

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Dexamethason Krka 4 mg tableta
Dexamethason Krka 8 mg tableta
Dexamethason Krka 20 mg tableta
Dexamethason Krka 40 mg tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 4 mg deksametazona.
Svaka tableta sadrži 8 mg deksametazona.
Svaka tableta sadrži 20 mg deksametazona.
Svaka tableta sadrži 40 mg deksametazona.

Pomoćna supstanca s poznatim učinkom:

Svaka tableta sadrži 77,9 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).
Svaka tableta sadrži 155,8 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).
Svaka tableta sadrži 389,5 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).
Svaka tableta sadrži 779 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

4 mg tablete: Bijele do gotovo bijele, okrugle tablete ukošenih rubova i s razdjelnim urezom na jednoj strani (debljina: 2,5-3,5 mm; promjer: 5,7-6,3 mm). Tableta se može razdijeliti na jednake doze.
8 mg tablete: Bijele do gotovo bijele, ovalne tablete, s razdjelnim urezom na jednoj strani (debljina: 3,5-5,5 mm; dužina: 8,7-9,3 mm). Tableta se može razdijeliti na jednake doze.
20 mg tablete: Bijele do gotovo bijele, okrugle tablete ukošenih rubova, s razdjelnim urezom i oznakom 20 na jednoj strani (debljina: 4,0-6,0 mm; promjer: 10,7-11,3 mm). Tableta se može razdijeliti na jednake doze.
40 mg tablete: Bijele do gotovo bijele, ovalne tablete, s razdjelnim urezom na obje strane (debljina: 6,0-8,0 mm; dužina: 18,7-19,3 mm). Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Dexamethason Krka 4 mg, 8 mg tableta:

Neurologija

Moždani edem (samo sa simptomima intrakranijalnog tlaka dokazanima kompjutoriziranom tomografijom) uzrokovan tumorom mozga, neurokirurškim zahvatom, moždanim apscesom.

Bolesti pluća i dišnog sistema

Akutne egzacerbacije astme kada je prikladna primjena oralnog kortikosteroidea, laringotraheobronhitis (krup).

Dermatologija

Početno liječenje opsežnih, teških, akutnih kožnih bolesti koje reagiraju na glukokortikoide, primjerice eritrodermija, pemphigus vulgaris.

Autoimuni poremećaji/reumatologija

Početno liječenje autoimunih poremećaja kao što je sistemski eritematozni lupus.

Aktivne faze sistemskih vaskulitisa kao što je nodozni panarteritis (trajanje liječenja mora se ograničiti na dva tjedna u slučajevima istodobne serologije pozitivne na hepatitis B).

Odobreno
ALMBIH
3.2.2023.

Teški progresivni tijek aktivnog reumatoidnog artritisa, primjerice brzo napredujući destruktivni oblici i/ili izvanzglobne manifestacije.

Teški sistemski oblik juvenilnog idiopatskog artritisa (Stillova bolest).

Hematološki poremećaj

Idiopatska trombocitopenijska purpura u odraslih osoba.

Infektologija

Tuberkulozni meningitis samo u vezi s antiinfektivnom terapijom.

Dexamethason Krka 4 mg tablete

Dexamethason Krka je indiciran za liječenje bolesti koronavirusa 2019 (COVID-19) u odraslih bolesnika i adolescenata (u dobi od 12 i više godina tjelesne težine od najmanje 40 kg), kojima je potrebna dodatna terapija kisikom.

Onkologija

Palijativno liječenje neoplastičnih bolesti.

Profilaksa i liječenje povraćanja induciranog citostaticima i emetogenom kemoterapijom u sklopu antiemetičkog liječenja.

Liječenje simptomatskog multiplog mijeloma, akutne limfoblastične leukemije, Hodgkinove bolesti i ne-Hodgkinova limfoma u kombinaciji s drugim lijekovima.

Različito

Prevenција i liječenje povraćanja nakon operacije, u sklopu antiemetičkog liječenja.

Dexamethason Krka 20 mg, 40 mg tablete:

Dermatologija

Pemphigus vulgaris.

Autoimuni poremećaji/reumatologija

Miozitis.

Hematološki poremećaj

Idiopatska trombocitopenijska purpura u odraslih osoba.

Onkologija

Metastatska kompresija kralježnične moždine.

Profilaksa i liječenje povraćanja induciranog citostaticima i emetogenom kemoterapijom u sklopu antiemetičkog liječenja.

Liječenje simptomatskog multiplog mijeloma, akutne limfoblastične leukemije, Hodgkinove bolesti i ne-Hodgkinova limfoma u kombinaciji s drugim lijekovima.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Dexamethason Krka 4 mg, 8 mg tableta:

Deksametazon se obično daje u dozama od 0,5 do 10 mg dnevno, ovisno o bolesti koja se liječi. Kod težih bolesti mogu biti potrebne doze veće od 10 mg dnevno. Dozu treba titrirati prema pojedinačnom bolesnikovu odgovoru i težini bolesti. Da bi se minimizirale nuspojave, treba primjenjivati najmanju moguću učinkovitu dozu.

Osim ako nije drugačije propisano, vrijede sljedeće preporuke za doziranje:

U nastavku navedene preporuke za doziranje dane su samo kao smjernice. Početne i dnevne doze uvijek treba odrediti na temelju odgovora pojedinog bolesnika i težine bolesti.

- **Moždani edem:** početna doza i trajanje liječenja ovisno o uzroku i težini, 6-16 mg (do 24 mg)/dan oralno, podijeljeno na 3-4 pojedinačne doze.

- **Akutna astma:** Odrasli: 16 mg/dan tokom dva dana. Djeca: 0,6 mg/kg tjelesne težine tokom jednog ili dva dana.

- **Krup:** Djeca: 0,15 mg/kg - 0,6 mg/kg u jednoj dozi.

