

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Dexeto 4 mg/ml otopina za injekciju/infuziju
Dexeto 8 mg/2 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:

Jedna ampula od 1 ml sadrži oko 3 mg natrija.
Jedna ampula od 2 ml sadrži oko 6 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju (injekcija/infuzija)

Otopina za injekciju/infuziju je bistra, bezbojna do svijetložuta otopina, praktički bez čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Sistemska primjena:

- edem mozga povezan s tumorom mozga, neurokirurške operacije, apsces mozga, bakterijski meningitis (primjerice tuberkuloza, tifus, bruceloza)
- politraumatski šok/profilaksa posttraumatskog respiratornog sindroma
- teški, akutni napad astme
- parenteralno početno liječenje opsežnih, 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
- palijativna terapija malignih tumora
- profilaksa i liječenje kod povraćanja nakon operacije ili liječenja s citostaticima u okviru antiemetičkih režima.
- Dexeto je indiciran 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.

Lokalna primjena:

- intraartikularne injekcije: perzistirajuća upala jednog ili nekoliko zglobova nakon općeg liječenja kronične upalne bolesti zglobova, aktivirane osteoartroze, akutnih oblika sindroma bolnog ramena

H A L M E D
20 - 05 - 2022
ODOBRENO

- infiltracijska terapija (kad je strogo indicirano): nebakterijski tendovaginitis i burzitis, periartropatija, insercijska tendinopatija
- oftalmologija: supkonjunktivalna primjena kod nezaraznog 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.

Ako nije drugačije propisano, vrijede sljedeće preporuke za doziranje:

Sistemska primjena:

- Edem mozga:
Odrasli: ovisno o uzroku i težini simptoma, inicijalno 8–10 mg (do 80 mg) i.v., a zatim 16–24 mg (do 48 mg) dnevno i.v., podijeljeno na 3–4 (6) pojedinačne doze tijekom 4–8 dana. Dugoročna primjena niže doze lijeka Dexeto 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. Teški slučajevi, 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.
Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o korištenju kortikoterapije radi odgovarajućeg liječenja zaraznih bolesti.
- Politraumatski šok/profilaksa posttraumatskog respiratornog sindroma: inicijalno 40–100 mg (djeca 40 mg) i.v., ponovno uzimanje doze nakon 12 sati ili 16–40 mg svakih 6 sati tijekom 2–3 dana.
- Teški, akutni napad astme: odrasli: 8–20 mg i.v. što je prije moguće.
Djeca: 0,15–0,3 mg/kg tjelesne težine i.v. Doze treba ponoviti ako je potrebno, na temelju individualnog odgovora i kliničke potrebe.
- Akutne kožne bolesti: Ovisno o vrsti i stupnju 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 oblikom: kod brzo destruktivnih oblika 12–16 mg/dnevno, kod izvanartikularnih manifestacija 6–12 mg/dnevno.
- Palijativno liječenje malignih tumora: inicijalno 8–16 mg/dnevno, kod dužeg liječenja 4–12 mg/dnevno.
- Profilaksa i liječenje kod povraćanja izazvanog s citostaticima u okviru antiemetičkih režima: 8–20 mg i.v. prije početka kemoterapije, a potom 4–8 mg jednom do dvaput dnevno tijekom 2–3 dana, ako je potrebno (umjerena emetogena kemoterapija) ili do 3–4 dana (visoka emetogena kemoterapija).
- Profilaksa i liječenje kod povraćanja nakon operacija: jednokratna doza od 4–8 mg i.v. prije

početka operacije, u djece starije od 2 godine: 0,15 mg/kg tjelesne težine (najviše do 8 mg).

- Liječenje bolesti COVID-19: odrasli bolesnici 6 mg i.v., jednom dnevno tijekom najviše 10 dana.
Pedijatrijska populacija: pedijatrijskim bolesnicima (adolescentima u dobi od 12 i više godina) preporučuje se davati 6 mg/dozi i.v. jednom dnevno tijekom najviše 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 i kod supkonjunktivalne injekcije dovoljno je 2 mg natrijevog deksametazonfosafata.

Način primjene

Dexeto se mora primijeniti polako (kroz 2-3 minute) intravenskom injekcijom ili infuzijom, ali može se primijeniti i intramuskularno ako postoje problemi s venskim pristupom i ako je krvožilna funkcija adekvatna. Dexeto se može također primijeniti infiltrativno, intraartikularnom ili supkonjunktivalnom injekcijom. Trajanje liječenja ovisi o indikaciji.

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

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

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

U slučaju da su potrebne visoke doze u pojedinačnom liječenju, mora se razmotriti primjena lijekova deksametazona viših jačina/volumena.

Upute za uporabu otopine

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

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

4.3 Kontraindikacije

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

Sistemska gljivična infekcija; sistemska infekcija, osim ako se ne primjenjuje specifična antiinfektivna terapija.

