

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1 NAZIV LIJEKA

Deksametazon hameln 4 mg/ml otopina za injekciju

2 KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine sadrži 4,00 mg deksametazonfosfata (u obliku natrijevog deksametazonfosfata).

2 ml otopine sadrži 8,00 mg deksametazonfosfata (u obliku natrijevog deksametazonfosfata).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Ovaj lijek sadrži 20 mg propilenglikola po 1 ml - vidjeti dijelove 4.2, 4.4, 4.6 i 4.8.

Ovaj lijek sadrži 0,42 mg natrija po 1 ml – vidjeti dio 4.4.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3 FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija)

Bistra i bezbojna otopina, bez vidljivih čestica.

pH 7,5 - 8,7

4 KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Sistemska primjena

Intravenska ili intramuskularna primjena

Deksametazon hameln se preporučuje za sistemsku primjenu intravenskom ili intramuskularnom injekcijom kada oralna terapija nije izvediva ili poželjna u sljedećim uvjetima:

- *Edem mozga* uzrokovan tumorom mozga, neurokirurškim operacijama, apscesom mozga, bakterijskim meningitisom
- *Posttraumatski šok* i prevencija sindroma akutnog respiratornog distresa (ARDS)
- *Bolest koronavirusa 2019 (COVID-19)*
Liječenje bolesti koronavirusa 2019 (COVID-19) u odraslih i adolescenata (u dobi od 12 godina i starijih s tjelesnom težinom najmanje 40 kg) kojima je potrebna dodatna terapija kisikom
- *Anafilaktički šok* (nakon početne injekcije adrenalina)
- Teški napad akutne *astme*.

- Početno parenteralno liječenje opsežnih, akutnih, *teških bolesti kože*, poput eritrodermije, običnog pemfigusa (*pemphigus vulgaris*), akutnog ekcema
- Početno parenteralno liječenje *autoimunih bolesti*, kao što je sistemski eritemski lupus (posebno visceralni oblici)
- *Aktivni reumatoidni artritis* s teškim progresivnim tijekom, npr. oblici koji brzo dovode do propadanja zglobova i/ili s ekstraartikularnom manifestacijom
- *Teške infektivne bolesti* sa stanjima nalik trovanju (npr. tuberkuloza, tifus, bruceloza) samo uz istovremenu antiinfektivnu terapiju)
- *Palijativna terapija malignih tumora*
- Prevencija i terapija *povraćanja nakon operacija ili liječenja citostaticima* u okviru terapije antiemetecima

Supkutana primjena

- *Palijativna terapija malignih tumora* te prevencija i terapija *mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom (CINV)*

U palijativnoj skrbi, bolesnici koji primaju kortikosteroide zbog simptoma kao što su umor, anoreksija, refraktorna mučnina i povraćanje ili pomoćna analgezija i simptomatsko liječenje kompresije moždine ili povišeni intrakranijski tlak, Deksametazon može se primijeniti supkutano (vidjeti dio 4.2) kao zamjena za oralno uzimanje kad je potonji neprihvatljiv ili više nije izvediv.

Lokalna primjena

- Intraartikularne injekcije za stalnu upalu jednog ili više zglobova nakon općeg liječenja kronične upalne bolesti zglobova, aktivirane artroze, akutnih oblika humeroskapularne periartropatije)
- Infiltracijska terapija (kada je strogo naznačeno) za nebakterijski tendovaginitis i bursitis, periartropatiju, insercijsku tendinopatiju

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Doza se mora individualno odrediti ovisno o vrsti, težini bolesti i o odgovoru bolesnika na liječenje. Općenito se primjenjuju relativno visoke početne doze, koje kod akutnih teških slučajeva trebaju biti znatno veće za liječenje nego kod kroničnih bolesti.

Preporučuju se sljedeće sheme doziranja:

Sistemska primjena

Intravenska ili intramuskularna primjena

Odrasli

- *Edem mozga*

Inicijalno 8 – 10 mg (do 80 mg) i.v., a zatim 16 – 24 mg (do 48 mg) / dan i.v. podijeljeno u 3 - 4 (6) pojedinačne doze u venu tijekom 4 – 8 dana. Dugoročna primjena manje doze lijeka Deksametazon hameln može biti potrebna tijekom zračenja i kao dio konzervativne terapije tumora mozga koji se ne može operirati.

Edem mozga zbog bakterijskog meningitisa: 0,15 mg/kg tjelesne težine svakih 6 sati tijekom 4 dana.

- *Posttraumatski šok i prevencija posttraumatskog sindroma akutnog respiratornog distresa*

Inicijalno 40 – 100 mg i.v., ponovno uzimanje doze nakon 12 sati. Alternativno 16 – 40 mg svakih 6 sati tijekom 2 – 3 dana.

- *Liječenje COVID-19*

6 mg i.v. jednom dnevno do najviše 10 dana. Trajanje liječenja mora se voditi kliničkim odgovorom i potrebama pojedinačnih bolesnika. Starije osobe, oštećenje bubrega, oštećenje jetre - prilagodba doze nije potrebna.

- *Anafilaktički šok*

Inicijalna intravenska injekcija adrenalina, a zatim 40 – 100 mg i.v. Dozu treba ponoviti ako je potrebno.

- *Teški akutni napad astme*

8 – 20 mg i.v. što je prije moguće. Injekcija se može ponoviti po potrebi u dozi od 8 mg svaka 4 sata. Aminofilin se intravenski može primijeniti kao dodatak.

- *Akutne kožne bolesti*

Dnevne doze od 8 – 40 mg intravenski, u pojedinačnim slučajevima i do 100 mg, potom daljnje oralno liječenje sa snižavanjem doze.

- *Aktivne faze sistemskih reumatskih bolesti kao što je sistemski eritemski lupus*

Dnevne doze 6 – 16 mg.

- *Aktivni reumatoidni artritis s teškim progresivnim oblikom*

Dnevne doze od 12 - 16 mg kod brzo progresivnih oblika. Kod izvanartikularnih manifestacija preporučuje se 6 – 12 mg/dnevno.

- *Teške infektivne bolesti s toksičnim stanjima, (npr. tuberkuloza, tifus) samo kao pomoćna antiinfektivna terapija*

Dnevne doze od 4 – 20 mg i.v. U pojedinačnim slučajevima (npr. tifus) inicijalno do 200 mg.

