

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Deksametazon Sandoz 4 mg/ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna ampula s 1 ml otopine za injekciju sadrži 4 mg deksametazonfosfata u obliku natrijevog deksametazonfosfata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

1 ml otopine za injekciju sadrži 20 mg propilenglikola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra, bezbojna otopina za injekciju.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Sistemska primjena:

- edem mozga uzrokovan tumorom mozga, neurokirurške operacije, apsces mozga, bakterijski meningitis
- traumatski šok/profilaksa kod sindroma respiratornog distresa
- anafilaktički šok
- teški akutni napad astme
- parenteralno početno liječenje akutnih teških oboljenja kože poput eritrodermije, običnog pemfigusa (pemphigus vulgaris), akutnog ekcema
- parenteralno početno 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 ekstraartikularnom manifestacijom
- teške infektivne bolesti sa stanjima koja su nalik trovanju (npr. tuberkuloza, tifus, bruceloza), samo uz istovremenu antiinfektivnu terapiju
- palijativna terapija malignih tumora
- profilaksa i terapija kod povraćanja nakon operacije ili liječenja s citostaticima u okviru antiemetičke terapije.

Deksametazon Sandoz je indiciran za liječenje koronavirusne bolesti 2019. (COVID-19) u odraslih i adolescentata (u dobi od 12 godina i starijih s tjelesnom težinom najmanje 40 kg) kojima je potrebna dopunska terapija kisikom.

Lokalna primjena:

- intraartikularne injekcije: stalna upala jednog ili nekoliko zglobova nakon općeg liječenja

- kronične upalne bolesti zglobova, aktivirane artroze, akutnih oblika sindroma bolnog ramena
- infiltracijska terapija (stroke indikacije): nebakterijski tenosinovitis i burzitis, ukrućeno rame, entezitis
- oftalmologija: supkonjunktivalna primjena kod nezaraznog keratokonjunktivitisa, skleritis (s iznimkom nekrotizirajućeg skleritisa), anteriorni uveitis i intermedijarni uveitis.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Opseg i učestalost primjene ovisi o vrsti i težini bolesti te individualnoj podnošljivosti i odgovoru bolesnika na liječenje.

Općenito se primjenjuju relativno visoke inicijalne doze, koje kod akutnih teških slučajeva trebaju biti značajno veće nego kod kroničnih bolesti.

Ako nije drugačije propisano, vrijede sljedeće preporuke za doziranje:

Sistemska primjena:

- edem mozga: doza ovisi o uzroku i težini simptoma, inicijalno 8-10 mg (do 80 mg), a zatim 16-24 mg (do 48 mg) dnevno, podijeljeno na 3-4 (6) pojedinačne doze tijekom 4-8 dana. Dugoročna primjena manje doze lijeka Deksametazon Sandoz može biti potrebna tijekom zračenja te kod konzervativne terapije tumora mozga koji se ne može operirati.
- edem mozga zbog bakterijskog meningitisa: 0,15 mg/kg tjelesne težine svakih 6 sati tijekom 4 dana, djeca: 0,4 mg/kg tjelesne težine svakih 12 sati tijekom 2 dana, počevši prije prve primjene antibiotika.
- traumatski šok/profilaksa kod sindroma respiratornog distresa: inicijalno 40-100 mg (djeca 40 mg), ponovo uzimanje doze nakon 12 sati ili svakih 6 sati 16-40 mg tijekom 2-3 dana.
- anafilaktički šok: primarna injekcija epinefrina, a zatim 40-100 mg (djeca 40 mg), po potrebi ponovljena injekcija.
- teški akutni napad astme: odrasli: što je prije moguće 8-20 mg, po potrebi ponovljena injekcija od 8 mg svakih 4 sata.
Djeca: 0,15-0,3 mg/kg tjelesne težine intravenski ili oralno, odnosno 1,2 mg/kg tjelesne težine kao bolus inicijalno, a zatim 0,3 mg/kg svakih 4-6 sati. Aminofilin i sekretolitici mogu se primijeniti kao dodatak.
- akutne kožne bolesti: ovisno o vrsti i stupnju bolesti dnevna doza od 8-40 mg, u pojedinačnim slučajevima i do 100 mg. Potom daljnje oralno liječenje sa snižavanjem doze.
- aktivne faze sistemskih reumatskih bolesti: sistemski eritemski lupus: 6-16 mg/dnevno.
- aktivni reumatoidni artritis s teškim progresivnim oblikom: kod brzo destruktivnih oblika 12-16 mg/dnevno, kod izvanartikularnih manifestacija 6-12 mg/dnevno.
- Teške infektivne bolesti, toksična stanja (npr. tuberkuloza, tifus; samo uz odgovarajuću antiinfektivnu terapiju) 4-20 mg/dnevno, u pojedinačnim slučajevima (npr. tifus) inicijalno do 200 mg.
- palijativna terapija malignih tumora: inicijalno 8-16 mg/dnevno, kod duže terapije 4- 12 mg/dnevno.
- profilaksa i terapija kod povraćanja pri liječenju s citostaticima u okviru antiemetičke terapije: 10-20 mg intravenski ili oralno prije početka kemoterapije, a potom, ako je potrebno 2-3 puta dnevno 4-8 mg tijekom 1-3 dana (umjerena emetogena kemoterapija) odnosno do 6 dana (visoka emetogena kemoterapija).
- profilaksa i terapija kod povraćanja nakon operacija: jednokratna doza od 8-20 mg prije operacije, kod djece u dobi od 2 godine 0,15-0,5 mg/kg tjelesne težine (maksimalno 16 mg).

