

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Deksametazon Pliva 4 mg tablete
Deksametazon Pliva 8 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 4 mg deksametazona.
Svaka tableta sadrži 8 mg deksametazona.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: laktoza hidrat.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

4 mg

Žućkasto-bijele, okrugle tablete s križnim urezom na jednoj strani.
Tableta se može razdijeliti na dvije ili četiri jednake doze.

8 mg

Žućkasto-bijele, okrugle tablete s razdjelnom crtom na jednoj strani.
Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Neurologija

Moždani edem (samo sa simptomima intrakranijalnog tlaka dokazanima kompjutoriziranom tomografijom) uzrokovan tumorom mozga, neurokirurškim zahvatom, moždanim apscesom

Bolesti pluća i dišnog sustava

Teški akutni napad astme

Dermatologija

Oralno početno liječenje opsežnih, teških, akutnih kožnih bolesti koje reagiraju na glukokortikoide, primjerice eritrodermija, pemphigus vulgaris, akutni ekcem

Autoimuni poremećaji/reumatologija

Oralno početno liječenje autoimunih poremećaja kao što je sistemski eritemski lupus, osobito visceralni oblici.

Aktivne faze sistemskih vaskulitisa kao što je nodozni poliarteritis (trajanje liječenja mora se ograničiti na dva tjedna u slučajevima istodobne serologije pozitivne na hepatitis B)

Teški progresivni tijek aktivnog reumatoidnog artritisa, primjerice brzo napredujući destruktivni oblici i/ili izvanzglobne manifestacije

Teški sistemski oblik juvenilnog idiopatskog artritisa (Stillova bolest) ili iridociklitis na koji se ne može utjecati lokalno.

Reumatska groznica s karditisom

Infektologija

Teške zarazne bolesti s toksičnim stanjima (npr. tuberkuloza, tifus; samo uz istodobnu antiinfektivnu terapiju)

Onkologija

Palijativno liječenje malignih tumora

Profilaksa i liječenje povraćanja induciranog citostaticima u sklopu antiemetičkog liječenja

Liječenje bolesti COVID-19

Deksametazon Pliva 4 mg tablete su indicirane za liječenje bolesti koronavirusa 2019 (COVID-19) u odraslih bolesnika i adolescenata (u dobi od 12 i više godina tjelesne težine od najmanje 40 kg), kojima je potrebna dodatna terapija kisikom.

4.2 Doziranje i način primjene

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

Deksametazon je dostupan u obliku tableta od 0,5, 2, 4 i 8 mg. Najprikladnija jačina doze odredit će se na temelju početne doze i broja doza raspoređenih tijekom dana.

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

Neurologija

Moždani edem

Ovisno o uzroku i ozbiljnosti, početna doza od 8–10 mg (do 80 mg) intravenski, a potom 16–24 mg (do 48 mg) dnevno intravenski ili oralno, podijeljeno na 3–4 (do 6) pojedinačne doze tijekom 4–8 dana.

Dugotrajna primjena niže doze deksametazona može biti potrebna tijekom zračenja te kod konzervativnog liječenja neoperabilnih tumora mozga.

Bolesti pluća i dišnog sustava

Teški akutni napad astme

Odrasli

8–20 mg što prije, zatim 8 mg svaka 4 sata ako je potrebno.

Djeca

0,15–0,3 mg/kg tjelesne težine intravenski ili oralno odnosno 1,2 mg/kg tjelesne težine kao početni bolus nakon čega slijedi 0,3 mg/kg tjelesne težine svakih 4–6 sati.

Dermatologija

Akutne kožne bolesti

Ovisno o prirodi i proširenosti bolesti, dnevne doze od 8–40 mg, u nekim slučajevima do 100 mg. Potom daljnje liječenje sa snižavanjem doze.

Autoimuni poremećaji/reumatologija

Nodozni poliarteritis

6–16 mg/dan (trajanje liječenja mora biti ograničeno na 2 tjedna u slučaju istodobnog pozitivnog serološkog testa na hepatitis B).

Aktivna faza reumatskih sistemskih poremećaja
Sistemski eritemski lupus 6-16 mg/dan.

Aktivni reumatoidni artritis teškog progresivnog tijeka
Napredovanje u brzim destruktivnim oblicima 12–16 mg/dan, s izvanzglobnim manifestacijama 6–12 mg/dan.

