

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Deksametazon Galenika 4 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine sadrži 4,37 mg natrijevog deksametazonfosfata što odgovara 4,00 mg deksametazonfosfata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna ampula od 1 ml sadrži otprilike 0,4 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju.

Bistra, bezbojna, sterilna otopina, bez vidljivih čestica.

pH: 7,0–8,5.

Osmolarnost: 296 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Sistemska primjena:

- Edem mozga uzrokovan tumorom mozga, povezan s neurokirurškim operacijama, apscesom mozga, bakterijskim meningitisom (npr. tuberkulozni, tifusni, brucelozni)
- Politraumatski šok / profilaksa posttraumatskog šoka pluća
- 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 ekstraartikularnim manifestacijama
- Teške infektivne bolesti sa stanjima nalik trovanju (npr. tuberkuloza, tifus, bruceloza) samo uz odgovarajuću antiinfektivnu terapiju
- Paliјativna terapija malignih tumora
- Prevencija i terapija povraćanja nakon operacija ili liječenja citostaticima u okviru terapije antiemeticima
- Bolest koronavirusa 2019 (COVID-19) u odraslih i adolescenata (u dobi od 12 godina i više s tjelesnom težinom najmanje 40 kg) kojima je potrebna dodatna terapija kisikom.

Lokalna primjena:

- Intraartikularna injekcija: perzistentna upala jednog ili više zglobova nakon općeg liječenja kronične upalne bolesti zglobova, aktivirane artroze, akutnih oblika humeroskapularne periartropatije
- Infiltracijska terapija (kada je strogo indicirano) za nebakterijski tendovaginitis i burzitis, periartropatiju, insercijsku tendinopatiju
- Oftalmologija: supkonjunktivalna primjena kod nezaraznog keratokonjunktivitisa, skleritis (s iznimkom nekrotizirajućeg skleritisa), anteriorni uveitis i intermedijarni uveitis.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Doza se mora individualno odrediti ovisno o vrsti i težini bolesti te 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.

Ako nije drugačije propisano, vrijede sljedeće preporuke za doziranje:

Sistemska primjena:

- Edem mozga:
Odrasli: ovisno o uzroku i težini, inicijalna doza iznosi 8–10 mg (do 80 mg) i.v., a zatim 16–24 mg (do 48 mg) dnevno i.v., podijeljeno na 3–4 (ili 6) pojedinačne doze tijekom 4–8 dana. Dugoročna primjena niže doze lijeka Deksametazon Galenika 4 mg/ml otopina za injekciju/infuziju može biti potrebna tijekom zračenja te kod konzervativnog liječenja tumora mozga koji se ne može operirati.
- Edem mozga uzrokovan bakterijskim meningitisom: 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.
- Posttraumatski šok / profilaksa posttraumatskog šoka pluća: inicijalna doza iznosi 40–100 mg (djeca 40 mg) i.v., ponovno uzimanje doze nakon 12 sati ili 16–40 mg svakih 6 sati tijekom 2–3 dana
- Anafilaktički šok: nakon početne injekcije adrenalina, daje se 40-100 mg i.v. (djeca 40 mg), ako je potrebno u ponovljenim injekcijama.
- Teški, akutni napad astme: Odrasli: 8–20 mg i.v. što je prije moguće. Ako je potrebno ponoviti injekciju od 8 mg svaka 4 sata. Djeca: 0,15–0,3 mg/kg tjelesne težine ili 1,2 mg/kg tjelesne težine i.v. ili oralno u obliku bolusa inicijalno, a zatim 0,3 mg/kg svakih 4-6 sati. Dodatno se mogu primijeniti aminofilin i sekretolitici.
- Akutne kožne bolesti: ovisno o prirodi i proširenosti bolesti, dnevna doza od 8–40 mg i.v., u teškim slučajevima do 100 mg. Nakon toga treba primijeniti daljnje oralno liječenje sa sniženim doziranjem.
- Aktivne faze sistemskih reumatskih bolesti: sistemski eritemski lupus: 6–16 mg/dnevno.
- Aktivni reumatoidni artritis s teškim progresivnim tijekom: kod brzo destruktivnih oblika 12–16 mg/dnevno, kod izvan-artikularnih manifestacija 6–12 mg/dnevno.
- Teške infektivne bolesti, toksična stanja (npr. tuberkuloza, tifus; samo uz istodobnu antiinfektivnu terapiju) 4–20 mg/dnevno i.v., u pojedinačnim slučajevima (npr. tifus) najviša inicijalna doza iznosi 200 mg.

