

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Dexamethason Krka 4 mg/1 ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine za injekciju (1 ampula) sadrži 4 mg deksametazonfosfata u obliku 4,37 mg natrij deksametazonfosfata, što odgovara 3,32 mg deksametazona.

Pomoćna supstanca: natrij (0,6 mg/ml odnosno 0,026 mmol/ml).
Za cjelokupan popis pomoćnih supstanci pogledajte poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Otopina je bistra, bezbojna do svijetlo žute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Deksametazon dajemo intravenozno ili intramuskularno u nužnim slučajevima ili kad peroralno liječenje nije moguće.

Endokrinološke bolesti:

nadomjesno liječenje primarnog i sekundarnog (hipofiznog) zatajivanja kore nadbubrežnih žlijezda (osim kod akutnog zatajivanja nadbubrežnih žlijezda, gdje su zbog jačeg mineralokortikoidnog djelovanja prikladniji kortizon i hidrokortizon),

- kongenitalna adrenalna hiperplazija,
- subakutni tireoiditis i teži oblici radijacijskog tireoiditisa.

Reumatske bolesti:

(liječenje premošćivanjem u razdoblju kad osnovni lijekovi još ne djeluju i u bolesnika u kojih nesteroidnim antireumaticima nismo dostigli zadovoljavajući analgetski i protuupalni učinak)

- reumatoidni artritis, uključujući juvenilni kronični artritis i izvanzglobna zahvaćenost kod reumatoidnog artritisa (reumatska pluća, promjene na srcu, očima, kožni vaskulitis)

Sustavne vezivnotkivne bolesti, vaskulitični sindromi

Kožne bolesti:

- pemfigus,
- težak oblik multiformnog eritema (Stevens- Johnsonov sindrom),
- ekfolijativni dermatitis,
- herpetiformni bulozni dermatitis,
- eksudativni eritem (teži oblici),
- nodozni eritem,
- seboroični dermatitis (teži oblici),
- psorijaza (teži oblici),
- lichen,
- urtikarija (koja ne reagira na standardno liječenje),
- fungoidna mikoza,
- dermatomiozitis,
- sklerodermija,
- Quinckeov edem.

Alergijske bolesti (koje ne reagiraju na konvencionalno liječenje):

- astma,
- kontaktni dermatitis,
- atopijski dermatitis,
- serumska bolest,
- alergijski rinitis,
- preosjetljivost na lijekove,
- urtikarija nakon transfuzije krvi.

Odobreno
ALMBIH
29.2.2024.

Očne bolesti:

- bolesti kod kojih je ugrožen vid (akutni centralni korioretinitis, neuritis optičkog živca),
- alergijske bolesti (konjunktivitis, uveitis, skleritis, keratitis, iritis),
- sistavne imunološke bolesti (sarkoidoza, temporalni arteritis),
- proliferativne promjene u orbiti (endokrina oftalmopatija, pseudotumor),
- simpatička oftalmija,
- imunosupresivno liječenje kod presađivanja rožnice.

Lijek primjenjujemo sustavno ili lokalno (supkonjunktivalno, retrobulbarno ili parabolbarno).

Bolesti probavnih organa:

- ulcerozni kolitis (jaki napadaji),
- Chronova bolest (jaki napadaji),
- hronični autoimuni hepatitis,
- reakcija odbacivanja nakon presađivanja jetre.

Bolesti dišnih organa:

- sarkoidoza (simptomatska),
- akutni toksični bronhitis,
- kronični bronhitis i astma (akutna pogoršanja),
- plućna tuberkuloza s težom općom zahvaćenošću (uz odgovarajuće antituberkulozno liječenje),
- berilioza (granulomska upala),
- radijacijski ili aspiracijski pneumonitis.

Hematološke bolesti:

- urođena ili stečena kronična čista aplastična anemija,
- autoimuna hemolitička anemija,
- sekundarna trombocitopenija odraslih,
- eritroblastopenija,
- akutna limfoblastična leukemija (indukcijsko liječenje),
- idiopatska trombocitopenična purpura (samo intravenozno, intramuskularno davanje je kontraindicirano).

Bolesti bubrega:

- imunosupresivno liječenje kod presađivanja bubrega,
- induciranje diureze ili smanjivanje proteinurije kod idiopatskog nefrotskog sindroma (bez uremije) i zahvaćenošću bubrega kod sistemskog lupusa eritematozusa.

Maligne bolesti:

- palijativno liječenje leukemija i limfoma u odraslih,
- akutna leukemija u djece,
- hiperkalcemija kod malignih bolesti.

Moždani edem:

- moždani edem zbog primarnih ili metastaznih tumora mozga, kraniotomije ili ozljeda glave.

Šok:

- šok koji ne reagira na klasično liječenje,
- šok u bolesnika sa zatajivanjem nadbubrežnih žlijezda,
- anafilaktički šok (intravenozno, ali nakon adrenalina),
- preoperativno za sprečavanje šoka kod zatajivanja ili sumnje na zatajivanje kore nadbubrežnih žlijezda.

Bolest koronavirusa 2019 (COVID-19)

- *Dexamethason Krka 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.*

Druge indikacije:

- tuberkulozni meningitis sa subarahnoidnim blokom (uz odgovarajuće antituberkulozno liječenje),
- trihinoza s neurološkim simptomima ili trihinoza miokarda,
- cistični tumor aponeuroze ili tetive (ganglion).

Indikacije za davanje deksametazona u zglobov ili u meko tkivo:

- reumatoidni artritis (jaka upala pojedinog zgloba),
- ankilozantni spondilitis (kad upaljeni zglobovi ne reagiraju na uobičajeno liječenje),
- psorijatični artritis (oligoartikularna zahvaćenost i tendosinovitis),
- monoartritis (nakon pražnjenja zgloba),
- osteoartritis zglobova (samo kod sinovitisa i izljeva),
- izvanzglobni reumatizam (epikondilitis, tendosinovitis, burzitis).