Intraartikularna injekcija je kontraindicirana kod:

- infekcija unutar ili u neposrednoj blizini zgloba koji se liječi
- bakterijskog artritisa
- nestabilnosti zgloba koji se liječi

- krvarenja (spontanog ili zbog antikoagulansa)
- periartikularne kalcifikacije
- avaskularne nekroze kosti
- ruptуре tetive
- Charchotovog 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

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

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

Liječenje lijekom Dexeto 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 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, liječenje lijekom Dexeto smije se primijeniti samo u strogim indikacijama, po potrebi uz dodatno specifično liječenje kod:

- gastrointestinalnih ulkusa
- osteoporoze
- teške srčane insuficijencije
- nekontrolirane hipertenzije
- nekontroliranog dijabetes melitusa
- 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.

Poremećaj vida

Pri sistemske i topikalnoj 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.

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

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

Tijekom liječenja lijekom Dexeto, naročito pri primjeni visokih doza, te u bolesnika s nekontroliranom hipertenzijom, 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 nastati teške anafilaktičke reakcije.

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

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

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

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

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

Određene 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 Dexeto dođu u kontakt s osobama koje imaju ospice ili vodene kozice, ako je potrebno, odmah se mora uvesti preventivno liječenje.

U bolesnika s bolešću COVID-19 ne smije se prekidati primjena sistemskih kortikosteroida u onih bolesnika koji se već liječe sistemskim (oralnim) kortikosteroidima iz drugih razloga (npr. u bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću), ali im nije potreban dodatni kisik.

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

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.

Dexeto je lijek za kratkoročnu 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 upotrebu.

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

Intraartikularna primjena glukokortikoida povećava rizik od infekcija zglobova. Dugotrajna i ponavljajuća primjena injekcija glukokortikoida u zglobove koji nose težinu tijela može dovesti do pojačanog trošenja zglobova. Mogući je razlog prenaprezanje zahvaćenog zgloba nakon povlačenja bolova ili drugih simptoma.

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.

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).

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.

Savjetuje se oprez sa supkonjunktivnom primjenom steroida jer to može biti povezano s potencijalnim rizikom od stanjivanja ili otapanja bjeloočnice.

Djeca i adolescenti

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.

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

Stariji bolesnici

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

Upotreba lijeka Dexeto može dati pozitivan rezultat na dopinškoj kontroli.

Važne informacije o nekim sastojcima

Dexeto 4 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

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

Dexeto 8 mg/2 ml otopina za injekciju/infuziju

Ovaj lijek sadrži 6 mg natrija po ampuli, što odgovara 0,3% 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 kortikoida može biti pojačan.

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

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

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

ACE inhibitori: povećan rizik od nastanka promjene krvne slike.

Srčani glikozidi: učinak glikozida može biti pojačan nedostatkom kalija.

Diuretici/laksativi: izlučivanje kalija može biti pojačano.

Antidijabetici: hipoglikemijski učinak može biti smanjen.

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

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

Nedepolarizirajući miorelaksansi: učinak opuštanja mišića može biti produžen.

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

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

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

Protirelin: povećanje TSH kod primjene protirelina može biti smanjeno.

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, liječenje 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 trudnim 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 na kraju trudnoće, kod fetusa postoji rizik od atrofije kore nadbubrežne žlijezde, zbog kojeg je potrebna nadomjesna terapija novorođenčeta, koja se mora polako smanjivati.

Ispitivanja su pokazala 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

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Zasad nema naznaka da Dexeto narušava sposobnost upravljanja vozilima ili upravljanja strojevima; isto vrijedi i za potencijalno opasne poslove.

4.8 Nuspojave

Rizik od nuspojava kod kratkoročnog liječenja deksametazonom je nizak; iznimka je visoko dozirana parenteralna terapija, kod koje treba obratiti pažnju na promjene elektrolita u tijelu, stvaranje edema, moguće povišenje krvnog tlaka, srčani zastoj, poremećaje srčanog ritma ili pojavu konvulzija, a kod kratkoročnog liječenja treba računati i s kliničkom manifestacijom infekcija. Mora se obratiti pažnja na želučane i crijevne ulceracije (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 strongiloidaze (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji krvi i limfnog sustava:

Umjerena leukocitoza, limfocitopenija, 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 (rizik od aritmija), dobivanje na tjelesnoj težini, smanjena tolerancije glukoze, dijabetes melitus, hiperkolesterolemija i hipertrigliceridemija te povećan apetit.

Psijatrijski 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 stražnji supkapsularni opacitet, glaukom, pogoršanje simptoma povezanih s ulkusom rožnice, pogodovanje nastanku virusne, gljivične i bakterijske infekcije oka, pogoršanje bakterijske infekcije rožnice, ptoza, midrijaza, kemoza, jatrogena perforacija sklere, korioretinopatija. U rijetkim slučajevima reverzibilni egzoftalmus, kod 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 dugotrajn terapije) i povećana fragilnost kapilara.

Poremećaji probavnog sustava:

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

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

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

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:

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

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki:

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

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:

Usporeno zacjeljivanje rana.

Lokalna primjena: moguća je lokalna iritacija i reakcije nepodnošljivosti (osjećaj vrućine, produžena bol), osobito kada se primjenjuje u oko. Ne može se isključiti mogućnost razvoja atrofije kože i atrofije potkožnog tkiva na mjestu ubrizgavanja kada kortikosteroidi nisu pažljivo injektirani u zglobov.

