

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Deksametazon Medochemie 4 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna ampula od 1 ml sadrži 4 mg deksametazonfosfata (u obliku natrijevog deksametazonfosfata).  
Jedna ampula od 2 ml sadrži 8 mg deksametazonfosfata (u obliku natrijevog deksametazonfosfata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: natrij

Jedna ampula od 1 ml sadrži 3,12 mg natrija.

Jedna ampula od 2 ml sadrži 6,24 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju

Bistra, bezbojna do svijetložuta otopina, pH 7,0 do 8,5.

Osmolalnost: 160 do 230 mOsm/kg.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

##### Sistemska primjena

- Edem mozga povezan s tumorom mozga, neurokirurške operacije, apsces mozga, bakterijski meningitis
- Politraumatski šok/profilaksa posttraumatskog akutnog respiratornog distres sindroma
- Teški, akutni napad astme
- Početno parenteralno liječenje opsežnih, akutnih teških oboljenja kože poput eritrodermije, običnog pemfigusa (pemphigus vulgaris), akutnog ekcema
- Početno parenteralno liječenje autoimunih bolesti, kao što je sistemski eritemski lupus (osobito visceralni oblici)
- Aktivni reumatoidni artritis s teškim progresivnim tijekom, npr. brzo destruktivni i/ili s ekstraartikularnim manifestacijama
- Teške zarazne bolesti s toksičnim stanjima (npr. tuberkuloza, tifus, bruceloza), samo uz istodobnu antiinfektivnu terapiju
- Palijativna terapija malignih tumora
- Profilaksa i liječenje kod povraćanja nakon operacije ili liječenja s citostaticima u okviru antiemetičkih režima.
- Deksametazon Medochemie je indiciran za liječenje bolesti koronavirusa 2019 (COVID-19) u odraslih bolesnika i adolescenata (u dobi od 12 i više godina s tjelesnom težinom od najmanje 40 kg), kojima je potrebna dodatna terapija kisikom.

##### Lokalna primjena

- *Intraartikularna injekcija:* perzistirajuća upala jednog ili nekoliko zglobova nakon općeg liječenja kronične upalne bolesti zglobova, aktivirane osteoartroze, akutnih oblika humeroskapularne periartropatije

- *Infiltracijska terapija (kad je strogo indicirano):* ne-bakterijski tenosinovitis i burzitis, periartropatija, insercijska tendinopatija
- *Oftalmologija:* supkonjunktivalna primjena kod ne-zaraznog keratokonjunktivitisa, skleritis (s iznimkom nekrotizirajućeg skleritisa), anteriorni uveitis i intermedijarni uveitis.

## 4.2. Doziranje i način primjene

### Doziranje

Doziranje ovisi o vrsti i težini bolesti te individualnom odgovoru bolesnika na liječenje. Općenito se primjenjuju relativno visoke inicijalne doze, koje kod akutnih teških slučajeva moraju biti značajno veće nego kod kroničnih bolesti.

Kada su potrebne visoke doze u pojedinačnoj primjeni, treba razmotriti uzimanje lijekova koji sadrže deksametazon u većoj jačini/količini.

Ako nije drugačije propisano, vrijede sljedeće preporuke za doziranje:

### Sistemska primjena

#### *Edem mozga*

Ovisno o uzroku i težini simptoma, početna doza od 8–10 mg (do 80 mg) i.v., a zatim 16–24 mg (do 48 mg) dnevno i.v., podijeljeno na 3–4 (do 6) pojedinačne doze tijekom 4–8 dana. Dugoročna primjena niže doze lijeka Deksametazon Medochemie može biti potrebna tijekom zračenja te kod konzervativnog liječenja tumora mozga koji se ne može operirati.

#### *Edem mozga zbog bakterijskog meningitisa*

- 0,15 mg/kg tjelesne težine svakih 6 sati tijekom 4 dana, djeca 0,4 mg/kg tjelesne težine svakih 12 sati tijekom 2 dana; počevši prije prve primjene antibiotika.