Lokalno davanje (injekcija u leziju):

- keloidi,

- hipertrofične, upaljene i infiltrirane lezije kod lichena, psorijaze, anularnog granuloma, sklerozirajućeg folikulitisa, diskoidnog lupusa i kožne sarkoidoze,
- lokalizirana ćelavost.

4.2 Doziranje i način primjene

Veličinu doze prilagođavamo svakom pojedinom bolesniku s obzirom na njegovu bolest, predviđeno trajanje liječenja, toleranciju na kortikosteroide i reakciju organizma.

Otopinu za injekciju možemo davati intravenozno (kao injekciju ili kao infuziju s glukozom ili fiziološkom otopinom), intramuskularno i lokalno (intraartikularno, u kožne lezije, u meka tkiva).

Parenteralno liječenje

Deksametazon dajemo parenteralno u nužnim slučajevima, bolesnicima kod kojih peroralno liječenje nije moguće i kod bolesnih stanja nabrojenih u poglavlju o indikacijama.

Otopinu za injekciju dajemo intravenozno, intramuskularno ili kao intravenoznu infuziju (s glukozom ili fiziološkom otopinom).

Preporučene prosječne početne dnevne doze za intravenozno ili intramuskularno liječenje su od 0,5 mg do 9 mg, po potrebi i veće. Početne doze deksametazona moramo davati dok se ne pojavi klinički učinak, a zatim ih moramo postupno smanjivati sve dok ne pronađemo najmanju dozu lijeka koja još održava odgovarajući klinički učinak. Kad liječenje velikim dozama traje dulje od nekoliko dana, dozu treba postupno smanjivati više dana uzastopce ili čak dulje razdoblje.

Liječenje bolesti COVID-19

Odrasli bolesnici: 6 mg intravenozno, jednom dnevno tokom najviše 10 dana.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijskim bolesnicima (adolescentima u dobi od 12 i više godina) preporučuje se davati 6 mg/dozi intravenozno, jednom dnevno tokom 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.

Lokalno davanje

Preporučena intraartikularna jednokratna doza deksametazona je od 0,4 mg do 4 mg. Doza je ovisna o veličini oboljelog zgloba. U velike zglobove obično dajemo 2 mg do 4 mg deksametazona, a u male zglobove od 0,8 mg do 1 mg. Davanje u zglob možemo ponoviti nakon tri do četiri mjeseca. Injekciju možemo dati najviše 3 do 4 puta u životu u pojedini zglob i ne više nego u dva zgloba istovremeno.

Češće davanje može uzrokovati oštećenje zglobne hrskavice i koštanu nekrozu.

U burze obično dajemo 2 mg do 3 mg deksametazona, u ovojnice tetiva 0,4 mg do 1 mg, u tetive 1 mg do 2 mg.

U kožne lezije deksametazon dajemo u jednakim dozama kao za intraartikularno liječenje. Istovremeno smijemo infiltrirati lijek u najviše dvije lezije.

Za infiltraciju u meka tkiva (periartikularno) preporučujemo od 2 do 6 mg deksametazona.

Doziranje kod djece

Kod intramuskularnog davanja je doza za nadomjesno liječenje 0,02 mg na kg tjelesne mase odnosno 0,67 mg na m² tjelesne površine, podijeljeno na tri doze svaki treći dan ili 0,008 mg do 0,01 mg na kg tjelesne mase odnosno 0,2 mg do 0,3 mg na m² tjelesne površine na dan.

Za druge indikacije preporučujemo 0,02 mg do 0,1 mg na kg tjelesne mase odnosno 0,8 mg do 5 mg na m² tjelesne površine svakih 12 do 24 sata.

Stariji pacijenti (preko 65 godina), pacijenti sa bolestima bubrega i jetre

Poseban oprez i medicinski nadzor potrebni su kod pacijenata starijih od 65 godina, te sa bolestima jetre i bubrega (vidjeti dio 4.4).

Ekvivalentne doze kortikosteroida

deksametazon 0,75 mg	prednizon 5 mg
kortizon 25 mg	metilprednizolon 4 mg
hidrokortizon 20 mg	triamcinolon 4 mg
prednizolon 5 mg	betametazon 0,75 mg

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju pomoćnu supstancu.

Akutne virusne, bakterijske i sistavne gljivične infekcije (bez odgovarajućeg liječenja).

Cushingov sindrom.

Cijepljenje živim cjepivima.

Concomitant use of ritodrine and dexamethasone during labour as it may cause maternal death due to pulmonary oedema (see section 4.5).

Intramuskularno davanje je kontraindicirano u bolesnika s težim poremećajima hemostaze.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Za vrijeme liječenja parenteralnim kortikosteroidima mogu se (iako rijetko) pojaviti reakcije preosjetljivosti. Zato se prije početka liječenja (osobito kod bolesnika koji u anamnezi imaju preosjetljivost na bilo koji lijek) moramo odgovarajuće pripremiti na tu mogućnost.

U bolesnika koji su se duže vrijeme liječili deksametazonom može se nakon prestanka liječenja pojaviti (i bez očitih znakova insuficijencije nadbubrežnih žlijezda) sindrom ustezanja glukokortikoida (povišena tjelesna temperatura, iscjedak iz nosa, crvene spojnice, glavobolja, omaglica, pospanost ili razdražljivost, bolovi u mišićima i zglobovima, povraćanje, mršavljenje, slabost, često i konvulzije). Zato moramo dozu deksametazona veoma polako smanjivati. Naglo ustezanje lijeka može biti smrtno opasno.