- Palijativno liječenje malignih tumora: inicijalna doza iznosi 8–16 mg/dnevno, kod produljenog liječenja 4–12 mg/dnevno.
- Profilaksa i liječenje kod povraćanja izazvanog citostaticima u okviru antiemetičke terapije: 10–20 mg i.v. prije početka kemoterapije, a potom ako je potrebno 4–8 mg, 2-3 puta dnevno tijekom 1–3 dana (umjerena emetogena kemoterapija) ili do 6 dana (visoka emetogena kemoterapija).
- Profilaksa i liječenje kod povraćanja nakon operacija: jednokratna doza od 8–20 mg i.v. prije početka operacije. U djece u dobi iznad 2 godine: 0,15-0,5 mg po kg tjelesne težine (do 16 mg).
- Liječenje bolesti COVID-19: Odrasli bolesnici: 6 mg i.v. ili p.o., jednom dnevno do 10 dana. Pedijatrijska populacija: pedijatrijskim bolesnicima (adolescentima u dobi od 12 godina i više godina) preporučuje se doza od 6 mg i.v. ili p.o., jednom dnevno do 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.

Lokalna primjena:

Za lokalnu infiltracijsku terapiju i terapiju injekcijama daje se obično 4–8 mg. Za injekcije u male zglobove ili supkonjunktivalne injekcije, dovoljno je 2 mg deksametazonfosafata.

Ako je potrebna primjena većih doza, treba razmotriti primjenu lijekova veće jačine.

Način primjene

Deksametazon Galenika se mora primijeniti polako (kroz 2-3 minute) intravenskom injekcijom ili infuzijom, ali može se primijeniti i intramuskularno ako se pojave problemi s venskim pristupom i ako je cirkulacija krvi odgovarajuća. Deksametazon Galenika se može također primijeniti infiltracijom, intraartikularnom ili supkonjunktivalnom injekcijom. Trajanje liječenja ovisi o indikaciji.

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

Primjena intraartikularne injekcije mora se tretirati poput otvorenih operacija zglobova i smije se provoditi samo pod strogo aseptičkim uvjetima. Općenito je dovoljna jedna intraartikularna injekcija za učinkovito ublažavanje simptoma. Ako se ponovno davanje injekcije smatra nužnim, injekcija se smije dati najranije nakon 3–4 tjedna. Broj injekcija po zglobu se mora ograničiti na 3–4. Potrebna je liječnička kontrola zgloba, osobito nakon ponovljenih injekcija.

Infiltracija: Deksametazon Galenika se infiltrira u područje najveće boli ili u tetivu. Oprez! Ne ubrizgavajte u tetivu! Injekcije u kratkim vremenskim razmacima moraju se izbjegavati i mora se pridržavati strogih aseptičkih mjera opreza.

U slučaju da su tijekom liječenja potrebne više pojedinačne doze, mora se razmotriti primjena lijekova koji sadrže deksametazon u višim jačinama/volumenima.

Upute za uporabu otopine

Smiju se koristiti samo bistre otopine. Sadržaj ampule namijenjen je za jednokratnu uporabu. Sve neiskorištene otopine moraju se baciti.

Za podatke o kompatibilnosti, vidjeti dio 6.3.