- **Akutne kožne bolesti:** ovisno o prirodi i proširenosti bolesti, dnevne doze od 8-40 mg, u nekim slučajevima do 100 mg, nakon čega treba slijediti titracija prema niže, u skladu s kliničkim odgovorom.
- **Aktivna faza reumatskih sistemskih poremećaja:** sistemski eritemski lupus 6-16 mg/dan.
- **Aktivni reumatoidni artritis teškog progresivnog tijeka:** napredovanje u brzim destruktivnim oblicima 12-16 mg/dan, s izvanzglobnim manifestacijama 6-12 mg/dan.
- **Idiopatska trombocitopenična purpura:** 40 mg tokom 4 dana u ciklusima.
- **Tuberkulozni meningitis:** bolesnici s bolesti u II. ili III. stadiju primali su intravensko liječenje tokom četiri tjedna (0,4 mg po kilogramu na dan tokom 1. tjedna, 0,3 mg po kilogramu na dan tokom 2. tjedna, 0,2 mg po kilogramu na dan tokom 3. tjedna i 0,1 mg po kilogramu na dan tokom 4. tjedna) i zatim oralno liječenje tokom četiri tjedna, počevši od ukupno 4 mg na dan i smanjujući za 1 mg svaki tjedan. Bolesnici s bolešću u I. stadiju primili su dva tjedna intravenske terapije (0,3 mg po kilogramu na dan tokom 1. tjedna i 0,2 mg po kilogramu na dan tokom 2. tjedna) i zatim četiri tjedna oralne terapije (0,1 mg po kilogramu na dan tokom 3. tjedna, a zatim ukupno 3 mg na dan, smanjujući za 1 mg svaki tjedan).
- **Palijativno liječenje neoplastičnih bolesti:** početna doza i trajanje liječenja ovisno o uzroku i težini, 3-20 mg/dan. Vrlo visoke doze do 96 mg također se mogu primjenjivati za palijativno liječenje. Za optimalno doziranje i smanjenje broja ili tableta, može se upotrebljavati kombinacija doza manjih jačina (4 i 8 mg) i doza većih jačina (20 mg ili 40 mg).
- **Profilaksa i liječenje povraćanja induciranog citostaticima i emetogenom kemoterapijom u sklopu antiemetičkog liječenja:** 8-20 mg deksametazona prije kemoterapijskog liječenja, zatim 4-16 mg/dan na 2. i 3. dan.
- **Prevenција i liječenje povraćanja nakon operacije u sklopu antiemetičkog liječenja:** jedna doza od 8 mg prije operacije.
- **Liječenje simptomatskog multiplog mijeloma, akutne limfoblastične leukemije, Hodgkinove bolesti i ne-Hodgkinova limfoma u kombinaciji s drugim lijekovima:** uobičajeno doziranje je 40 mg ili 20 mg jednom dnevno.

Doza i učestalost primjene mijenjaju se prema terapijskom protokolu i povezanim liječenjem(ima). Kod primjene deksametazona potrebno je slijediti upute za primjenu deksametazona ako su navedene u sažetku opisa svojstava pratećeg lijeka. Ako to nije slučaj, moraju se slijediti lokalni ili međunarodni protokoli i smjernice za liječenje. Liječnici koji propisuju lijek moraju pažljivo procijeniti koju dozu deksametazona treba primijeniti, uzimajući u obzir stanje i status bolesti određenog bolesnika.

Dexamethason Krka 4 mg tablete

Liječenje bolesti COVID-19

Odrasli bolesnici: 6 mg oralno, jednom dnevno tokom najviše 10 dana.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijskim bolesnicima (adolescentima u dobi od 12 i više godina) preporučuje se davati 6 mg/dozi oralno, jednom dnevno tokom najviše 10 dana.

Trajanje liječenja potrebno je odrediti prema kliničkom odgovoru i potrebama pojedinačnog bolesnika.

Stariji bolesnici, oštećenje funkcije bubrega, oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze.

Dexamethason Krka 20 mg, 40 mg tableta:

**Imajte na umu da su ove jačine lijeka namijenjene za primjenu visokih doza .
Dexamethason Krka preporučuje se primjenjivati u najmanjoj učinkovitoj dozi.**

Deksametazon se obično daje u dozama od 0,5 do 10 mg dnevno, ovisno o bolesti koja se liječi. Kod težih bolesti mogu biti potrebne doze veće od 10 mg dnevno. Dozu treba titrirati prema pojedinačnom bolesnikovu odgovoru i težini bolesti. Da bi se minimizirale nuspojave, treba primjenjivati najmanju moguću učinkovitu dozu.

Osim ako nije drugačije propisano, vrijede sljedeće preporuke za doziranje:

U nastavku navedene preporuke za doziranje dane su samo kao smjernice. Početne i dnevne doze uvijek treba odrediti na temelju odgovora pojedinog bolesnika i težine bolesti.

- **Pemfigus:** početna doza od 300 mg tokom tri dana, a nakon toga titracija prema manjoj dozi u skladu s kliničkim odgovorom.

- **Miozitis:** 40 mg tokom 4 dana u ciklusima.

- **Idiopatska trombocitopenična purpura:** 40 mg tokom 4 dana u ciklusima.

**Odobreno
ALMBIH
3.2.2023.**

- **Metastatska kompresija kičmene moždine:** početna doza i trajanje liječenja ovisno o uzroku i težini. Vrlo visoke doze do 96 mg mogu se primjenjivati za palijativno liječenje. Za optimalno doziranje i smanjenje broja ili tableta, može se upotrebljavati kombinacija doza manjih jačina (4 i 8 mg) i doza većih jačina (20 mg ili 40 mg).

- **Profilaksa i liječenje povraćanja induciranog citostaticima i emetogenom hemoterapijom u sklopu antiemetičkog liječenja:** 8-20 mg (jedna tableta od 20 mg ili pola tablete od 40 mg) prije kemoterapijskog liječenja, zatim 4-16 mg/dan na 2. i 3. dan.

- **Liječenje simptomatskog multiplog mijeloma, akutne limfoblastične leukemije, Hodgkinove bolesti i ne-Hodgkinova limfoma u kombinaciji s drugim lijekovima:** uobičajeno doziranje je 40 mg ili 20 mg jednom dnevno.

Doza i učestalost primjene mijenjaju se prema terapijskom protokolu i povezanim liječenjem(ima). Kod primjene deksametazona potrebno je slijediti upute za primjenu deksametazona ako su navedene u sažetku opisa svojstava pratećeg lijeka. Ako to nije slučaj, moraju se slijediti lokalni ili međunarodni protokoli i smjernice za liječenje. Liječnici koji propisuju lijek moraju pažljivo procijeniti koju dozu deksametazona treba primijeniti, uzimajući u obzir stanje i status bolesti određenog bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

Bolesnici na aktivnoj hemodijalizi mogu imati povećani klirens lijeka kroz dijalizat i stoga im može biti potrebna prilagodba doze steroida.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s teškom bolešću jetre može biti potrebna prilagodba doze. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre mogu biti pojačani biološki učinci deksametazona zbog njegova sporijega metabolizma (produljeni poluvijek u plazmi) i hipoalbuminemije (povećanih razina slobodnog lijeka u plazmi), što također može uzrokovati dodatne nuspojave.