Teški sistemski oblik juvenilnog idiopatskog artritisa (Stillova bolest) ili iridociklitis na koji se ne može utjecati lokalno
12–16 mg/dan.

Reumatska groznica s karditisom
12–16 mg/dan.

Infektologija

Teške zarazne bolesti, toksična stanja (npr. tuberkuloza, tifus; samo uz odgovarajuću antiinfektivnu terapiju)
4–20 mg/dan intravenski ili oralno tijekom nekoliko dana, samo uz odgovarajuću antiinfektivnu terapiju.

Onkologija

Palijativno liječenje malignih tumora
U početku 8–16 mg/dan, kod produženog liječenja 4–12 mg/dan.

Profilaksa i liječenje povraćanja inducirano citostaticima u sklopu antiemetičkog liječenja
10–20 mg prije početka kemoterapije, a zatim 4–8 mg dva do tri puta dnevno, ako je potrebno tijekom 1–3 dana (umjereno emetogena kemoterapija) ili do 6 dana (jaka emetogena kemoterapija).

Deksametazon Pliva 4 mg tablete

Za liječenje bolesti COVID-19

Odrasli bolesnici 6 mg intravenski ili peroralno, jednom dnevno tijekom najviše 10 dana.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijskim bolesnicima (adolescenti u dobi od 12 i više godina) preporučuje se uzimanje doze od 6 mg intravenski ili peroralno jednom dnevno tijekom najviše 10 dana.
Trajanje liječenja potrebno je odrediti prema kliničkom odgovoru i potrebama pojedinačnog bolesnika.

Starije osobe, oštećenje funkcije bubrega, oštećenje funkcije jetre
Nije potrebna prilagodba doze.

Način primjene

Tablete je potrebno progutati cijele s dovoljno tekućine tijekom ili nakon obroka. Kada je moguće, terapiju je potrebno uzimati kao jednu dnevnu dozu ujutro (između 6 i 8 sati) (cirkadijalna terapija). Kod bolesnika s bolestima koje zahtijevaju terapiju visokim dozama često su potrebne višestruke doze tijekom dana radi postizanja maksimalnog učinka.

Ovisno o osnovnoj bolesti, kliničkim simptomima i odgovoru na liječenje, doza se može smanjivati različitim tempom i može se završiti liječenje ili se bolesniku može dati što nižu dozu održavanja, ako je potrebno uz praćenje osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda. Opće je pravilo da doza mora biti onoliko visoka koliko je potrebno, ali što manja odnosno da trajanje liječenja mora biti onoliko dugo koliko je potrebno, ali što kraće. Doza se općenito mora smanjivati polako i postupno do prekida liječenja.

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

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Adrenokortikalna insuficijencija koju uzrokuje liječenje glukokortikoidima može, ovisno o dozi i duljini liječenja, potrajati više mjeseci, a u nekim slučajevima i dulje od godinu dana nakon prekida liječenja. Tijekom liječenja deksametazonom zbog određenih stanja fizičkog stresa (traume, operacije, porođaja, itd.), može biti potrebno privremeno povećati dozu. Zbog mogućeg rizika kod stresnih stanja treba izraditi ID karticu s naznačenom kortikosteroidnom terapijom za bolesnike koji su na dugotrajnom liječenju.

U slučajevima dugotrajne adrenokortikalne insuficijencije, nakon prekida liječenja može biti potrebna primjena glukokortikoida u situacijama fizičkog stresa. Akutna adrenokortikalna insuficijencija izazvana terapijom može se minimizirati sporim smanjivanjem doze do planiranog vremena prekida.

Kroz imunosupresiju, liječenje deksametazonom može dovesti do povećanog rizika od bakterijskih, virusnih, parazitskih, oportunističkih i gljivičnih infekcija. Može prikriti simptome postojeće infekcije ili infekcije u razvoju, što otežava dijagnozu.

