

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Deksametazon Zentiva 8 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 8 mg deksametazona.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadrži 268 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijela do bjelkasta, okrugla tableta, s ravnim ukošenim rubovima, promjera približno 9,5 mm, s ugraviranim DX na jednoj strani i 8 na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Deksametazon Zentiva 8 mg tablete indicirane su za:

- moždani edem uzrokovan tumorom mozga, neurokirurškim zahvatom, bakterijskim meningitisom, moždanim apscesom.
- teški akutni napad astme.
- oralno početno liječenje opsežnih, teških, akutnih kožnih bolesti koje reagiraju na glukokortikoide, primjerice eritrodermija, pemphigus vulgaris ili akutni ekcem.
- oralno početno liječenje autoimunih poremećaja kao što je sistemski eritemski lupus (osobito visceralni oblici).
- aktivni reumatoidni artritis teškog progresivnog tijeka, npr. brzo napredujući destruktivni oblici i/ili izvanzglobne manifestacije.
- teške zarazne bolesti s toksičnim stanjima (npr. tuberkuloza, tifusna vrućica; samo kao dodatak istodobnoj antiinfektivnoj terapiji).
- palijativna terapija malignih tumora.
- 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.
- profilaksu i terapiju postoperativnog ili povraćanja induciranog citostaticima u sklopu antiemetičkog liječenja.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Deksametazon Zentiva nije primjeren za sva doziranja opisana u nastavku teksta. Za ta doziranja moraju se koristiti drugi proizvodi koji sadrže deksametazon.

Doziranje ovisi o prirodi i težini bolesti te o individualnom odgovoru bolesnika na terapiju. Općenito se primjenjuju relativno visoke početne doze koje kod akutnih teških oblika moraju biti značajno veće nego kod kroničnih bolesti.

Najprikladnija jačina doze odredit će se na temelju početne doze i broja doza raspoređenih tijekom dana.

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

- Moždani edem
Ovisno o uzroku i ozbiljnosti, početna doza od 8–10 mg (do 80 mg) intravenski, a potom 16–24 mg (do 48 mg) dnevno oralno, podijeljeno na 3–4 (do 6) jednokratnih doza tijekom 4–8 dana.
Dugotrajna primjena niže doze lijeka Deksametazon Zentiva može biti potrebna tijekom zračenja te kod konzervativne terapije inoperabilnih tumora mozga.
- Moždani edem nakon bakterijskog meningitisa
0,15 mg/kg tjelesne težine, svakih 6 sati tijekom 4 dana.
Djeca: 0,4 mg/kg tjelesne težine, svakih 12 sati tijekom 2 dana, počevši prije prve primjene antibiotika.
- Teški akutni napad astme
Odrasli: 8–20 mg, zatim 8 mg svaka 4 sata ako je potrebno.
Djeca: 0,15–0,3 mg/kg tjelesne težine.
- Akutne kožne bolesti
Ovisno o prirodi i proširenosti bolesti, dnevne doze od 8–40 mg, u nekim slučajevima do 100 mg.
Potom daljnje liječenje sa snižavanjem doze.
- Aktivna faza reumatskih sistemskih bolesti
Sistemski eritemski lupus: 6–16 mg/dan.
- Aktivni reumatoidni artritis teškog progresivnog tijeka
Npr. napredovanje u brzim destruktivnim oblicima i/ili s izvanzglobnim manifestacijama:
6–12 mg/dan.
- Teške zarazne bolesti, toksična stanja (npr. tuberkuloza, tifusna vrućica)
4–20 mg/dan tijekom nekoliko dana, samo uz odgovarajuću antiinfektivnu terapiju.
- Palijativna terapija malignih tumora
U početku 8–16 mg/dan, kod produžene terapije 4–12 mg/dan.
- Za liječenje bolesti COVID-19
Odrasli bolesnici: 6 mg intravenski ili peroralno, jednom dnevno tijekom najviše do 10 dana.
Pedijatrijska populacija: Pedijatrijskim bolesnicima (adolescenti u dobi od 12 i više godina) preporučuje se uzimanje doze od 6 mg intravenski ili peroralno jednom dnevno tijekom najviše do 10 dana.
Trajanje liječenja mora se odrediti prema kliničkom odgovoru i potrebama pojedinačnog bolesnika.
Stariji bolesnici, oštećenje funkcije bubrega, oštećenje funkcije jetre: nije potrebna prilagodba doze.
- Profilaksa i terapija povraćanja induciranog citostaticima u sklopu antiemetičkog liječenja
10–20 mg prije početka kemoterapije, a zatim 4–8 mg dva do tri puta dnevno, ako je potrebno tijekom 1–3 dana (umjereno emetogena kemoterapija) ili do 6 dana (jako emetogena kemoterapija).
- Profilaksa i liječenje postoperativnog povraćanja
8–20 mg kao jednokratna doza prije kirurškog zahvata.
Djeca u dobi od dvije ili više godina: 0,15 – 0,5 mg/ kg tjelesne težine (najviše 16 mg).