#### *Politraumatski šok/profilaksa posttraumatskog akutnog respiratornog distres sindroma*

- *Odrasli:* inicijalno 40–100 mg i.v., ponovno uzimanje doze nakon 12 sati ili 16–40 mg svakih 6 sati tijekom 2–3 dana.
- *Pedijatrijska populacija:* inicijalno 40 mg i.v., ponovno uzimanje doze nakon 12 sati ili 16–40 mg svakih 6 sati tijekom 2–3 dana

#### *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.
- *Pedijatrijska populacija:* 0,15–0,3 mg/kg tjelesne težine i.v. u obliku bolusa inicijalno, 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. Potom daljnje liječenje sa snižavanjem doze.

#### *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) u početku do 200 mg.

### *Palijativno liječenje malignih tumora*

- inicijalno 8–16 mg/dnevno, kod produljenog liječenja 4–12 mg/dnevno.

### *Profilaksa i liječenje kod povraćanja izazvanog s citostaticima u okviru antiemetičkih režima*

- 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*

- *Odrasli*: jednokratna doza od 8–20 mg i.v. prije početka operacije
- *Pedijatrijska populacija (u djece u dobi iznad 2 godine)*: 0,15-0,5 mg po kg tjelesne težine (maksimalno do 16 mg).

### *Liječenje bolesti COVID-19*

- *Odrasli bolesnici*: 7,2 mg deksametazonfosfata i.v. (što odgovara 6 mg deksametazona i.v.), jednom dnevno do 10 dana.
- *Pedijatrijski bolesnici (adolescenti u dobi od 12 i više godina)*: preporučuje se davati dozu od 7,2 mg deksametazonfosfata i.v. (što odgovara 6 mg deksametazona), 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

Lokalna infiltracijska terapija i terapija injekcijama provodi se obično s 4–8 mg; kod injekcije u male zglobove ili primjene supkonjunktivalne injekcije, dovoljno je 2 mg natrijevog deksametazonfosfata.

### Način primjene

Deksametazon Medochemie 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 Medochemie se može također primijeniti infiltracijom, intraartikularnom ili supkonjunktivalnom injekcijom. Trajanje liječenja ovisi o indikaciji.

Kod hipotireoze ili ciroze jetre, mogu biti dovoljne niske 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 Medochemie se infiltrira u područje najveće boli ili u tetivu. Oprez, ne ubrizgavajte u tetivu! Učestale injekcije je potrebno izbjegavati i nužno je pridržavati se strogih aseptičkih mjera opreza.

### Upute za uporabu otopine

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

Za podatke o kompatibilnosti s otopinama za infuziju i razrjeđivanje lijeka, vidjeti dio 6.6.

### 4.3. Kontraindikacije

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

Intraartikularna injekcija je kontraindicirana kod:

- infekcija unutar ili u neposrednoj blizini zgloba koji se liječi
- bakterijskog artritisa
- nestabilnosti zgloba koji se liječi
- sklonosti krvarenju (spontana ili zbog antikoagulansa)
- periartikularne kalcifikacije
- avaskularne nekroze kosti
- rupture tetive
- Charcotovog zgloba.

Infiltracija bez dodatnog liječenja uzročnika kod infekcija je kontraindicirana, kao i supkonjunktivalna primjena kod virusnih ili bakterijskih očnih bolesti i mikoza oka te kod ozljeda i ulceroznih promjena rožnice.

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

*Prilikom uzimanja lijeka Deksametazon Medochemie uočeni su pojedinačni slučajevi teških anafilaktičkih reakcija s cirkulatornim kolapsom, srčanim zastojem, aritmijom, bronhospazmom i/ili hipotenzijom ili hipertenzijom.*

Liječenje lijekom Deksametazon Medochemie, 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 Medochemie dođe do posebno fizički stresnih situacija (nesreća, operacija, porod i sl.), može biti neophodno privremeno povećanje doze.

Primjena sistemskih kortikosteroida ne smije se prekinuti u bolesnika koji se već liječe sistemskim (oralnim) kortikosteroidima iz drugih razloga (npr. bolesnici s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću), ali ne zahtijevaju dodatni kisik.