4.3 Kontraindikacije

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

Intraartikularna injekcija je kontraindicirana:

- u slučaju trenutno aktivnih infekcija unutar ili u neposrednoj blizini zgloba koji se liječi
- kod bakterijskog artritisa
- u slučaju nestabilnosti zgloba koji se liječi
- kod povećane sklonosti krvarenju (spontana ili zbog antikoagulanasa)
- u slučaju periartikularne kalcifikacije
- kod avaskularne osteonekroze
- u slučaju rupture tetive
- u slučaju Charcotovih zglobova.

Infiltracija tkiva bez uzročnog dodatnog liječenja je kontraindicirana u slučaju infekcija u području primjene, a isto vrijedi i za supkonjunktivalnu primjenu kod virusnih, bakterijskih i gljivičnih bolesti oka ili u slučaju ozljede ili ulceracije rožnice.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U pojedinim slučajevima uočene su teške anafilaktičke reakcije, povezane sa cirkulatornim kolapsom, srčanim zastojem, aritmijom, bronhospazmom i/ili hipotenzijom ili hipertenzijom prilikom uzimanja lijeka Deksametazon Galenika.

Liječenje lijekom Deksametazon Galenika 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 može biti otežano postavljanje dijagnoze. Latentne infekcije (kao što su tuberkuloza ili hepatitis B) mogu se reaktivirati.

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

Liječenje lijekom Deksametazon Galenika smije se primijeniti samo u slučaju najstrožih indikacija, i po potrebi uz dodatno ciljano antiinfektivno liječenje ako je prisutno bilo što od sljedećeg:

- akutne virusne infekcije (hepatitis B, herpes zoster, herpes simplex, vodene kozice, keratitis herpetica)
- HBsAg-pozitivni kronični aktivni hepatitis
- približno 8 tjedana prije ili do 2 tjedna nakon cijepljenja živim cjepivom
- sistemske mikoze i parazitoze (npr. nematode)
- u bolesnika u kojih se sumnja ili je potvrđena infekcija *Strongyloides stercoralis*, primjena glukokortikoida može dovesti do aktivacije i masovnog razmnožavanja parazita
- poliomijelitis
- limfadenitis nakon BCG cijepljenja
- akutne i kronične bakterijske infekcije
- u slučaju tuberkuloze u anamnezi primjena samo uz tuberkulostatike

Osim toga, liječenje lijekom Deksametazon Galenika smije se primijeniti samo u strogim indikacijama, po potrebi uz dodatno specifično liječenje:

- u slučaju gastrointestinalnih ulkusa
- kod osteoporoze
- kod teškog zatajenja srca
- u slučaju teško kontrolirane hipertenzije
- kod teško kontroliranog dijabetes melitusa
- kod psihijatrijskih poremećaja (također u anamnezi), uključujući suicidalnost: preporučuje se neurološki ili psihijatrijski nadzor
- glaukoma uskog i širokog kuta: preporučuje se oftalmološki nadzor i dodatna terapija
- ulceracije rožnice i ozljede rožnice: preporučuje se oftalmološki nadzor i dodatna terapija.

Poremećaj vida

Pri sistemske i topikalne primjeni kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako bolesnik ima simptome kao što su zamućen vid ili neke druge poremećaje vida, treba razmotriti potrebu da ga se uputi oftalmologu radi procjene mogućih uzroka. To uključuje, ali nisu limitirani na, kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna korioretinopatija (CSCR) koja je zabilježena nakon sistemske i topikalne primjene kortikosteroida.

Zbog rizika od perforacije crijeva, Deksametazon Galenika se primjenjuje samo u nužnim indikacijama i uz odgovarajući nadzor kod:

- teškog ulceroznog kolitisa s perforacijom, moguće i bez peritonejske iritacije
- divertikulitisa
- enteroanastomoze (neposredno nakon operacije)

Znaci peritonejske iritacije nakon gastrointestinalne perforacije mogu izostati u bolesnika koji primaju visoke doze glukokortikoida.