Način primjene

Tablete se moraju progutati cijele s dovoljno tekućine tijekom ili nakon obroka. Kada je moguće, terapiju se mora uzimati kao jednu dnevnu dozu, ako je moguće ujutro (cirkadijana terapija). Ipak, kod bolesnika s bolestima koje zahtijevaju terapiju visokim dozama često su potrebne višestruke doze tijekom dana radi postizanja maksimalnog učinka.

Ovisno o osnovnoj bolesti, kliničkim simptomima i odgovoru na terapiju, doza se može smanjivati različitim tempom i može se završiti liječenje ili se bolesniku može dati što nižu dozu održavanja, ako je potrebno, uz praćenje osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda.

Opće je pravilo da doza mora biti onoliko visoka koliko je potrebno, ali što manja odnosno da trajanje liječenja mora biti onoliko dugo koliko je potrebno, ali što kraće. Doza se mora smanjivati postupno do prekida liječenja.

Ako je nakon početne terapije potrebna dugotrajna terapija održavanja, potrebno je prijeći na liječenje prednizonom/prednizolonom jer je supresija nadbubrežne žlijezde manje izražena (vidjeti dio 4.4).

Kod hipotireoze ili ciroze jetre mogu biti dovoljne niske doze, ili može biti potrebno smanjenje doze.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Adrenokortikalna insuficijencija koju uzrokuje terapija glukokortikoidima, može, ovisno o dozi i duljini liječenja, potrajati više mjeseci, a u nekim slučajevima i dulje od godinu dana nakon prekida terapije. Kod bolesnika tijekom liječenja lijekom Deksametazon Zentiva zbog određenih stanja fizičkog stresa (ozljede, operacije, porođaja, itd.), može biti potrebno privremeno povećati dozu. Zbog tog mogućeg rizika u stresnim stanjima, mora se izraditi ID karticu s naznačenom kortikosteroidnom terapijom za bolesnike koji su na dugotrajnom liječenju lijekom Deksametazon Zentiva. Čak i u slučajevima dugotrajne adrenokortikalne insuficijencije, nakon prekida terapije može biti potrebna primjena glukokortikoida u situacijama fizičkog stresa (npr. Tuberkuloza, tifusna vrućica). Akutna adrenokortikalna insuficijencija izazvana terapijom može se minimizirati sporim smanjivanjem doze do planiranog vremena prekida.

Zbog svog imunosupresivnog učinka, liječenje lijekom Deksametazon Zentiva može dovesti do povećanog rizika od bakterijskih, virusnih, parazitskih, oportunističkih i gljivičnih infekcija. Može prikriti simptome postojeće infekcije ili infekcije u razvoju, što otežava dijagnozu. Moguća je reaktivacija latentnih infekcija poput tuberkuloze ili hepatitisa B.

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.

Liječenje lijekom Deksametazon Zentiva smije se provoditi samo prema najstrožim dijagnostičkim kriterijima i, po potrebi, primijeniti dodatno ciljanu antiinfektivnu terapiju za sljedeća stanja:

- akutne virusne infekcije (hepatitis B, 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)
- u bolesnika s poznatom ili suspektom infestacijom končastim glistama (strongiloidoza). Liječenje glukokortikoidima može dovesti do hiperinfekcije sa *Strongyloides stercoralis* i diseminacije sa

- široko rasprostranjenom migracijom larvi.
- poliomijelitis
 - limfadenitis nakon cijepljenja BCG-om (besežiranja)
 - akutne i kronične bakterijske infekcije
 - kod preboljele tuberkuloze (rizik od ponovne aktivacije) primjenjivati samo pod tuberkulostatskom zaštitom.