Liječenje lijekom Deksametazon Medochemie 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 i sve do 2 tjedna nakon cijepljenja živim cjepivom
- sistemske mikoze i parazitoze (npr. nematode)
- u bolesnika u kojih se sumnja ili je potvrđena strongiloidaza (infekcija parazitnim crvima), glukokortikoidi mogu uzrokovati aktivaciju i masovno razmnožavanje ovih parazita
- poliomijelitis
- limfadenitis nakon BCG cijepljenja
- akutne i kronične bakterijske infekcije
- u bolesnika s tuberkulozom u anamnezi, primjena samo uz zaštitu tuberkulostaticima

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

- gastrointestinalnih ulkusa
- osteoporoze
- teške srčane insuficijencije

- visokog krvnog tlaka kojeg je teško kontrolirati
- dijabetes melitusa kojeg je teško kontrolirati
- psihijatrijskih poremećaja (također u anamnezi), uključujući i suicidalno ponašanje: 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.

Zbog rizika od perforacije crijeva, Deksametazon Medochemie se smije primijeniti samo u nužnim indikacijama i uz odgovarajući nadzor kod:

- teškog ulceroznog kolitisa s prijetjećom 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 Medochemie u dijabetičara treba obratiti pažnju na eventualnu povećanu potrebu za inzulinom ili peroralnim antidijabeticima.

Tijekom liječenja lijekom Deksametazon Medochemie, naročito pri primjeni visokih doza te u bolesnika s visokim krvnim tlakom kojeg je teško kontrolirati, potrebno je redovito praćenje vrijednosti krvnog tlaka.

Bolesnike s teškom srčanom insuficijencijom mora se pomno nadzirati, jer postoji rizik od pogoršanja stanja.

Visoke doze deksametazona mogu uzrokovati bradikardiju.

Mogu se pojaviti teške anafilaktičke reakcije.

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

Istodobno prisutna mijastenija gravis može se pogoršati na početku liječenja lijekom Deksametazon Medochemie.

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

Kod visokih 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 desetak dana može dovesti do egzacerbacije, odnosno recidiva osnovne bolesti, kao i do pojave akutne adrenokortikalne insuficijencije/kortizon-apstinencijskog sindroma; stoga se kod planiranog prekida liječenja doza mora polako smanjivati.

Određene virusne bolesti (vodene kozice, ospice), mogu biti vrlo teške u bolesnika koji se liječe s glukokortikoidima. To je osobito opasno za bolesnike s oslabljenim imunitetom i one koji još nisu imali vodene kozice ili ospice. Ako ovi bolesnici tijekom liječenja lijekom Deksametazon Medochemie dođu u kontakt s osobama koje imaju ospice ili vodene kozice, ako je potrebno, odmah se mora uvesti preventivno liječenje.

Nakon stavljanja lijeka u promet, sindrom lize tumora (TLS, engl. *tumour lysis syndrome*) prijavljen je u bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima, nakon primjene deksametazona samog ili u

kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima. Bolesnici s visokim rizikom od razvoja TLS-a, poput bolesnika s visokom stopom proliferacije, velikim tumorskim opterećenjem i jakom osjetljivošću prema citotoksičnim lijekovima, moraju biti pažljivo nadzirani uz prikladne mjere opreza.

#### Feokromocitomna kriza

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

#### 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, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna korioretinopatija (CSCR) koja je zabilježena nakon sistemske i topikalne primjene kortikosteroida.

Kod intravenske primjene injekcija se mora davati polako (oko 2–3 minute), jer se kod prebrzog ubrizgavanja mogu pojaviti nuspojave u obliku neugodnog peckanja ili parestezije.

Deksametazon Medochemie je namijenjen 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 ponovna primjena injekcija glukokortikoida u zglobove koji nose težinu tijela može dovesti do pojačanog trošenja zglobova. Mogući je razlog preopterećenje zahvaćenih zglobova nakon ublažavanja boli ili drugih simptoma.

#### 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.

#### *Pedijatrijska populacija*

##### *Nedonoščad*

Dostupni podaci upućuju na događaje dugoročno štetne za neurološki razvoj nakon ranog liječenja (< 96 sati nakon rođenja) nedonoščadi s kroničnom plućnom bolešću početnim dozama od 0,25 mg/kg dvaput dnevno.

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

#### 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).

#### *Stariji bolesnici*

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

Primjena lijeka Deksametazon Medochemie može dati pozitivan rezultat na doping kontroli.