Tijekom primjene lijeka Deksametazon Galenika u dijabetičara treba obratiti pažnju na eventualnu povećanu potrebu za inzulinom ili peroralnim antidijabeticima.

Tijekom liječenja lijekom Deksametazon Galenika, naročito pri primjeni visokih doza, te u bolesnika s teško kontroliranom hipertenzijom, potrebno je redovito praćenje vrijednosti krvnog tlaka.

Bolesnike s teškim zatajenjem srca mora se pomno nadzirati jer postoji rizik od pogoršanja stanja.

Visoke doze deksametazona mogu uzrokovati bradikardiju.

Mogu nastati teške anafilaktičke reakcije.

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

Istodobno prisutna mijastenija gravis može se pogoršati na početku liječenja deksametazonom.

Cijepljenja inaktiviranim cjepivima načelno su moguća. Međutim, mora se obratiti pažnja na to da imunološki odgovor, kao i uspjeh cijepljenja, mogu biti kompromitirani kod većih doza kortikosteroida.

Kod velikih doza mora se paziti na dovoljan unos kalija i obratiti pažnju na restrikciju natrija te nadzirati razinu kalija u krvi.

Nagli prekid liječenja koje se primjenjivalo više od 10 dana može dovesti do egzacerbacije, odnosno recidiva osnovne bolesti, kao i do pojave akutne adrenalne insuficijencije/kortizon-apstinencijskog sindroma; stoga se kod planiranog prekida liječenja doza mora polako smanjivati.

Određene virusne bolesti (vodene kozice, ospice) mogu se teško odraziti na bolesnike koji se liječe s kortikosteroidima. To je osobito opasno za bolesnike s oslabljenim imunitetom i one koji još nisu imali vodene kozice ili ospice. Ako ovi bolesnici dođu u kontakt s osobama koje imaju ospice ili vodene kozice, ako je potrebno, odmah se mora uvesti preventivno liječenje.

U bolesnika s bolešću 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.

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. Bolesnike s visokim rizikom od razvoja TLS-a, poput bolesnika s visokom stopom proliferacije, velikim tumorskim opterećenjem i jakom osjetljivošću prema citotoksičnim lijekovima, treba pažljivo nadzirati te poduzeti prikladne mjere opreza.

Feokromocitomska kriza, koja može biti fatalna, prijavljena je nakon primjene sistemskih kortikosteroida. Kortikosteroidi se smiju davati bolesnicima sa suspektnim ili identificiranim feokromocitomom samo nakon odgovarajuće procjene rizika/koristi.

Kod intravenske primjene injekcija se mora davati polako (2-3 minute) jer će prebrza primjena rezultirati kratkotrajnim nuspojavama u obliku neugodnih trnaca ili parestezija koji su po sebi bezopasni i traju do 3 minute.

Deksametazon Galenika je lijek za kratkotrajnu primjenu. Ako se lijek neprikladno primjenjuje tijekom duljeg vremenskog razdoblja mora se obratiti pažnja na dodatna upozorenja i mjere opreza opisane za lijekove s glukokortikoidima za dugotrajnu primjenu.

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

Intraartikularna primjena glukokortikoida povećava rizik od infekcija zglobova. Dugotrajna i ponavljajuća primjena injekcija glukokortikoida u zglobove koji nose težinu tijela može pogoršati degenerativne promjene u zglobovima. To može biti posljedica prekomjerne upotrebe zahvaćenog zgloba nakon što su se bol ili drugi simptomi povukli.

Lokalna primjena u oftalmologiji:

Cushingov sindrom i/ili adrenalna supresija povezana sa sistemskom apsorpcijom okularno primijenjenog deksametazona može se pojaviti nakon intenzivnog ili dugotrajnog liječenja u bolesnika s predispozicijom, uključujući djecu i bolesnike liječene s CYP3A4 inhibitorima (uključujući ritonavir i kobicistat). U ovim slučajevima, liječenje se mora postupno prekinuti.