- *Palijativna terapija malignih tumora*

Inicijalno 8 – 16 mg/dnevno, kod dugotrajnog liječenja 4 – 12 mg/dnevno.

- *Prevencija i terapija kod povraćanja pri liječenju s citostaticima u okviru antiemetičke terapije*

10 – 20 mg i.v. prije početka kemoterapije, a potom, ako je potrebno 2 – 3 puta dnevno 4 – 8 mg tijekom 1 – 3 dana (umjereni emetogeni kemoterapija) ili do 6 dana (visoki emetogeni kemoterapija).

- *Prevencija i terapija kod povraćanja nakon operacija*

Jednokratna doza od 8 – 20 mg i.v. prije operacije.

Supkutana primjena

- *Palijativna terapija malignih tumora te prevencija i terapija mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom (CINV)*

U palijativnoj skrbi, Deksametazon hameln se može primijeniti injekcijom ili kontinuiranom supkutanom infuzijom (engl. *Continuous Subcutaneous Infusion*, CSCI). Doze se obično kreću između 4,8 mg i 19,3 mg tijekom 24 sata, uzimajući u obzir lokalne kliničke smjernice, a treba ih titrirati u skladu s odgovorom.

Pedijatrijska populacija

- *Edem mozga zbog bakterijskog meningitisa*
0,4 mg/kg tjelesne težine djece svakih 12 sati tijekom 2 dana, počevši prije prve primjene antibiotika.
- *Posttraumatski šok i prevencija sindroma akutnog respiratornog distresa*
Inicijalno 40 mg i.v. u djece, ponoviti nakon 12 h.
- *Liječenje COVID-19*
Preporučuje se da se adolescentima u dobi od 12 godina i starijim daje 6 mg/dozi i.v. jednom dnevno do 10 dana.
Trajanje liječenja mora se voditi kliničkim odgovorom i potrebama pojedinačnih bolesnika.
- *Anafilaktički šok*
40 mg i.v. u djece nakon početne injekcije adrenalina, doza se po potrebi može ponoviti.
- *Teški akutni napad astme*
0,15-0,3 mg/kg tjelesne težine i.v. ili 1,2 mg/kg tjelesne težine kao bolus, zatim 0,3 mg/kg svakih 4-6 sati. Aminofilin se može intravenski primijeniti kao dodatak.
- *Prevenција i terapija kod povraćanja poslije operacije*
0,15 - 0,5 mg/kg tjelesne težine u djece starije od 2 godine, maksimalna doza 16 mg.

Deksametazon hameln se općenito ne preporučuje za primjenu u prijevremene ili u terminu rođene novorođenčadi (vidjeti dio 2 i 4.4).

Deksametazon hameln sadrži propilen glikol (20 mg po ml), stoga se treba primjenjivati s **oprezom** kod dojenčadi i djece mlađe od 5 godina, posebno ako su potrebne veće doze ili se razmatra produljeno liječenje (vidjeti dio 2 i 4.4).

Lokalna primjena

Uobičajena doza koja se preporučuje za lokalnu infiltraciju ili intraartikularnu primjenu je 4 – 8 mg. Za injekciju u mali zglob obično je potrebna manja doza od 2 mg.

Primjena u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega

Zbog sadržaja propilenglikola u lijeku, potreban je medicinski nadzor u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili bubrega (vidjeti dio 2 i 4.4).

Kod hipotireoze ili ciroze jetre, dovoljne su relativno male doze, odnosno može biti potrebno smanjenje doze.

Način primjene

Trajanje primjene ovisi o indikaciji.

Deksametazon hameln se može davati bez miješanja ili razrjeđivanja.

Intravenska, intramuskularna, intraartikularna injekcija ili infiltracija.

Alternativno, Deksametazon hameln se može dodati, bez gubitka jačine, u natrijev klorid 0,9 %, glukozu 5 % ili Ringerovu otopinu i dati intravenskom infuzijom:

- kontinuirano ili povremeno ili putem infuzijske cijevi (drip) kod odraslih
- tijekom 15 - 20 minuta kod djece.

U palijativnoj skrbi, Deksametazon hameln se može razrijediti s 0,9 %-tnom otopinom natrijevog klorida i dati kontinuiranom supkutanom infuzijom (CSCI).

Smjese za infuziju moraju se upotrijebiti u roku 24 sata te se moraju poštivati uobičajene aseptične tehnike za injekcije.

Intraartikularna injekcija treba se provoditi samo pod strogo aseptičkim uvjetima. Općenito je dovoljna jedna intraartikularna injekcija za uspješno ublažavanje simptoma. Ako se ponovno davanje injekcije smatra potrebnim, injekcija bi se trebala dati najranije nakon 3 – 4 tjedna. Broj injekcija po zglobu treba ograničiti na 3 - 4. Liječnička kontrola zgloba potrebna je nakon svake ponovljene injekcije.

Lokalna infiltracija treba se provesti pod strogim aseptičnim uvjetima u područje najjače boli ili spojnice tetiva. Potreban je oprez da se injekcija ne daje izravno u tetivu. Treba izbjegavati primjenu u kraćim intervalima.

U slučaju da su za jednu primjenu potrebne visoke doze, treba razmotriti primjenu lijekova s deksametazonom viših jačina/volumena.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Za lokalnu intraartikularnu injekciju: infekcija unutar ili u neposrednoj blizini zgloba koji se liječi, bakterijski artritis, nestabilni zglobovi, poremećaj krvarenja (spontano ili zbog antikoagulansa), periartikularna kalcifikacija, neovaskularizirana nekroza kosti, ruptura tetive, Charchotov zglob.
- Za lokalnu terapiju infiltracijom: infekcija na mjestu primjene koja se primarno ne liječi antiinfektivnom terapijom.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U pojedinih bolesnika, nakon primjene lijeka Deksametazon hameln, uočene su teške anafilaktičke reakcije: zatajenje cirkulacije, srčani zastoj, aritmije, bronhospazam i/ili smanjenje ili povećanje krvnog tlaka.

Liječenje lijekom Deksametazon hameln zbog imunosupresije može povećati rizik od bakterijskih, virusnih, parazitskih, oportunističkih i gljivičnih infekcija. Simptomi postojeće infekcije ili infekcije u razvoju mogu biti prikriveni i time otežati postavljanje dijagnoze. Latentne infekcije, kao što su tuberkuloza ili hepatitis B mogu se reaktivirati.

Ako tijekom liječenja lijekom Deksametazon hameln dođe do posebno fizički stresnih situacija (nesreća, operacija, porod i sl.), privremeno povećanje doze može biti neophodno.