#### Deksametazon Medochemie sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 3,12 mg natrija u ampuli od 1 ml, što odgovara 0,15% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Ovaj lijek sadrži 6,24 mg natrija u ampuli od 2 ml, što odgovara 0,30% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

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

##### Estrogeni (npr. oralni kontraceptivi)

Poluvijek glukokortikoida može biti produžen. Stoga učinak kortikosteroida može biti pojačan.

Lijekovi koji induciraju CYP3A4, kao što su rifampicin, fenitoin, karbamazepin, barbiturati i primidon  
Učinak kortikosteroida može biti smanjen.

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

##### Efedrin

Metabolizam glukokortikoida se može ubrzati, a time smanjiti njihova učinkovitost.

##### ACE inhibitori

Povećan rizik za promjene u krvnoj slici.

##### 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, može biti potrebna prilagodba doze antikoagulansa.

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

Povećan rizik od gastrointestinalnih ulkusa i krvarenja.

##### Ne-depolarizirajući miorelaksansi

Učinak opuštanja mišića može biti produžen.

##### Atropin, drugi antikolinergici

Kod istodobne primjene moguće je dodatno povećanje intraokularnog tlaka.

##### Prazikvantel

Kortikosteroidi mogu uzrokovati pad koncentracije prazikvantela u krvi.

##### Klorokin, hidroksiklorokin, meflokin

Postoji povećan rizik od pojave miopatije i kardiomiopatije.

#### Protirelin

Povećanje TSH kod primjene protirelina može biti smanjeno.

#### Imunosupresivna sredstva

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

Dodatno za ciklosporin: razina ciklosporina u krvi se povećava: postoji povećan rizik od napadaja.

#### Fluorokinoloni

Mogu povećati rizik od poremećaja tetiva.

#### Učinak na pretrage

Kožne reakcije na alergijskim testiranjima mogu biti umanjene.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Deksametazon prolazi kroz posteljicu. Tijekom trudnoće, osobito tijekom prva tri mjeseca, ovaj lijek se smije primijeniti tek nakon pažljive procjene koristi i rizika.

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

Primjena kortikosteroida na gravidnim životinjama 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 pred kraj 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 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

Deksametazon se izlučuje u majčino mlijeko. Štetan utjecaj na dojenčad još nije zabilježen. Unatoč tome, tijekom dojenja lijek treba koristiti pod strogim indikacijama. Ako bolest zahtijeva veće doze, dojenje treba prekinuti.

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

Za sada nema naznaka da lijek Deksametazon Medochemie utječe na sposobnost aktivnog sudjelovanja u cestovnom prometu ili rada sa strojevima; isto vrijedi i za rad bez sigurnog uporišta.

### **4.8. Nuspojave**

Rizik od nuspojava kod kratkotrajnog liječenja deksametazonom je nizak, a iznimka je visoko dozirana parenteralna terapija, kod koje može doći do promjene u elektrolitima, pojave edema, mogućeg povišenja krvnog tlaka, srčanog zastoja, poremećaja srčanog ritma ili konvulzija, a kod kratkotrajnog liječenja može se primijetiti i klinička manifestacija infekcija. Mora se obratiti pažnja na moguće želučane i crijevne ulceracije (često uzrokovane stresom), koje uslijed liječenja kortikosteroidima mogu proteći asimptomatski te na smanjenje tolerancije na glukozu.



Mogu se pojaviti sljedeće nuspojave, koje jako ovise o dozi i trajanju liječenja, stoga se 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 krvi i limfnog sustava

Umjerena leukocitoza, limfocitopenija, eozinopenija, policitemija.

#### Poremećaji imunološkog sustava

Reakcije preosjetljivosti (npr. egzantem kao reakcija na lijek), teške anafilaktičke reakcije kao što su aritmije, bronhospazam, hipotenzija ili hipertenzija, krvožilni kolaps, srčani zastoje, slabljenje imunološkog sustava.

#### Poremećaji endokrinog sustava

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

#### Poremećaji metabolizma i prehrane

Retencija natrija s formiranjem edema, povećano izlučivanje kalija (rizik od aritmija), dobivanje na tjelesnoj težini, smanjena tolerancija na glukozu, dijabetes melitus, hiperkolesterolemija i hipertrigliceridemija, povećan apetit.