Ako za vrijeme liječenja ili za vrijeme napuštanja lijeka bolesnik doživi teži stres (ozljedu, operaciju ili tešku bolest), dozu deksametazona moramo povećati ili dati hidrokortizon ili kortizon.

Bolesnicima koji su duže vrijeme uzimali deksametazon te su nakon prestanka liječenja doživjeli teži stres, treba ga ponovo početi davati jer inducirana insuficijencija nadbubrežnih žlijezda može biti prisutna još nekoliko mjeseci nakon prestanka liječenja.

Liječenje deksametazonom ili prirodnim glukokortikoidima može prikriti znakove već prisutne ili nove infekcije te znakove perforacije crijeva.

Deksametazon može uzrokovati egzacerbaciju sistavne gljivične infekcije, prikrivene amebijaze ili plućne tuberkuloze.

Bolesnicima s aktivnom plućnom tuberkulozom dajemo deksametazon (zajedno s antituberkuloticima) samo kod fulminantne ili veoma raširene plućne tuberkuloze. Bolesnike s neaktivnom plućnom tuberkulozom koji se liječe deksametazonom i bolesnike s pozitivnom tuberkulinskom reakcijom moramo zaštititi kemoprofilaktički.

Poseban oprez i brižan ljekarski nadzor potrebni su u bolesnika s osteoporozom, hipertenzijom, srčanim popuštanjem, tuberkulozom, glaukomom, zatajivanjem jetre, zatajivanjem bubrega, šećernom bolesti, aktivnim peptičkim ulkusom, svježim crijevnim anastomozama, ulceroznim kolitisom i epilepsijom. Oprez je potreban kod bolesnika u prvim tjednima nakon infarkta miokarda, u bolesnika s tromboembolijama, miastenijom gravis, glaukomom, hipotireozom, psihozom ili psihoneurozom i u starijih bolesnika.

Tokom liječenja deksametazonom može se pogoršati šećerna bolest odnosno može prijeći iz latentne u klinički manifestnu bolest.

Kod dugotrajnog liječenja treba pratiti koncentraciju kalija u serumu.

Cijepljenje živim cjepivima za vrijeme liječenja deksametazonom je kontraindicirano. Imunizacija mrtvim virusnim ili bakterijskim cjepivom ne uzrokuje očekivani porast antitijela i nema očekivani zaštitni učinak. Obično ga ne dajemo 8 sedmica prije cijepljenja i 2 sedmica nakon njega. Bolesnici koji duže vrijeme dobivaju odnosno uzimaju veće doze deksametazona trebaju izbjegavati bolesnike s ospicama; ako do dodira ipak dođe, preporučujemo profilaksu imunoglobulinom.

Kod infekcije 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 hroničnom opstruktivnom plućnom bolešću), ali im nije potreban dodatni kisik. Oprez je potreban u bolesnika nakon svježih hirurških zahvata i lomova jer deksametazon može usporiti zacjeljivanje rana i prijeloma. U bolesnika s jetrenom cirozom ili hipotireozom učinak glukokortikoida je pojačan.

Davanje kortikosteroida u zglobov može imati lokalne i sistavne učinke. Češće davanje može uzrokovati oštećenje funkcije zglobne hrskavice i koštanu nekrozu.

Prije davanja injekcije u zglobov, moramo isprazniti zglobov i pregledati zglobnu tekućinu (da možda nije inficirana). Trebamo izbjegavati davanje kortikosteroida u inficirani zglobov. Ako se nakon injekcije pojavi septična upala zgloba, moramo započeti odgovarajuće antibiotsko liječenje.

Bolesnika moramo upozoriti da ne opterećuje zglobove u koje je dobio injekciju, sve dok se upalni proces do kraja ne izliječi.

Ne savjetujemo davanje injekcija u nestabilne zglobove.

Kortikosteroidi mogu ometati kožne testove preosjetljivosti.

U postmarketinškom iskustvu zabilježen je sindrom lize tumora (TLS) kod pacijenata s hematološkim malignim bolestima nakon primjene deksametazona samostalno ili u kombinaciji s drugim

hemoterapijskim sredstvima. Pacijente s visokim rizikom od TLS-a, poput bolesnika s visokom stopom proliferacije, velikim opterećenjem tumora i velikom osjetljivošću na citotoksična sredstva, treba pažljivo pratiti i poduzimati odgovarajuće mjere opreza.

Poremećaji vida

Poremećaji vida mogu se prijaviti kod sistemske i topikalne primjene kortikosteroida. Ako se kod pacijenta pojave simptomi kao što su zamagljen vid ili drugi poremećaji vida, treba razmotriti mogućnost upućivanja oftalmologu radi procjene mogućih uzroka koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti poput centralne serozne korioretinopatije (CSCR) što je zabilježeno nakon primjene sistemskih i lokalnih kortikosteroida.

Feokromocitomna kriza

Feokromocitomna kriza, koja može biti fatalna, prijavljena je nakon primjene sistemskih kortikosteroida. Kortikosteroide se smiju primjenjivati u bolesnika sa suspektim 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).

Djecu i adolescente liječimo deksametazonom samo kod stroge indikacije. Za vrijeme liječenja treba brižno pratiti rast i razvoj djeteta odnosno adolescenta.

Prerano rođena novorođenčad: Dostupni dokazi ukazuju na dugotrajne nuspojave neurorazvoja nakon ranog liječenja (<96 sati) nedonoščadi s hroničnom plućnom bolešću u početnim dozama od 0,25 mg / kg dva puta dnevno.

Posebne informacije o nekim sastojcima lijeka

Ovaj lijek sadržava manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, što u biti znači "bez natrija".

