svega mokraćom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Štetne učinke deksametazona s potencijalnim značenjem za kliničku primjenu opazili su na životinjama kod stupnjeva izloženosti koji su bili slični stupnjevima kliničke izloženosti.

Istraživanja akutne toksičnosti pokazala su malu toksičnost deksametazona nakon peroralne aplikacije: LD₅₀ vrijednosti bile su >3 g/kg kod štakora i 6,5 g/kg kod miševa. Kod štakora je intraperitonealna LD₅₀ vrijednost bila 54 mg/kg, a intravenozna >64 mg/kg, dok je vrijednost LD₅₀ za i.p. doziranje kod miševa 410 mg/kg. Nakon supkutane aplikacije deksametazona LD₅₀ vrijednost kod miševa bila je 4400 mg/kg, kod štakora 14 mg/kg i kod kunića 7 mg/kg. Toksični učinci nakon jednokratne doze deksametazona očitovali su se u obliku suzenja, povećanog kretanja, dijareje, gubitka težine, drhtanja i grčeva.

Višekratna aplikacija deksametazona uzrokovala je kod štakora smanjeni rast, promjene težine slezene i timusa, promjene u krvi, a kod kunića je došlo do nekroze jetre. Deksametazon je kod novorođenih štakora uzrokovao hipertrofiju srčanog mišića.

Deksametazon spada u FDA kategoriju C rizika u trudnoći. Inducira urođena oštećenja kod većine laboratorijskih životinja. Teratogenetski pokusi su pokazali da uzrokuje oštećenja glave, lica, srca, vučje ždrijelo, smanjenu težinu zametaka, inducira imunološke manjkavosti i nastanak ekstraembrionalnih struktura. U ispitivanjima embriotoksičnosti na životinjama, rascjep nepca uočen je u štakora, miševa, hrčaka, kunića, pasa i primata; u konja i ovaca nije uočen. U nekim su slučajevima ova odstupanja kombinirana s oštećenjima centralnog nervnog sistema i srca. U primata su nakon

izloženosti gravidnih ženki uočeni negativni učinci na postnatalni razvoj mozga potomaka. Osim toga, može doći do zastoja u intrauterinom rastu. Svi ovi učinci uočeni su pri visokim dozama. Genotoksični *in vivo* i *in vitro* testovi pokazali su da deksametazon djeluje na genetski materijal, iako je Amesov test mutagenosti bio negativan.

Nalazi pojedinih pretkliničkih istraživanja pokazuju da deksametazon koči rast stanica raka i angiogenezu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

laktoza monohidrat
preželatinizirani kukuruzni škrob
magnezij stearat
bezvodni koloidni silicij dioksid

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

6.3 Rok trajanja

3 godine.

6.4 Posebne mjere za čuvanje

Čuvajte na temperaturi do 30 °C.

Čuvajte u originalnoj ambalaži kako biste osigurali zaštitu od vlage i svjetla.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja rezervoara

1 blister (OPA/Al/PVC-Al): 10 tableta, u kutiji.

6.6 Posebne sigurnosne mjere za uklanjanje i postupanje s lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

Neupotrijebljeni lijek ili otpadni materijal bacite u skladu s lokalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

Krka-tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA GOTOVOG LIJEKA

Krka-tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo, Džemala Bijedića 125 A, Sarajevo

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Dexamethason Krka, tableta, 10x0,5 mg (blister): 04-07.3-2-11027/21 od 27.01.2023. godine

Datum posljednje revizije teksta: 22.05.2024.

**Odobreno
ALMBIH
22.5.2024.**