Sistemske kortikosteroidi ne smiju se obustaviti kod bolesnika koji se već liječe sistemskim (oralnim) kortikosteroidima iz drugih razloga (npr. bolesnici s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću), ali im nije potreban dodatni kisik.

Posebne mjere opreza:

Terapiju Deksametazon hameln treba uvesti samo pod najstrožim indikacijama, i po potrebi uz dodatnu ciljanu antiinfektivnu terapiju kod sljedećih bolesti:

- Akutne virusne infekcije (hepatitis B, *Herpes zoster*, *Herpes simplex*, vodene kozice, herpes keratitis)
- HBsAg-pozitivni kronični aktivni hepatitis
- Približno 8 tjedana prije i sve do 2 tjedna nakon cijepljenja živim cjepivom
- Sistemske gljivične infekcije
- Parazitoze (npr. nematode)
- Kod bolesnika kod kojih se sumnja ili je potvrđena infekcija strongiloidioza (valjkasti crv), glukokortikoidi mogu prouzročiti aktivaciju i masovno razmnožavanje parazita
- Poliomijelitis
- Limfadenitis nakon BCG cijepljenja
- Akutne i kronične bakterijske infekcije
- Kod tuberkuloze u anamnezi, primijeniti samo uz tuberkulostatike

Terapiju lijekom Deksametazon hameln treba uvoditi samo pod strogim indikacijama, po potrebi uz dodatnu specifičnu terapiju kod:

- Peptičkog ulkusa
- Osteoporoze
- Teškog zatajenja srca
- Loše/neprijemljeno kontrolirane hipertenzije
- Loše/neprijemljeno kontroliranog dijabetes melitusa
- Psihijatrijskih bolesti (također u anamnezi), uključujući i suicidalno ponašanje. Preporučuje se neurološki ili psihijatrijski nadzor
- Glaukoma uskog i širokog kuta. Preporučuje se oftalmološko praćenje i istodobno liječenje protiv glaukoma
- Ulceracije rožnice i ozljede rožnice. Preporučuje se oftalmološko praćenje i dodatna terapija

Poremećaji vida

Kod primjene sistemskih i topikalnih kortikosteroida može doći do poremećaja vida. Ukoliko pacijent primijeti simptome poput zamagljenog vida ili druge vizualne smetnje, potrebno je uputiti ga oftalmologu kako bi se utvrdili mogući uzroci. To uključuje: kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti, na primjer centralne serozne korioretinopatije (CSC) prijavljene nakon primjene sistemskih ili topikalnih kortikosteroida.

Zbog opasnosti od perforacije crijeva, Deksametazon hameln se primjenjuje samo kad je to strogo potrebno, a pažljivi nadzor potrebno je osigurati u slučaju sljedećih istodobnih stanja:

- Teškog ulceroznog kolitisa s prijetecom perforacijom, moguće i bez iritacije potrbušnice
- Divertikulitisa
- Enteroanastomoze (neposredno nakon operacije).

Feokromocitomna kriza

Feokromocitomna kriza, koja može biti fatalna, prijavljena je nakon primjene sistemskih kortikosteroida. Kortikosteroide se smije primjenjivati kod bolesnika sa suspektim ili identificiranim feokromocitomom samo nakon odgovarajuće procjene rizika/koristi.

Znakovi iritacije potrbušnice nakon gastrointestinalne perforacije mogu izostati kod bolesnika koji primaju visoke doze glukokortikoida.

Tijekom primjene lijeka Deksametazon hameln kod dijabetičara treba obratiti pažnju na eventualnu povećanu potrebu za inzulinom ili oralnim antidijabeticima.

Tijekom liječenja lijekom Deksametazon hameln, naročito pri visokim dozama, te kod bolesnika sa slabo kontroliranom hipertenzijom, potrebno je redovito praćenje krvnog tlaka.

Bolesnike s teškim zatajenjem srca treba pomno pratiti, jer postoji rizik od pogoršanja stanja.

Postoji rizik bradikardije ako se koriste visoke doze deksametazona.

Mogu nastati i teške anafilaktičke reakcije.

Rizik od poremećaja tetiva, tendinitisa i ruptur tetiva povećava se kada se fluorokinoloni i glukokortikoidi primjenjuju zajedno.

Već postojeća mijastenija gravis može se pogoršati tijekom liječenja lijekom Deksametazon hameln.

Cijepljenja inaktiviranim (umrtvljenim) cjepivima načelno su moguća. Međutim, mora se uzeti u obzir da imunološka reakcija, kao i uspjeh cijepljenja, mogu biti narušeni kod većih doza kortikosteroida.

Kod velikih doza treba paziti na dovoljan unos kalija i obratiti pažnju na restrikciju natrija. Treba pratiti razinu kalija u krvi.

Očekuje se da će istodobno liječenje s CYP3A inhibitorima, uključujući proizvode koji sadrže kobicistat, povećati rizik od sistemskih nuspojava. Treba izbjegavati ovu kombinaciju, osim ako korist ne premašuje povećani rizik od sistemskih nuspojava kortikosteroida, u kojem slučaju bolesnike treba nadzirati zbog pojave sistemskih nuspojava kortikosteroida.

Nagli prekid uzimanja lijeka Deksametazon hameln, koji se primjenjivao dulje od oko 10 dana može dovesti do pogoršanja, odnosno ponovnog nastanka osnovne bolesti, kao i do pojave akutnog zatajenja nadbubrežne žlijezde/kortizon-apstinencijskog sindroma. Stoga se kod planiranog prekida doza treba polako smanjivati.

Neke virusne bolesti poput vodenih kozica i ospica se mogu teško odraziti na bolesnike koji se liječe s glukokortikoidima. Imunosuprimirani bolesnici i oni koji još nisu imali vodene kozice ili ospice izloženi su posebnom riziku. Ako ovi bolesnici tijekom liječenja lijekom Deksametazon hameln dođu u kontakt s osobama koje imaju ospice ili vodene kozice, mora se, po potrebi, odmah uvesti preventivno liječenje.

Nakon stavljanja lijeka u promet, sindrom lize tumora (TLS,) 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.

Kod intravenske primjene, injekcija se treba davati polako tijekom 2 - 3 minute. Kod prebrzog ubrizgavanja se mogu pojaviti kratke i bezazlene nuspojave u obliku neugodnog peckanja ili parestezije koje mogu trajati do 3 minute.