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istovremeno davanje deksametazona i nesteroidnih protuupalnih lijekova povećava rizik za krvarenja iz probavnog trakta i nastanak ulkusa.

Budući da je učinak deksametazona smanjen kod istovremenog uzimanja lijekova koji aktiviraju enzim CYP 3A4 (npr. fenitoin, fenobarbiton, karbamazepin, primidon, rifabutin, rifampicin) ili povećavaju metabolički klirens glukokortikoida (efedrin i aminoglutetimid), u takvim slučajevima treba povećati dozu deksametazona.

Interakcije između deksametazona i nabrojenih lijekova mogu inhibirati deksametazonski supresijski test. Ako je test napravljen za vrijeme istovremenog liječenja deksametazonom i kojim od nabrojenih lijekova, kod evaluacije nalaza treba to uzeti u obzir.

Kod istovremenog uzimanja deksametazona i lijekova koji inhibiraju aktivnost enzima CYP 3A4 (npr. ketokonazol, makrolidni antibiotici) može se povećati serumska koncentracija deksametazona. Deksametazon je umjereni aktivator enzima CYP 3A4. Tokom istovremenog uzimanja deksametazona i drugih lijekova koji se metaboliziraju pomoću CYP 3A4 (npr. indinavir, eritromicin), mogu se zbog povećanja klirensa smanjiti serumske koncentracije tih lijekova.

Ketokonazol inhibiranjem aktivnosti enzima CYP 3A4 može uzrokovati povećanje serumske koncentracije deksametazona. Na drugoj strani ketokonazol može inhibirati tvorbu glukokortikoida u nadbubrežnim žlijezdama, pa se zato tijekom smanjivanja doze deksametazona može pojaviti nadbubrežna insuficijencija.

Deksametazon slabi terapijski učinak antidijabetičkih lijekova, antihipertenziva, prazikvantela i natriuretika (potrebno je povećati dozu nabrojenih lijekova), a pojačava djelovanje heparina, albendazola i kaliuretika (po potrebi moramo smanjiti dozu nabrojenih lijekova).

Budući da deksametazon može promijeniti učinak kumarinskih antikoagulanasa, za vrijeme istovremenog liječenja preporučujemo češće provjeravanje protrombinskog vremena.

Istovremena upotreba velikih doza glukokortikoida i agonista beta₂-receptora povećava rizik za hipokalijemiju. U bolesnika s hipokalijemijom povećavaju se aritmogenost i toksičnost srčanih glikozida. Antacidi smanjuju želučanu apsorpciju deksametazona. Budući da uticaj istovremenog uzimanja deksametazona s hranom ili s alkoholom nije istražen, ne preporučujemo istovremeno uzimanje lijekova i živežnih namirnica s većim sadržajem natrija. Pušenje ne utiče na farmakokinetiku deksametazona.

Budući da glukokortikoidi povećavaju bubrežni klirens salicilata, ponekad je teško dostići terapijsku serumsku koncentraciju salicilata. Oprez je potreban u bolesnika kod kojih postupno smanjujemo dozu kortikosteroida jer može doći do povećanja serumskih koncentracija salicilata i intoksikacije salicilatima.

Kod istovremenog davanja oralnih kontraceptiva može se produžiti poluvrijeme glukokortikoida, što pojačava njihov biološki učinak i povećava učestalost nuspojava.

Istovremeno davanje ritondrina i deksametazona za vrijeme porođaja je kontraindicirano jer može uzrokovati smrt majke zbog plućnog edema.

Istovremeno uzimanja deksametazona i talidomida može uzrokovati toksičnu epidermalnu nekrolizu.

Očekuje se da će istovremeno liječenje inhibitorima CYP3A, uključujući proizvode koji sadrže kobicistat, povećati rizik od sistemskih nuspojava. Treba izbjegavati kombinaciju, osim ako korist ne premašuje povećani rizik od sistemskih nuspojava kortikosteroida, u kojem slučaju bolesnike treba nadzirati zbog sistemskih učinaka kortikosteroida.

Potencijalno korisne interakcije: Istovremeno davanje deksametazona i metoklopramida, difenhidramina, proklorperazina ili antagonista 5-HT₃ receptora (serotoninskih odnosno 5-hidroksitriptaminskih receptora tipa 3, kao što su ondasetron i granisetron) djelotvorno sprečava mučninu i povraćanje koje uzrokuje kemoterapija (cisplatin, ciklofosamid, metotreksat, fluorouracil).

4.6 Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Štetne učinke na plod i novorođenče nije moguće isključiti. Lijek usporava intrauterini rast djeteta. Trudnicama propisujemo deksametazon samo u pojedinim nužnim slučajevima, kad očekivana korist za majku opravdava rizik za dijete. Poseban oprez savjetujemo kod preeklampsije. Za liječenje glukokortikoidima tokom trudnoće općenito savjetuju najmanju djelotvornu dozu kojom je još moguće nadzirati osnovnu bolest. Djecu majki koje su tokom trudnoće dulje vrijeme dobivale veće doze kortikosteroida treba brižno nadzirati s obzirom na moguće zatajivanje nadbubrežnih žlijezda.

Glukokortikoidi prelaze kroz posteljicu u plod i u njemu mogu biti u velikoj koncentraciji.

Budući da se deksametazon u posteljici manje djelotvorno metabolizira od npr. prednizona, serumske koncentracije deksametazona u plodu mogu biti velike. Neki podaci govore da glukokortikoidi u farmakološkim dozama mogu povećati rizik za insuficijenciju posteljice, oligohidramnion, usporeni rast ploda ili intrauterinu smrt, povećanje broja djetetovih leukocita (neutrofila) te insuficijenciju nadbubrežnih žlijezda.

