

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Deksametazon Kalceks 4 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna ampula od 1 ml sadrži natrijev deksametazonfosfat, što odgovara 4 mg deksametazonfosfata. Jedna ampula od 2 ml sadrži natrijev deksametazonfosfat, što odgovara 8 mg deksametazonfosfata.

#### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedan ml otopine sadrži oko 3 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju.

Bistra, bezbojna otopina, bez vidljivih čestica.

pH otopine 7,0-8,5

Osmolalnost 270-310 mOsmol/kg.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

##### *1. Sistemska primjena*

Deksametazon Kalceks otopina za injekciju/infuziju često se primjenjuje nakon hitnog liječenja započetog visokim dozama:

- Liječenje i profilaksa edema mozga kod tumora mozga (postoperativno i nakon rendgenskog zračenja) i nakon traume leđne moždine.
- Stanje anafilaktičkog šoka (reakcije na kontrastna sredstva) u kombinaciji s adrenalinom, antihistaminicima i prikladnom zamjenom volumena (oprez: mješovite štrcaljke).
- Politraumatski šok/profilaksa posttraumatskog šoka pluća.
- Teške egzacerbacije astme (samo s istovremenom primjenom simpatomimetika).
- Teške akutne kožne bolesti (npr. obični pemfigus (*pemphigus vulgaris*) i eritrodermije).
- Teške bolesti krvi (npr. trombocitopenična purpura, hemolitična anemija, kao drugi lijek koji ublažava nuspojave kao dio liječenja leukemije).
- Druga linija liječenja kod akutne adrenokortikalne insuficijencije (Addisonova kriza).

Deksametazon Kalceks je indiciran za liječenje bolesti koronavirusa 2019 (COVID-19) u odraslih i adolescenata (u dobi od 12 godina i starijih s tjelesnom masom najmanje 40 kg) kojima je potrebna dodatna terapija kisikom.

##### *2. Lokalna primjena*

- Periarтикуларна i infiltracijska terapija, npr. za akutnu upalu mekog tkiva ramena (*periarthritis scapulohumeralis*), epikondilitis, bursitis, tendovaginitis i akutnu upalu tetiva (*stiloiditis*).
- Intraartikularne injekcije npr. kod reumatoidnog artritisa, ako su pojedinačni zglobovi zahvaćeni ili kod neodgovarajućeg odgovora na sistemsko liječenje, praćeni upalnom reakcijom kod reumatoidnog artritisa.

## 4.2 Doziranje i način primjene

### Doziranje

Doziranje ovisi o težini bolesti, individualnom bolesnikovom odgovoru na liječenje te kod intraartikularne primjene, o veličini zgloba.

Glukokortikoidi bi se trebali uzimati toliko dugo – i samo u manjim dozama – koliko je potrebno da bi se postigao i održao željeni terapijski učinak.

U slučaju kad su u pojedinačnom liječenju potrebne više doze, treba razmotriti primjenu lijekova s deksametazonom viših jačina/volumena.

#### *1. Sistemska primjena*

#### **Kod liječenja i profilakse edema mozga kod tumora mozga (postoperativno i nakon rendgenskog zračenja) i nakon traume leđne moždine**

Ovisno o uzroku i težini bolesti početna doza je 8-10 mg (do 80 mg) i.v., a zatim 16-24 mg (do 48 mg)/dan podijeljeno u 3-4 (6) pojedinačne doze i.v. tijekom 4-8 dana. Dugoročno, primjena manje doze deksametazonfosfata može biti potrebna tijekom rendgenskog zračenja i kao dio konzervativne terapije tumora mozga koji se ne može operirati.

Kod **anafilaktičkog šoka**, početna injekcija adrenalina i.v., a zatim 40-100 mg (djeca 40 mg) i.v. injekcija, ponoviti ako je potrebno.

#### **Politraumatski šok / profilaksa posttraumatskog šoka pluća**

Početno 40-100 mg (djeca 40 mg) i.v., ponavljanje doze nakon 12 sati ili svakih 6 sati 16-40 mg tijekom 2-3 dana.

Kod **teške egzacercijacije astme**, 8-40 mg i.v. što je moguće prije, ako je potrebno ponoviti injekcije od 8 mg svaka 4 sata.

Kod **teških akutnih kožnih bolesti** i **teških bolesti krvi**, početno liječenje s 20-40 mg i.v. deksametazonfosfata, a sljedeća primjena ovisi o ozbiljnosti slučaja, nastaviti s primjenom iste dnevne doze ili nižih doza u periodu od prvih par dana i prebaciti se na oralnu primjenu.

Kod **akutne adrenokortikalne insuficijencije** (Addisonova kriza), početno liječenje s 4-8 mg i.v. deksametazonfosfata.

#### **Liječenje COVID-19**

*Odrasli:* 6 mg i.v., jednom dnevno do 10 dana.

*Stariji, oštećenje funkcije bubrega, oštećenje funkcije jetre (sa smanjenom dozom (6 mg dnevno) i kratkim periodom primjene):* Nije potrebna prilagodba doze.

*Pedijatrijska populacija:* Pedijatrijskim bolesnicima (adolescentima u dobi od 12 godina i starijima tjelesne mase najmanje 40 kg) preporučuje se doza od 6 mg i.v., jednom dnevno do 10 dana. Trajanje liječenja potrebno je odrediti prema kliničkom odgovoru i potrebama pojedinačnog bolesnika.