Osim toga, terapiju deksametazonom smije se provoditi samo kod jakih indikacija i, po potrebi, provoditi dodatnu specifičnu terapiju za:

- gastrointestinalne ulkuse;
- osteoporozu;
- teško srčano zatajenje;
- visoki krvni tlak koji je teško regulirati;
- dijabetes melitus koji je teško regulirati;
- psihijatrijske poremećaje (uključujući i one prisutne u ranijoj anamnezi), kao i suicidalnost: preporučuje se neurološko ili psihijatrijsko praćenje;
- glaukom zatvorenog kuta i glaukom širokog kuta: preporučuje se oftalmološko praćenje i pomoćna terapija;
- ulceracije rožnice i ozljede rožnice: preporučuje se oftalmološko praćenje i pomoćna terapija.

Feokromocitomska kriza

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

Poremećaj vida

Pri sustavnoj i topikalnoj uporabi kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako bolesnik ima simptome kao što su zamućen vid ili neke druge poremećaje vida, mora se razmotriti potrebu da ga 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 sustavne i topikalne uporabe kortikosteroida.

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

- teški ulcerativni kolitis s prijetećom perforacijom, koja se može dogoditi bez iritacije peritoneuma
- divertikulitis
- enteroanastomozu (odmah nakon operacije).

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

Dijabetičari koji se liječe lijekom Deksametazon Zentiva, možda će trebati primiti povećane doze inzulina ili oralnih antidijabetika.

Potrebno je redovito pratiti krvni tlak tijekom liječenja Deksametazonom Zentiva, a posebice tijekom primjene većih doza te u bolesnika s visokim krvnim tlakom koji je teško regulirati.

Zbog rizika od pogoršanja mora se redovito pratiti bolesnike s teškom insuficijencijom srca.

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

Moguće su teške anafilaktičke reakcije.

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

Na početku liječenja lijekom Deksametazon Zentiva moguće je inicijalno pogoršanje već postojeće miastenije gravis.

Načelno, cijepljenja inaktiviranim cjepivima su moguća. Međutim, mora se imati na umu da imunološki odgovor, a stoga i uspjeh cijepljenja može biti smanjen pri višim dozama kortikoida.

Neophodni su redoviti liječnički pregledi (uključujući pregled vida svaka tri mjeseca) tijekom dugotrajne terapije lijekom Deksametazon Zentiva.

Kod primjene visokih doza mora se pratiti dovoljan unos kalija i ograničeni unos natrija, kao i razine kalija u serumu.

Ovisno o duljini i režimu doziranja, mora 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, dob, nedovoljan unos proteina i kalcija u razdoblju poslije menopauze, intenzivno pušenje, prekomjeran unos alkohola, kao i nedovoljna tjelovježba. Prevencija se sastoji od dovoljnog unosa kalcija i vitamina D te fizičke aktivnosti. Mora se razmotriti dodatna terapija u slučaju već prisutne osteoporoze.

Nakon završetka ili prekida dugotrajne primjene glukokortikoida potrebno je razmotriti sljedeće rizike: pogoršanje ili ponovno pojavljivanje osnovne bolesti, akutnu insuficijenciju nadbubrežne žlijezde, sindrom ustezanja kortizona.

Određene virusne bolesti (vodene kozice, ospice) mogu biti vrlo teške za bolesnike koji se liječe glukokortikoidima. Tom su riziku osobito izloženi bolesnici s oslabljenim imunitetom koji još nisu bili zaraženi vodenim kozicama ili ospicama. Ako ti bolesnici tijekom liječenja Deksametazonom Zentiva dođu u kontakt s osobama zaraženima ospicama ili vodenim kozicama, po potrebi se mora uvesti preventivno liječenje.

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, morali bi biti pažljivo praćeni uz prikladne mjere opreza.

Pedijatrijska populacija

Prijevremeno rođena novorođenčad

Dostupni podaci sugeriraju na dugoročne štetne događaje na razvoj živčanog sustava nakon ranog liječenja (< 96 sati) nedonoščadi s kroničnom plućnom bolešću pri početnim dozama od 0,25 mg/kg tjelesne težine dva puta na dan.

U fazi rasta djece potrebno je pažljivo odvagnuti omjer koristi i rizika terapijom Deksametazonom Zentiva.

Terapija mora biti ograničenog trajanja, a dugotrajna terapija mora se primjenjivati naizmjenično.

Starije osobe

Budući da su stariji bolesnici izloženi povećanom rizikom od osteoporoze, potrebno je pažljivo odvagnuti omjer koristi i rizika terapijom Deksametazonom Zentiva.