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

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 sistemsku primjenu, 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.

Ispitivanje RECOVERY (engl. *Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY*)¹ je individualno randomizirano, kontrolirano, otvoreno ispitivanje s adaptivnom platformom, koje pokreće ispitivač, a koje procjenjuje učinke mogućih liječenja u hospitaliziranih bolesnika s bolešću COVID-19.

Ispitivanje je provedeno u 176 bolničkih organizacija u Ujedinjenom Kraljevstvu.

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

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

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

Primarna mjera ishoda

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

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

¹ www.recoverytrial.net

mehaničke ventilacije (23,3% naspram 26,2%; omjer stopa, 0,82; 95% CI, 0,72 do 0,94). Nije bilo jasnog učinka deksametazona u bolesnika koji nisu primali nikakvu respiratornu potporu u vrijeme randomizacije (17,8% naspram 14,0%; omjer stopa, 1,19; 95% CI, 0,91 do 1,55).

Sekundarne mjere ishoda

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

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

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

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

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

Sigurnost

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

Analize podskupina

Učinci primanja DEKSAMETAZONA na 28-dnevnu smrtnost prema dobi i respiratornoj potpori primanoj u vrijeme randomizacije²

	Deksametazon	Uobičajena skrb	RR (95% CI)
Bez kisika ($x_1^2 = 0,70$; $p=0,40$)			
<70	10/197 (5,1%)	18/462 (3,9%)	1,31 (0,60-2,83)
≥70 <80	25/114 (21,9%)	35/224 (15,6%)	1,46 (0,88-2,45)
≥80	54/190 (28,4%)	92/348 (26,4%)	1,06 (0,76-1,49)
Podzbroj	89/501 (17,8%)	145/1034 (14,0%)	1,19 (0,91-1,55)
Samo kisik ($x_1^2 = 2,54$; $p=0,11$)			
<70	53/675 (7,9%)	193/1473 (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 ($x_1^2 = 0,28$; $p=0,60$)			

² (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>)

<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
			Deksametazon bolji	Uobičajena skrb bolja

Učinci primanja DEKSAMETAZONA na 28-dnevnu smrtnost prema respiratornoj potpori primanoj u vrijeme randomizacije i anamnezi kroničnih bolesti.²

	Deksametazon	Uobičajena skrb		RR (95% C I)
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

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

Sa svojim biološkim poluvijekom dužim od 36 sati, deksametazon pripada skupini glukokortikoida s vrlo dugim djelovanjem. Zbog dugog djelovanja deksametazon može kod svakodnevne kontinuirane primjene prouzročiti nakupljanje i predoziranje.

Srednja vrijednost poluvijeka eliminacije (iz seruma) deksametazona u odraslih iznosi u prosjeku 250 minuta (+ 80 minuta). Izlučivanje je uglavnom bubrežno u obliku slobodnog deksametazon alkohola. Metabolizira se djelomično. Metaboliti se izlučuju u obliku glukuronata ili sulfata najvećim dijelom putem bubrega. Oštećenje bubrezne funkcije ne utječe značajno na eliminaciju deksametazona. Naprotiv, poluvijek eliminacije produžen je kod teških oboljenja jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U istraživanjima 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 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

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

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

24 mjeseca

Nakon razrjeđivanja:

Kemijska i fizikalna stabilnost tijekom primjene dokazana je tijekom 48 sati na 15-25°C.

S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda razrjeđivanja ne isključuje rizik od mikrobiološkog onečišćenja, lijek se mora upotrijebiti odmah.

Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja tijekom primjene odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Dexeto 4 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

Ampula označena bijelom točkom i žutim prstenom (staklo tip I, amber staklo): 1, 3, 5, 10, 20, 25, 50 i 100 ampula od 1 ml otopine za injekciju/infuziju, pakirane u PVC – aluminij blister, u kutiji.

Dexeto 8 mg/2ml otopina za injekciju/infuziju

Ampula označena bijelom točkom i dva crvena prstena (staklo tip I, amber staklo): 1, 3, 5, 10, 20, 25, 50 i 100 ampula od 2 ml otopine za injekciju/infuziju, pakirane u PVC – aluminij blister, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Dexeto 4 mg/ml otopina za injekciju/infuziju i Dexeto 8 mg/2 ml otopina za injekciju/infuziju po

H A L M E D
20 - 05 - 2022
ODOBRENO

mogućnosti se primjenjuju izravnom intravenskom injekcijom ili se injiciraju u infuzijsku cijev. Otopina za injekciju/infuziju kompatibilna je sa sljedećim otopinama za infuziju (svaki put 250 i 500 ml) i namijenjena je za primjenu unutar 48 sati:

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

Dexeto 4 mg/ml otopina za injekciju/infuziju: HR-H-845859380
Dexeto 8 mg/2 ml otopina za injekciju/infuziju: HR-H-554400553

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 10. veljače 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

13. svibnja 2022.

H A L M E D
20 - 05 - 2022
ODOBRENO