Liječenje deksametazonom treba provoditi samo u slučaju najjačih indikacija i, po potrebi, primijeniti dodatno ciljano antiinfektivno liječenje za sljedeće bolesti:

- akutne virusne infekcije (herpes zoster, herpes simpleks, vodene kozice, herpetični keratitis)
- HBsAg-pozitivan kronični aktivni hepatitis
- približno 8 tjedana prije i do 2 tjedna nakon cijepljenja živim cjepivima
- sistemske mikoze i parazitoze (npr. nematode)
- u bolesnika kod kojih se sumnja na strongiloidijazu (infekcija oblim glistama, odnosno nematodama) ili im je ona potvrđena, glukokortikoidi mogu dovesti do aktivacije i masovne proliferacije ovih parazita
- poliomijelitis
- limfadenitis nakon cijepljenja BCG-om
- akutne i kronične bakterijske infekcije
- kod preboljele tuberkuloze (rizik od ponovne aktivacije) primjenjivati samo pod tuberkulostatskom zaštitom

Osim toga, liječenje deksametazonom smije se provoditi samo kod jakih indikacija i, po potrebi, provoditi dodatno specifično liječenje za:

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

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

- teški ulcerativni kolitis s rizikom od perforacije

- divertikulitis
- enteroanastomozu (odmah nakon operacije)

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

Kada se deksametazon primjenjuje dijabetičarima, mora se uzeti u obzir veća potreba za inzulinom ili oralnim antidijabetičkim lijekovima.

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

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

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

Moguće su ozbiljne anafilaktičke reakcije.

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

Na početku liječenja deksametazonom moguće je inicijalno pogoršanje već postojeće miastenije gravis.

Cijepljenja inaktiviranim cjepivima uglavnom su moguća. Međutim, treba imati na umu da na imunološku reakciju, a stoga i na uspjeh cijepljenja, mogu utjecati veće doze kortikosteroida.

Savjetuju se redoviti liječnički pregledi (uključujući pregled vida svaka tri mjeseca) tijekom dugotrajnog liječenja deksametazonom.

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

Ovisno o duljini i režimu doziranja, može se očekivati negativan utjecaj na metabolizam kalcija, pa se preporučuje profilaksa za osteoporozu. Ovo se prije svega odnosi na koegzistirajuće faktore rizika, kao što su obiteljska sklonost, starija dob, razdoblje poslije menopauze, nedovoljan unos proteina i kalcija, intenzivno pušenje, prekomjeren unos alkohola, kao i nedovoljna tjelovježba. Prevencija se sastoji od dovoljnog unosa kalcija i vitamina D te fizičke aktivnosti. Treba razmotriti dodatno liječenje u slučaju već prisutne osteoporoze.

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

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

Nakon stavljanja lijeka u promet, sindrom lize tumora (TLS, engl. *tumour lysis syndrome*) prijavljen je u bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima, nakon primjene deksametazona samog ili u kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima. Bolesnici s visokim rizikom od razvoja TLS-a, poput bolesnika s visokom stopom proliferacije, velikim tumorskim opterećenjem i jakom osjetljivošću prema citotoksičnim lijekovima, trebali bi biti pažljivo praćeni uz prikladne mjere opreza.

Poremećaj vida

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

Feokromocitomska kriza

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

Liječenje bolesti COVID-19 (Deksametazon Pliva 4 mg tablete)

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.

Pedijatrijska populacija

U fazi rasta djece potrebno je pažljivo odvagnuti omjer koristi i rizika liječenja deksametazonom. Terapija mora biti ograničenog trajanja, a dugotrajna terapija mora se primjenjivati naizmjenično.

Prijevremeno rođena djeca

Dostupni podaci sugeriraju na dugoročne nuspojave na razvoj živčanog sustava nakon ranog liječenja (< 96 sati) prijevremeno rođene djece s bronhopulmonarnom displazijom u početnoj dozi od 0,25 mg/kg tjelesne težine dva puta na dan.

Starije osobe

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

Doping

Upotreba testova na doping kada se uzima deksametazon može dovesti do pozitivnih rezultata.

Laktoza

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Estrogeni (npr. inhibitori ovulacije)

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

Antacidi

Istodobni unos aluminijevog ili magnezijevog hidroksida može dovesti do smanjene apsorpcije glukokortikoida uz smanjenu učinkovitost deksametazona. Stoga je potrebno ostaviti razmak (2 sata) između uzimanja oba lijeka.

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

Učinak kortikoida može biti smanjen.

CYP3A4 inhibitori kao što su ketokonazol i itrakonazol

Učinak kortikoida može biti povećan.