Djeca i adolescenti

Nedonoščad:

Dostupni podaci upućuju na postojanje dugoročnih nuspojava na neurološki razvoj nakon ranog liječenja (< 96 sati) nedonoščadi s kroničnom plućnom bolešću početnim dozama od 0,25 mg/kg dvaput dnevno.

U fazi rasta djece, omjer rizika i koristi liječenja lijekom Deksametazon Galenika mora se pažljivo razmotriti.

Hipertrofična kardiomiopatija prijavljena je nakon sistemske primjene kortikosteroida, uključujući deksametazon, u nedonoščadi. U većini prijavljenih slučajeva bila je reverzibilna nakon prekida liječenja. U nedonoščadi liječene sistemskim deksametazonom treba provesti dijagnostičku procjenu i praćenje srčane funkcije i strukture (dio 4.8).

Stariji bolesnici

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

Primjena lijeka Deksametazon Galenika može dati pozitivan rezultat na dopinškoj kontroli.

Važne informacije o nekim pomoćnim tvarima

Ovaj lijek sadrži 0,3892 mg natrija po ampuli.

H A L M E D
25 - 11 - 2025
ODOBRENO

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Estrogeni (npr. oralni kontraceptivi): Poluvijek glukokortikoida može biti produžen. Stoga učinak kortikoida može biti pojačan.

Lijekovi koji induciraju CYP3A4, kao što su rifampicin, fenitoin, karbamazepin, barbiturati i primidon: učinak kortikoida može biti smanjen.

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

Efedrin: metabolizam glukokortikoida može se ubrzati, a time njihova učinkovitost smanjiti.

ACE inhibitori: povećan rizik od nastanka promjene krvne slike.

Srčani glikozidi: učinak glikozida može biti pojačan nedostatkom kalija.

Diuretici/laksativi: izlučivanje kalija može biti pojačano.

Antidijabetici: hipoglikemijski učinak može biti smanjen.

Derivati kumarina: antikoagulantni učinak može biti smanjen ili pojačan. Kod istodobne primjene, prilagodba doze antikoagulansa može biti potrebna.

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), salicilati i indometacin: povećava se rizik od gastrointestinalnih ulkusa i krvarenja.

Nedepolarizirajući miorelaksansi: učinak opuštanja mišića može biti produžen.

Atropin, drugi antikolinergici: dodatno povećanje intraokularnog tlaka je moguće kod istodobne primjene

Prazikvantel: zbog kortikosteroida moguće je smanjenje koncentracije prazikvantela u krvi.

Klorokin, hidroksiklorokin, meflokin: postoji povećan rizik od pojave miopatije i kardiomiopatije.

Protirelin: povećanje TSH kod primjene protirelina može biti smanjeno.

Imunosupresivi: povećana osjetljivost na infekcije i moguće pogoršanje ili manifestacija latentnih infekcija. Dodatno, razina ciklosporina u krvi se povećava. Također postoji povećan rizik od napadaja.

Fluorokinoloni mogu povećati rizik od poremećaja tetiva.

Učinak na pretrage:

Glukokortikoidi mogu umanjiti kožne reakcije na alergijskim testiranjima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Deksametazon prolazi kroz posteljicu. Tijekom trudnoće, osobito tijekom prvog tromjesečja, liječenje se smije primijeniti tek nakon pažljive procjene koristi i rizika.

Kod dugotrajnog liječenja glukokortikoidima tijekom trudnoće ne mogu se isključiti fetalne malformacije.

Primjena kortikosteroida u skotnih životinja može izazvati poremećaj fetalnog razvoja uključujući rascjep nepca, usporeni intrauterini razvoj te učinke 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 kojeg je potrebna nadomjesna terapija novorođenčeta, koja se mora polako smanjivati.