Napomena:

Upotreba pretraga na doping kada se uzima Deksametazon Zentiva može dovesti do pozitivnih rezultata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, nedostatkom ukupne laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži natrij. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Estrogeni (npr. inhibitori ovulacije)

Poluvijek glukokortikoida može biti produljen. Učinak kortikoida stoga može biti povećan.

Antacidi

Istodobni unos aluminijevog ili magnezijevog hidroksida može dovesti do smanjene apsorpcije glukokortikoida uz smanjenu djelotvornost Deksametazona Zentiva. Stoga se mora ostaviti razmak (2 sata) između uzimanja oba lijeka.

CYP3A4 induktori kao što su rifampicin, fenitoin, karbamazepin, barbiturati i primidon

Učinak kortikoida može biti smanjen.

CYP3A inhibitori (uključujući ketokonazol, itrakonazol, ritonavir i kobicistat)

Očekuje se da će istodobno liječenje inhibitorima CYP3A, uključujući lijekove koji sadrže kobicistat, povećati rizik od sistemskih nuspojava. Navedena kombinacija mora se izbjegavati, osim ako korist nadmašuje povećani rizik od sistemskih nuspojava kortikosteroida, u kojem slučaju se bolesnici moraju nadzirati radi uočavanja sistemskih nuspojava kortikosteroida.

Efedrin

Metabolizam glukokortikoida može biti ubrzan, a time može biti smanjena njihova učinkovitost.

ACE inhibitor

Povećan rizik od promjena u krvnoj slici.

Srčani glikozidi

Nedostatak kalija može pojačati učinak glikozida.

Saluretici, laksativi

Izlučivanje kalija može biti povećano.

Antidiabetici

Hipoglikemijski učinak može biti smanjen.

Derivati kumarina

Antikoagulantni učinak može biti smanjen ili povećan. Kod istodobne primjene može biti potrebna prilagodba doze antikoagulansa.

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL-i), salicilati i indometacin

Povećan je rizik od gastrointestinalnih ulkusa i krvarenja.

Nedepolarizirajući mišićni relaksansi

Učinak mišićnog relaksansa može trajati dulje.

Atropin, drugi antikolinergici

Moguća su povećanja intraokularnog tlaka tijekom istodobne primjene.

Prazikvantel

Kortikosteroidi mogu uzrokovati smanjenje koncentracije prazikvantela u krvi.

Klorokin, hidroksiklorokin, meflokin

Postoji povećan rizik od miopatija i kardiomiopatija.

Somatotropin

Dugotrajnim liječenjem može se smanjiti učinak somatropina (hormona rasta).

Protirelin

Moguće je smanjenje povećanje hormona TSH tijekom primjene protirelina.

Imunosupresivi

Povećana osjetljivost na infekcije I moguće pogoršanje ili manifestacija latentnih infekcija.

Dodatno, za ciklosporin: Razine ciklosporina u krvi su povećane: postoji povećan rizik od konvulzija.

Fluorokinoloni

Fluorokinoloni mogu povećati rizik od poremećaja tetiva.

Učinci na metode istraživanja

Kožne reakcije na alergijskim testovima mogu biti umanjene.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Deksametazon prolazi kroz posteljicu. Tijekom trudnoće, a osobito u prvom tromjesečju, ovaj lijek se smije propisivati samo nakon što je pažljivo provedena analiza rizika i koristi.

Kod dugotrajnog liječenja glukokortikoidima tijekom trudnoće ne mogu se isključiti poremećaji rasta fetusa.

Primjena glukokortikoida 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).

Ako se glukokortikoidi primjenjuju pred kraj trudnoće, kod fetusa postoji rizik od atrofije kore nadbubrežne žlijezde, zbog čega kod novorođenčeta može biti potrebna nadomjesna terapija koja se mora polako smanjivati.

Dojenje

Deksametazon se izlučuje u majčino mlijeko. Još nisu zabilježeni štetni učinci na dojenčad. Indikaciju se ipak mora vrlo pažljivo razmotriti tijekom dojenja. Ako bolest zahtijeva veće doze, dojenje se mora prekinuti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja učinaka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Nadomjesna hormonska terapija:

Nizak rizik od nuspojava ako se prati preporučeno doziranje.

Farmakoterapija:

Mogu se pojaviti sljedeće nuspojave koje izrazito ovise o dozi i trajanju terapije te se njihova učestalost stoga ne može odrediti.