Očekuje se da će istodobno liječenje inhibitorima CYP3A, uključujući lijekove koji sadrže **kobicistat**, povećati rizik od sistemskih nuspojava. Navedena kombinacija mora se izbjegavati, osim ako korist

nadmašuje povećani rizik od sistemskih nuspojava kortikosteroida, u kojem slučaju se bolesnici moraju nadzirati radi uočavanja sistemskih nuspojava kortikosteroida.

Efedrin

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

Inhibitori enzima koja pretvara angiotenzin (ACE)

Postoji povećan rizik od promjena krvne slike.

Srčani glikozidi

Nedostatak kalija može pojačati učinak glikozida.

Saluretici, laksativi

Izlučivanje kalija može biti povećano.

Antidijabetici

Hipoglikemijski učinak može biti smanjen.

Derivati kumarina

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

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

Povećan je rizik od gastrointestinalnih ulkusa i krvarenja.

Nedepolarizirajući mišićni relaksansi

Učinak mišićnog relaksansa može trajati dulje (vidjeti dio 4.8).

Atropin, drugi antikolinergici

Moguća su povećanja intraokularnog tlaka tijekom istodobne primjene s deksametazonom.

Prazikvantel

Kortikosteroidi mogu uzrokovati smanjenje koncentracije prazikvantela u krvi.

Klorokin, hidroksiklorokin, meflokin

Postoji povećan rizik od miopatija i kardiomiopatija.

Somatotropin

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

Protirelin

Moguće je smanjeno povećanje hormona TSH tijekom primjene protirelina.

Imunosupresivi

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

Dodatno, za ciklosporin

Razine ciklosporina u krvi su povećane: postoji povećan rizik od napadaja.

Fluorokinoloni

Fluorokinoloni mogu povećati rizik od poremećaja tetiva.

Učinci na metode istraživanja

Kožne reakcije na alergijskim testovima mogu biti umanjene.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Deksametazon prolazi kroz posteljicu. Tijekom trudnoće, a osobito u prvom tromjesečju, ovaj lijek treba propisivati samo ako je korist veća od rizika za majku i dijete.

Kod dugotrajnog liječenja glukokortikoidima tijekom trudnoće ne mogu se isključiti poremećaji rasta fetusa. Primjena glukokortikoida u gravidnih životinja može uzrokovati abnormalnosti u fetalnom razvoju, uključujući rascjep nepca, intrauterino zaostajanje u rastu i negativne učinke na rast i razvoj mozga. Ne postoji dokaz da kortikosteroidi dovode do povećane incidencije kongenitalnih abnormalnosti, poput rascjepa nepca/usne u ljudi (vidjeti dio 5.3). Ako se glukokortikoidi primjenjuju pred kraj trudnoće, kod fetusa postoji rizik od atrofije kore nadbubrežne žlijezde, zbog čega kod novorođenčeta može biti potrebna nadomjesna terapija koja se mora polako smanjivati.

Dojenje

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Zasad nema dokaza da deksametazon utječe na sposobnost upravljanja vozilom i rada sa strojevima ili rada bez sigurnog uporišta.

4.8 Nuspojave

Mogu se pojaviti sljedeće nuspojave; one izrazito ovise o dozi i trajanju liječenja te se njihova učestalost stoga ne može odrediti:

Infekcije i infestacije

Prikrivanje infekcija, manifestacija i pogoršanje virusnih infekcija, gljivičnih infekcija, bakterijskih, parazitskih i oportunističkih infekcija, aktivacija strongiloidijaze.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Umjerena leukocitoza, limfopenija, eozinopenija, policitemija.

Poremećaji imunološkog sustava

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

Endokrini poremećaji

Supresija nadbubrežne žlijezde i pojava Cushingovog sindroma (tipični simptomi uključuju okruglo lice nalik mjesecu, pretilost u području trupa i punokrvnost (pletora)).

Poremećaji metabolizma i prehrane

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

Psijatrijski poremećaji

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

Poremećaji živčanog sustava

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

Poremećaji oka

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

Srčani poremećaji

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

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja

Štucanje.