Za liječenje COVID-19

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

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijskim bolesnicima (adolescenti u dobi od 12 godina i stariji) preporučuje se uzimanje 6 mg / doza intravenski jednom dnevno tijekom najviše 10 dana.

Trajanje liječenja je potrebno odrediti prema kliničkim odgovorom i individualnim potrebama bolesnika.

Starije osobe, oštećenje bubrega, oštećenje jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze.

Lokalna primjena:

Lokalna infiltracijska terapija i terapija injekcijama provodi se obično s 4-8 mg, kod injekcije u male zglobove i kod supkonjunktivalne aplikacije dovoljno je 2 mg deksametazon dihidrogenfosfata.

Način primjene

Deksametazon Sandoz se polako (2-3 minute) intravenski injektira, ali može se ubrizgati i intramuskularno ako postoje problemi s venama i ako je krvožilna funkcija intaktna. Deksametazon Sandoz može se također primijeniti infiltrativno, intraartikularno ili supkonjunktivalno. Trajanje primjene ovisi o indikaciji.

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

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

Infiltracija: Deksametazon Sandoz infiltrira se u područje najveće boli odnosno u tetivu. Upozorenje: nije intratendinozna injekcija! Injekcije u kratkim vremenskim razmacima trebaju se izbjegavati i valja se pridržavati strogih aseptičkih uvjeta.

Upute za uporabu otopine

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

4.3. Kontraindikacije

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

Intraartikularna injekcija kontraindicirana je kod:

- infekcija unutar ili u neposrednoj blizini zgloba koji se liječi
- bakterijskog artritisa
- nestabilnosti zgloba koji se liječi
- krvarenja (spontano ili zbog antikoagulansa)
- periartikularne kalcifikacije
- nevascularizirane nekroze kosti
- rupturu tetive
- Charchotovog zgloba.

Infiltracija bez dodatnog kauzalnog liječenja 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

U pojedinim slučajevima prilikom uzimanja deksametazona uočene su teške anafilaktičke reakcije: zatajenje cirkulacije, srčani zastoj, aritmija, bronhospazam i/ili smanjenje ili povećanje krvnog tlaka.

Liječenje lijekom Deksametazon Sandoz 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 otežavati postavljanje dijagnoze. Latentne infekcije, kao što su tuberkuloza ili hepatitis B mogu se reaktivirati.

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

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

- akutne virusne infekcije (hepatitis B, herpes zoster, herpes simplex, vodene kozice, keratitis herpetica)
- HBsAg-pozitivni kronični aktivni hepatitis
- približno 8 tjedana prije i sve do 2 tjedna nakon cijepljenja sa živim cjepivom
- sistemske mikoze i parazitoze (npr. nematode)
- kod bolesnika kod kojih se sumnja ili je potvrđena infekcija *Strongyloides stercoralis*, glukokortikoidi mogu prouzročiti aktivaciju i masovno razmnožavanje parazita
- poliomijelitis
- limfadenitis nakon BCG cijepljenja
- akutne i kronične bakterijske infekcije
- kod tuberkuloze u anamnezi primjena samo uz tuberkulostatike.