Teratogeni učinci primijećeni su na životinjama. Primjena kortikosteroida skotnim životinjama može uzrokovati abnormalnosti u razvoju fetusa, uključujući rascjep nepca, intrauterino zaostajanje u rastu i učinke na rast i razvoj mozga. Nema dokaza da kortikosteroidi rezultiraju povećanom učestalošću urođenih abnormalnosti, poput rascjepa nepca/usne u čovjeka. Također pogledajte odjeljak 5.3 SmPC-a. (vidjeti odjeljak 5.3).

Neki preporučuju i davanje dodatnih doza glukokortikoida za vrijeme porođaja ženama koje su tokom trudnoće primale glukokortikoide. Ako je porođaj duži ili ako planiraju carski rez, u peripartalnom razdoblju savjetuju davanje 100 mg hidrokortizona na 8 sati intravenozno.

Ispitivanja su pokazala kako postoji povećani rizik od neonatalne hipoglikemije nakon antenatalne primjene kratkog ciklusa kortikosteroida, uključujući deksametazon, u žena kod kojih postoji rizik od kasnog prijevremenog porođaja.

Dojenje

Glukokortikoidi se u malim količinama izlučuju u majčino mlijeko. Zato majkama koje se liječe deksametazonom, osobito dozama većim od fizioloških (približno 1 mg), ne savjetujemo dojenje jer to može uzrokovati usporeni rast djeteta i smanjeno izlučivanje endogenih kortikosteroida.

4.7 Uticaj na sposobnost vožnje i upravljanja mašinama

Dexamethason Krka nema uticaja na sposobnost vožnje i upravljanje mašinama.

4.8 Nuspojave

Nuspojave do kojih može doći za vrijeme liječenja deksametazonom razvrstane su prema učestalosti u sljedeće skupine:

- veoma česte ($\geq 1/10$),

- česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- rijetke ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$),
- veoma rijetke ($< 1/10.000$),
- nepoznata učestalost (nije moguće ocijeniti iz raspoloživih podataka).

U razvrstavanju učestalosti, nuspojave su navedene prema padajućoj ozbiljnosti.

Učestalost nuspojava ovisna je o trajanju liječenja i dozi.

Nuspojave kratkotrajnog liječenja deksametazonom na pojedine organske sustave jesu:

Bolesti imunološkog sistema

- povremene: reakcije preosjetljivosti.

Bolesti endokrinološkog sistema

- česte: prolazna supresija nadbubrežnih žlijezda.

Poremećaji metabolizma i prehrane

- česte: smanjena tolerancija na ugljične hidrate, povećani apetit i povećanje tjelesne mase,
- povremene: hipertrigliceridemija.

Psihijatrijski poremećaji

- česte: psihički poremećaji.

Bolesti probavnih organa

- povremene: peptički ulkus i akutni pankreatitis.

Nuspojave dugotrajnog liječenja deksametazonom na pojedine organske sustave jesu:

Bolesti imunološkog sistema

- povremene: smanjena imunološka otpornost te povećana osjetljivost na infekcije.

Bolesti endokrinološkog sistema

- česte: dugotrajna supresija nadbubrežnih žlijezda, usporeni rast djece i adolescenata.

Poremećaji metabolizma i prehrane

- česte: središnja pretilost.

Očne bolesti

- povremene: katarakta, glaukom.

Krvožilne bolesti

- povremene: hipertenzija.

Bolesti kože i potkožnog tkiva

- česte: eritem, istanjena i ranjiva koža.

Bolesti mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

- česte: mišićna atrofija, osteoporoza,
- povremene: aseptička nekroza kosti.

U pojedinim organskim sistemima mogu se pojaviti sljedeći nepoželjni učinci liječenja deksametazonom (navedeni po padajućoj ozbiljnosti):

Bolesti krvi i limfnog sistema

- rijetke: tromboembolijske komplikacije, smanjeni broj monocita i/ili limfocita, leukocitoza, eozinofilija (isto kao i kod drugih glukokortikoida), trombocitopenija i netrombocitopenična purpura.

Bolesti imunološkog sistema

- rijetke: osip, bronhospazam, anafilaktička reakcija.

Srčane bolesti

- veoma rijetke: multifokalna ventrikularna ekstrasistolija, intermitentna bradikardija, srčano popuštanje, ruptura srca u bolesnika sa svježim infarktom miokarda.
- nepoznato: hipertrofična kardiomiopatija u nedonoščadi (vidjeti dio 4.4).

Krvožilne bolesti

- povremene: hipertenzivna encefalopatija.

Bolesti nervnog sistema

- povremene: edem papile vidnog živca i povećanje intrakranijalnog tlaka (moždani pseudotumor) nakon završenog liječenja, vrtoglavica, glavobolja,
- veoma rijetke: grčevi.

Psihijatrijski poremećaji

- povremene: promjene osobnosti i ponašanja koje se najčešće očituju kao euforija; također su opazili nesanicu, razdražljivost, hiperkineziju, depresiju,
- rijetke: psihoze.

Bolesti endokrinološkog sistema

- česte: supresija i atrofija nadbubrežnih žlijezda (smanjena reaktivnost na stres), Cushingov sindrom, menstrualni poremećaji, hirzutizam.

Poremećaji metabolizma i prehrane

- česte: prijelaz latentne šećerne bolesti u klinički manifestnu bolest, u bolesnika sa šećernom bolesti povećana potreba za inzulinom ili peroralnim antidijabetcima, retencija natrija i vode, povećano izlučivanje kalija,
- veoma rijetke: hipokalemična alkaloza, negativna bilanca dušika zbog katabolizma bjelancevina.