#### *2. Lokalna primjena*

Za lokalnu infiltrativnu, periartikularnu i intraartikularnu terapiju pod strogim aseptičnim uvjetima injekcija 4 mg ili 8 mg deksametazonfosfata. Za injekciju u mali zglob dovoljna je doza od 2 mg deksametazonfosfata. Ovisno o ozbiljnosti bolesti, ne bi se trebalo primjenjivati više od 3-4 infiltracije ili 3-4 injekcije u zglob. Interval između injekcija ne smije biti kraći od 3-4 tjedna.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti također dio 5.2).

#### Oštećenje funkcije jetre

Kod bolesnika s teškim oboljenjima jetre, prilagođavanje doze možda će biti potrebno (vidjeti također dio 5.2).

#### Pedijatrijska populacija

U djece do 14 godina starosti, 4-dnevni prestanak primjene lijeka (intermitentna terapija) treba biti ubačen nakon svakog 3-dnevnog ciklusa liječenja, tijekom dugotrajnog liječenja, zbog mogućeg rizika od poremećaja rasta.

#### Način primjene

Za intravensku, intramuskularnu, intraartikularnu ili lokalnu primjenu (infiltracija). Deksametazon Kalceks otopina za injekciju/infuziju obično se primjenjuje polagano (2-3 minute) intravenski kod akutnih oboljenja, injekcijom ili infuzijom. Ipak, može se primjenjivati i intramuskularno (samo u posebnim slučajevima), kao lokalna infiltracija ili intraartikularno.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Sistemska gljivična infekcija; sistemska infekcija osim ako specifična anti-infektivna terapija nije primijenjena.

Intraartikularna injekcija je kontraindicirana kod:

- infekcija unutar ili u neposrednoj blizini zgloba koji se liječi;
- bakterijskog artritisa;
- nestabilnosti zgloba koji se liječi;
- poremećaja krvarenja (spontanog ili zbog antikoagulansa);
- periartikularne kalcifikacije;
- avaskularne nekroze kosti;
- ruptur tetive;
- Charchotovog zgloba.

Infiltracija bez dodatnog kauzalnog liječenja je kontraindicirana u prisutnosti infekcija unutar područja primjene.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### *Akutna adrenokortikalna insuficijencija*

Nagli prekid liječenja u trajanju više od 10 dana može uzrokovati početak akutne adrenokortikalne insuficijencije. Iz tog razloga, kod predviđenog prekida liječenja, doza bi se trebala smanjivati postupno. Ovisno o dozi i duljini trajanja liječenja, adrenokortikalna insuficijencija uzrokovana liječenjem glukokortikoidima može ustrajati nekoliko mjeseci, a u individualnim slučajevima, više od jedne godine nakon prekida liječenja.

Ako tijekom primjene deksametazonfosfata dođe do posebnih fizički stresnih situacija (npr. nesreća, operacija, porođaj), privremeno povećanje doze možda će biti potrebno. Primjena glukokortikoida može biti potrebna u situacijama fizičkog stresa ako adrenokortikalna insuficijencija ustraje nakon završetka terapije.

*Rizik od bakterijskih, virusnih, gljivičnih, parazitskih i oportunističkih infekcija*

Liječenje deksametazonfosfatom može povećati rizik od bakterijskih, virusnih, gljivičnih, parazitskih i oportunističkih infekcija zbog efekta imunosupresije.

Simptomi postojeće infekcije ili infekcije u razvoju mogu biti prikriveni i time otežati postavljanje dijagnoze. Poseban oprez je potreban kod akutnih virusnih infekcija (npr. hepatitis B, *Herpes zoster*, *Herpes simplex*, vodene kozice, herpes keratitis). U slučaju akutnih i kroničnih bakterijskih infekcija potrebno je koristiti ciljanu antibiotsku terapiju.

Latentne infekcije, kao što su tuberkuloza ili hepatitis B mogu se reaktivirati. Kod bolesnika s tuberkulozom u anamnezi, deksametazon se treba primjenjivati samo uz profilaksu tubekulostaticima.

Kod sistemske mikoze, treba se primjenjivati istodobna antifungalna terapija.

Kod određenih parazitskih bolesti (npr. infekcija uzrokovanih amebom, nematode), treba se primjenjivati istodobna antiparazitska terapija. Kod bolesnika kod kojih je poznata ili se sumnja na strongiloidozu, glukokortikoidi mogu voditi do aktivacije i proliferacije.

#### *Istovremena primjena kortikosteroida*

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 ne zahtijevaju dodatan kisik.

#### *Feokromocitomska kriza*

Feokromocitomska kriza, koja može biti fatalna, prijavljena je nakon primjene sistemskih kortikosteroida. Kortikosteroidi bi se trebali primjenjivati kod bolesnika sa sumnjom ili dijagnozom feokromocitomske krize samo nakon odgovarajuće procjene rizika/koristi liječenja.