Deksametazon hameln je namijenjen samo za kratkotrajnu primjenu. Ukoliko se lijek primjenjuje tijekom duljeg vremenskog razdoblja, treba obratiti pažnju na dodatna upozorenja i mjere opreza opisane za lijekove s glukokortikoidima za dugotrajnu upotrebu.

Kod lokalne primjene treba uzeti u obzir moguće sistemske nuspojave i interakcije.

Intraartikularna primjena glukokortikoida povećava rizik od infekcije zgloba. Dugotrajna i ponovna primjena glukokortikoida u zglobovima koji nose težinu tijela može dovesti do lezija zbog pojačanog trošenja zglobova zbog prenaprezanja zahvaćenog zgloba nakon povlačenja bolova ili drugih simptoma.

Djeca i adolescenti

U fazi rasta djece treba pažljivo razmotriti omjer koristi i rizika terapije lijekom Deksametazon hameln.

Nedonoščad

Dostupni dokazi sugeriraju dugoročne nuspojave neurološkog razvoja nakon ranog liječenja (< 96 sati) nedonoščadi s kroničnom plućnom bolešću u početnim dozama od 0,25 mg/kg dva puta dnevno.

Hipertrofična kardiomiopatija

Hipertrofična kardiomiopatija prijavljena je nakon sistemske primjene kortikosteroida, uključujući deksametazon, u nedonoščadi. U većini prijavljenih slučajeva učinak je bilo reverzibilan nakon prekida liječenja. U nedonoščadi liječene sistemskom primjenom deksametazona treba provesti dijagnostičku procjenu i praćenje srčane funkcije i strukture (dio 4.8).

Sadržaj propilenglikola

Zbog sadržaja propilenglikola u lijeku (20 mg po ml), potreban je oprez kada se velike doze lijeka Deksametazon hameln koriste kod dojenčadi i djece mlađe od 5 godina i/ili dulje vrijeme (vidi dijelove 2 i 4.2). Sljedeće skupine dječje populacije posebno su izložene riziku od razvoja toksičnosti propilenglikola:

- *Novorođenčad (novorođenčad mlađa od 4 tjedna)*

Deksametazon hameln se ne preporučuje za upotrebu kod prijevremene ili u terminu rođene novorođenčadi. Međutim, nakon pažljive pojedinačne procjene, lijek bi se mogao razmotriti za novorođenče, ako prema mišljenju zdravstvenog radnika / odluci liječnika, koristi od upotrebe prevladavaju potencijalne rizike.

Kada su potrebne doze veće od 0,05 ml/kg/dan lijeka Deksametazon hameln, odgovarajuća doza propilenglikola može premašiti sigurnosni prag od **1 mg/kg/dan**. Prekoračenje ovog sigurnosnog praga kod novorođenčadi može izazvati ozbiljne štetne učinke kada se daje istodobno s bilo kojim supstratom za alkohol dehidrogenazu, poput etanola, posebno ako primaju druge lijekove koji sadrže propilenglikol ili alkohol. Potrebno je pomno medicinsko praćenje svih znakova toksičnosti.

- *Dojenčad (djeca starija od 4 tjedna) i djeca mlađa od 5 godina*

Kada su potrebne doze lijeka Deksametazon hameln veće od 2,5 ml/kg/dan, odgovarajuća doza propilenglikola može premašiti sigurnosni prag od **50 mg/kg/dan**. Istodobna primjena propilenglikola u dozama od 50 mg/kg/dan i više s bilo kojim supstratom za alkohol dehidrogenazu (poput etanola) može izazvati ozbiljne štetne učinke u **dojenčadi i djece mlađe od 5 godina**, posebno ako dobivaju druge lijekove koji sadrže propilenglikol ili alkohol. Stoga Deksametazon hameln treba koristiti s oprezom u ovoj populaciji.

U fazi rasta kod djece treba pažljivo razmotriti omjer koristi i rizika terapije s lijekom Deksametazon hameln.

Stariji bolesnici

Budući da stariji bolesnici imaju povećan rizik od osteoporoze, omjer rizika i koristi kod liječenja lijekom Deksametazon hameln treba pažljivo razmotriti.

Oštećenje funkcije jetre i bubrega

Zbog sadržaja propilenglikola u lijeku potrebno je često medicinsko praćenje u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom ili s zatajenjem jetre, jer su zabilježeni različiti štetni učinci pripisani propilenglikolu, poput bubrežne disfunkcije (akutna tubularna nekroza), akutna bubrežna insuficijencija i disfunkcija jetre (vidjeti dijelove 2 i 4.2). Dnevna izloženost propilenglikolu u tih bolesnika ne bi trebala prelaziti **50 mg/kg**, što odgovara 2,5 ml/kg/dan lijeka Deksametazon hameln.

Primjena lijeka Deksametazon hameln može rezultirati pozitivnim rezultatima doping testova.

Natrij

Ovaj lijek sadrži do 1,9 mmol (43 mg) natrija po maksimalnoj pojedinačnoj dozi lijeka (350 mg za osobu od 70 kg tjelesne težine), što odgovara 2,15 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Postoji povećan rizik od gastrointestinalnih ulceracija i krvarenja kada se koristi s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL), salicilatima i indometacinom.

Vrijeme poluraspadanja glukokortikoida može se povećati ako se koriste s estrogenima (npr. inhibitorima ovulacije), pa se stoga može pojačati kortikoidni učinak.

Lijekovi koji induciraju CYP3A4 poput fenitoina, barbiturata, karbamazepina, primidona, rifampicina mogu pojačati metabolički klirens kortikosteroida, što rezultira smanjenjem razine u krvi i smanjenom fiziološkom aktivnošću, doziranje će možda biti potrebno prilagoditi.

CYP3A4 inhibitori (uključujući ketokonazol, itrakonazol, i kobicistat) mogu smanjiti klirens deksametazona, što rezultira njegovim povećanim učinkom i adrenalnom supresijom/Cushingovim sindromom. Ovu kombinaciju je potrebno izbjegavati, osim ako korist nadmašuje povećani rizik od sistemskih nuspojava kortikosteroida. U tom slučaju je potrebno pratiti bolesnike zbog moguće pojave sistemskih učinaka kortikosteroida.

Efedrin može ubrzati metabolizam glukokortikoida, i na taj način smanjiti njihovu učinkovitost.