Bolesti probavnih organa

- povremene: mučnina, štucanje, peptički ulkusi želuca ili dvanaesnika
- veoma rijetke: ezofagitis, perforacije ulkusa i krvarenja iz probavnih organa (hematemeza, melena), pankreatitis, perforacija žučnog mjehura i perforacija crijeva (prije svega u bolesnika s kroničnom upalnom bolesti crijeva).

Bolesti mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

- česte: mišićna slabost, steroidna miopatija (mišićna slabost zbog katabolizma mišića),
- veoma rijetke: kompresivne frakture kralježaka, rupture tetiva (naročito kod istovremenog uzimanja nekih kinolona), oštećenje funkcije zglobove hrskavice i koštana nekroza (kod čestih intraartikularnih injekcija)

Bolesti kože i potkožnog tkiva

- česte: usporeno zacjeljivanje rana, strije, petehije i ekhimoze, jače znojenje, akne, inhibicija kožnih alergijskih testova,
- veoma rijetke: angioedem, alergijski dermatitis, urtikarija.

Očne bolesti

- povremene: povećan očni tlak,
- veoma rijetke: egzoftalmus,
- nepoznato: zamućen vid (vidjeti također dio 4.4), korioretinopatija.

Poremećaji reprodukcije i dojki

- rijetke: impotencija.

Opšte teškoće i promjene na mjestu aplikacije

- veoma rijetke: edemi, hiperpigmentacija ili hipopigmentacija kože, atrofija kože ili potkožnog tkiva, sterilni apsces i crvenilo kože.

Simptomi i znakovi ustezanja glukokortikoida

Kod prebrzog smanjivanja doze u bolesnika koji su se duže vrijeme liječili glukokortikoidom, mogu se pojaviti znakovi nedovoljne funkcije nadbubrežnih žlijezda, hipotenzija i smrt.

U nekim slučajevima simptomi apstinencijskog sindroma mogu biti slični simptomima i znakovima pogoršanja odnosno ponavljanja bolesti zbog koje smo bolesnika liječili.

Dođe li do teških nuspojava, liječenje treba prekinuti.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijekadirektno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Izvještaji o akutnom predoziranju ili smrti zbog toga su rijetki. Kod prevelikog doziranja se mogu, obično tek nakon višetjednog davanja, pojaviti većina u tekstu nabrojanih štetnih učinaka (pogledajte poglavlje 4.8), naročito Cushingov sindrom.

Specifičnog antidota ne poznajemo. Liječenje je suportivno i simptomatsko. Hemodijaliza nije djelotvorna metoda za ubrzano izlučivanje deksametazona iz tijela.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapeutska skupina: kortikosteroidi za sustavno liječenje, glukokortikoidi, ATC šifra: H02AB02.

Deksametazon je sintetički hormon kore nadbubrežnih žlijezda (kortikosteroid) s glukokortikoidnim djelovanjem. Djeluje protuupalno i imunosupresivno, također djeluje na energetske metabolizam i homeostazu glukoze te (preko negativne povratne sprege) na izlučivanje hipotalamičkog inducirajućeg faktora i tropnog hormona iz adenohipofize.

Djelovanje glukokortikoida nije još do kraja istraženo. Danas postoji dovoljno dokaza da je osnovni mehanizam njihova djelovanja na staničnoj razini. Postoje dva dobro definirana receptorska sustava koji se nalaze u citoplazmi stanica. Preko glukokortikoidnih receptora kortikosteroidi reguliraju protuupalno i imunosupresivno djelovanje te homeostazu glukoze, a preko mineralokortikoidnih metabolizam natrija i kalija te ravnotežu elektrolita i vode.

Glukokortikoidi su liposolubilni i bez teškoća prelaze kroz staničnu membranu u ciljnu stanicu. Vežanje hormona na receptor uzrokuje konformacijsku promjenu receptora, što povećava njegov afinitet za DNK. Kompleks hormon-receptor prijeđe u staničnu jezgru i veže se na regulacijski dio molekule DNK. On je poznat kao dio koji odgovara na glukokortikoide (glucocorticoid response element - GRE). Aktivirani receptor, vezan na GRE ili specifične gene, regulira transkripciju mRNK. Može je povećati ili smanjiti. Nova mRNA putuje do ribosoma, čemu slijedi tvorba novih bjelančevina. Ovisno o ciljnim stanicama i staničnim procesima, i tvorba novih bjelančevina može biti povećana (npr. tirozin transaminaza u stanicama jetre) ili smanjena (npr. IL-2 u limfocitima). Budući da se glukokortikoidni receptori nalaze u svim tkivima, možemo očekivati da će djelovati na većinu tjelesnih stanica.

Djelovanje na energetske metabolizam i homeostazu glukoze: Deksametazon u suradnji s inzulinom, glukagonom i kateholaminima regulira pohranjivanje i iskorištavanje energije. U jetri povećava tvorbu glukoze iz piruvata ili aminokiselina i stvaranje glikogena. U perifernim tkivima, naročito u mišićima, smanjuje iskorištavanje glukoze i mobilizira aminokiseline (iz bjelančevina) koje su u jetri supstrat glukoneogeneze. Neposredni učinak na metabolizam masti je centripetalna redistribucija masnog tkiva i povećani lipolitički odgovor na katekolamine.