Posebne mjere opreza potrebne su u sljedećim situacijama:

- Otprilike 8 tjedana prije i do 2 tjedna nakon profilakse živim cjepivima: Tijek virusnih bolesti može biti posebno težak kod bolesnika kojima se primjenjuje deksametazon. Poseban rizik predstavljaju imunosuprimirana djeca, kao i odrasli koji nisu preboljeli ospice ili vodene kozice. Ako takvi bolesnici tijekom uzimanja deksametazona dođu u kontakt s osobama oboljelim od ospica ili vodenih kozica moraju se odmah posavjetovati sa svojim liječnikom koji može započeti preventivno liječenje ukoliko je to potrebno. Vidjeti dio „Cijepljenje“ ispod.
- Osteoporoza: Ovisno o dozi i duljini liječenja, očekivan je negativni učinak na metabolizam kalcija. Dodatak kalcija može biti potreban, a preporučuje se i dopuna vitamina D. Dodatno liječenje treba se uzeti u obzir kod bolesnika s postojećom osteoporozom. Kod bolesnika s teškom osteoporozom treba primjenjivati lijek samo u životno ugroženim situacijama ili primjenjivati lijek u kratkom periodu. Kod starijih bolesnika, trebaju se napraviti posebne procjene koristi/rizika te je potreban oprez zbog nuspojava kao što je osteoporoza.
- Dijabetes melitus: Potreban je klinički nadzor bolesnika i prilagodba antidijabetičkog liječenja.
- Psihijatrijske bolesti u anamnezi, uključujući rizik od suicida (bilo u prošlosti ili trenutno): Preporučuje se neurološki ili psihijatrijski nadzor bolesnika.
- Oštećenje funkcije bubrega: Preporučuje se istodobno liječenje podležće bolesti i neprekidno praćenje bolesnika.
- Mijastenija gravis: Nakon primjene kortikosteroida moguće je početno pogoršanje simptoma, zbog toga je potreban oprezan i pažljiv odabir početne doze.

#### *Poremećaji probavnog sustava*

Bolesnici s gastrointestinalnim ulkusom koji se istodobno liječe antiulkusnim lijekovima zahtijevaju posebno praćenje (uključujući rendgen ili gastroskopiju).

Zbog opasnosti od perforacije crijeva, deksametazonfosfat se primjenjuje samo kad je to strogo potrebno, a pažljivi nadzor i praćenje bolesnika potrebno je osigurati u slučaju:

- teškog ulceroznog kolitisa s prijetećom perforacijom;
- stvaranja apscesa ili gnojne infekcije;
- divertikulitisa;
- enteroanastomoze (neposredno nakon operacije).

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

### *Rizik od poremećaja tetiva*

Rizik od poremećaja tetiva, tendinitisa i rupture tetive povećava se kod istodobne primjene fluorokinolona i kortikosteroida.

### *Cijepljenje*

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

### *Rizik od anafilaktičke reakcije*

Mogu nastati i teške anafilaktičke reakcije.

### *Dugoročno liječenje*

Potrebni su redovni liječnički pregledi kod dugoročnog liječenja (uključujući oftalmološke preglede svaka 3 mjeseca); pri relativno visokim dozama treba paziti da se osigura odgovarajući unos kalija i restrikcije natrija, a razine kalija u serumu treba se pratiti.

### *Trudnoća*

Žene bi trebale obavijestiti svog liječnika ako su trudne ili zatrudne.

### *Kardiovaskularne bolesti*

Pažljiv nadzor indiciran je u bolesnika s teškim zatajenjem srca.

Kod slučajeva slabo kontrolirane hipertenzije, potrebno je uzimati kombinirano antihipertenzivno liječenje uz redovito praćenje bolesnika. Bradikardija se može pojaviti pri visokim dozama deksametazona.

Kod bolesnika sa zatajenjem srca, potrebno je istodobno liječenje podležeće bolesti te neprekidno praćenje bolesnika.

### *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 (vidjeti dio 4.8).

### *Cerebralni edem ili povišeni intrakranijalni tlak*

Kortikosteroidi se ne bi trebali primjenjivati kod ozljede glave ili moždanog udara zbog toga što vjerojatno neće biti učinkoviti te mogu nanijeti štetu.

### *Sindrom lize tumora*

Nakon stavljanja lijeka u promet, sindrom lize tumora 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 sindroma lize tumora, poput bolesnika s visokom stopom proliferacije, velikim tumorskim opterećenjem i jakom osjetljivošću prema citotoksičnim lijekovima, trebali bi biti pažljivo praćeni uz prikladne mjere opreza.

### *Poremećaji vida*

Kod primjene sistemskih i topikalnih kortikosteroida može doći do poremećaja vida. Ako bolesnik primijeti simptome poput zamućenog vida ili neke druge poremećaje vida, treba razmotriti potrebu da ga se uputi oftalmologu kako bi se utvrdili mogući uzroci; oni mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti, na primjer centralnu seroznu korioretinopatiju, koja je prijavljena nakon primjene sistemskih ili topikalnih kortikosteroida.

Posebnu pažnju treba usmjeriti na bolesnike sa glaukomom zatvorenog i otvorenog ugla. Kod ulceracije rožnice i povrede, potrebno je pomno oftalmološko praćenje.

### *Starije osobe*

Kod starijih bolesnika, trebaju se napraviti posebne procjene koristi/rizika te je potreban oprez zbog nuspojave kao što je osteoporoza.

### *Pedijatrijska populacija*

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.

Djeci u fazi rasta i adolescentima ne bi se trebao primjenjivati ovaj lijek ukoliko to nije strogo naznačeno.

### *Informacije vezane uz način primjene*

#### *Intramuskularna primjena*

Deksametazon Kalceks se primjenjuje intramuskularno u posebnim slučajevima iz sljedećih razloga:

- moguća je lokalna intolerancija i trošenje tkiva (adipozno tkivo i mišićna atrofija);
- nesigurnost u doziranju: početna velika doza, kasniji nedovoljan učinak.

#### *Intravenska primjena*

Kod intravenske primjene, deksametazonfosfat treba injicirati polako (2-3 minute) jer će prebrza primjena rezultirati kratkim sekundarnim učincima u obliku neugodnih trnaca ili parestezija koji su po sebi bezopasni i traju do 3 minute.