Istodobna terapija s inhibitorima enzima koji pretvaraju angiotenzin (ACE) može povećati rizik od promjene krvne slike.

Toksičnost digoksina (srčani glikozidi) može biti precipitirana kortikosteroidima putem učinka neravnoteže elektrolita (nedostatak kalija).

Kada se kortikosteroidi primjenjuju istodobno s diureticima koji iscrpljuju kalij ili s laksativima, bolesnike treba pažljivo pratiti zbog razvoja hipokalemije zbog povećanog izlučivanja kalija.

Istodobnim liječenjem kortikosteroidima može se promijeniti učinkovitost kumarinskih antikoagulanasa. Protrombinsko vrijeme treba često provjeravati u bolesnika koji istodobno primaju kortikosteroide i kumarinske antikoagulanse, kako bi se izbjeglo spontano krvarenje. U slučaju istodobne primjene može biti potrebno prilagoditi dozu antikoagulanta.

Kortikosteroidi antagoniziraju željene učinke hipoglikemijskih sredstava (uključujući inzulin).

U slučaju istodobne primjene glukokortikoida s atropinom ili drugim antikolinergicima, intraokularni tlak se može povećati.

Kada se nedepolarizirajući relaksansi mišića koriste istodobno s glukokortikoidima, može se dogoditi dugotrajno opuštanje mišića.

Kortikosteroidi mogu smanjiti koncentraciju prazikvantela u krvi.

Postoji povećan rizik od miopatija i kardiomiopatija kada se deksametazon primjenjuje istodobno s klorokinom, hidroksiklorokinom i meflokinom.

Kod primjene protirelina, može se smanjiti povećanje hormona štitnjače (TSH).

Kada se primjenjuje istodobno s drugim imunosupresivima, povećana je osjetljivost na infekcije i moguće pogoršanje ili manifestacija latentnih infekcija. Uz to, u kombinaciji s ciklosporinom, povećava se razina ciklosporina u krvi, a time se povećava i rizik od cerebralnih napadaja.

Istodobna primjena s fluorokinolonima može povećati rizik od simptoma povezanih s tetivama.

Kožne reakcije na testove alergije mogu biti umanjene.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Deksametazon prolazi kroz posteljicu.

Tijekom trudnoće, posebno u prva tri mjeseca, liječenje deksametazonom treba razmotriti tek nakon pažljive procjene koristi i rizika. Kortikosteroidi se smiju propisivati samo kada su koristi za majku i dijete veće od rizika.

Kada se primjenjuje kroz dulje vrijeme ili više puta tijekom trudnoće, kortikosteroidi mogu povećati rizik od zastoja u rastu kod nerođenog djeteta.

Ispitivanja su pokazala kako postoji povećani rizik od neonatalne hipoglikemije nakon antenatalne primjene kratkog ciklusa kortikosteroida, uključujući deksametazon, u žena kod kojih postoji rizik od kasnog prijevremenog porođaja.

Primjena kortikosteroida na trudnim životinjama može uzrokovati poremećaj fetalnog razvoja, uključujući rascjep nepca, usporeni intrauterini razvoj te utjecaj na rast i razvoj mozga. Nema dokaza da kortikosteroidi dovode do povećane incidencije kongenitalnih poremećaja, kao što su rascjep nepca ili usnice u čovjeka (vidjeti dio 5.3).

Ako se glukokortikoidi primjenjuju na kraju trudnoće, kod fetusa postoji rizik od atrofije kore nadbubrežne žlijezde, zbog koje je potrebno supstitucijsko liječenje novorođenčeta.

Deksametazon hameln sadrži propilenglikol. Iako nije dokazano da propilenglikol uzrokuje reproduktivnu ili razvojnu toksičnost kod životinja ili ljudi, može doći do fetusa pa Deksametazon hameln treba koristiti s oprezom tijekom trudnoće. Treba pažljivo procijeniti potencijalne koristi i povezane rizike liječenja steroidima i primjenom propilenglikola u svakom pojedinačnom slučaju.

Dojenje

Deksametazon se izlučuje u majčino mlijeko. Štetan utjecaj na dojenčad nije dosad utvrđen.

Deksametazon hameln treba oprezno koristiti kod dojilja samo kada je to nužno potrebno. Pažljiva procjena potencijalnih koristi i povezanih rizika liječenja mora se izvršiti u svakom pojedinačnom slučaju.

Ako je zbog prirode bolesti nužna primjena većih doza, dojenje treba prekinuti.

Deksametazon hameln sadrži propilenglikol koji je također pronađen u majčinom mlijeku. Iako nije dokazano da propilenglikol uzrokuje reproduktivnu ili razvojnu toksičnost kod životinja i ljudi, dojilje bi trebale koristiti Deksametazon hameln s oprezom. Treba pažljivo procijeniti potencijalne koristi i povezane rizike liječenja steroidima i primjenom propilenglikola u svakom pojedinačnom slučaju.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Deksametazon hameln nema nikakav ili ima zanemariv utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima ili upravljanja strojevima; isto vrijedi i za rad u potencijalno opasnim uvjetima.

4.8 Nuspojave

Rizik od nuspojava kod kratkoročne terapije deksametazonom je nizak. Međutim, kod kratkotrajne i visoko dozirane parenteralne terapije, kod koje treba obratiti pažnju na neravnotežu elektrolita, stvaranje edema, moguće povišenje krvnog tlaka, zatajenje srca, aritmiju ili napadaje, a također treba uzeti u obzir kliničke manifestacije infekcije. Treba obratiti pažnju na gastrointestinalne čireve (često uzrokovane stresom) koji uslijed liječenja kortikosteroidima mogu proći relativno asimptomatski i na smanjenje tolerancije na glukozu.

Incidencija predvidljivih neželjenih učinaka, uključujući supresiju hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda, korelira s relativnom jačinom lijeka, doziranjem, vremenom primjene i trajanjem liječenja (vidjeti dio 4.4).

