

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Dexametazon hameln, 4 mg/mL, rastvor za injekciju

INN: deksametazon

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mililitar rastvora za injekciju sadrži 3,32 mg deksametazon baze (u obliku deksametazonfosfat-natrijuma) što odgovara 4 mg deksametazon-fosfata ili 4,37 mg deksametazonfosfat-natrijuma.

Dva mililitra rastvora za injekciju sadrži 6,64 mg deksametazon baze (u obliku deksametazonfosfat-natrijuma) što odgovara 8 mg deksametazon-fosfata ili 8,74 mg deksametazonfosfat-natrijuma.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Lek Dexametazon hameln sadrži 0,42 mg natrijuma u 1 mL – videti odeljak 4.4.

Jedan mililitar rastvora za injekciju sadrži 20 mg propilenglikola - videti odeljke 4.2, 4.4, 4.6 i 4.8.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Bistar i bezbojan rastvor, bez vidljivih čestica.

pH rastvora: 7,5 – 8,7

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Sistemska primena

Intravenska ili intramuskularna primena

Dexametazon hameln se preporučuje za sistemsku primenu intravenskom ili intramuskularnom injekcijom kada oralna terapija nije izvodljiva ili poželjna kod sledećih stanja:

- *Edem mozga* uzrokovan tumorom mozga, neurohirurškim intervencijama, cerebralnim apscesom, bakterijskim meningitisom;
- *Posttraumatski šok* i prevencija *sindroma posttraumatskog akutnog respiratornog distresa* (ARDS);
- *Bolest koronavirus 2019 (COVID-19)*
Lečenje bolesti koronavirus 2019 (COVID-19) kod odraslih pacijenata i adolescenata (uzrasta od 12 godina i starijih telesne mase najmanje 40 kg) kojima je potrebna dodatna terapija kiseonikom;
- *Anafilaktički šok* (nakon primene početne injekcije adrenalina);

- Težak akutni *napad astme*;
- Početno parenteralno lečenje ekstenzivnih, akutnih, *teških kožnih bolesti* kao što su eritroderma, pemfigus vulgaris, akutni ekcemi;
- Početno parenteralno lečenje *autoimunskih bolesti*, kao što su sistemski eritemski lupus (naročito visceralni oblici);
- *Aktivni reumatoidni artritis* sa teškim progresivnim tokom, na primer rapidni destruktivni oblik i/ili sa ekstraartikularnim manifestacijama;
- Teške *infektivne bolesti* sa toksičnim stanjima (na primer tuberkuloza, tifus, bruceloza), samo uz istovremenu primenu odgovarajuće antiinfektivne terapije;
- *Palijativna terapija malignih tumora*;
- Prevencija i terapija *postoperativnog ili citostaticima izazvanog povraćanja* kao deo antiemetičkog režima.

Supkutana primena

- *Palijativna terapija* malignih tumora i prevencija i terapija *mučnine i povraćanja uzrokovanih hemioterapijom* (CINV)

U palijativnoj nezi, kod pacijenata koji primaju kortikosteroide zbog simptoma kao što su umor, anoreksija, refraktorna mučnina i povraćanje ili pomoćna analgezija i simptomatsko lečenje kompresije moždine ili povišeni intrakranijalni pritisak, lek Dexametazon hameln se može primeniti supkutano (videti odeljak 4.2) kao zamena za oralno uzimanje kad je ono neprihvatljivo ili više nije izvodljivo.

Lokalna primena

- Intraartikularne injekcije za perzistentno zapaljenje jednog ili više zglobova nakon sistemskog lečenja hroničnih zapaljenskih oboljenja zglobova, aktivirane artroze, akutnih oblika humeroskapularne periartropatije;
- Infiltraciona terapija (samo ukoliko je strogo indikovana) za nebakterijski tendovaginitis i burzitis, periartropatije, insercione tendinopatije

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Doziranje zavisi od tipa i težine bolesti i od individualnog odgovora pacijenta na terapiju. Načelno, početne doze su relativno velike, pri čemu kod akutnih teških oblika bolesti moraju biti značajno veće nego kod hroničnih bolesti.