#### *Intraartikularna primjena*

Intraartikularna primjena glukokortikoida povećava rizik od infekcije zgloba. Dugotrajna i ponovna primjena glukokortikoida na zglobovima koji nose težinu tijela može dovesti do pogoršanja degenerativnih promjena na zglobu. Jedan od mogućih uzroka je preopterećenje povrijeđenog zgloba nakon povlačenja boli ili drugih simptoma.

#### *Lokalna primjena*

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

#### *Pomoćne tvari*

Ovaj lijek sadrži oko 3 mg natrija po 1 ml otopine, što odgovara 0,15 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Budući da se ovaj lijek može razrijediti otopinama koje sadrže natrij (vidjeti dio 6.6), to treba uzeti u obzir u odnosu na ukupni natrij iz svih izvora koji će se davati bolesniku.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Glikozidi digitalisa (srčani glikozidi):	Glikozidni efekt je potenciran zbog manjka kalija.
Diuretici:	Dodatno izlučivanje kalija.
Antidijabetici:	Smanjeno sniženje glikemije.
Derivati kumarina:	Antikoagulantni učinak može biti oslabljen ili povećan. Kod istodobne primjene dozu je potrebno prilagoditi.
Efedrin:	Smanjen učinak kortikosteroida.
Rifampicin, fenitoin, karbamazepin, barbiturati, primidon i ostali lijekovi koji induciraju CYP3A4:	Smanjen učinak kortikosteroida.
Ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, kobicistat, makrolidni antibiotici i ostali lijekovi koji inhibiraju CYP3A4:	Tijekom istodobne primjene s inhibitorima CYP3A, uključujući lijekove koji sadrže kobicistat, može se očekivati povećan rizik od sistemskih nuspojava. Takve kombinacije trebaju se izbjegavati, osim ako korist premašuje povećani rizik sistemskih nuspojava kortikosteroida; u tom slučaju bolesnike je potrebno pratiti zbog moguće pojave sistemskih učinaka kortikosteroida.
Nesteroidni protuupalni lijekovi/antireumatski lijekovi (npr. salicilati i indometacin):	Povećan rizik od gastrointestinalnih ulceracija i krvarenja.

Kontraceptivi koji sadrže estrogen:	Povećan učinak kortikosteroida.
Prazikvantel:	Moguće smanjenje koncentracije prazikvantela u krvi.
Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori):	Povećan rizik od početka krvne diskrazije.
Klorokin, hidroksiklorokin i meflokin:	Povećan rizik od početka miopatije i kardiomiopatije.
Somatropin:	Smanjen učinak somatropina nakon dugoročne primjene.
Laksativi:	Povećan gubitak kalija.
Atropin, drugi antikolinergici:	Ne može se isključiti dodatno povećanje intraokularnog tlaka.
Nedepolarizirajući relaksansi mišića:	Može biti produženo opuštanje mišića.
Imunosupresivni lijekovi (ciklosporin):	Povećana osjetljivost na infekcije i pogoršanje ili manifestacija latentnih infekcija. Uz ciklosporin, postoji dodatno povećan rizik od cerebralnih napadaja.
Bupropion:	Može povećati rizik od napadaja kod istodobne primjene sa sistemskim glukokortikoidima.
Fluorokinoloni:	Povećava se rizik od poremećaja tetiva, tendinitisa i ruptura tetiva.

Učinak na testiranja:

Kožne reakcije mogu biti potisnute kod alergijskih testiranja.

Protirelin: Povećanje tiroidnog stimulirajućeg hormona (TSH) može biti smanjeno kod primjene protirelina.

Slabljenje ili izostanak imunizacije može se očekivati ako se liječenje glukokortikoidima primjenjuje 8 tjedana prije ili do 2 tjedna nakon aktivne imunizacije.

#### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Deksametazon prolazi kroz posteljicu. Za vrijeme trudnoće, posebno tijekom prva tri mjeseca, treba se primjenjivati samo nakon pažljive procjene koristi i rizika. Deksametazon Kalceks bi se trebao primjenjivati tijekom trudnoće samo u životno ugroženim stanjima. Kod dugoročne primjene glukokortikoida za vrijeme trudnoće, ne mogu se isključiti poremećaji u fetalnom razvoju. Primjena kortikosteroida kod trudnih životinja može uzrokovati poremećaj fetalnog razvoja, uključujući rascjep nepca, usporeni intrauterini razvoj te utjecaj na rast i razvoj mozga. Nema naznaka da kortikosteroidi dovode do povećane incidencije kongenitalnih poremećaja, kao što su rascjep nepca/usnice u čovjeka. Vidjeti također dio 5.3. Postoji rizik od atrofije kore nadbubrežne žlijezde kod fetusa ukoliko se glukokortikoidi primjenjuju na kraju trudnoće, što može zahtijevati postupno zamjensko liječenje kod novorođenčeta. 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.

##### Dojenje

Glukokortikoidi se izlučuju u majčino mlijeko. Štetan utjecaj na dojenčad nije dosad utvrđen. Ipak, tijekom dojenja trebaju se uzimati samo kad je to strogo naznačeno. Ako su zbog prirode bolesti potrebne veće doze, dojenje treba prekinuti.

##### Plodnost

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na plodnost.