Učestalost nuspojava navedena je prema sljedećoj konvenciji:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Klasifikacija organskog sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	Nepoznato	Maskiranje infekcija, manifestacija, pogoršanje ili reaktivacija virusnih infekcija, gljivičnih infekcija, bakterijskih, parazitskih i oportunističkih infekcija, aktivacija strongiloidioze (vidjeti dio 4.4).
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Nepoznato	Umjerena leukocitoza, limfopenija, eozinopenija, policitemija.
Poremećaji imunološkog sustava	Nepoznato	Reakcije preosjetljivosti (npr. egzantem izazvan lijekovima), teške anafilaktičke reakcije, poput aritmija, bronhospazama, hipertenzije ili hipotenzije, kolaps cirkulacije, zastoj srca, slabljenje imunološkog sustava.
Poremećaji endokrinog sustava	Nepoznato	Cushingov sindrom (tipični simptomi: lice okruglo poput mjeseca, abdominalna pretilost i punokrvnost), adrenalna supresija (vidjeti dio 4.4).
Poremećaji metabolizma i prehrane	Nepoznato	Retencija natrija s formiranjem edema, povećani gubitak kalija (pažnja: aritmija), dobivanje na težini, smanjena tolerancija glukoze, dijabetes melitus, hiperkolesterolemija i hipertrigliceridemija, povećan apetit.
Psihijatrijski poremećaji	Nepoznato	Depresija, razdražljivost, euforija, povećanje nagona, psihoze, manija, halucinacije, labilnost afekta, osjećaj tjeskobe, poremećaji spavanja, sklonost samoubojstvu.

Poremećaji živčanog sustava	Nepoznato	Pseudotumor cerebri, manifestacija latentne epilepsije, povećanje vjerojatnosti napadaja u slučaju manifestne epilepsije.
Poremećaji oka	Nepoznato	Katarakta, posebno stražnja subkapsularna zamagljenja, glaukom, pogoršanja simptoma povezanih s ulkusom rožnice, pogodovanje nastanku virusne, gljivične i bakterijske infekcije oka, pogoršanja bakterijske upala rožnice, ptoza, midrijaza, kemoza, ijatrogena perforacija sklere, korioretinopatija. U rijetkim slučajevima reverzibilni egzoftalmus. Zamagljen vid (vidjeti također dio 4.4).
Srčani poremećaji	Nepoznato	Hipertrofična kardiomiopatija u nedonoščadi (vidjeti dio 4.4).
Krvožilni poremećaji	Nepoznato	Hipertenzija, povećanje rizika od ateroskleroze i tromboze, vaskulitis (također kao apstinencijski sindrom nakon dugotrajnog liječenja), povećana fragilnost kapilara.
Poremećaji probavnog sustava	Nepoznato	Gastrointestinalni čirevi, gastrointestinalno krvarenje, pankreatitis, želučani simptomi.
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Nepoznato	Strije rubre, atrofija, teleangiektazije, petehije, ekhimoza, hipertrichoze, steroidne akne, rozaceji sličan (perioralni) dermatitis, promjene u pigmentaciji kože.
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Nepoznato	Miopatija, mišićna atrofija i slabost, steroidna miopatija, osteoporozna (ovisna o dozi moguće i kod kratkoročne primjene), aseptička nekroza kosti, simptomi poremećaja tetiva, tendinitis, ruptura tetive, epiduralna lipomatoza, inhibicija rasta kod djece.
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Nepoznato	Poremećaji sekrecije spolnih hormona (posljedično nastaju: od neredovite menstruacije do amenoreje, hirsutizam, impotencija).
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Nepoznato	Usporeno zacjeljivanje rana.

Lokalna primjena:

Moguća je lokalna iritacija i netolerancija (osjećaj vrućine, relativno trajna bol). Ne može se isključiti razvoj atrofije kože i atrofije potkožnog tkiva na mjestu uboda ako se kortikosteroidi ne ubrizgaju pažljivo u zglobnu šupljinu.

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 nikada zabilježene. Kod kroničnog predoziranja, očekuje se povećan broj nuspojava (vidjeti dio 4.8.), naročito onih koje se odnose na endokrini sustav, metabolizam i ravnotežu elektrolita.

Protuotrov ne postoji. Liječenje vjerojatno nije indicirano za reakcije uslijed kroničnog trovanja, osim ako je bolesnik u stanju zbog kojeg bi bio neuobičajeno osjetljiv na negativne učinke kortikosteroida. U tom slučaju, po potrebi treba uvesti simptomatsko liječenje.

Anafilaktičke reakcije i reakcije preosjetljivosti mogu se liječiti adrenalinom, umjetnim disanjem s pozitivnim tlakom i aminofilinom.

5 FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: glukokortikoidi, ATK oznaka: H02AB02

Farmakodinamički učinci

Deksametazon je monofluorirani glukokortikoid s izraženim antialergijskim, antiflogističkim i membranski stabilizirajućim svojstvima i učincima na metabolizam ugljikohidrata, bjelancevina i masti.

Deksametazon ima djelovanje i učinke ostalih baznih glukokortikoida i jedan je od najaktivnijih članova svojeg razreda.

Deksametazon ima približno 7,5 puta veći glukokortikoidni učinak od prednizolona i prednizona, a njegov je učinak 30 puta snažniji od učinka hidrokortizona; nema mineralokortikoidnih učinaka.

Biološko djelovanje glukokortikoida kao što je deksametazon očituje se aktiviranjem transkripcije kortikosteroid-senzitivnih gena. Protuupalni, imunosupresivni i antiproliferativni efekti postižu se, među ostalim mehanizmima, redukcijom stvaranja, oslobađanja i aktivnosti upalnih medijatora i putem inhibicije specifičnih funkcija i migracije upalnih stanica. Osim toga, kortikosteroidi mogu spriječiti djelovanje senzibilnih T- limfocita i makrofaga na ciljne stanice.

Ako je potrebno dugotrajno liječenje kortikoidima, mora se uzeti u obzir moguća indukcija prolazne insuficijencije nadbubrežne žlijezde. Supresibilnost osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda dijelom ovisi o pojedinačnim čimbenicima.

Klinička djelotvornost i sigurnost – COVID-19

Klinička djelotvornost

Ispitivanje RECOVERY (*Randomized Evaluation of COVID-19 therapy*/Randomizirana procjena terapije protiv COVID-19)¹ je individualno randomizirano, kontrolirano, otvoreno, ispitivanje s adaptivnom platformom, koje pokreće ispitivač, kako bi se procijenili učinci mogućih liječenja kod bolesnika hospitaliziranih s COVID-19.

Ispitivanje je provedeno u 176 bolničkih organizacija u Ujedinjenom Kraljevstvu.

Randomizirano je 6 425 bolesnika koji su primali ili deksametazon (2 104 bolesnika) ili samo standardnu skrb (4 321 bolesnik). 89 % bolesnika imalo je laboratorijski potvrđenu infekciju virusom SARS-CoV-2.