Poremećaji probavnog sustava

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

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

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

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

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

Važno:

Ako se doza prebrzo smanji nakon dugotrajnog liječenja, mogu se pojaviti simptomi poput bolova u mišićima i zglobovima.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

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

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Odgođeno cijeljenje rana.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

Simptomi

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

Liječenje

Antidot za deksametazon nije poznat.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: glukokortikoidi
ATK oznaka: H02AB02

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

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

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

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

Liječenje bolesti COVID-19

Ispitivanje RECOVERY (engl. *Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY*), je individualno randomizirano, kontrolirano, otvoreno ispitivanje s adaptivnom platformom, koje pokreće ispitivač, a koje procjenjuje učinke mogućih liječenja u hospitaliziranih bolesnika s bolešću COVID-19.

Ispitivanje je provedeno u 176 bolničkih organizacija u Ujedinjenom Kraljevstvu.

6425 bolesnika randomizirano je da primaju deksametazon (2104 bolesnika) ili uobičajenu skrb (4321 bolesnik). 89% bolesnika imalo je laboratorijski potvrđenu infekciju virusom SARS-CoV-2.

U vrijeme randomizacije 16% bolesnika bilo je na invazivnoj mehaničkoj ventilaciji ili ekstrakorporalnoj membranskoj oksigenaciji, 60% primalo je samo kisik (s neinvazivnom ventilacijom ili bez nje), a 24% nije primalo ništa od toga.

Srednja vrijednost dobi bolesnika bila je 66,1±15,7 godina. 36% bolesnika činile su žene. 24% bolesnika imalo je dijabetes u anamnezi, 27% bolest srca, a 21% kroničnu bolest pluća.

Primarna mjera ishoda

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

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

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

Sekundarne mjere ishoda

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

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

Ishod	Deksametazon (N = 2104)	Uobičajena skrb (N = 4321)	Omjer ili stopa rizika (95% CI)*
<i>Broj/ukupni broj bolesnika (%)</i>			
Primarni ishod			
Smrtnost nakon 28 dana	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75-0,93)
Sekundarni ishodi			
Otpušteni iz bolnice unutar 28 dana	1413/2104 (67,2)	2745/4321 (63,5)	1,10 (1,03-1,17)
Invazivna mehanička ventilacija ili smrt†	456/1780 (25,6)	994/3638 (27,3)	0,92 (0,84-1,01)
Invazivna mehanička ventilacija	102/1780 (5,7)	285/3638 (7,8)	0,77 (0,62-0,95)
Smrt	387/1780 (21,7)	827/3638 (22,7)	0,93 (0,84-1,03)

* Omjeri stopa korigirani su za dob s obzirom na ishode smrtnosti tijekom 28 dana i otpuštanja iz bolnice. Omjeri rizika korigirani su za dob s obzirom na ishod primanja invazivne mehaničke ventilacije ili smrt i njezine podkomponente.

† Iz ove su kategorije isključeni bolesnici koji su bili na invazivnoj mehaničkoj ventilaciji u vrijeme randomizacije.

Sigurnost

Zabilježena su četiri ozbiljna štetna događaja povezana s ispitivanim lijekom: dva ozbiljna štetna događaja hiperglikemije, jedan steroidima izazvane psihoze i jedno krvarenje u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta. Svi štetni događaji su sanirani.

Analize podskupina

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

	Deksametazon	Uobičajena skrb		RR (95% CI)
Bez kisika ($\chi_1^2 = 0,70$; $p=0,40$)				
<70	10/197 (5,1%)	18/462 (3,9%)		1,31 (0,60-2,83)
≥70 <80	25/114 (21,9%)	35/224 (15,6%)		1,46 (0,88-2,45)
≥80	54/190 (28,4%)	92/348 (26,4%)		1,06 (0,76-1,49)
Podzbroj	89/501 (17,8%)	145/1034 (14,0%)		1,19 (0,91-1,55)
Samo kisik ($\chi_1^2 = 2,54$; $p=0,11$)				
<70	53/675 (7,9%)	193/1473 (13,1%)		0,58 (0,43-0,78)
≥70 <80	104/306 (34,0%)	178/531 (33,5%)		0,98 (0,77-1,25)
≥80	141/298 (47,3%)	311/600 (51,8%)		0,85 (0,70-1,04)
Podzbroj	298/1279 (23,3%)	682/2604 (26,2%)		0,82 (0,72-0,94)
Mehanička ventilacija ($\chi_1^2 = 0,28$; $p=0,60$)				
<70	66/269 (24,5%)	217/569 (38,1%)		0,61 (0,46-0,81)
≥70 <80	26/49 (53,1%)	58/104 (55,8%)		0,85 (0,53-1,34)
≥80	3/6 (50,0%)	8/10 (80,0%)		0,39 (0,10-1,47)
Podzbroj	95/324 (29,3%)	283/683 (41,4%)		0,64 (0,51-0,81)
Svi sudionici	482/2104 (22,9%)	1110/4321 (25,7%)		0,83 (0,75-0,93)
				p < 0,001