Preko receptora u bubrežnim proksimalnim tubulima povećava protok krvi u bubrežima i glomerularnu filtraciju, inhibira stvaranje i izlučivanje vazopresina i povećava mogućnost bubrega da izlučuju kiseline. Povećanjem broja i afiniteta β -adrenergičkih receptora, koji prenose pozitivne inotropne učinke katekolamina, neposredno povećava kontraktilnost srčanog mišića i periferni krvožilni tonus. Budući da u velikim dozama deksametazon koči fibroblastičnu tvorbu kolagena tipa I i III te tvorbu glikozaminoglikana, inhibicijom stvaranja ekstracelularnog kolagena i matriksa usporava zarastanje rana. Velike doze nakon duljeg uzimanja posredno uzrokuju progresivnu resorpciju kosti, a neposredno smanjeno stvaranje kosti (povećano izlučivanje paratiroidnog hormona i smanjeno izlučivanje kalcitonina). Uzrokuje i negativnu ravnotežu kalcija - smanjenu apsorpciju kalcija u crijevu i povećano izlučivanje mokraćom. Obično to uzrokuje sekundarni hiperparatireoidizam i fosfaturiju.

Djelovanje na hipotalamus i hipofizu: Deksametazon ima 30 puta jači glukokortikoidni učinak od kortizola. Zbog toga također jače inhibira izlučivanje CRF i ACTH od endogenog kortizola. Posljedica toga je smanjeno izlučivanje kortizola, a nakon dulje supresije izlučivanja CRF i ACTH i atrofija nadbubrežnih žlijezda. Adrenokortikalna insuficijencija se može pojaviti već nakon 5- do 7-dnevnog davanja deksametazona u dnevnim dozama koje su ekvivalentne dozama od 20 mg do 30 mg prednizona ili nakon 30-dnevnog davanja malih doza. Nakon prestanka kratkotrajnog liječenja (do 5 dana) velikim dozama, funkcija kore nadbubrežnih žlijezda može se normalizirati nakon jednog tjedna, a nakon dugotrajnog liječenja je za povratak normalne funkcije potrebno dulje vrijeme, obično do jedne godine. U nekih bolesnika može doći do trajne adrenokortikalne atrofije.

Protuupalno i imunosupresivno djelovanje glukokortikoida temelji se na molekularnim i biokemijskim učincima. Molekularni protuupalni učinci su posljedica vezanja glukokortikoida na glukokortikoidne receptore i mijenjanja izrazitosti brojnih gena koji reguliraju stvaranje različitih informacijskih molekula, bjelančevina i enzima uključenih u upalnu reakciju. Biokemijski protuupalni učinci glukokortikoida su posljedica sprečavanja nastanka i djelovanja humoralnih upalnih medijatora: prostaglandina, tromboksana, citokina i leukotriena. Deksametazon smanjuje tvorbu leukotriena smanjivanjem oslobađanja arahidonske kiseline iz staničnih fosfolipida, što je posljedica inhibicije učinka fosfolipaze

A₂. Na fosfolipazu ne djeluje neposredno, već preko povećanja koncentracije lipokortina (makrokortina) koji inhibira fosfolipazu A₂. Stvaranje prostaglandina i tromboksana inhibira smanjivanjem stvaranja specifične mDNK, a time i opseg stvaranja ciklooksigenaze. Pored toga, povećanjem koncentracije lipokortina smanjuje i nastajanje PAF. Drugi biokemijski protuupalni učinci su smanjivanje stvaranja TNF i IL-1.

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 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

Odobreno
ALMBIH
29.2.2024.

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 randomizacije¹

	Deksametazon	Uobičajena skrb		RR (95% CI)
Bez kisika ($\chi^2=0,70$; $p=0,40$)				
<70	10/197 (5,1%)	18/462 (3,9%)		
≥70 <80	25/114 (21,9%)	35/224 (15,6%)		
≥80	54/190 (28,4%)	92/348 (26,4%)		
Podzbroj	89/501 (17,8%)	145/1034 (14,0%)		
Samo kisik ($\chi^2=2,54$; $p=0,11$)				
<70	53/675 (7,9%)	193/1473 (13,1%)		
≥70 <80	104/306 (34,0%)	178/531 (33,5%)		
≥80	141/298 (47,3%)	311/600 (51,8%)		
Podzbroj	298/1279 (23,3%)	682/2604 (26,2%)		
Mehanička ventilacija ($\chi^2=0,28$; $p=0,60$)				
<70	66/269 (24,5%)	217/569 (38,1%)		
≥70 <80	26/49 (53,1%)	58/104 (55,8%)		
≥80	3/6 (50,0%)	8/10 (80,0%)		
Podzbroj	95/324 (29,3%)	283/683 (41,4%)		
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 ($\chi^2=0,08$; $p=0,78$)				
Prethodna bolest	65/313 (20,8%)	100/598 (16,7%)		
Bez prethodne bolesti	24/188 (12,8%)	45/436 (10,3%)		
Podzbroj	89/501 (17,8%)	145/1034 (14,0%)		
Samo kisik ($\chi^2=2,05$; $p=0,15$)				
Prethodna bolest	221/702 (31,5%)	481/1473 (32,7%)		
Bez prethodne bolesti	77/577 (13,3%)	201/1131 (17,8%)		
Podzbroj	298/1279 (23,3%)	682/2604 (26,2%)		
Mehanička ventilacija ($\chi^2=1,52$; $p=0,22$)				
Prethodna bolest	51/159 (32,1 %)	150/346 (43,4 %)		
Bez prethodne bolesti	44/165 (26,7 %)	133/337 (39,5 %)		
Podzbroj	95/324 (29,3 %)	283/683 (41,4%)		
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 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Odobreno
ALMBIH
29.2.2024.

Deksametazon fosfat dostiže najveću plazmatsku koncentraciju nakon intravenoznog davanja već za 5 minuta, a nakon intravenoznog davanja nakon 1 sata. Nakon lokalnog davanja u zglobove ili meka tkiva (lezije), apsorpcija je sporija nego nakon intramuskularne injekcije. Nakon intravenoznog davanja počinje brzo djelovati, a nakon intramuskularnog davanja klinički učinak nastupa nakon 8 sati. Djelovanje je dugotrajno, nakon intramuskularnog davanja 17 do 28 dana, a nakon lokalnog davanja od 3 dana do 3 sedmica. Biološko poluvrijeme deksametazona je od 24 sata do 72 sata. Promjena deksametazon fosfata u deksametazon u plazmi i sinovijalnoj tekućini je brza.