Infekcije i infestacije

Prikrivanje infekcija, manifestacija i pogoršanje ili reaktivacija virusnih infekcija, gljivičnih infekcija, bakterijskih, parazitskih i oportunističkih infekcija, aktivacija strongiloidijaze (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Umjerena leukocitoza, limfopenija, eozinopenija, policitemija.

Poremećaji imunološkog sustava

Reakcije preosjetljivosti (npr. medikamentozni osip), teške anafilaktičke reakcije kao što su aritmije, bronhospazam, hipotenzija ili hipertenzija, cirkulacijski kolaps, srčani zastoj, slabljenje imunološkog sustava.

Endokrini poremećaji

Pojava Cushingovog sindroma (tipični simptomi uključuju okruglo lice nalik mjesecu, pretilost u području trupa i punokrvnost (pletora)) i supresija nadbubrežne žlijezde (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji metabolizma i prehrane

Zadržavanje natrija uz nastanak edema, povećano izlučivanje kalija (rizik od aritmija), povećanje tjelesne težine, smanjena tolerancija glukoze, dijabetes melitus, hiperkolesterolemija i hipertrigliceridemija, povećan apetit.

Psijatrijski poremećaji

Depresija, iritabilnost, euforija, pojačan nagon, psihoze, manija, halucinacije, afektivna labilnost, anksioznost, poremećaji spavanja, suicidalnost.

Poremećaji živčanog sustava

Pseudotumor mozga, manifestacija latentne epilepsije, povećanje sklonosti napadajima kod manifestne epilepsije.

Poremećaji oka

Katarakta, osobito sa stražnjim supkapsularnim zamućenjem, glaukom, pogoršanje simptoma povezanih s ulkusom rožnice, učestalija pojava virusne, gljivične i bakterijske infekcije oka, pogoršanje bakterijske upale rožnice, ptoza, midrijaza, kemoza, jatrogena perforacija bjeloočnice, korioretinopatija, zamućen vid (vidjeti također dio 4.4).

Krvožilni poremećaji

Hipertenzija, pojačana ateroskleroza i rizik od tromboze, vaskulitis (također kao sindrom ustezanja nakon dugotrajne terapije), povećana krhkost kapilara.

Poremećaji probavnog sustava

Gastrointestinalni ulkusi, gastrointestinalno krvarenje, pankreatitis, nelagoda u želucu.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Strije, atrofija kože, telangiektazija, petehije, ekhimoza, hipertrichoza, steroidne akne, (perioralni) dermatitis nalik rozacei, promjene pigmentacije kože.

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Miopatija, atrofija i slabost mišića, osteoporozna (ovisna o dozi, moguća i kod kratkotrajne primjene), aseptična nekroza kosti, poremećaji tetiva, tendinitis, ruptura tetive, epiduralna lipomatoza, inhibicija rasta kod djece.

Važno: Ako se doza kortikosteroida prebrzo smanji nakon dugotrajnog liječenja, mogu se pojaviti bolovi u mišićima i zglobovima.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Poremećaji lučenja spolnih hormona (posljedično: neredovita menstruacija sve do pojave amenoreje, hirzutizam, impotencija).

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Odgodeno cijeljenje rana.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Akutne intoksikacije deksametazonom nisu poznate. U slučaju kroničnog predoziranja, može se očekivati povećani broj nuspojava, osobito onih koji se odnose na endokrini sustav, metabolizam i elektrolite (vidjeti dio 4.8).

Liječenje

Antidot za deksametazon nije poznat.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Deksametazon je monofluorirani glukokortikoid koji ima izražena antialergijska i protuupalna svojstva, kao i svojstva stabiliziranja membrane, te učinke na metabolizam ugljikohidrata, proteina i masti.

Deksametazon ima približno 7,5 puta jači glukokortikoidni učinak od prednizolona i prednizona, a u usporedbi s hidrokortizonom je 30 puta učinkovitiji i pritom nema mineralokortikoidnih učinaka.

Biološki učinci glukokortikoida kao što je deksametazon očituju se aktiviranjem transkripcije gena osjetljivih na kortikosteroide. Protuupalni, imunosupresivni i antiproliferativni učinci postižu se smanjenjem stvaranja, oslobađanja i aktivnosti upalnih posrednika te inhibicijom specifičnih funkcija i migracije upalnih stanica. Osim toga, kortikosteroidi mogu spriječiti učinak senzibiliziranih T limfocita i makrofaga na ciljne stanice.