Starije osobe

Liječenje starijih bolesnika, osobito ako je dugotrajno, treba planirati imajući na umu ozbiljnije posljedice čestih nuspojava kortikosteroida u starijoj dobi (osteoporoza, dijabetes melitus, hipertenzija, smanjen imunitet, psihološke promjene). U takvih bolesnika koncentracija deksametazona u plazmi može biti viša, a njegovo izlučivanje sporije nego u mlađih bolesnika, stoga njegovu dozu treba smanjiti u skladu s time.

Pedijatrijska populacija

Izlučivanje deksametazona približno je jednako u djece i odraslih ako se doziranje prilagodi njihovoj tjelesnoj površini. Doziranje treba planirati imajući na umu moguće učinke na rast i razvoj te znakove adrenalne supresije.

Dugotrajno liječenje

Za dugotrajno liječenje nekoliko stanja, nakon početne terapije, liječenje glukokortikoidima mora se promijeniti s deksametazona na prednizon/prednizolon da bi se smanjila supresija funkcije adrenalnog korteksa.

Prekid liječenja

Moguće je akutno adrenokortikalno zatajenje nakon naglog prekida dugotrajnog liječenja velikim dozama glukokortikoida. Stoga se doze glukokortikoida u takvim slučajevima moraju postupno smanjivati te liječenje treba postupno prekinuti (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Deksametazon se mora uzimati s ili nakon hrane kako bi se minimizirala nadraženost gastrointestinalnog trakta. Moraju se izbjegavati pića koja sadrže alkohol ili kofein.

Dexamethason Krka je u obliku tableta od 4 mg, 8 mg, 20 mg i 40 mg. Tablete se mogu razdijeliti na jednake polovice te dati dodatne jačine od 2 mg i 10 mg i bolesniku olakšati gutanje tablete.

Kada nije moguća terapija svaki drugi dan, obično se može primijeniti cijela dnevna doza glukokortikoida kao jedna jutarnja doza. Međutim, u nekih će bolesnika biti potrebno podijeliti dnevne doze glukokortikoida.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

Sistemska infekcija, osim ako se ne primijeni specifična antiinfektivna terapija.

Ulkus želuca ili dvanaesnika.

Kontraindicirano je cijepljenje živim cjepivima tokom liječenja visokim terapijskim dozama

**Odobreno
ALMBIH
3.2.2023.**

deksametazona (i drugih kortikosteroida) zbog mogućnosti virusne infekcije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Adrenokortikalna insuficijencija

Adrenokortikalna insuficijencija koju uzrokuje liječenje glukokortikoidima, može, ovisno o dozi i duljini liječenja, potrajati više mjeseci, a u nekim slučajevima i dulje od godinu dana nakon prekida liječenja. Tokom liječenja deksametazonom zbog određenih stanja fizičkog stresa (ozljede, operacije, porođaja, itd.), može biti potrebno privremeno povećati dozu. Zbog mogućeg rizika kod stresnih stanja treba izraditi ID karticu s naznačenom kortikosteroidnom terapijom za bolesnike koji su na dugotrajnom liječenju. Čak i u slučajevima dugotrajne adrenokortikalne insuficijencije, nakon prekida liječenja može biti potrebna primjena glukokortikoida u situacijama fizičkog stresa. Akutna adrenokortikalna insuficijencija izazvana terapijom može se minimizirati sporim smanjivanjem doze do planiranog vremena prekida.

Liječenje deksametazonom treba provoditi samo u slučaju najjačih indikacija i, po potrebi, primijeniti dodatno ciljano antiinfektivno liječenje za sljedeće bolesti:

- akutne virusne infekcije (herpes zoster, herpes simpleks, vodene kozice, herpetični keratitis)
- HBsAg-pozitivan kronični aktivni hepatitis
- približno 8 tjedana prije i do 2 tjedna nakon cijepljenja živim cjepivima (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5)
- sistemske mikoze i parazitoze (npr. nematode)
- poliomijelitis
- limfadenitis nakon cijepljenja BCG-om (besežiranja)
- akutne i kronične bakterijske infekcije
- kod preboljele tuberkuloze (rizik od ponovne aktivacije) primjenjivati samo pod tuberkulostatskom zaštitom
- poznata ili suspektna strongiloidoza (infestacija končastim glistama). Liječenje glukokortikoidima može dovesti do hiperinfekcije sa *Strongyloides stercoralis* i diseminacije sa široko rasprostranjenom migracijom larvi.

Osim toga, liječenje deksametazonom smije se provoditi samo kod jakih indikacija i, po potrebi, provoditi dodatno specifično liječenje za:

- gastrointestinalne ulkuse
- tešku osteoporozu (jer kortikosteroidi negativno utječu na ravnotežu kalcija)
- visoki krvni tlak koji je teško regulirati
- dijabetes melitus koji je teško regulirati
- psihijatrijske poremećaje (uključujući povijest istih)
- glaukom zatvorenog kuta i glaukom širokog (otvorenog) kuta
- ulceracije rožnice i ozljede rožnice
- teško zatajenje srca

Anafilaktička reakcija

Moguće su ozbiljne anafilaktičke reakcije.

Tendinitis

Rizik od tendinitisa i puknuća tetive povećan je u bolesnika koji se istodobno liječe glukokortikoidima i fluorokinolonima.

Miastenija gravis

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

Poremećaj 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, treba razmotriti potrebu da se uputi oftalmologu radi procjene mogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna korioretinopatija (CSCR) koja je zabilježena nakon sistemske i topikalne uporabe kortikosteroida. Sistemsko liječenje glukokortikoidima može izazvati korioretinopatiju koja može rezultirati oštećenim vidom, uključujući i gubitak vida.

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

Kortikosteroide treba oprezno primjenjivati u bolesnika s očnim herpesom simpleksom zbog moguće perforacije rožnice.

Perforacija crijeva

Zbog rizika od perforacije crijeva, deksametazon se smije primjenjivati samo u slučaju hitne indikacije i pod primjerenim nadzorom za:

- teški ulcerativni kolitis s rizikom od perforacije
- divertikulitis
- enteroanastomozu (odmah nakon operacije)

Znakovi nadraženosti peritoneuma nakon gastrointestinalne perforacije mogu biti odsutni u bolesnika koji primaju visoke doze glukokortikoida.

Dijabetes

Kada se deksametazon primjenjuje dijabetičarima, mora se uzeti u obzir veća potreba za inzulinom ili oralnim antidijabetičkim lijekovima.

Kardiovaskularni poremećaji

Potrebno je redovito pratiti krvni tlak tokom liječenja deksametazonom, a posebice tokom primjene većih doza te u bolesnika s visokim krvnim tlakom koji je teško regulirati. Zbog rizika od pogoršanja treba redovito pratiti bolesnike s teškom insuficijencijom srca.