Distribucija

U plazmi se oko 77 % deksametazona veže na plazmatske bjelancevine, uglavnom na albumin, a samo mala količina deksametazona veže se na nealbuminske bjelancevine. Budući da je deksametazon liposolubiln, lako prelazi u međustanični i unutarstanični prostor.

Metabolizam

U centralnom nervnom sistemu (hipotalamus, hipofiza) veže se i djeluje preko membranskih receptora, a u perifernim tkivima veže se na citoplazmatske receptore i djeluje preko njih. Razgrađuje se na mjestu gdje djeluje, u stanicama. Metabolizira se prije svega u jetri, također u bubrezima i drugim tkivima.

Eliminacija

Izlučuje se prije svega mokraćom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Štetne učinke deksametazona s potencijalnim značenjem za kliničku primjenu opazili su na životinjama kod stupnjeva izloženosti koji su bili slični stupnjevima kliničke izloženosti.

Istraživanja akutne toksičnosti pokazala su malu toksičnost deksametazona nakon peroralne aplikacije: LD₅₀ vrijednosti bile su >3 g/kg kod štakora i 6,5 g/kg kod miševa. Kod štakora je intraperitonealna LD₅₀ vrijednost bila 54 mg/kg, a intravenozna > 64 mg/kg, dok je vrijednost LD₅₀ za i.p. doziranje kod miševa 410 mg/kg. Nakon supkutane aplikacije deksametazona LD₅₀ vrijednost kod miševa bila je 4400 mg/kg, kod štakora 14 mg/kg i kod kunića 7 mg/kg. Toksični učinci nakon jednokratne doze deksametazona očitovali su se u obliku suženja, povećanog kretanja, dijareje, gubitka težine, drhtanja i grčeva.

Višekratna aplikacija deksametazona uzrokovala je kod štakora smanjeni rast, promjene težine slezene i timusa, promjene u krvi, a kod kunića je došlo do nekroze jetre. Deksametazon je kod novorođenih štakora uzrokovao hipertrofiju srčanog mišića.

Deksametazon spada u FDA kategoriju C rizika u trudnoći. Inducira urođena oštećenja kod većine laboratorijskih životinja. Teratogenetski pokusi su pokazali da uzrokuje oštećenja glave, lica, srca, vučje ždrijelo, smanjenu težinu zametaka, inducira imunološke manjkavosti i nastanak ekstraembrionalnih struktura.

U studijama na životinjama, rascjep nepca primijećen je na štakorima, miševima, hrčcima, zečevima, psima i primatima; ne kod konja i ovaca. U nekim su se slučajevima ti efekti kombinirali s oštećenjima središnjeg živčanog sustava i srca. U primata su se vidjeli učinci na mozak nakon izlaganja. Štoviše, rast unutar maternice može se odgoditi. Svi ovi učinci primijećeni su kod primjene velikih doza.

Genotoksični *in vivo* i *in vitro* testovi pokazali su da deksametazon djeluje na genetski materijal, iako je Amesov test mutagenosti bio negativan.

Nalazi pojedinih pretkliničkih istraživanja pokazuju da deksametazon koči rast stanica raka i angiogenezu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

glicerol (E422)
dinatrij edetat
natrij hidrogenfosfat dihidrat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek ne smijemo miješati s drugim lijekovima, osim s onim koji su spomenuti u poglavlju 4.1.

Odobreno
ALMBIH
29.2.2024.

Do nastanka precipitata došlo je kod miješanja deksametazona i klorpromazina, difenhidramina, doksaprama, doksorubicina, daunorubicina, idarubicina, hidromorfona, ondansetrona, proklorperazina, galij nitrata i vankomicina.

Približno 16 % deksametazona razgradilo se u otopini 2,5 %-tne glukoze i 0,9 %-tnog NaCl a amikacinom.

Neki lijekove, npr. lorazepam, treba miješati s deksametazonom u staklenim bocama, a ne u plastičnim vrećicama (koncentracija lorazepama se snizila ispod 90 % za 3 - 4 sata, ako je otopina čuvana u polivinilnim vrećicama na sobnoj temperaturi).

Neki lijekovi, npr. metaraminol, kroz 24 sata razvijaju tzv. "inkompatibilnost koja nastaje polako" ako ih pomiješamo s deksametazonom.

Deksametazon i glikopirilat: konačna pH vrijednost otopine je 6,4, što je izvan područja stabilnosti.

6.3 Rok trajanja

5 godina

6.4 Posebne mjere za čuvanje

Čuvajte na temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ambalaže i sadržaj

Ampula (smeđe boje, tip I): 25 ampula po 1 ml otopine za injekciju, u kutiji.

6.6 Posebne sigurnosne mjere za uklanjanje i postupanje s lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

Neupotrijebljeni lijek ili otpadni materijal bacite u skladu s lokalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

7. PROIZVOĐAČ

KRKA, tovarna zdravil, d.d.

Šmarješka cesta 6, Novo mesto, Slovenija

Proizvođač gotovog lijeka

KRKA, tovarna zdravil, d.d.

Šmarješka cesta 6, Novo mesto, Slovenija

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo, Džemala Bijedića 125 A, Sarajevo

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

04-07.3-2-11029/21 od 26.01.2023. godine

Datum revizije: 29.02.2024.

**Odobreno
ALMBIH
29.2.2024.**