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

## 4.8 Nuspojave

Tijekom kratkoročnog liječenja deksametazonom, rizik od nuspojava je nizak. Međutim, zahtijeva se oprez kod bolesnika s gastrointestinalnim ulkusima (često povezanih sa stresom) koji kao rezultat liječenja kortikosteroidima mogu razviti mali broj simptoma, kao i kod znakova smanjene tolerancije na glukozu te otpornosti na infekcije.

Posebno pri dugotrajnom liječenju (dulje od oko 2 tjedna) mogu se pojaviti nuspojave na glukokortikoide koje su, kao pretjerani hormonski učinak, slične Cushingovom sindromu.

Nuspojave koje jako ovise o dozi i trajanju liječenja, a čija učestalost je iz tog razloga nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka) su sljedeće:

### Infekcije i infestacije

Maskiranje infekcija, manifestacija, proliferacija ili reaktivacija infekcija (bakterijskih, virusnih, gljivičnih, parazitskih i oportunističkih infekcija), aktivacija strongiloidoze (vidjeti dio 4.4).

### Poremećaji krvi i limfnog sustava

Krvna diskrazija (umjerena leukocitoza, limfopenija, eozinopenija, policitemija).

### Poremećaji imunološkog sustava

Reakcije preosjetljivosti (npr. egzantem), teške anafilaktičke reakcije, poput aritmija, bronhospazama, hipertenzije ili hipotenzije, kolaps cirkulacije, zastoj srca, slabljenje imunološkog sustava.

### Endokrini poremećaji

Cushingov sindrom (npr. mjesečevo lice, pretilost trupa), adrenokortikalna inaktivacija ili atrofija.

### Poremećaji metabolizma i prehrane

Zadržavanje natrija sa stvaranjem edema, povećano izlučivanje kalija (pažnja: aritmija), dobivanje na težini, smanjena tolerancija na glukozu, dijabetes melitus, povećan apetit, hiperkolesterolemija i hipertrigliceridemija.

### Psihijatrijski poremećaji

Psihoze, depresija, razdražljivost, euforija, poremećaji spavanja, labilnost, osjećaj tjeskobe, manija, halucinacije, sklonost samoubojstvu.

### Poremećaji živčanog sustava

Pseudotumor cerebri, manifestacija latentne epilepsije i povećanje vjerojatnosti napadaja u slučaju manifestne epilepsije.

### Poremećaji oka

Povišen intraokularni tlak (glaukom), замуćenje očne leće (katarakta). Pogoršanje simptoma povezanih s ulkusom rožnice, pogodovanje nastanku virusne, gljivične i bakterijske infekcije oka, pogoršanje bakterijske upale rožnice, ptoza, midrijaza, kemoza, ijetrogena perforacija sklere, korioretinopatija. U rijetkim slučajevima reverzibilni egzoftalmus (također vidjeti dio 4.4).

### Srčani poremećaji

Hipertrofična kardiomiopatija u nedonoščadi (vidjeti dio 4.4).

### Krvožilni poremećaji

Hipertenzija, povećanje rizika od ateroskleroze i tromboze, upala krvnih žila (vaskulitis, također kao apstinencijski sindrom nakon dugotrajnog liječenja), povećana fragilnost kapilara.

### Poremećaji probavnog sustava

Želučane tegobe, aktivacija i razvoj čira na želudcu ili dvanaesteru, pankreatitis, gastrointestinalno krvarenje, rizik od perforacije kod ulcerativnog kolitisa.



#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Strije (strije rubre), stanjivanje kože (atrofija), potkožno točkasto krvarenje (petehije), modrice (ekhimoz), steroidne akne, perioralni dermatitis, teleangiektazija, hipertrichoze, promjene u pigmentaciji kože.

#### Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Mišićna slabost, trošenje mišića (atrofija), miopatija, poremećaji tetiva, tendinitis, ruptura tetive, osteoporoza, aseptička nekroza kosti, usporavanje rasta kod djece, epiduralna lipomatoza.

#### Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Poremećaji sekrecije spolnih hormona (amenoreja, hirsutizam, impotencija).

#### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Usporeno zacjeljivanje rana.

Lokalna primjena: Moguća je lokalna iritacija te pojava znakova netolerancije (osjećaj vrućine, produljena bol), osobito kod primjene u oko. Ne može se isključiti razvoj atrofije kože i atrofije potkožnog tkiva na mjestu injiciranja ako se kortikosteroidi ne injiciraju 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**

Slučajevi akutne intoksikacije deksametazonom nisu zabilježeni. U slučaju predoziranja, očekuje se povećan broj nuspojava (vidjeti dio 4.8), naročito vezanih za endokrini sustav, metabolizam i ravnotežu elektrolita. Protuotrov ne postoji.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

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

Deksametazon je monofluorirani glukokortikoid s izraženim antialergijskim, protuupalnim i stabilizirajućim svojstvima za membrane te također utječe na metabolizam ugljikohidrata, bjelančevina i masti.

S biološkim poluvremenom dužim od 36 sati, deksametazon pripada glukokortikoidima vrlo dugog djelovanja. Zbog dugog djelovanja, deksametazon može voditi ka nakupljanju i predoziranju kod svakodnevnih kontinuiranih primjena.

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

Biološko djelovanje glukokortikoida kao što je deksametazon očituje se aktiviranjem transkripcije gena osjetljivih na kortikosteroid. Protuupalni, imunosupresivni i antiproliferativni učinci induciraju se faktorima kao što je smanjeno stvaranje, oslobađanje ili aktivnost upalnih medijatora, te inhibicijom posebnih funkcija i migracijom upalnih stanica. Osim toga, kortikosteroidi mogu spriječiti djelovanje senzibilnih T- limfocita i makrofaga na ciljne stanice.