Moguća je bradikardija u bolesnika koji se liječe visokim dozama deksametazona.

Treba oprezno postupati kada se kortikosteroidi primjenjuju u bolesnika koji su nedavno imali infarkt miokarda jer je zabilježena ruptura miokarda.

Infekcije

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

Kod infekcije COVID-19 ne smije se prekidati primjena sistemskih kortikosteroida u onih bolesnika koji se već liječe sistemskim (oralnim) kortikosteroidima iz drugih razloga (npr. u bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću), ali im nije potreban dodatni kisik.

Cijepljenje

Cijepljenja inaktiviranim cjepivima uvijek su moguća. Međutim, treba imati na umu da na imunološku reakciju, a stoga i na uspjeh cijepljenja, mogu utjecati veće doze kortikoida.

Savjetuju se redoviti liječnički pregledi (uključujući pregled vida svaka tri mjeseca) tokom dugotrajnog liječenja deksametazonom.

Poremećaji metabolizma

Kod primjene visokih doza treba pratiti dovoljan unos kalcija i ograničeni unos natrija, kao i razine kalija u serumu. Ovisno o duljini i režimu doziranja, može se očekivati negativan utjecaj na metabolizam kalcija, pa se preporučuje profilaksa za osteoporozu. Ovo se prije svega odnosi na koegzistirajuće faktore rizika, kao što su obiteljska sklonost, starija dob, razdoblje poslije menopauze, nedovoljan unos proteina i kalcija, intenzivno pušenje, prekomjeran unos alkohola, kao i nedovoljna tjelovježba. Prevencija se sastoji od dovoljnog unosa kalcija i vitamina D te fizičke aktivnosti. Treba razmotriti dodatno liječenje u slučaju već prisutne osteoporoze.

Kortikosteroidi se moraju oprezno primjenjivati u bolesnika s migrenom jer kortikosteroidi mogu uzrokovati zadržavanje tekućine.

Psihološke promjene

Psihološke promjene manifestiraju se u raznim oblicima, a najčešći je euforija. Također su moguće depresija, psihotične reakcije i suicidalne tendencije.

Ove bolesti mogu biti ozbiljne. Obično započinju u roku od nekoliko dana ili tjedana nakon početka primjene lijeka. Vjerojatnije su kod visokih doza. Većina ovih problema nestane ako se doza smanji ili se prekine primjena lijeka. Međutim, ako se problemi jave, možda će ih biti potrebno liječiti. U nekoliko slučajeva javili su se mentalni zdravstveni problemi kod snižavanja doza ili prekida primjene.

Moždani edem ili povišeni intrakranijalni tlak

Kortikosteroidi se ne smiju primjenjivati ako postoji ozljeda glave jer vjerojatno neće biti koristi od njih ili čak mogu štetno djelovati.

Sindrom lize tumora

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 kemoterapijskim 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.

Prekid liječenja

Doze glukokortikoida treba smanjivati postupno.

U obzir treba uzeti sljedeće rizike kod pauze ili prekida dugotrajne primjene glukokortikoida:

- Pogoršanje ili relaps podležće bolesti, akutna adrenalna insuficijencija, sindrom ustezanja kortikosteroida („sindrom ustezanja“ može uključivati vrućicu, bol u mišićima i zglobovima, upalu sluznice nosa (rinitis), smanjenje tjelesne težine, svrbež kože i upalu oka (konjunktivitis)).
- Određene virusne bolesti (vodene kozice, ospice) u bolesnika liječenih glukokortikoidima mogu biti jako teške.
- Osobit rizik imaju djeca te osobe s narušenim imunološkim sistemom bez prethodne infekcije vodenim kozicama ili ospicama. Ako ove osobe dođu u kontakt s osobama koje imaju ospice ili vodene kozice dok se liječe deksametazonom, po potrebi treba uvesti preventivno liječenje.

Ostalo

Feokromocitomska 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.

Pedijatrijska populacija

Kortikosteroidi uzrokuju inhibiciju rasta ovisnu o dozi u dojenčadi, u djetinjstvu i adolescenciji budući da mogu potaknuti rano zatvaranje epifiza, što može biti ireverzibilno. Stoga, tokom dugotrajnog liječenja deksametazonom, indikacija mora biti vrlo jasna u djece, a njihova brzina rasta treba se redovito provjeravati.

Starije osobe

Nuspojave sistemskih kortikosteroida mogu imati ozbiljne posljedice, osobito u starijoj dobi, uglavnom osteoporozi, hipertenziji, hipokalemiji, dijabetes, podložnost infekcijama i atrofiju kože. Potrebno je pažljivo kliničko praćenje radi prevencije reakcija opasnih po život.

Utjecaj na dijagnostičke pretrage

Glukokortikoidi mogu potisnuti reakcije na koži u alergološkim testovima. Također mogu utjecati na nitrobluetetrazolijski test (engl. *nitroblue tetrazolium test*) za bakterijske infekcije i uzrokovati lažno negativne rezultate.

Napomena o doppingu

Upotreba testova na doping kada se uzima deksametazon može dovesti do pozitivnih rezultata.

Dexamethason Krka sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili malapsorpcije glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Prije primjene lijeka Dexamethason Krka u kombinaciji s bilo kojim drugim lijekom, mora se pročitati sažetak opisa svojstava tog lijeka.

Farmakodinamičke interakcije

Bolesnike koji uzimaju nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL-e) treba pratiti jer NSAIL-i mogu uzrokovati povećanje incidencije i/ili ozbiljnost želučanih ulkusa. Mora se pažljivo primjenjivati acetilsalicilatna kiselina u kombinaciji s kortikosteroidima kod hipoprotrombinemije.

Kortikosteroidi povećavaju bubrežni klirens salicilata. Zato se doziranje salicilata može smanjiti nakon što se prekine primjena steroida. Ustezanje steroida može rezultirati intoksikacijom salicilatima zbog

povećanja koncentracije salicilata u serumu.

Kortikosteroidi smanjuju učinak antidijabetičkih lijekova poput inzulina, sulfonilureje i metformina. Povremeno su moguće hiperglikemija i dijabetička ketoacidoza. Zato se u početku liječenja mora provoditi češće testiranje krvi i mokraće u dijabetičara.