#### Psihijatrijski poremećaji

Depresija, razdražljivost, euforija, povećanje nagona, psihoza, manija, halucinacije, emocionalna labilnost, anksioznost, poremećaji spavanja, suicidalne sklonosti.

#### Poremećaji živčanog sustava

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

#### Poremećaji oka

Katarakta, posebno stražnja supkapsularna katarakta, 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 također i herpes simplex keratitis, perforacija rožnice kod postojećeg keratitisa, zamućen vid (vidjeti također dio 4.4).

#### Srčani poremećaji

Hipertrofična kardiomiopatija u nedonoščadi (vidjeti dio 4.4).

#### Krvožilni poremećaji

Hipertenzija, povećanje rizika od ateroskleroze i tromboze, vaskulitis (također 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, dermatitis nalik rozacei (perioralni), 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, inhibicija rasta kod djece.

#### Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

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

#### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Usporeno zacjeljivanje rana.

#### Lokalna primjena

Moguće su lokalne iritacije i neugodne reakcije (osjećaj vrućine, produljena bol), osobito uz oftalmološku primjenu. Ne može se isključiti razvoj atrofije kože i atrofije potkožnog tkiva na mjestu ubrizgavanja ako kortikosteroidi nisu pažljivo injicirani 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 nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

### **4.9. Predoziranje**

Nisu poznate akutne intoksikacije deksametazonom. U slučaju kroničnog predoziranja, može se očekivati povećan broj nuspojave (vidjeti dio 4.8), naročito onih koje se odnose na endokrini sustav, metabolizam i ravnotežu elektrolita.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Kortikosteroidi za sustavnu primjenu, čisti; Glukokortikoidi; ATK oznaka: H02AB02.

Deksametazon je monofluorni glukokortikoid s izraženim antialergijskim i protuupalnim djelovanjem te djelovanjem na stabilizaciju stanične membrane i također učinkom na metabolizam ugljikohidrata, bjelančevina i masti.

Glukokortikoidni učinak deksametazona je oko 7,5 puta jači od prednizolona i prednizona 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 inhibicijom specifičnih funkcija i migracije upalnih stanica. Osim toga, kortikosteroidi mogu spriječiti učinke senzibilnih T- limfocita i makrofaga na ciljne stanice.

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

Klinička učinkovitost i sigurnost u liječenju bolesti koronavirusom 2019 (COVID-19)

Ispitivanje RECOVERY (engl. *Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY*)<sup>1</sup> 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 i 21% kroničnu bolest pluća.

#### *Primarna mjera ishoda*

Smrtnost nakon 28 dana bila je značajno niža u skupini koja je primala deksametazon nego u skupini koja je dobivala uobičajenu skrb, pri čemu je zabilježena smrt 482 bolesnika od ukupno 2104 bolesnika (22,9%), odnosno 1110 od ukupno 4321 bolesnika (25,7%) (omjer stopa, 0,83; interval pouzdanosti 95% [CI], 0,75 do 0,93; P<0,001).

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

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

#### *Sekundarne mjere ishoda*

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

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

<b>Ishod</b>	<b>Deksametazon (N = 2104)</b>	<b>Uobičajena skrb (N = 4321)</b>	<b>Omjer ili stopa rizika (95% CI)*</b>
	<i>Broj/ukupni broj bolesnika (%)</i>		
<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 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 28-dnevne smrtnosti i otpusta iz bolnice. Omjeri rizika korigirani su za dob s obzirom na ishod primanja invazivne mehaničke ventilacije ili smrti 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 randomizacije

	Deksametazon	Uobičajena njega		RR (95 % CI)	
<b>Bez kisika (<math>x_1^2 = 0,70</math>; <math>p = 0,40</math>)</b>					
< 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)	
<b>Suma</b>	<b>89/501 (17,8 %)</b>	<b>145/1034 (14,0 %)</b>		<b>1,19 (0,91 – 1,55)</b>	
<b>Samo kisik (<math>x_1^2 = 2,54</math>; <math>p = 0,11</math>)</b>					
< 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)	
<b>Suma</b>	<b>298/1 279 (23,3 %)</b>	<b>682/2 604 (26,2 %)</b>	<b>0,82 (0,72 – 0,94)</b>		
<b>Mehanička ventilacija (<math>x_1^2 = 0,28</math>; <math>p = 0,60</math>)</b>					
< 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)		
<b>Suma</b>	<b>95/324 (29,3 %)</b>	<b>283/683 (41,4 %)</b>	<b>0,64 (0,51 – 0,81)</b>		
<b>Svi sudionici</b>	<b>482/2 104 (22,9 %)</b>	<b>1 110/4 321 (25,7 %)</b>	<b>0,83 (0,75 – 0,93)</b>	<b><math>p &lt; 0,001</math></b>	
			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.