Osim toga, terapiju lijekom Deksametazon Sandoz treba uvoditi samo pod strogim indikacijama, po potrebi uz dodatnu specifičnu terapiju kod:

- peptičkog ulkusa
- osteoporoze
- teškog zatajenja srca
- nekontrolirane hipertenzije
- nekontroliranog dijabetes melitusa
- psihijatrijskih bolesti (također u anamnezi), uključujući i suicidalno ponašanje: preporučuje se neurološki ili psihijatrijski nadzor
- glaukoma uskog i širokog kuta: preporučuje se oftalmološko praćenje i dodatna terapija
- ulceracije rožnice i ozljede rožnice: preporučuje se oftalmološko praćenje i dodatna terapija.

Poremećaji vida

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

Zbog opasnosti od perforacije crijeva, lijek Deksametazon Sandoz primjenjuje se samo u nužnim indikacijama i uz odgovarajući nadzor kod:

- teškog ulceroznog kolitisa s prijetećom perforacijom, moguće i bez peritonejske iritacije
- divertikulitisa
- entero-anastomoze (neposredno nakon operacije).

Znaci peritonejske iritacije nakon gastrointestinalne perforacije mogu izostatiti kod bolesnika koji primaju visoke doze glukokortikoida.

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

Tijekom liječenja lijekom Deksametazon Sandoz, naročito pri visokim dozama, te kod bolesnika s nekontroliranom hipertenzijom, potrebno je redovito praćenje krvnog tlaka.

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

Visoke doze deksametazona mogu uzrokovati bradikardiju.

Mogu nastati teške anafilaktičke reakcije.

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

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

Cijepljenja inaktiviranim cjepivima načelno su moguća. Međutim, treba obratiti pažnju na to da imunološka reakcija, kao i uspjeh cijepljenja, mogu biti narušeni kod većih doza kortikosteroida.

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

Nagli prekid uzimanja lijeka koji se primjenjivao oko 10 dana može dovesti do pogoršanja, odnosno ponovnog nastanka osnovne bolesti, kao i do pojave Addisonove bolesti/kortizon-apstinencijskog sindroma; stoga se kod planiranog prekida doza treba polako reducirati.

Specifične virusne bolesti (npr. vodene kozice, ospice) mogu se teško odraziti na bolesnike 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 Sandoz dođu u kontakt s osobama koje imaju ospice ili vodene kozice, moraju se odmah obratiti svom liječniku, koji će, bude li potrebno, 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.

Feokromocitomska kriza

Feokromocitomska kriza, koja može biti fatalna, prijavljena je nakon primjene sistemskih kortikosteroida. Kortikosteroidi bi se trebali primjenjivati bolesnicima sa sumnjom ili dijagnozom feokromocitomoma samo nakon odgovarajuće procjene rizika i koristi.

Kod intravenske primjene injekcija se treba davati polako (oko 2-3 minute) jer se kod prebrzog ubrizgavanja mogu pojaviti bezazlene kratkoročne nuspojave u obliku neugodnog peckanja ili parestezije koje mogu trajati do 3 minute.

Deksametazon Sandoz je lijek za kratkoročnu primjenu. Ukoliko se lijek neprikladno primjenjuje tijekom duljeg vremenskog razdoblja treba obratiti pažnju na dodatna upozorenja i mjere opreza opisane za lijekove s glukokortikoidima za dugotrajnu upotrebu.

Liječenje sustavnim kortikosteroidima ne smije se prekinuti u bolesnika koji se već liječe sustavnim (oralnim) kortikosteroidima zbog drugih razloga (npr. bolesnici s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću), ali im nije potreban dodatni kisik.

Kod lokalne primijene treba uzeti u obzir moguće sustavne nuspojave i interakcije.

Intraartikularna primjena glukokortikoida povećava rizik od artritisa.