## Liječenje COVID-19

Ispitivanje RECOVERY (Randomized Evaluation of COVid-19 thERapY)<sup>1</sup> je individualno randomizirano, kontrolirano, otvoreno ispitivanje s prilagodljivom platformom, koje pokreće ispitivač, kod kojeg se procjenjuju učinci mogućih liječenja kod bolesnika hospitaliziranih s COVID-19.

Ispitivanje je provedeno u 176 bolničkih organizacija u Ujedinjenom Kraljevstvu.

Randomizirano je 6425 bolesnika koji su primali ili deksametazon (2104 bolesnika) ili samo uobičajenu skrb (4321 bolesnik). 89 % bolesnika imalo je laboratorijski potvrđenu infekciju virusom SARS-CoV-2.

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

Srednja vrijednost dobi bolesnika bila je 66,1±15,7 godina. 36 % bolesnika 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 bila je značajno niža u skupini koja je primala deksametazon nego u skupini s uobičajenom skrbi, sa smrtnim slučajevima prijavljenima kod 482 od 2104 bolesnika (22,9 %) koji su primali deksametazon i kod 1110 od 4321 bolesnika (25,7 %) s uobičajenom skrbi (omjer stope, 0,83; 95 % interval pouzdanosti [CI], 0,75 do 0,93; P < 0,001).

U skupini koja je primala deksametazon, učestalost smrtnosti bila je niža od skupine koja je primala uobičajenu skrb među bolesnicima koji su primali invazivnu mehaničku ventilaciju (29,3 % naspram 41,4 %; omjer stope, 0,64; 95 % CI, 0,51 do 0,81) i kod onih koji su dobivali dodatni kisika bez invazivne mehaničke ventilacije (23,3 % naspram 26,2 %; omjer stope, 0,82; 95 % CI, 0,72 do 0,94).

Nije bilo jasnog učinka deksametazona kod 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 bolničkog liječenja od skupine koja je primala uobičajenu 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 stope 1,48; 95 % CI, 1,16 do 1,90), a nakon toga u onih koji su primali samo kisik (omjer stope, 1,15; 95 % CI, 1,06-1,24) bez zabilježenog povoljnog učinka kod bolesnika koji nisu primali kisik (omjer stope 0,96; 95 % CI, 0,85-1,08).

Ishod	Deksametazon (N=2104)	Uobičajena skrb (N=4321)	Omjer stope ili rizika (95% CI) *
	broj/ukupan broj bolesnika (%)		
<b>Primarni ishod</b>			
Smrtnost nakon 28 dana	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75-0,93)
<b>Sekundarni ishodi</b>			
Otpušteni iz bolnice unutar 28 dana	1413/2104 (67,2)	2745/4321 (63,5)	1,10 (1,03-1,17)
Invazivna mehanička ventilacija ili	456/1780 (25,6)	994/3638 (27,3)	0,92 (0,84-1,01)

<sup>1</sup> www.recoverytrial.net

smrt †			
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 prilagođeni su dobi obzirom na ishode 28-dnevne smrtnosti i otpusta iz bolnice. Omjeri rizika prilagođeni su dobi obzirom na ishod primanja invazivne mehaničke ventilacije ili smrti i njegovih podkomponenti.

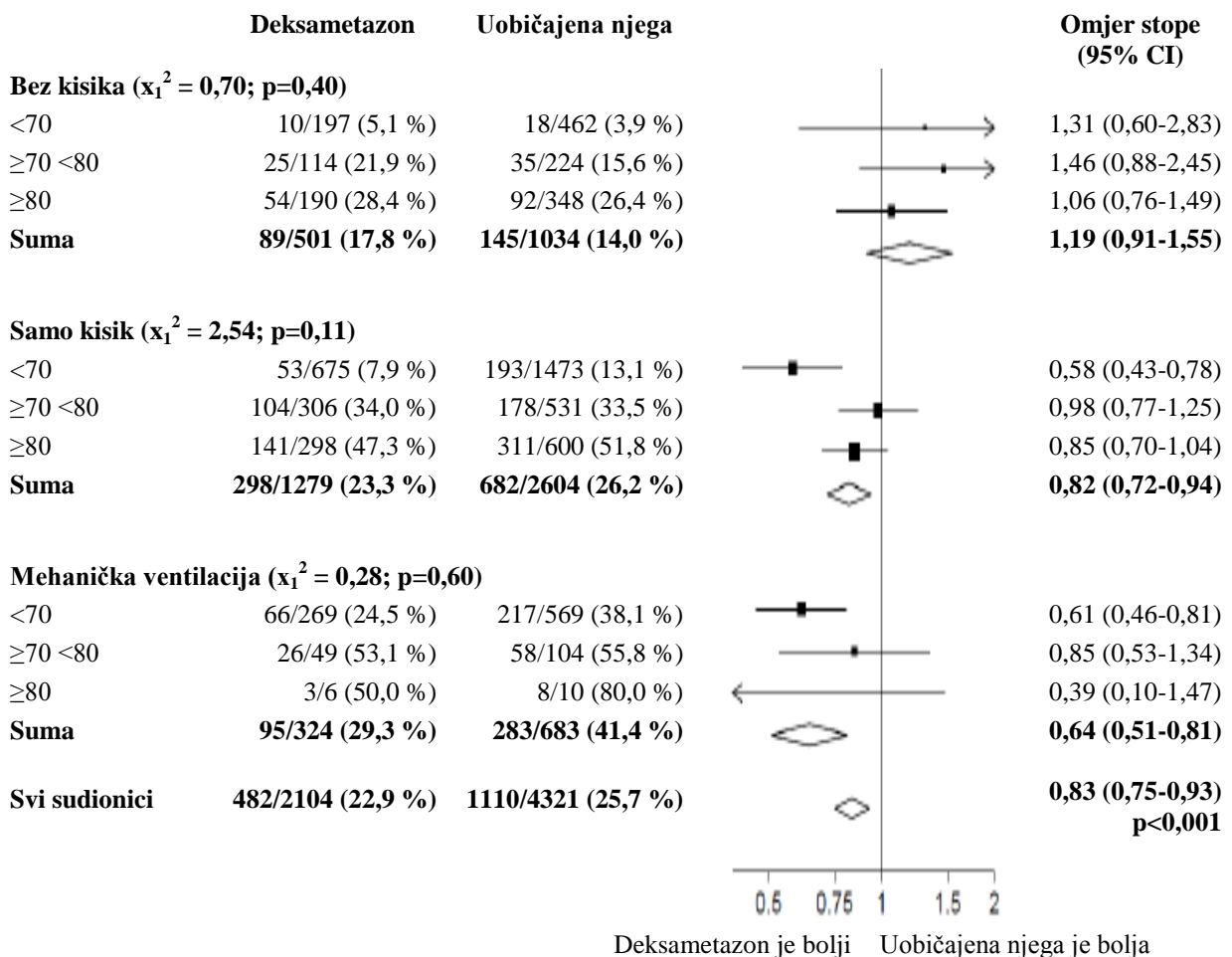
† Iz ove kategorije su isključeni bolesnici koji su prilikom randomizacije primali invazivnu mehaničku ventilaciju