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

	Deksametazon	Uobičajena skrb		RR (95% CI)
Bez kisika ($\chi_1^2 = 0,08$; $p=0,78$)				
Prethodna bolest	65/313 (20,8%)	100/598 (16,7%)		1,22 (0,89–1,66)
Bez prethodne bolesti	24/188 (12,8%)	45/436 (10,3%)		1,12 (0,68–1,83)
Podzbroj	89/501 (17,8%)	145/1034 (14,0%)		1,19 (0,91–1,55)
Samo kisik ($\chi_1^2 = 2,05$; $p=0,15$)				
Prethodna bolest	221/702 (31,5%)	481/1473 (32,7%)		0,88 (0,75–1,03)
Bez prethodne bolesti	77/577 (13,3%)	201/1131 (17,8%)		0,70 (0,54–0,91)
Podzbroj	298/1279 (23,3%)	682/2604 (26,2%)		0,82 (0,72–0,94)
Mehanička ventilacija ($\chi_1^2 = 1,52$; $p=0,22$)				
Prethodna bolest	51/159 (32,1 %)	150/346 (43,4 %)		0,75 (0,54–1,02)
Bez prethodne bolesti	44/165 (26,7 %)	133/337 (39,5 %)		0,56 (0,40–0,78)
Podzbroj	95/324 (29,3 %)	283/683 (41,4%)		0,64 (0,51–0,81)
Svi sudionici	482/2104 (22,9%)	1110/4321 (25,7%)		0,83 (0,75–0,93)
				$p < 0,001$
			Deksametazon bolji	Uobičajena skrb bolja

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon oralne primjene, deksametazon se brzo i gotovo potpuno apsorbira u želucu i tankom crijevu. Bioraspoloživost je 80–90 %. Najviše koncentracije u krvi postižu se između 60 i 120 minuta. Vežanje deksametazona na plazmatski albumin ovisi o dozi. Pri vrlo visokim dozama, najveći dio slobodno cirkulira u krvi. Kod hipoalbuminemije raste udio nevezanog (aktivnog) kortikoida.

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

Izlučivanje je uglavnom putem bubrega u obliku slobodnog deksametazon alkohola. Deksametazon se djelomično metabolizira, a metaboliti se izlučuju u obliku glukuronata ili sulfata, većim dijelom također putem bubrega. Oštećenje bubrežne funkcije nema nikakav relevantan učinak na klirens deksametazona. Međutim, poluvijek eliminacije produljen je kod teških bolesti jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost

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

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

Kronična toksičnost

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

Mutageni i karcinogeni potencijal

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

Reproduktivna toksičnost

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

kukuruzni škrob
celuloza, mikrokristalična
laktoza hidrat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister izrađen od aluminijske folije debljine 20 mcm i PVC folije debljine 250 mcm.

Deksametazon Pliva 4 mg tablete

Pakiranje od 20 tableta
Pakiranje od 50 tableta
Pakiranje od 100 tableta
Pakiranje od 20 tableta (bolničko pakiranje)*
Pakiranje od 50 tableta (bolničko pakiranje)*
Pakiranje od 100 tableta (bolničko pakiranje)*
* Za primjenu kod više od jednog bolesnika

Deksametazon Pliva 8 mg tablete

Pakiranje od 20 tableta
Pakiranje od 50 tableta
Pakiranje od 100 tableta
Pakiranje od 20 tableta (bolničko pakiranje)*
Pakiranje od 50 tableta (bolničko pakiranje)*
Pakiranje od 100 tableta (pakiranje za bolnice)*
* Za primjenu kod više od jednog bolesnika

HDPE bočice

Pakiranje od 100 tableta

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb

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

Deksametazon Pliva 4 mg tablete: HR-H-585079018
Deksametazon Pliva 8 mg tablete: HR-H-994131556

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

13.12.2021./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

29.04.2022.