Povećat će se hipokalemijski učinak acetazolamida, diuretika Henleove petlje, tiazidskih diuretika, kaliuretika, injekcija amfotericina B (glukomineral)-kortikosteroida, tetrakozaktida i laksativa. Hipokalemija potiče srčane aritmije, osobito *torsade de pointes* i povećava toksičnost srčanih glikozida. Prije početka liječenja kortikosteroidima, mora se korigirati hipokalemija, a bolesnike treba klinički pratiti s obzirom na elektrolite te elektrokardiografski. Osim toga, zabilježeni su slučajevi u kojima je istodobna primjena amfotericina B i hidrokortizona dovela do povećanja srca i zatajenja srca. Lijekovi protiv ulkusa: karbenoksolon povećava rizik od hipokalemije. Klorokin, hidroksiklorokin i meflokin: povećan rizik od miopatija i kardiomiopatija.

Istodobna primjena ACE inhibitora uzrokuje povećan rizik od poremećaja krvi. Kortikosteroidi mogu utjecati na učinak smanjenja krvnog tlaka antihipertenzivnih lijekova. Možda će biti potrebno prilagoditi dozu antihipertenziva tokom liječenja deksametazonom.

Talidomid: istodobnu primjenu s talidomidom treba oprezno provoditi jer su zabilježeni slučajevi toksične epidermalne nekrolize.

Može biti smanjen učinak cjepiva za vrijeme liječenja deksametazonom.

Kontraindicirano je cijepljenje živim cjepivima tokom liječenja visokim terapijskim dozama deksametazona (i drugih kortikosteroida) zbog mogućnosti virusne infekcije. U ovom slučaju cijepljenje treba odgoditi za barem 3 mjeseca nakon što završi liječenje kortikosteroidima. Ostale vrste imunizacije tokom liječenja visokim terapijskim dozama kortikosteroida opasne su zbog rizika od neuroloških komplikacija te smanjenog ili nepostojećeg povećanja titara antitijela (u odnosu na očekivane vrijednosti) te stoga i manjeg protektivnog učinka. Međutim, bolesnici koji su primali kortikosteroide lokalno (parenteralno) ili tokom kraćeg razdoblja (manje od 2 tjedna) i u manjim dozama mogu se imunizirati.

Inhibitori kolinesteraze: istodobna primjena inhibitora kolinesteraze i kortikosteroida može uzrokovati ozbiljnu slabost mišića u bolesnika s miastenijom gravis. Ako je moguće, primjena inhibitora kolinesteraze mora se prekinuti barem 24 sata prije početka terapije kortikosteroidom.

Povećan je rizik od tendinitisa i puknuća tetiva u bolesnika koji se istodobno liječe glukokortikoidima i fluorokinolonima.

Očekuje se da će istovremena primjena inhibitora CYP3A, uključujući lijekove koji sadrže kobicistat, povećati rizik od sistemskih nuspojava. Kombinaciju treba izbjegavati, osim kada korist nadmašuje povećani rizik od sistemskih nuspojava kortikosteroida, a u tom slučaju je bolesnike potrebno pratiti radi otkrivanja sistemskih nuspojava kortikosteroida.

Farmakokinetičke interakcije

Učinci drugih lijekova na deksametazon:

Deksametazon se metabolizira putem citokroma P450 3A4 (CYP3A4).

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

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

Smole koje vežu žučne kiseline, poput kolestiramina, mogu smanjiti apsorpciju deksametazona.

Gastrointestinalni lijekovi s topikalnom primjenom, antacidi, aktivni ugljen: zabilježena je smanjena resorpcija glukokortikoida tokom istodobne primjene prednizolona i deksametazona. Zato treba odgoditi primjenu glukokortikoida i gastrointestinalnih lijekova s topikalnom primjenom, antacida, aktivnog ugljena (ostaviti razmak od barem dva sata).

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

Ketokonazol može povećati koncentraciju deksametazona u plazmi tako što inhibira CYP3A4, a također i potisnuti adrenalnu sintezu kortikosteroida te uzrokovati adrenalnu insuficijenciju nakon

prekida liječenja kortikosteroidima.

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

Učinci deksametazona na druge lijekove

Deksametazon je umjereni induktor CYP3A4. Primjena deksametazona s tvarima koje se metaboliziraju putem CYP3A4 može dovesti do povećanog klirensa ovih tvari i njihove smanjene koncentracije u plazmi.

Tuberkulostatici: zabilježeno je smanjenje koncentracija izoniazida u plazmi tokom istodobne primjene prednizolona. Bolesnike koji uzimaju izoniazid treba pažljivo pratiti.

Ciklosporin: istodobna primjena ciklosporina i kortikosteroida može dovesti do pojačanog učinka obje tvari. Postoji povećan rizik od cerebralnih napadaja.

Prazikvantel: smanjene koncentracije prazikvantela u plazmi stvaraju rizik za neuspješno liječenje zbog povećanog jetrenog metabolizma deksametazona.

Oralni antikoagulansi (kumarin): istodobna terapija s kortikosteroidima može ili pojačati ili dovesti do slabljenja učinka oralnih antikoagulansa. U slučaju visokih doza ili liječenja koje traje više od 10 dana, postoji rizik od krvarenja specifičnog za terapije kortikosteroidima (gastrointestinalna sluznica, vaskularna osjetljivost). Bolesnici koji uzimaju kortikosteroide u kombinaciji s oralnim antikoagulansima moraju se pažljivo pratiti (kontrola na 8. dan, a zatim svaka dva tjedna tokom i nakon liječenja).

Atropin i drugi antikolinergici: moguća su povećanja intraokularnog tlaka tokom istodobne primjene s deksametazonom.

Nedepolarizirajući miorelaksansi: učinak opuštanja mišića može dulje trajati.

Somatotropin: može biti smanjen učinak hormona rasta.

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Deksametazon prolazi kroz posteljicu. Primjena kortikosteroida u gravidnih životinja može uzrokovati abnormalnosti u fetalnom razvoju, uključujući rascjep nepca, intrauterino zaostajanje u rastu i negativne učinke na rast i razvoj mozga. Ne postoji dokaz da kortikosteroidi dovode do povećane incidencije kongenitalnih abnormalnosti, poput rascjepa nepca/usne u ljudi (vidjeti dio 5.3). Dugotrajna ili ponovljena terapija kortikosteroidima tokom trudnoće povećava rizik od intrauterinog zaostajanja u rastu. U novorođenčadi koja su u prenatalnom razdoblju izložena kortikosteroidima postoji povećan rizik od adrenalne insuficijencije, koja se u normalnim okolnostima nakon poroda spontano ispravlja i rijetko je klinički značajna. Tokom trudnoće, a osobito u prvom tromjesečju, deksametazon treba propisivati samo ako je korist veća od rizika za majku i dijete.

Dojenje

Glukokortikoidi se izlučuju u majčino mlijeko. Nema dovoljno informacija o izlučivanju deksametazona u majčino mlijeko u ljudi. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Dojenčad majki koje uzimaju visoke doze sistemskih kortikosteroida tokom duljih razdoblja ima adrenalnu supresiju u određenoj mjeri.