¹ www.recoverytrial.net

Pri randomizaciji, 16 % bolesnika primalo je invazivnu mehaničku ventilaciju ili ekstrakorporalnu membransku oksigenaciju, 60 % je dobivalo samo kisik (s ili bez neinvazivne ventilacije), a 24 % nije dobivalo ništa od toga.

Srednja vrijednost dobi bolesnika bila je 66,1 +/- 15,7 godina. 36 % pacijenata bile su žene. 24 % bolesnika imalo je dijabetes u anamnezi, 27 % bolesti srca i 21 % kronične bolesti pluća.

Primarna mjera ishoda

Smrtnost nakon 28 dana od početka liječenja bila je značajno niža u skupini koja je primala deksametazon nego u skupini koja je primala standardnu skrb, pri čemu su smrtni slučajevi zabilježeni u 482 od 2 104 bolesnika (22,9 %), odnosno u 1 110 od 4 321 bolesnika (25,7 %) (omjer stope, 0,83; 95 % interval pouzdanosti [CI], 0,75 do 0,93; P < 0,001).

U skupini koja je primala deksametazon, smrtnost je bila niža od one koja je primala standardnu skrb, među pacijentima koji su primali invazivnu mehaničku ventilaciju (29,3 % naspram 41,4 %; omjer stope, 0,64; 95 % CI, 0,51 do 0,81), a u onih koji su dobivali dopunski dodatak kisik bez invazivne mehaničke ventilacije (23,3 % prema 26,2 %; omjer brzine, 0,82; 95 % CI, 0,72 do 0,94).

Nije bilo jasnog učinka deksametazona u bolesnika koji nisu dobivali nikakvu respiratornu potporu pri randomizaciji (17,8 % naspram 14,0 %; omjer stope, 1,19; 95 % CI, 0,91 do 1,55).

Sekundarne mjere ishoda

Bolesnici u skupini s deksametazonom imali su kraće trajanje hospitalizacije od skupine koja je primala standardnu skrb (medijan, 12 dana u odnosu na 13 dana) i veću vjerojatnost da će biti otpušteni iz bolnice živi unutar 28 dana (omjer stope, 1,10; 95 % CI, 1,03 do 1,17).

U skladu s primarnom mjerom ishoda, najveći učinak vezan uz otpust iz bolnice unutar 28 dana zabilježen je kod bolesnika koji su primali invazivnu mehaničku ventilaciju u vrijeme randomizacije (omjer stopa 1,48; 95 % CI 1,16, 1,90), nakon toga u onih koji su primali samo kisik (omjer stopa, 1,15; 95 % CI 1,06 - 1,24) bez zabilježenog povoljnog učinka u bolesnika koji nisu primali kisik (omjer stopa 0,96; 95 % CI 0,85 - 1,08).

Ishod	Deksametazon (N = 2104)	Standardna skrb (N = 4321)	Stopa ili omjer rizika (95 % CI)*
<i>broj bolesnika/ ukupan broj bolesnika (%)</i>			
Primarni ishod			
Smrtnost unutar 28 dana	482/2 104 (22,9)	1 110/4 321 (25,7)	0,83 (0,75–0,93)
Sekundarni ishodi			
Otpust iz bolnice unutar 28 dana	1 413/2 104 (67,2)	2 745/4 321 (63,5)	1,10 (1,03–1,17)
Invazivna mehanička ventilacija ili smrt [†]	456/1 780 (25,6)	994/3 638 (27,3)	0,92 (0,84–1,01)
Invazivna mehanička ventilacija	102/1 780 (5,7)	285/3 638 (7,8)	0,77 (0,62–0,95)
Smrt	387/1 780 (21,7)	827/3 638 (22,7)	0,93 (0,84–1,03)

*Omjeri stopa prilagođeni su dobi s obzirom na ishode 28-dnevne smrtnosti i otpusta iz bolnice. Omjeri rizika prilagođeni su dobi s obzirom na ishod primanja invazivne mehaničke ventilacije ili smrti i njenih potkomponenata.

[†]Iz ove kategorije su isključeni bolesnici koji su prilikom randomizacije primali invazivnu mehaničku ventilaciju

Sigurnost

Četiri ozbiljne nuspojave su prijavljene tijekom ispitivanja: kod dva bolesnika se razvila hiperglikemija, kod jednog bolesnika psihoza izazvana steroidima i kod jednog bolesnika krvarenje iz gornjeg dijela probavnog sustava. Sve su nuspojave sanirane.

Analize podskupina

Učinci primanja DEKSAMETAZONA na 28-dnevnu smrtnost, prema dobi i respiratornoj potpori primanoj u vrijeme randomizacije²

	Deksametazon	Uobičajena njega		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)
Suma	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 %)	193/1 473 (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)
Suma	298/1 279 (23,3 %)	682/2 604 (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)	
Suma	95/324 (29,3 %)	283/683 (41,4 %)	0,64 (0,51 – 0,81)	
Svi sudionici	482/2 104 (22,9 %)	1 110/4 321 (25,7 %)	0,83 (0,75 – 0,93)	
				p < 0,001
			Deksametazon je bolji	Uobičajenja njega je bolja

^{2 3} (izvor: Horby P. et al., 2020; <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1> ; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>)

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

	Deksametazon	Uobičajena njega		RR (95 % CI)
Bez kisika ($\chi_1^2 = 0,08$; $p = 0,78$)				
Prijašnje bolesti	65/313 (20,8 %)	100/598 (16,7 %)		1,22 (0,89 – 1,66)
Bez prijašnjih bolesti	24/188 (12,8 %)	45/436 (10,3 %)		1,12 (0,68 – 1,83)
Suma	89/501 (17,8 %)	145/1 034 (14,0 %)		1,19 (0,91 – 1,55)
Samo kisik ($\chi_1^2 = 2,05$; $p = 0,15$)				
Prijašnje bolesti	221/702 (31,5 %)	481/1473 (32,7 %)		0,88 (0,75 – 1,03)
Bez prijašnjih bolesti	77/577 (13,3 %)	201/1131 (17,8 %)		0,70 (0,54 – 0,91)
Suma	298/1 279 (23,3 %)	682/2 604 (26,2 %)		0,82 (0,72 – 0,94)
Mehanička ventilacija ($\chi_1^2 = 1,52$; $p = 0,22$)				
Prijašnje bolesti	51/159 (32,1 %)	150/346 (43,4 %)		0,75 (0,54 – 1,02)
Bez prijašnjih bolesti	44/165 (26,7 %)	133/337 (39,5 %)		0,56 (0,40 – 0,78)
Suma	95/324 (29,3 %)	283/683 (41,4 %)		0,64 (0,51 – 0,81)
Svi sudionici	482/2 104 (22,9 %)	1 110/4 321 (25,7 %)		0,83 (0,75 – 0,93) p < 0,001
			0.5 0.75 1 1.5 2	
			Deksametazon je bolji	Uobičajena njega je bolja