Dugotrajna i ponovna primjena glukokortikoida u zglobovima koji nose težinu tijela može dovesti do pojačanog trošenja zglobova. Mogući je razlog prenaprezanje zahvaćenog zgloba nakon povlačenja bolova ili drugih simptoma.

Lokalna primjena u oftalmologiji

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

Pedijatrijska populacija

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

Hipertrofična kardiomiopatija

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

U fazi rasta, omjer rizika i koristi liječenja djece lijekom Deksametazon Sandoz treba pažljivo razmotriti.

Stariji pacijenti

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

Upotreba lijeka Deksametazon Sandoz može dati pozitivan rezultat na dopinškom testu.

Ovaj lijek sadrži 20 mg propilenglikola po 1 ml otopine za injekciju. Istodobna primjena bilo kojeg supstrata alkohol dehidrogenaze, kao što je etanol, može izazvati ozbiljne štetne učinke u novorođenčadi.

Ovaj lijek sadrži natrij u količini manjoj od 1 mmol (23 mg) po jednoj dozi, odnosno, u osnovi ne sadrži natrij.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Estrogeni (npr. inhibitori ovulacije): vrijeme poluraspada glukokortikoida može biti produženo. Stoga djelovanje kortikoida može biti pojačano.

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

CYP2A4 inhibitori (uključujući ketokonazol, itrakonazol, ritonavir i kobicistat): mogu smanjiti klirens deksametazona, što rezultira njegovim povećanim učinkom i adrenalnom supresijom/Cushingovim sindromom. Ovu kombinaciju je potrebno izbjegavati, osim ako korist nadmašuje povećani rizik od sistemskih nuspojava kortikosteroida, a u tom slučaju je potrebno pratiti bolesnike zbog moguće pojave sistemskih učinaka kortikosteroida.

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

ACE inhibitori: povećan rizik od nastanka promjene krvne slike.

Srčani glikozidi: djelovanje glikozida može biti pojačano nedostatkom kalija.

Diuretici/laksativi: izlučivanje kalija može biti pojačano.

Antidijabetici: hipoglikemijsko djelovanje može biti smanjeno.

Derivati kumarina: antikoagulansno djelovanje može biti smanjeno ili pojačano. Kod istodobne primjene, prilagodba doze antikoagulansa može biti potrebna.

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAR), salicilati i indometacin: povećava se opasnost od gastrointestinalnih čireva i krvarenja.

Ne-depolarizirani miorelaksansi: opuštanje mišića može biti produženo.

Atropin, drugi antikolinergici: dodatni intraokularni pritisak moguć je kod istodobne primjene.

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

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

Protirelin: povećanje TSH kod primjene protirelina može biti reducirano.

Imunosupresivna sredstva: povećan rizik od infekcija i moguće pogoršanje ili manifestacija latentnih infekcija. Dodatno za ciklosporin: razina ciklosporina u krvi se povećava: postoji povećan rizik od cerebralnih napadaja.

Fluorokinoloni mogu povećati rizik od bolesti tetiva.

Utjecaj 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, liječenje treba uvesti tek nakon pažljive procjene koristi i rizika.

Kod dugotrajnog liječenja glukokortikoidima tijekom trudnoće ne može se isključiti zaostajanje rasta fetusa.

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

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.

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

Dojenje

Kortikosteroidi se u malim količinama izlučuju u majčino mlijeko. Štetan utjecaj na dojenčad još nije utvrđen. Ipak, tijekom dojenja treba se strogo držati indikacija. Ako je zbog prirode bolesti nužna primjena većih doza, dojenje treba prekinuti.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Zasad nema naznaka da Deksametazon Sandoz narušava sposobnost upravljanja vozilima ili upravljanja strojevima. Isto vrijedi i za potencijalno opasne poslove.

4.8. Nuspojave

Rizik od nuspojava kod kratkoročne terapije deksametazonom je nizak. Iznimka je visoko dozirana parenteralna terapija, kod koje treba obratiti pažnju na neravnotežu elektrolita u tijelu, stvaranje edema, eventualno povišeni krvni tlak, zatajenje srca, aritmiju ili grčeve, a kod kratkoročne primjene treba računati i s kliničkom manifestacijom infekcija. Treba obratiti pažnju na želučane i crijevne čireve (često uzrokovane stresom), koji uslijed liječenja kortikosteroidima mogu proći asimptomatski, te na smanjenje tolerancije na glukozu.