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

Plodnost

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

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama

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

Deksametazon može uzrokovati konfuziju, halucinacije, omaglicu, somnolenciju, umor, sinkopu i zamagljen vid (vidjeti dio 4.8). Ako iskuse navedeno, bolesnicima se treba savjetovati da ne upravljaju vozilima, ne koriste mašine i ne obavljaju opasne zadatke tokom liječenja deksametazonom.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Incidencija očekivanih nuspojava u korelaciji je s relativnom potentnosti supstanci, dozom, dobu dana

kad je lijek primijenjen i trajanjem liječenja. Tokom kratkotrajne terapije, ako se slijede preporuke za doziranje i bolesnici pažljivo prate, rizik od nuspojava je nizak.

Uobičajene nuspojave kod kratkotrajnog liječenja deksametazonom (dani/tjedni) uključuju povećanje tjelesne težine, psihološke poremećaje, intoleranciju glukoze i prolaznu adrenokortikalnu insuficijenciju. Dugotrajno liječenje deksametazonom (mjeseci/godine) obično uzrokuje pretilost centralnog tipa, krhkost kože, atrofiju mišića, osteoporoza, zaostajanje u rastu i dugoročnu nadbubrežnu insuficijenciju (također vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi).

Tablični popis nuspojava

	Nepoznato
Infekcije i infestacije	Povećana osjetljivost ili egzacerbacija (latentnih) infekcija* (uključujući septikemiju, tuberkulozu, infekcije oka, vodene kozice, ospice, gljivične i virusne infekcije) s prikrivanjem kliničkih simptoma, oportunističke infekcije
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Leukocitoza, limfopenija, eozinopenija, policitemija, abnormalna koagulacija
Poremećaji imunološkog sistema	Reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju, imunosupresiju (također vidjeti pod „Infekcije i parazitske bolesti“)
Endokrini poremećaji	Supresija osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda i induciranje Cushingova sindroma (uobičajeni simptomi: lice „okruglo poput mjeseca“, pletora, pretilost u predjelu trupa), sekundarna adrenalna i hipofizna insuficijencija* (osobito kod stresa poput ozljede ili operacije), potisnut rast u dojenačkoj dobi, djetinjstvu i adolescenciji, neredovitost menstruacije i amenoreja, hirsutizam
Poremećaji metabolizma i prehrane	Debljanje, negativna ravnoteža proteina i kalcija*, pojačan apetit, zadržavanje natrija i vode*, gubitak kalija* (oprez: poremećaji ritma), hipokalemijska alkalozna, manifestacija latentnog dijabetesa melitusa, oštećena tolerancija ugljikohidrata s potrebom povećanih doza antidijabetičke terapije*, hiperkolesterolemija, hipertrigliceridemija
Psihijatrijski poremećaji	Psihološka ovisnost, depresija, nesanica, pogoršana shizofrenija, mentalna bolest, od euforije do manifestne psihoze
Poremećaji živčanog sistema	Povećani intrakranijalni tlak s papiloedemom u djece (pseudotumor cerebri) obično nakon prestanka liječenja; manifestacije latentne epilepsije, pojačani napadaji kod manifestne epilepsije, vrtoglavica, glavobolja
Poremećaji oka	Povišen intraokularni tlak, glaukom*, papiloedem, katarakta*, uglavnom s posteriornim subkapsularnim zamućenjem, atrofijom rožnice i bjeloočnice, učestalije virusne, gljivične i bakterijske infekcije oka, pogoršanje simptoma povezanih s ulkusima rožnice*, korioretinopatija, zamućen vid (vidjeti također dio 4.4)
Srčani poremećaji	Ruptura srčanog mišića nakon nedavnog infarkta miokarda, kongestivno zatajenje srca u predisponiranih bolesnika, dekompenzacija srca*
Krvožilni poremećaji	Hipertenzija, vaskulitis, pojačana ateroskleroza i rizik od tromboze/tromboembolije (povećanje svojstva koagulacije krvi može dovesti do tromboembolijskih komplikacija)
Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja	Štucanje
Poremećaji probavnog sistema	Dispepsija, abdominalna distenzija*, želučani ulkusi s perforacijom i krvarenjem, akutni pankreatitis, ulcerativni ezofagitis, ezofagealna kandidijaza, flatulencija, mučnina, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Hipertrichoza, atrofija kože, telangiektazija, strije, eritem, steroidne akne, petehije, ekhimoza, alergijski dermatitis, urtikarija, angioneurotski edem, prorjeđivanje kose, poremećaji pigmenta, povećana krhkost kapilara, perioralni dermatitis, hiperhidroza, sklonost modricama
Poremećaji mišićno-koštanog	Prerano zatvaranje epifize, osteoporoza, prijelomi kralježnice i

sistema i vezivnog tkiva	dugih kostiju, aseptična nekroza bedrene i nadlaktične kosti, kidanje tetiva*, proksimalna miopatija, mišićna slabost, gubitak mišićne mase
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Impotencija
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Smanjen odgovor na cijepljenje i kožne testove. Odgođeno cijeljenje rana, nelagoda, malaksalost, sindrom ustezanja steroida: prebrzo smanjenje doze kortikosteroida nakon dugotrajnog liječenja može dovesti do akutne adrenalne insuficijencije, hipotenzije i smrti. Sindrom ustezanja može se manifestirati kao vrućica, mialgija, artralgiya, rinitis, konjunktivitis, bolni čvorici na koži koji svrbe te gubitak težine

također vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Opis odabranih nuspojava

Adrenokortikalna insuficijencija

Adrenokortikalna insuficijencija, koju uzrokuje liječenje glukokortikoidima, može, ovisno o dozi i duljini liječenja, potrajati više mjeseci, a u nekim slučajevima i dulje od godinu dana, nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi).

Psihološke promjene

Psihološke promjene manifestiraju se u raznim oblicima, a najčešći je euforija. Također su moguće depresija, psihotične reakcije i suicidalne tendencije. Ove bolesti mogu biti ozbiljne. Obično započinju u roku od nekoliko dana ili tjedana nakon početka primjene lijeka. Vjerojatnije su kod viših doza. Većina ovih problema nestane ako se doza smanji ili se prekine primjena lijeka (vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi).

Infekcije

Liječenje deksametazonom može prikriti simptome već postojeće ili nove infekcije pa zbog toga postavljanje dijagnoze može biti teže te može dovesti do povećanog rizika od infekcije (vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi).