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

Dojenje

Deksametazon se izlučuje u majčino mlijeko. Štetan utjecaj na dojenčad nije utvrđen. Ipak, lijek se smije primjenjivati tijekom dojenja samo ako je strogo indiciran. Ako je zbog prirode bolesti nužna primjena većih doza, dojenje se mora prekinuti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nema naznaka da Deksametazon Galenika narušava sposobnost upravljanja vozilima ili upravljanja strojevima; isto vrijedi i za opasne poslove bez korištenja sigurnosne opreme.

4.8 Nuspojave

Rizik od nuspojava kod kratkotrajnog liječenja deksametazonom je nizak; iznimka je parenteralna terapija visokim dozama, tijekom koje se mogu pojaviti promjene u razini elektrolita, stvaranje edema, moguće povišenje krvnog tlaka, srčani zastoj, srčane aritmije ili konvulzije. Kod kratkotrajnog liječenja mogu se pojaviti i kliničke manifestacije infekcija. Mora se obratiti pažnja na želučane i crijevne ulkuse (često uzrokovane stresom), koji uslijed liječenja kortikosteroidima mogu proći asimptomatski, te na smanjenje tolerancije na glukozu.

Mogu se pojaviti sljedeće nuspojave, koje uvelike ovise o dozi i trajanju liječenja te se stoga učestalost ne može navoditi:

Infekcije i infestacije:

Maskiranje infekcija, manifestacija i egzacerbacija virusnih, gljivičnih, bakterijskih, parazitskih i oportunističkih infekcija, aktivacija strongiloidaze (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Umjerena leukocitoza, limfopenija, eozinopenija, policitemija.

Poremećaji imunološkog sustava:

Reakcije preosjetljivosti (npr. erupcija izazvana lijekovima), teške anafilaktičke reakcije kao što su aritmije, bronhospazam, hipotenzija ili hipertenzija, krvožilni kolaps, srčani zastoj i slabljenje imunološkog sustava.

Poremećaji endokrinog sustava:

Cushingov sindrom (tipični simptomi: lice okruglo poput mjeseca, abdominalna pretilost i punokrvnost), adrenalna supresija (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji metabolizma i prehrane:

Retencija natrija s edemom, povećano izlučivanje kalija (rizik od aritmija), dobivanje na tjelesnoj težini, smanjena tolerancije glukoze, dijabetes melitus, hiperkolesterolemija i hipertrigliceridemija te povećan apetit.

Psijatrijski poremećaji:

Depresija, razdražljivost, euforija, agitacija, psihoza, manija, halucinacije, emocionalna labilnost, anksioznost, poremećaji spavanja, suicidalnost.

Poremećaji živčanog sustava:

Pseudotumor cerebri, manifestacija latentne epilepsije, povećana sklonost napadajima kod manifestne epilepsije.

Poremećaji oka:

Katarakta (posebno stražnji supkapsularni opacitet), glaukom, pogoršanje simptoma povezanih s ulkusom rožnice, pogodovanje nastanku virusne, gljivične i bakterijske infekcije oka, pogoršanje bakterijske infekcije rožnice, ptoza, midrijaza, kemoza, jatrogena perforacija sklere, korioretinopatija. U rijetkim slučajevima reverzibilni egzoftalmus, i nakon supkonjunktivalne primjene herpes simplex keratitis, perforacija rožnice kod postojećeg keratitisa, zamućen vid (vidjeti također dio 4.4).

Srčana oboljenja:

Hipertrofična kardiomiopatija u nedonoščadi (vidjeti dio 4.4).

Krvožilni poremećaji:

Hipertenzija, povećanje rizika od ateroskleroze i tromboze, vaskulitis (također poznat kao apstinencijski sindrom nakon dugotrajne terapije), povećana fragilnost kapilara.

Poremećaji probavnog sustava:

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

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Strije rubre, atrofija, teleangiektazije, petehije, ekhimoza, hipertrichoza, akne inducirane steroidima, perioralni dermatitis (nalik rozacei), promjene u pigmentaciji kože.