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

Infekcije i infestacije

Maskiranje infekcija, manifestacija, egzacerbacija i reaktivacija virusnih, gljivičnih, bakterijskih, parazitskih i oportunističkih infekcija, aktivacija infekcije *Strongiloides stercoralis* (vidjeti dio 4.4.).

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Umjerena leukocitoza, limfopenija, eozinopenija i 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 zastoj i 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 (pažnja: aritmija), dobivanje na težini, smanjena tolerancije glukoze, dijabetes melitus, hiperkolesterolemija i hipertrigliceridemija te povećan apetit.

Psihijatrijski poremećaji

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

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, pogoršanje nastanku virusne, gljivične i bakterijske upale oka, pogoršanje bakterijske upale rožnice, ptoza, midrijaza, kemoza, ijtrogena perforacija, u rijetkim slučajevima reverzibilni egzoftalmus, kod supkonjuktivalne primjene također i herpes simplex keratitis, te perforacija rožnice kod postojećeg keratitisa.

Nepoznata učestalost: korioretinopatija.

Srčani poremećaji

Nepoznata učestalost: hipertrofična kardiomiopatija u nedonoščadi (vidjeti dio 4.4).

Krvožilni poremećaji

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

Poremećaji probavnog sustava

Gastrointestinalni čirevi, gastrointestinalno krvarenje, pankreatitis i bolovi u truhu.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Strije rubre, atrofija, teleangiektazije, petehije, ekhimoza, hipertrihoze, steroid akne, perioralni dermatitis i 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 kratkoročne primjene), aseptička nekroza kosti, poremećaji tetiva, tendonitis, ruptura tetive, epiduralna lipomatoza i inhibicija rasta kod djece.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

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

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Usporeno zacjeljivanje rana.

Lokalna primjena: moguće su lokalne iritacije i neugodne reakcije (osjećaj vrućine, produžena bol), osobito kada se primjenjuje u oko. Ne može se isključiti mogućnost razvoja atrofije kože i atrofije potkožnog tkiva na mjestu ubrizgavanja kada kortikosteroidi nisu pažljivo injektirani u zglob.

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

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

4.9 Predoziranje

Simptomi akutne intoksikacije deksametazonom nisu poznati. Kod kroničnog predoziranja treba računati s povećanim brojem nuspojava (vidjeti dio 4.8.), naročito s onima koji se odnose na endokrini sustav, metabolizam i ravnotežu elektrolita.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: kortikosteroidi za sustavnu primjenu; glukokortikoidi.
ATK-oznaka: H02AB02

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

Glukokortikoidno djelovanje deksametazona je oko 7,5 puta jače od prednizolona i prednizona i 30 puta jače od hidrokortizona; deksametazon nema mineralokortikoidno djelovanje.

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

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

Ispitivanje RECOVERY (Randomized Evaluation of COVID-19 therapy,) je individualnorandomizirano, kontrolirano, otvoreno, ispitivanje s adaptivnom platformom, koje pokreće ispitivač, kako bi se procijenili učinci mogućih liječenja kod pacijenata 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 standardnu skrb (4321 bolesnik). 89% bolesnika imalo je laboratorijski potvrđenu infekciju virusom SARS-CoV-2. Pri randomizaciji, 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% pacijenata bile su žene. 24% bolesnika imalo je dijabetes u anamnezi, 27% bolesti srca i 21% kroničnih bolesti pluća.

Primarna mjera ishoda: Smrtnost nakon 28 danu od početka liječenja bila je značajno niža u skupini koja je primala deksametazon nego u skupini koja je primala standardnu skrb, pri čemu su smrtni slučajevi zabilježeni u 482 od 2104 bolesnika (22,9%), odnosno u 1110 od 4321 bolesnika (25,7%) (omjer stope, 0,83; 95% interval pouzdanosti [CI], 0,75 do 0,93; P <0,001).