### Sigurnost

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

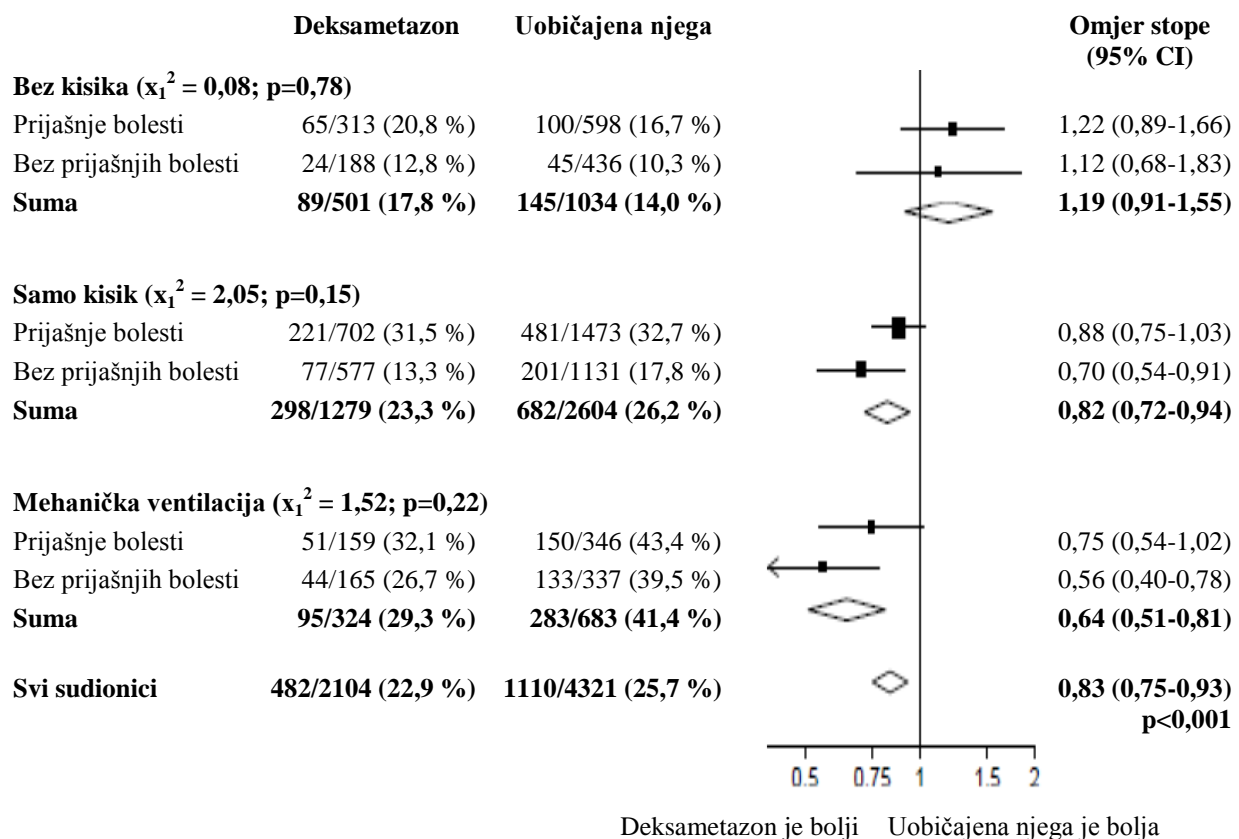
### Analize podskupina

#### Učinci primanja DEKSAMETAZONA na 28-dnevnu smrtnost, prema dobi i respiratornoj potpori primanoj u vrijeme randomizacije<sup>2</sup>



<sup>2</sup> (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 bilo koje kronične bolesti<sup>3</sup>



## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Distribucija

Deksametazon se ovisno o dozi većinom veže na albumine u plazmi. Kod vrlo visokih doza, najveći udio je slobodan u krvi, odnosno nije vezan za proteine. Kod hipoalbuminemije raste udio nevezanih (aktivnih) kortikosteroida.