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:

Miopatija, atrofija mišića i slabost mišića, osteoporoza (ovisno o dozi, moguća čak i kod kratkotrajne primjene), aseptička nekroza kosti, poremećaji tetiva, tendinitis, ruptura tetive, epiduralna lipomatoza i inhibicija rasta kod djece.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki:

Poremećaj sekrecije spolnih hormona (kao posljedica čega nastaje: neredovita menstruacija do amenoreja, hirzutizam, impotencija).

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:

Usporeno zacjeljivanje rana.

Lokalna primjena:

Moguća je lokalna iritacija i reakcije nepodnošljivosti (osjećaj vrućine, produžena bol), osobito kada se primjenjuje u oko. Ne može se isključiti mogućnost razvoja atrofije kože i atrofije potkožnog tkiva na mjestu injiciranja kada kortikosteroidi nisu pažljivo injektirani u zglob.

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. Kod kroničnog predoziranja treba računati s povećanim brojem nuspojava (vidjeti dio 4.8), naročito s onima koji se odnose na endokrine žlijezde, metabolizam i ravnotežu elektrolita.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Deksametazon je monofluorirani glukokortikoid s izraženim antialergijskim, protuupalnim i membrano-stabilizirajućim svojstvima te djelovanjem na metabolizam ugljikohidrata, bjelančevina i masti.

Glukokortikoidni učinak deksametazona je oko 7,5 puta jači od prednizolona i 30 puta učinkovitiji od hidrokortizona; deksametazon nema mineralokortikoidne učinke.

Biološki učinci glukokortikoida kao što je deksametazon očituju se aktiviranjem transkripcije kortikosteroid-senzitivnih gena. Protuupalni, imunosupresivni i antiproliferativni učinci postižu se smanjenjem stvaranja, oslobađanja i aktivnosti upalnih medijatora, i u isto vrijeme inhibiraju specifične funkcije i migracije upalnih stanica. Osim toga, kortikosteroidi mogu spriječiti učinke senzibilnih T- limfocita i makrofaga na ciljne stanice

Kad je potrebno dugotrajno liječenje kortikoidima u obzir se mora uzeti moguća indukcija prolazne adrenokortikalne insuficijencije. Supresija osi hipotalamus-hipofiza-kora nadbubrežne žlijezde između ostaloga ovisi i o individualnim faktorima.

Ispitivanje RECOVERY (engl. *Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY*),¹ 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%;

¹ www.recoverytrial.net

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

² (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>)

	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	Uobičajena njega je bolja

Učinci primanja DEKSAMETAZONA na 28–dnevnu smrtnost prema respiratornoj potpori primanoj u vrijeme randomizacije i anamnezi kroničnih bolesti.³

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Ovisno o dozi, deksametazon se veže za albumine plazme. Kod vrlo visokih doza, najveći udio slobodno cirkulira u krvi. Kod hipoalbuminemije raste udio nevezanih (aktivnih) kortikoida. Četiri sata nakon intravenske primjene radioaktivno obilježenog deksametazona u ljudi, maksimalna koncentracija deksametazona u likvoru iznosila je oko 1/6 njegove koncentracije u plazmi. Sa svojim biološkim poluvijekom dužim od 36 sati, deksametazon pripada skupini glukokortikoida s vrlo dugim djelovanjem. Zbog dugog djelovanja deksametazon može kod svakodnevne kontinuirane primjene prouzročiti nakupljanje i predoziranje.

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>)

Srednja vrijednost poluvijeka eliminacije deksametazona iz seruma u odraslih iznosi u prosjeku 250 minuta (+ 80 minuta).