U skupini koja je primala deksametazon, smrtnost je bila niža od one koja je primala standardnu skrb, među pacijentima koji su primali invazivnu mehaničku ventilaciju (29,3% naspram 41,4%; omjer stope,

0,64; 95% CI, 0,51 do 0,81) i u onih koji su dobivali dopunski dodatak kisik bez invazivne mehaničke ventilacije (23,3% prema 26,2%; omjer brzine, 0,82; 95% CI, 0,72 do 0,94).

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

Sekundarne mjere ishoda: Bolesnici u skupini s deksametazonom imali su kraće trajanje hospitalizacije od skupinekoja je primala standardnu skrb (medijan12 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 bolniceunutar 28 dana zabilježen je kod pacijenata koji su primali invazivnu mehaničku ventilaciju u vrijeme randomizacije(omjer stopa1,48; 95% CI 1,16, 1,90), nakon čtoga u onih koji su primali samo kisik (omjer stopa, 1,15; 95 % CI 1,06-1,24) bez zabilježenog povoljnog učinka u bolesnika koji nisu primali kisik (omjer stopa 0,96; 95% CI 0,85-1,08).

Ishod	Deksametazon (N=2104)	Standardna skrb (N=4321)	Stopa ili omjer rizika(95% CI)*
	broj bolesnika/ ukupan broj bolesnika (%)		
Primarni ishod			
Smrtnost unutar 28 dana	482/2014 (22.9)	1110/4321 (25.7)	0.83 (0.75-0.93)
Sekundarni ishodi			
Otpust 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 prilagođeni su dobi s obzirom na ishode 28-dnevne smrtnosti i otpusta iz bolnice. Omjeri rizika prilagođeni su dobi s obzirom na ishod primanja invazivne mehaničke ventilacije ili smrti i njenih potkomponenata.

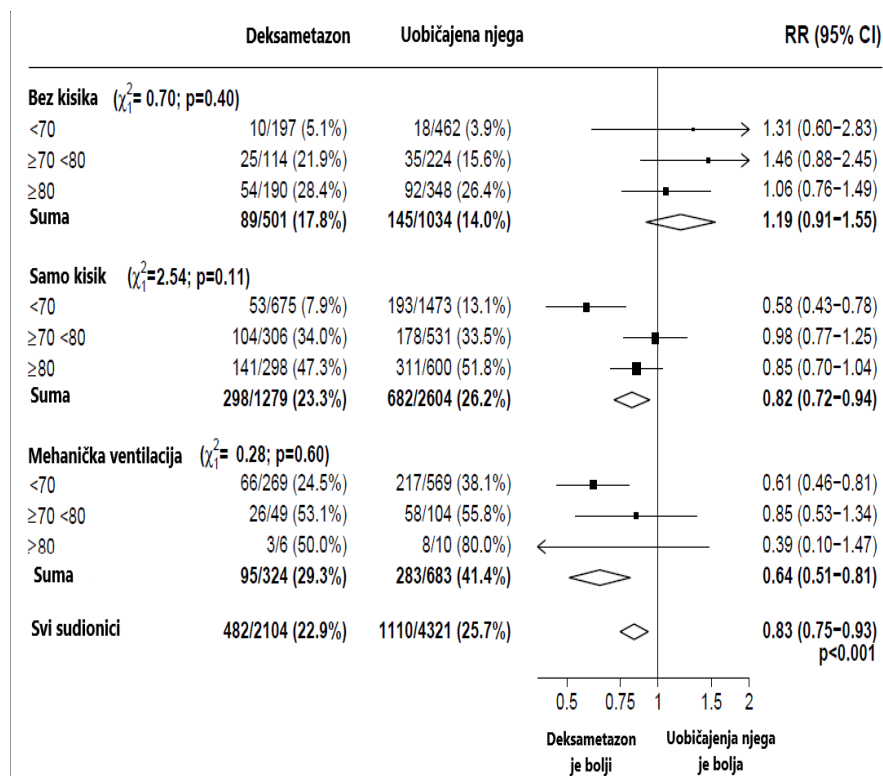
[†]Iz ove kategorije su isključeni bolesnicikoji su prilikom randomizacije primali invazivnu mahaničku ventilaciju