Perforacija crijeva

Kortikosteroidi mogu biti povezani s povećanim rizikom od perforacije debelog crijeva kod teškog ulcerativnog kolitisa s rizikom od perforacije, divertikulitisa i enteroanastomoze (odmah nakon operacije).

Znakovi nadraženosti peritoneuma nakon gastrointestinalne perforacije mogu biti odsutni u bolesnika koji primaju visoke doze glukokortikoida (vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi).

Kardiovaskularni poremećaji

Moguća je bradikardija, pogoršanje teške insuficijencije srca i visoki krvni tlak koji je teško regulirati. Treba oprezno postupati kada se kortikosteroidi primjenjuju u bolesnika koji su nedavno imali infarkt miokarda jer je zabilježena ruptura miokarda (vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi).

Pedijatrijska populacija

Kortikosteroidi uzrokuju inhibiciju rasta ovisnu o dozi u dojenčadi, u djetinjstvu i adolescenciji budući da mogu potaknuti rano zatvaranje epifiza, što može biti ireverzibilno (vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi).

Starije osobe

Nuspojave sistemskih kortikosteroida mogu imati ozbiljne posljedice, osobito u starijoj dobi, uglavnom osteoporozi, hipertenziji, hipokalemiji, dijabetes, podložnost infekciji i atrofiji kože (vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje potpunije 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 lijekodirektno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- 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

Simptomi

Rijetke su prijave akutne toksičnosti i/ili smrtnih slučajeva nakon predoziranja glukokortikoidima. Predoziranje ili dugotrajna primjena mogu uvećati nuspojave glukokortikoida.

Liječenje

Nema raspoloživog antidota. Liječenje mora biti simptomatsko i suportivno, a doziranje deksametazona treba smanjiti ili polako ustezati kada je moguće. Liječenje vjerojatno nije indicirano za reakcije uzrokovane kroničnim otrovanjem, osim ako bolesnik ima stanje zbog kojeg bi bio neuobičajeno podložan štetnim učincima kortikosteroida. U tom slučaju treba isprazniti želudac i po potrebi započeti simptomatsko liječenje. Anafilaktičke reakcije i reakcije preosjetljivosti mogu se liječiti epinefrinom (adrenalinom), umjetnom respiracijom s pozitivnim tlakom i aminofilinom. Bolesnik treba biti u toplom i tihom okruženju. Biološki poluvijek deksametazona u plazmi je oko 190 minuta.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska skupina: kortikosteroidi za sistemnu primjenu, glukokortikoidi, ATK oznaka: H02AB02.

Mehanizam djelovanja

Deksametazon je vrlo snažan i dugodjelujući glukokortikoid sa zanemarivim svojstvima zadržavanja natrija i stoga je osobito prikladan za primjenu u bolesnika sa zatajenjem srca i hipertenzijom.

Njegova protuupalna potentnost 7 je puta veća nego kod prednizolona i, kao drugi glukokortikoidi, deksametazon ima i antialergijska, antipiretička i imunosupresivna svojstva.

Deksametazon ima biološki poluvijek od 36-54 sata te je stoga prikladan za stanja kod kojih je potrebno kontinuirano djelovanje glukokortikoida.

Dexamethason Krka 4 mg tablete

Ispitivanje RECOVERY (engl. Randomised Evaluation of COVID-19 thERapY,¹) je individualno randomizirano, kontrolirano, otvoreno ispitivanje s adaptivnom platformom, koje pokreće ispitač, a koje procjenjuje učinke mogućih liječenja u hospitaliziranih bolesnika s bolešću COVID-19.

Ispitivanje je provedeno u 176 bolničkih organizacija u Ujedinjenom Kraljevstvu.

6425 bolesnika randomizirano je da primaju deksametazon (2104 bolesnika) ili uobičajenu skrb (4321 bolesnik). 89% bolesnika imalo je laboratorijski potvrđenu infekciju virusom SARS-CoV-2.

U vrijeme randomizacije 16% bolesnika bilo je na invazivnoj mehaničkoj ventilaciji ili ekstrakorporalnoj membranskoj oksigenaciji, 60% primalo je samo kisik (s neinvazivnom ventilacijom ili bez nje), a 24% nije primalo ništa od toga.

Srednja vrijednost dobi bolesnika bila je 66,1±15,7 godina. 36% bolesnika činile su žene. 24% bolesnika imalo je dijabetes u anamnezi, 27% bolest srca, a 21% kroničnu bolest pluća. The

Primarna mjera ishoda

Smrtnost nakon 28 dana bila je značajno manja u skupini koja je primala deksametazon nego u skupini koja je dobivala uobičajenu skrb, pri čemu je zabilježena smrt 482 bolesnika od ukupno 2104 bolesnika (22,9%), odnosno 1110 od ukupno 4321 bolesnika (25,7%) (omjer stopa, 0,83; interval

pouzdanosti 95% [CI], 0,75 do 0,93; $P < 0,001$).

U skupini koja je primala deksametazon incidencija smrti bila je niža nego u skupini koja je dobivala uobičajenu skrb u bolesnika koji su bili na invazivnoj mehaničkoj ventilaciji (29,3% naspram 41,4%; omjer stopa, 0,64; 95% CI, 0,51 do 0,81) i onima koji su primali dodatni kisik bez invazivne mehaničke ventilacije (23,3% naspram 26,2%; omjer stopa, 0,82; 95% CI, 0,72 do 0,94).

Nije bilo jasnog učinka deksametazona u bolesnika koji nisu primali nikakvu respiratornu potporu u vrijeme randomizacije (17,8% naspram 14,0%; omjer stopa, 1,19; 95% CI, 0,91 do 1,55).

Sekundarne mjere ishoda

Bolesnici u skupini koja je primala deksametazon imali su kraće trajanje hospitalizacije od skupine koja je dobivala uobičajenu skrb (medijan, 12 dana u odnosu na 13 dana) te veću vjerojatnost da budu otpušteni iz bolnice živi unutar 28 dana (omjer stopa, 1,10; 95% CI, 1,03 do 1,17).

U skladu s primarnom mjerom ishoda, najveći učinak vezan uz otpuštanje iz bolnice unutar 28 dana zabilježen je među bolesnicima koji su bili na invazivnoj mehaničkoj ventilaciji u vrijeme randomizacije (omjer stopa 1,48; 95% CI 1,16; 1,90), a nakon toga u onih koji su primali samo kisik (omjer stopa, 1,15; 95% CI 1,06-1,24), bez zabilježenog blagotvornog učinka u bolesnika koji nisu primali kisik (omjer stopa, 0,96; 95% CI 0,85-1,08).