### Prodiranje u likvor

Kod ljudi, vršna razina deksametazona u likvoru je otprilike 1/6 istodobne koncentracije u plazmi koje su mjerene četiri sata nakon intravenske primjene radioaktivno označenog deksametazona.

### Prijenos kroz posteljicu

Kao svi glukokortikoidi, deksametazon može proći kroz placentarnu barijeru, ali se za razliku od ostalih kortikosteroida ne metabolizira.

### Izlučivanje u ljudsko mlijeko

Nema dostupnih podataka o deksametazonu. Male količine glukokortikoida izlučuju se u ljudsko mlijeko, s izloženošću dojenčeta općenito manjom od 1/100 doze sistemski dostupne kod majke dojilje. Ipak, kod primjene većih doza ili tijekom dugoročnog liječenja, dojenje se treba prekinuti.

### Biotransformacija

Nakon intravenske injekcije deksametazonfosfata, cijepanje estera vrlo je brzo. Vršne vrijednosti slobodnog deksametazon alkohola izmjerene su nakon 10 minuta.

<sup>3</sup> (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>)

Djelomično se metabolizira putem konjugacije s glukuronskom ili sulfatnom kiselinom u jetri s izlučivanjem većinom putem bubrega.

### Eliminacija

Prosječno poluvrijeme izlučivanja deksametazona u serumu kod odraslih ljudi je  $4,1 \pm 1,3$  sata. Deksametazon se većinom izlučuje preko bubrega u mokraći kao slobodan deksametazon alkohol. Oštećena funkcija bubrega značajno ne utječe na izlučivanje deksametazona. Kod teških oboljenja jetre, npr. hepatitis, ciroza jetre, kao i tijekom trudnoće i primjene estrogena, poluvrijeme eliminacije glukokortikoida je produljeno.

Kod ljudi, deksametazonfosfat se uglavnom izlučuje kao deksametazon. U manjoj mjeri, molekule podliježu hidrogenaciji ili hidroksilaciji, rezultirajući glavnim metabolitima 6-hidroksideksametazonom i 20-dihidrodeksametazonom. Kod ljudi, 30-40 % količine izlučene u mokraći vezano je za glukuronsku ili sulfatnu kiselinu.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

### *Akutna toksičnost*

LD<sub>50</sub> za deksametazon nakon jednokratne oralne primjene u prvih sedam dana je kod miševa iznosio 16 g/kg tjelesne mase, a kod štakora više od 3 g/kg tjelesne mase. Poslije jednokratne supkutane primjene u prvih sedam dana, LD<sub>50</sub> kod miševa iznosio je više od 700 mg/kg tjelesne mase i oko 120 mg/kg tjelesne mase kod štakora. Tijekom perioda od 21 dan, ove vrijednosti se smanjuju, što je protumačeno kao 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 istraživanjima na životinjama, rasejep 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. Štoviše, intrauterini razvoj može biti usporen. Svi ovi učinci primijećeni su kod visokih doza.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

kreatinin  
natrijev citrat (za podešavanje pH)  
dinatrijev edetat  
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine.

Nakon otvaranja ampule: Nakon prvog otvaranja, lijek se treba odmah upotrijebiti.

#### Rok valjanosti nakon razrjeđenja

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni dokazana je tijekom u 48 sati na 25°C (zaštićeno od svjetlosti) i na 2 do 8°C.

S mikrobiološkog gledišta, razrijeđenu otopinu treba primijeniti odmah. Ako se ne primjeni odmah, za vrijeme i uvjete čuvanja prije uporabe odgovoran je korisnik, a ono ne bi trebalo biti duže od 24 sata na temperaturi od 2 do 8°C, osim ako se postupak razrjeđivanja nije proveo u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Ampule čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon otvaranja ampule vidjeti u dijelu 6.3.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Otopina za injekciju se puni u prozirne bezbojne staklene ampule (tip I) od 1 ml ili 2 ml s rezanjem u jednoj točki. Ampule su označene s posebno obojenim prstenom.

Ampule se pakiraju u zaštitne ovoje. Zaštitni ovoji se pakiraju u kutije.

Veličine pakiranja:

3, 10, 25, 50 ili 100 ampula od 1 ml

5, 10, 25, 50 ili 100 ampula od 2 ml

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Samo za jednokratnu uporabu.

Nakon prvog otvaranja, lijek se treba odmah upotrijebiti. Neiskorišteni sadržaj lijeka treba baciti.

Prije upotrebe lijek treba vizualno pregledati. Treba koristiti isključivo bistre otopine bez čestica.

Deksametazon Kalceks otopinu za injekciju/infuziju treba po mogućnosti primjenjivati direktnim intravenskim putem ili injektirano u infuzijsku cijev. Ipak, otopine za injekciju su kompatibilne sa sljedećim otopinama za infuziju (250 ml i 500 ml):

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

Kad se koristi u kombinaciji s otopinama za infuziju, moraju se uzeti u obzir informacije pojedinog proizvođača o njihovim otopinama za infuziju, uključujući informacije o kompatibilnosti, kontraindikacijama, nuspojavama te interakcijama.

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

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Latvija  
Tel.: +371 67083320  
E-mail: kalceks@kalceks.lv

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

HR-H-195627237

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 01. prosinac 2021.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

01.03.2023.