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Vežanje deksametazona za proteine plazme je manje nego za većinu ostalih kortikosteroida i procjenjuje se na oko 77 %. Deksametazon se veže na proteine plazme u ovisnosti o dozi. Kod vrlo visokih doza, najveći udio slobodno cirkulira u krvi. Kod hipoalbuminemije raste udio nevezanih (aktivnih) kortikoida. Nakon intravenske primjene radioaktivno obilježenog deksametazona kod ljudi je maksimalna razina u likvoru izmjerena nakon četiri sata, koja je iznosila oko 1/6 od istovremene koncentracije u plazmi. Vrijeme poluraspadanja deksametazona u plazmi je oko 190 minuta.

Zbog dugog biološkog vremena poluraspadanja od preko 36 sati, deksametazon pripada skupini glukokortikoida s dugim djelovanjem. Zbog dugog djelovanja deksametazon može kod svakodnevne kontinuirane primjene prouzročiti akumulaciju i predoziranje.

Eliminacija

Vrijeme polueliminacije (iz seruma) deksametazona kod odraslih iznosi u prosjeku 250 minuta (+ 80 minuta).

Izlučivanje je uglavnom renalno u obliku slobodnog deksametazon alkohola. Metabolizira se djelomično; metaboliti se izlučuju u obliku glukuronata odnosno sulfata najvećim dijelom preko bubrega. Do 65 % doze izluči se urinom u 24 sata. Oštećenje bubrežne funkcije ne utječe značajno na eliminaciju deksametazona. Naprotiv, vrijeme polueliminacije produženo je kod teških oboljenja jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost:

LD₅₀ za deksametazon nakon jednokratne oralne primjene u prvih sedam dana je kod miša iznosio 16 g/kg tjelesne težine, a kod štakora više od 3 g/kg tjelesne težine. Poslije jednokratne supkutane primjene, LD₅₀ je kod miša iznosio više od 700 mg/kg tjelesne težine i oko 120 mg/kg tjelesne težine

kod štakora u prvih sedam dana. Praćenje tijekom 21 dana pokazalo je da se ove vrijednosti smanjuju, što je posljedica ozbiljnih infektivnih bolesti uzrokovanih hormonski izazvanom imunosupresijom.

Kronična toksičnost:

Nema podataka o kroničnoj toksičnosti kod ljudi i životinja. Nisu poznati simptomi intoksikacije uzrokovani kortikoidima. Kod dugoročne terapije s dozama preko 1,5 mg/dnevno, mora se računati na izražene nuspojave (vidjeti dio 4.8.).

Mutageni i kancerogeni potencijal:

Dostupni rezultati istraživanja za glukokortikoide ne ukazuju na klinički relevantna genotoksična svojstva.

Reproduktivna toksičnost:

U eksperimentalnim istraživanjima na životinjama, rascjep nepca primijećen je na štakorima, miševima, hrčcima, zečevima, psima i primatima, ali ne kod konja i ovaca. U nekim slučajevima ove abnormalnosti bile su u kombinaciji s oštećenjima živčanog sustava i srca. U primata, učinci na mozak primijećeni su nakon izlaganja lijeku. Štoviše, intrauterini razvoj može biti usporen. Svi ovi učinci primijećeni su kod visokih doza.

Procjena rizika za okoliš (ERA):

Na temelju endokrinog mehanizma djelovanja deksametazona, ne može se isključiti rizik za vodeni okoliš (vidjeti dio 6.6.).

6 FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Propilenglikol
Dinatrijev edetat
Natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Deksametazon je fizički inkompatibilan s daunorubicinom, doksorubicinom, vankomicinom, difenhidraminom (s lorazepamom i metoklopramidom) i metaraminol bitartratom i ne smije se miješati s otopinama koje sadrže ove lijekove. Također je inkompatibilan s doksapramom i glikopirolatom u štrcaljki te s ciprofloksacinom, idarubicinom i midazolamom u injekcijama na Y mjestu (smjesa 1:1).

Podaci o kompatibilnosti deksametazona davani kontinuirano tijekom 24 sata putem SK perfusora:

- Kompatibilan s metoklopramidom i morfijem
- Moguća nekompatibilnost s oktreotidom (analog somatostatina)
- Precipitira sa sljedećim: ciklizin, midazolam, haloperidol, levomepromazin.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorene ampule: 2 godine

Otvorene ampule: Lijek treba upotrijebiti odmah nakon prvog otvaranja.

Razrijeđena otopina:

Kemijska i fizička stabilnost otopina u primjeni dokazana je tijekom 24 sata na 25 °C. S mikrobiološkog stajališta, lijek treba odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme čuvanja

i uvjeti prije primjene odgovornost su korisnika i normalno ne bi trebalo biti dulje od 24 sata na temperaturi od 2 do 8 °C, osim ako se razrjeđivanje odvija u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C. Ne zamrzavati.
Ampule čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja ili razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bezbojne ampule s rezanjem u jednoj točki (OPC), neutralno staklo tipa I, nominalnog volumena 1 ml ili 2 ml.

Pakiranje sadrži 5 ili 10 ampula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Kada se Deksametazon hameln daje intravenskom infuzijom, kao sredstvo za razrjeđivanje preporučuje se glukoza 5 %, natrijev klorid 0,9 % i Ringerova otopina. Točnu koncentraciju deksametazona po infuzijskom spremniku treba odrediti željenom dozom, unosom tekućine bolesnika i potrebnom brzinom primjene (drip).

U palijativnoj skrbi, Deksametazon hameln se može razrijediti natrijevim kloridom i dati putem kontinuirane supkutane infuzije.

Prije upotrebe otopinu treba vizualno pregledati. Treba koristiti samo bistre otopine, praktički bez čestica.

Samo za jednokratnu upotrebu.

Ovaj lijek može predstavljati opasnost za okoliš. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Njemačka

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

HR-H-420625303

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 09. lipnja 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

16. listopada 2024.