Ishod	Deksametazon (N = 2104)	Uobičajena skrb (N = 4321)	Omjer ili stopa rizika (95% CI)*
<i>Broj/ukupni broj bolesnika (%)</i>			
Primarni ishod			
Smrtnost nakon 28 dana	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75-0,93)
Sekundarni ishodi			
Otpušteni 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)

* Omjeri stopa korigirani su za dob s obzirom na ishode smrtnosti tijekom 28 dana i otpuštanja iz bolnice. Omjeri rizika korigirani su za dob s obzirom na ishod primanja invazivne mehaničke ventilacije ili smrt i njezine podkomponente.

† Iz ove su kategorije isključeni bolesnici koji su bili na invazivnoj mehaničkoj ventilaciji u vrijeme randomizacije.

Sigurnost

Zabilježena su četiri ozbiljna štetna događaja povezana s ispitivanim lijekom: dva ozbiljna štetna događaja hiperglikemije, jedan steroidima izazvane psihoze i jedno krvarenje u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta. Svi štetni događaji su sanirani.

Analize podskupina

Učinci primanja DEKSAMETAZONA na 28-dnevnu smrtnost prema dobi i respiratornoj potpori primanoj u vrijeme randomizacije¹

	Deksametazon	Uobičajena skrb	RR (95% CI)
Bez kisika ($x_1^2 = 0,70$; $p = 0,40$)			
<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)
Podzbroj	89/501 (17,8%)	145/1034 (14,0%)	1,19 (0,91-1,55)
Samo kisik ($x_1^2 = 2,54$; $p = 0,11$)			

¹ (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>)

<70	53/675 (7,9%)	193/1473 (13,1%)	 0.58 (0,43-0,78) 0.98 (0,77-1,25) 0.85 (0,70-1,04) 0,82 (0,72-0,94)	
≥70 <80	104/306 (34,0%)	178/531 (33,5%)		
≥80	141/298 (47,3%)	311/600 (51,8%)		
Podzbroj	298/1279 (23,3%)	682/2604 (26,2%)		
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) 0.85 (0,53-1,34) 0.39 (0,10-1,47) 0,64 (0,51-0,81) 0,83 (0,75-0,93) p <0,001	
≥70 <80	26/49 (53,1%)	58/104 (55,8%)		
≥80	3/6 (50,0%)	8/10 (80,0%)		
Podzbroj	95/324 (29,3%)	283/683 (41,4%)		
Svi sudionici	482/2104 (22,9%)	1110/4321 (25,7%)		
			Deksametazon bolji	Uobičajena skrb bolja

Učinci primanja DEKSAMETAZONA na 28-dnevnu smrtnost prema respiratornoj potpori primanoj u vrijeme randomizacije i anamnezi kroničnih bolesti.¹

Učinjenje randomizacije i analizezi kroničnih bolesti.					RR (95% C I)
	Deksametazon	Uobičajena skrb			
Bez kisika ($\chi_1^2= 0,08$; $p=0,78$)					
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)
Podzbroj	89/501 (17,8%)	145/1034 (14,0%)			1,19 (0,91–1,55)
Samo kisik ($\chi_1^2= 2,05$; $p=0,15$)					
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)
Podzbroj	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)
Podzbroj	95/324 (29,3 %)	283/683 (41,4%)			0,64 (0,51–0,81)
Svi sudionici	482/2104 (22,9%)	1110/4321 (25,7%)			0,83 (0,75–0,93) p <0,001
			Deksametazon bolji	Uobičajena skrb bolja	

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija i distribucija

Deksametazon se dobro apsorbira kada se daje kroz usta; vršne razine u plazmi dosežu se između 1 i 2 sata nakon primjene i pokazuju velike interindividualne varijacije. Srednja vrijednost poluvijeka u plazmi je $3,6 \pm 0,9$ sati. Deksametazon se veže (do približno 77%) na proteine u plazmi, uglavnom albumine. Postotak vezanja deksametazona na proteine, za razliku od kortizola, ostaje praktički nepromijenjen s povećanim koncentracijama steroida. Kortikosteroidi se brzo distribuiraju u sva tkiva u tijelu. Prolaze kroz posteljicu i mogu se u malim količinama izlučivati u majčino mlijeko.

Biotransformacija

Deksametazon se uglavnom metabolizira u jetri, ali i u bubrezima.

Eliminacija

Deksametazon i njegovi metaboliti izlučuju se u urin.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Odobreno
ALMBIH
3.2.2023.

Ispitivanja na životinjama pokazala su da glukokortikoidi povećavaju incidenciju rascjepa nepca, spontanijih pobačaja i intrauterinog zaostajanja u rastu. U nekim slučajevima ove su divergencije bile kombinirane s defektima središnjeg živčanog sistema i srca. U drugih primata osim ljudi, zabilježene su manje kranijalne skeletne abnormalnosti. Ti su učinci zabilježeni nakon primjene visokih doza deksametazona.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Laktoza hidrat
Kukuruzni škrob, prethodno geliran
Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
Magnezijev stearat (E572)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvajte na temperaturi do 30 °C u originalnoj ambalaži kako biste osigurali zaštitu od svjetlosti i vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 20 i 30 tableta, u kutiji.

6.6 Posebne sigurnosne mjere za uklanjanje i postupanje s lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

KRKA, tovarna zdravil, d.d.
Šmarješka cesta 6, Novo mesto, Republika Slovenija

Proizvođač gotovog lijeka

KRKA, tovarna zdravil, d.d.
Šmarješka cesta 6, Novo mesto, Republika Slovenija

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Krka Farma d.o.o., Sarajevo
Džemala Bijedića 125A, Sarajevo, BiH

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Dexamethason Krka 20 x 4 mg, tableta: 04-07.3-2-2809/22 od 03.02.2023. godine
Dexamethason Krka 30 x 4 mg, tableta: 04-07.3-2-2810/22 od 03.02.2023. godine
Dexamethason Krka 20 x 8 mg, tableta: 04-07.3-2-2811/22 od 03.02.2023. godine
Dexamethason Krka 30 x 8 mg, tableta: 04-07.3-2-2812/22 od 03.02.2023. godine
Dexamethason Krka 20 x 20 mg, tableta: 04-07.3-2-2814/22 od 03.02.2023. godine
Dexamethason Krka 30 x 20 mg, tableta: 04-07.3-2-2813/22 od 03.02.2023. godine
Dexamethason Krka 20 x 40 mg, tableta: 04-07.3-2-2808/22 od 03.02.2023. godine
Dexamethason Krka 30 x 40 mg, tableta: 04-07.3-2-2807/22 od 03.02.2023. godine

Datum revizije sažetka:
03.02.2023. godine

Odobreno
ALMBIH
3.2.2023.