	Deksametazon	Uobičajena njega		RR (95 % CI)
<b>Bez kisika (<math>\chi_1^2 = 0,08</math>; <math>p = 0,78</math>)</b>				
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)
<b>Samo kisik (<math>\chi_1^2 = 2,05</math>; <math>p = 0,15</math>)</b>				
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)
<b>Mehanička ventilacija (<math>\chi_1^2 = 1,52</math>; <math>p = 0,22</math>)</b>				
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) kortikosteroida. 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.

Srednja vrijednost poluvijeka eliminacije deksametazona iz seruma u odraslih iznosi otprilike 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.

Poluvijek eliminacije produžen je kod teških oboljenja jetre.

## 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

### Akutna toksičnost

LD50 za deksametazon nakon jedne oralne primjene u prvih 7 dana je 16 g/kg tjelesne težine u mišu i preko 3 g/kg tjelesne težine u štakora. Nakon jedne potkožne primjene, LD50 u mišu je veća od 700 mg/kg tjelesne težine, a kod štakora oko 120 mg/kg tjelesne težine u prvih 7 dana. Uočene u razdoblju od 21 dana, ove se 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. Nikada nisu zabilježene manifestacije intoksikacije uzrokovane kortikosteroidima. Kod relativno dugotrajne terapije s dozama višim od 1,5 mg dnevno, mora se računati na izražene nuspojave (vidjeti dio 4.8).

### Mutageni i kancerogeni potencijal

Dostupni rezultati ispitivanja za glukokortikoide nisu pokazali dokaze o klinički relevantnim genotoksičnim svojstvima.

### Reproduktivna toksičnost

U ispitivanjima na životinjama, rascjep nepca primijećen je na štakorima, miševima, hrčcima, zečevima, psima i primatima, ali ne u konja i ovaca. U nekim su slučajevima ove abnormalnosti bile u kombinaciji 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 citrat (E331)

Dinatrijev edetat (E386)

Kreatinin

Voda za injekcije

Natrijev hidroksid (E524) (za prilagodbu pH)

Koncentrirana kloridna kiselina (E507) (za prilagodbu pH)

### **6.2. Inkompatibilnosti**

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

### **6.3. Rok valjanosti**

4 mg/ml: 18 mjeseci

8 mg/2 ml: 2 godine

Kemijska i fizikalna stabilnost tijekom primjene dokazana je za 24 sata na 25°C i na 2–8°C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja tijekom primjene, i prije primjene, odgovornost su korisnika i normalno ne bi trebali biti dulji od 24 sata na 2–8°C, osim ako rekonstitucija/razrjeđivanje nisu provedeni u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

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

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

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

Ampula od bistrog stakla tipa I (Ph.Eur), kapaciteta 2 ml.

Dostupna su pakiranja s 5, 10 ili 100 ampula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

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

Deksametazon Medochemie 4 mg/ml otopina za injekciju/infuziju po mogućnosti se primjenjuje direktnom intravenskom injekcijom ili se injicira u infuzijsku cijev.

Otopina za injekciju/infuziju kompatibilna je sa sljedećim otopinama za infuziju i namijenjena je za primjenu unutar 24 sata:

- izotonična fiziološka otopina
- Ringerova otopina
- 5%-tna otopina glukoze
- 10%-tna otopina glukoze
- 5%-tna otopina dekstroze

Kad se koristi u kombinaciji s otopinama za infuziju, moraju se uzeti u obzir podaci svakog dobavljača o njihovim infuzijskim otopinama, uključujući podatke o kompatibilnosti, kontraindikacije, nuspojave i interakcije.

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

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

Medochemie Ltd  
1-10 Constantinoupoleos street  
3011 Limassol  
Cipar

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

HR-H-746260380

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

06. travnja 2023./-

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

/-