Kada je potrebno dugotrajno liječenje kortikosteroidima, mora se razmotriti mogućnost indukcije prolazne insuficijencije nadbubrežne žlijezde. Supresija osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda također ovisi o pojedinačnim čimbenicima.

Liječenje bolesti COVID-19

Ispitivanje RECOVERY (engl. *Randomised Evaluation of COVID-19 therapy*) je individualno randomizirano, kontrolirano, otvoreno ispitivanje s adaptivnom platformom, koje pokreće ispitivač, 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.

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 randomizacije²

	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 ($x_1^2 = 2,54$; $p=0,11$)					
<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)	
Podzbroj	298/1279 (23,3%)	682/2604 (26,2%)		0,82 (0,72-0,94)	
Mehanička ventilacija ($x_1^2 = 0,28$; $p=0,60$)					
<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)		
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	

Učinci primanja DEKSAMETAZONA na 28-dnevnu smrtnost prema respiratornoj potpori primanoj u vrijeme randomizacije i anamnezi kroničnih bolesti³

	Deksametazon	Uobičajena skrb		RR (95% CI)	
Bez kisika ($x_1^2 = 0,08$; $p=0,78$)					
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 ($x_1^2 = 2,05$; $p=0,15$)					
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 ($x_1^2 = 1,52$; $p=0,22$)					
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	

¹ www.recoverytrial.net

^{2,3} (source: 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 Farmakokinetička svojstva

Nakon oralne primjene, deksametazon se brzo i gotovo potpuno apsorbira u želucu i tankom crijevu.

Bioraspoloživost je 80–90%. Najviše koncentracije u krvi postižu se između 60 i 120 minuta. Vežanje deksametazona na plazmatski albumin ovisi o dozi.

Pri vrlo visokim dozama, najveći dio slobodno cirkulira u krvi. Kod hipoalbuminemije raste udio nevezanog (aktivnog) kortikoida.

Poluvijek eliminacije (iz seruma) deksametazona u odraslih iznosi u prosjeku 250 minuta (+/- 80 minuta). Zbog dugog biološkog poluvijeka duljeg od 36 sati, kod kontinuirane svakodnevne primjene deksametazona može doći do nakupljanja i predoziranja.

Izlučivanje je uglavnom putem bubrega u obliku slobodnog deksametazon alkohola. Deksametazon se djelomično metabolizira; metaboliti se izlučuju u obliku glukuronata ili sulfata, većim dijelom također putem bubrega. Poremećaji bubrežne funkcije ne utječu značajno na eliminaciju deksametazona. Međutim, poluvijek eliminacije produljen je kod teških bolesti jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost:

Središnja smrtonosna doza (LD50) deksametazona nakon jedne oralne doze iznosi 16 g/kg tjelesne težine kod miševa odnosno više od 3 g/kg tjelesne težine kod štakora unutar prvih 7 dana. Nakon jedne supkutane doze, LD50 kod miševa iznosi više od 700 mg/kg tjelesne težine, a kod štakora oko 120 mg/kg tjelesne težine, unutar prvih 7 dana.

U razdoblju od 21 dan te vrijednosti postaju niže, što se tumači kao posljedica teških zaraznih bolesti uzrokovanih hormonski izazvanom imunosupresijom.

Kronična toksičnost:

Nema podataka o kroničnoj toksičnosti u ljudi i životinja. Intoksikacije izazvane kortikoidima nisu poznate. Kod dugotrajnijeg liječenja dozama od i iznad 1,5 mg/dan mogu se očekivati izražene nuspojave (vidjeti dio 4.8).

Mutageni i karcinogeni potencijal:

U dostupnim nalazima ispitivanja glukokortikoida nisu zabilježeni dokazi o klinički značajnim genotoksičnim svojstvima.

Reproduktivna toksičnost:

U studijama na životinjama, rascjep nepca uočen je kod štakora, miševa, hrčaka, kunića, pasa i primata; nije uočen kod konja i ovaca. U nekim slučajevima te su devijacije bile u kombinaciji s defektima središnjeg živčanog sustava i srca. Kod primata su učinci na mozak uočeni nakon izlaganja. Osim toga, može biti odgođen intrauterini rast. Svi ovi učinci uočeni su kod visokih doza.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Laktoza hidrat
Natrijev škroboglikolat
Magnezijev stearat (E572)
Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Pakirano u Alu/PVC/PVDC blistere.
Veličina pakiranja: 10, 20, 30, 50, 100 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Češka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-273384160

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. prosinca 2023.
Datum posljednje obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/ -