Sigurnost

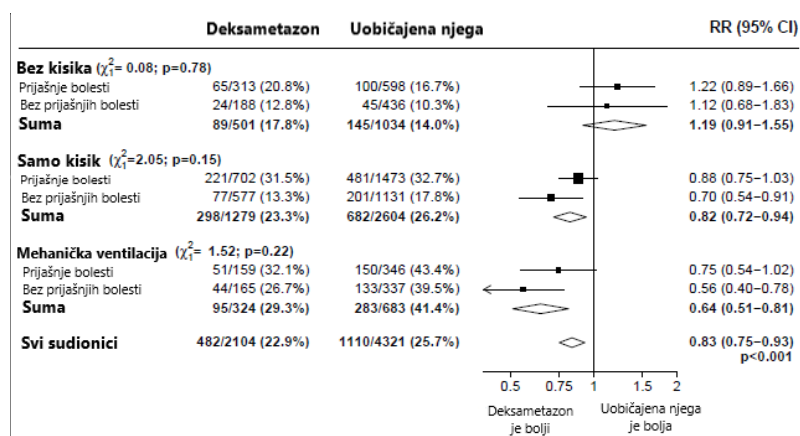
Četiri ozbiljne nuspojave su prijavljene tijekom ispitivanja: kod dva pacijenta se razvila hiperglikemija, kod jednog pacijenta psihoza izazvana steroidima i kod jednog pacijenta krvarenje iz gornjeg dijela probavnog sustava. Sve su nuspojave sanirane.

Analize podskupina

Učinci primanja DEKSAMETAZONA na 28-dnevnu smrtnost, prema dobi i respiratornoj potpori primanoj u vrijeme randomizacije ²



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



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

5.2. Farmakokinetička svojstva

Ovisno o dozi, deksametazon se veže za albumine plazme. Kod vrlo visokih doza, najveći udio slobodno cirkulira u krvi. Kod hipoalbuminemije raste udio nevezanih (aktivnih) kortikoida. Nakon intravenske primjene radioaktivno obilježenog deksametazona kod ljudi je maksimalna razina u likvoru izmjerena nakon četiri sata, koja je iznosila oko 1/6 od istovremene koncentracije u plazmi.

Zbog dugog biološkog vremena poluraspadanja od preko 36 sati, deksametazon pripada skupini glukokortikoida s dugim djelovanjem. Zbog dugog djelovanja deksametazon može kod

svakodnevne kontinuirane primjene prouzročiti kumulaciju i predoziranje.

Vrijeme polueliminacije (iz seruma) deksametazona kod odraslih iznosi u prosjeku 250 minuta (+ 80 minuta). Izlučivanje je uglavnom renalno u obliku slobodnog deksametazon alkohola. Metabolizira se djelomično; metaboliti se izlučuju u obliku glukuronata odnosno sulfata najvećim dijelom preko bubrega. Oštećenje bubrežne funkcije ne utječe značajno na eliminaciju deksametazona. Naprotiv, vrijeme polueliminacije produženo je kod teških oboljenja jetre.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost:

LD₅₀ za je deksametazon nakon jednokratne oralne primjene u prvih sedam dana kod miša iznosio 16 g/kg tjelesne težine, a kod štakora više od 3 g/kg tjelesne težine. Poslije jednokratne supkutane primjene LD₅₀ je kod miša iznosio više od 700 mg/kg tjelesne težine i oko 120 mg/kg tjelesne težine kod štakora u prvih sedam dana. Praćenje tijekom 21 dana pokazalo je da se ove vrijednosti smanjuju, što je posljedica ozbiljnih infektivnih bolesti uzrokovanih hormonski izazvanom imunosupresijom.

Kronična toksičnost:

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

Mutageni i tumorogeni potencijal:

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

Reproduktivna toksičnost:

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev edetat
natrijev hidroksid
propilenglikol
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Deksametazon Sandoz se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Sadržaj ampule primijeniti odmah nakon otvaranja! Nakon prvog otvaranja, preostalu količinu lijeka treba baciti!

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C, u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Pakiranje od 1, 10 i 30 ampula s 1 ml otopine za injekciju, u kutiji.

U prometu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, 10000 Zagreb

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

HR-H-499072469

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. lipnja 2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 17. lipnja 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

22. svibnja 2023.