Izlučivanje je uglavnom bubrežno u obliku slobodnog deksametazon alkohola. Metabolizira se djelomično. Metaboliti se izlučuju u obliku glukuronata ili sulfata najvećim dijelom putem bubrega. Oštećenje bubrežne funkcije ne utječe značajno na eliminaciju deksametazona. Naprotiv, poluvijek eliminacije produžen je kod teških oboljenja jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost

LD₅₀ za deksametazon nakon pojedinačne oralne primjene u prvih 7 dana je 16 g/kg tjelesne težine kod miša i preko 3 g/kg tjelesne težine u štakora. Nakon pojedinačne potkožne primjene, LD₅₀ kod miša je veća od 700 mg/kg tjelesne težine, a kod štakora oko 120 mg/kg tjelesne težine u prvih 7 dana. Tijekom razdoblja od 21 dana uočeno je da se ove vrijednosti prebacuju na niže raspone, što se tumači kao posljedica teških zaraznih bolesti uzrokovanih hormonski izazvanom imunosupresijom.

Kronična toksičnost

Nema podataka o kroničnoj toksičnosti u ljudi ili životinja. Nisu poznati simptomi intoksikacije povezani s kortikoidima. Međutim, kod dugotrajne terapije s dozama višim od Cushingovih granica doza (1,5 mg dnevno), mora se računati na izražene nuspojave (vidjeti dio 4.8).

Mutageni i kancerogeni potencijal

Nema dovoljno iskustva u vezi s mutagenim učincima deksametazona. Postoje preliminarne indikacije mutagenih učinaka. Međutim, značenje tih referenci još nije jasno. Nisu provedena dugotrajna ispitivanja tumorogenog potencijala na životinjama.

Reproduktivna toksičnost

U ispitivanjima na životinjama, rascjep nepca primijećen je kod štakora, miševa, hrčaka, zečeva, pasa i primata, ali ne kod konja i ovaca. U nekim su slučajevima ove abnormalnosti bile povezane s oštećenjima središnjeg živčanog sustava i srca. U primata, učinci na mozak primijećeni su nakon izlaganja lijeku. Nadalje, intrauterini razvoj može biti usporen. Svi ovi učinci primijećeni su kod visokih doza.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
Natrijev hidrogenfosfat dihidrat
Dinatrijev edetat
Glicerol
Natrijev hidroksid (1 mol/l) (za prilagodbu pH)
Fosfatna kiselina (za prilagodbu pH)
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.3.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti. Nakon otvaranja, lijek se mora odmah upotrijebiti.

Može se razrijediti sljedećim infuzijskim otopinama (250 i 500 ml):

Kompatibilnost s infuzijskim otopinama

Deksametazon Galenika 4 mg/ml otopina za injekciju/infuziju kompatibilna je sa sljedećim infuzijskim otopinama (250 i 500 ml) i pripremljena infuzijska mješavina mora se primijeniti unutar 24 sata:

- otopina glukoze 50 mg/ml (5%),
- otopina natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%),
- Ringerova otopina.

Nakon razrjeđivanja, kemijska i fizikalna stabilnost pripremljene otopine dokazana je tijekom 24 sata kada se čuva na temperature do 25°C, ako je razrjeđivanje provedeno s otopinom natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) ili otopinom glukoze 50 mg/ml (5%). S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora upotrijebiti odmah nakon otvaranja. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka tijekom primjene odgovornost su korisnika.

Otopina pripremljena s Ringerovom otopinom mora se odmah upotrijebiti.

Kad se koristi u kombinaciji s infuzijskim otopinama, moraju se uzeti u obzir podaci svakog proizvođača o njihovim infuzijskim otopinama, uključujući podatke o kompatibilnosti, kontraindikacijama, nuspojavama i interakcijama.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Ampula od bezbojnog neutralnog hidrolitičkog stakla tipa I s bijelim keramičkim prstenom za lomljenje.

5 staklenih ampula pakirano je u tvrdi PVC blister.

25 ampula od 1 ml pakirano je u sklopivu kartonsku kutiju.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Galenika International Kft.

2040 Budaörs

Baross utca 165/3

Mađarska

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

HR-H-883384294

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

12.11.2024. / -

H A L M E D
25 - 11 - 2025
ODOBRENO

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

29. rujna 2025.

H A L M E D
25 - 11 - 2025
ODOBRENO