Ukoliko nije drugačije propisano, preporučuje se sledeće doziranje:

Sistemska primena

Intravensko ili intramuskularno doziranje

Odrasli

- *Edem mozga*

Inicijalna doza od 8-10 mg (do 80 mg) primenjena intravenski, zatim doza od 16-24 mg (do 48 mg)/dan primenjena intravenski podeljena u 3-4 (do 6) pojedinačnih doza tokom 4-8 dana. Duži period primene manjih doza leka Dexametazon hameln može biti potreban tokom radioterapije, kao i kod konzervativne terapije inoperabilnih tumora mozga.

Edem mozga uzrokovan bakterijskim meningitisom: doza od 0,15 mg/kg telesne mase svakih 6 sati tokom 4 dana.

- *Posttraumatski šok i prevencija posttraumatskog ARDS*

Inicijalna doza od 40-100 mg primenjena intravenski, uz ponavljanje doze nakon 12 sati. Alternativno doza od 16-40 mg na 6 sati tokom 2-3 dana.

- *Lečenje COVID-19*

Doza od 6 mg primenjena intravenski jednom dnevno do najviše 10 dana. Dužina trajanja terapije zavisi od kliničkog odgovora i individualnih potreba pacijenta. Kod starijih pacijenata kao i kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega i jetre, nije potrebno prilagođavanje doze.

- *Anafilaktički šok*

Inicijalna intravenska injekcija epinefrina, a zatim doza od 40-100 mg primenjena intravenski. Doza se može ponoviti ukoliko je potrebno.

- *Težak akutni napad astme*

Što je pre moguće dozu od 8-20 mg primeniti intravenski. Primena injekcije se može ponoviti po potrebi u dozi od 8 mg svaka 4 sata.

Intravenski aminofilin se može dodatno primeniti.

- *Akutne kožne bolesti*

Dnevne doze od 8-40 mg primenjena intravenski, u pojedinačnim slučajevima do 100 mg, nakon čega sledi oralna terapija manjim dozama.

- *Aktivne faze sistemskih reumatskih oboljenja kao što je sistemski eritemski lupus*

Dnevne doze od 6-16 mg.

- *Aktivni reumatoidni artritis sa teškim progresivnim tokom*

Dnevne doze od 12-16 mg kod rapidno progresivnih oblika. Kod ekstraartikularnih manifestacija preporučuju se dnevne doze od 6-12 mg.

- *Teške infektivne bolesti sa toksičnim stanjima (na primer tuberkuloza, tifus), samo uz istovremenu primenu odgovarajuće antiinfektivne terapije*

Dnevne doze od 4-20 mg i.v. U pojedinačnim slučajevima (npr. tifus) inicijalno do 200 mg.

- *Palijativna terapija malignih tumora*

Inicijalna doza od 8-16 mg/dnevno, kod dugotrajnog lečenja doza od 4-12 mg/dnevno.

- *Prevencija i terapija citostaticima izazvanog povraćanja kao deo antiemetičkog režima*

Doza od 10-20 mg primenjena intravenski pre započinjanja hemioterapije, a zatim, ukoliko je potrebno 2-3 puta dnevno doza od 4-8 mg tokom 1-3 dana (kod umereno emetogene hemioterapije) ili do 6 dana (kod visoko emetogene hemioterapije).

- *Prevencija i terapija postoperativnog povraćanja*

Jednokratna doza od 8-20 mg primenjena intravenski pre početka hirurške intervencije.

Supkutana primena

- *Palijativna terapija* malignih tumora i prevencija i terapija *mučnine i povraćanja uzrokovanih hemioterapijom* (CINV)

U palijativnoj nezi, lek Dexametazon hameln se može primeniti injekcijom ili kontinuiranom supkutanom infuzijom (engl. *Continuous Subcutaneous Infusion*, CSCI). Doze se obično kreću između 4,8 mg i 19,3 mg tokom 24 sata, uzimajući u obzir lokalne kliničke smernice, a treba ih titrirati u skladu sa odgovorom.

Pedijatrijska populacija

- *Edem mozga* uzrokovan bakterijskim meningitisom

Doza od 0,4 mg/kg telesne mase kod dece svakih 12 sati tokom 2 dana, počevši pre prve primene antibiotika.

- *Posttraumatski šok i prevencija posttraumatskog ARDS*

Inicijalna doza od 40 mg primenjena intravenski kod dece, ponavljanje doze nakon 12 sati.

- *Lečenje COVID-19*

Kod adolescenata starih 12 ili više godina preporučuje se doza od 6 mg/dozi primenjena intravenski jednom dnevno do najviše 10 dana. Trajanje lečenja se mora zasnivati na kliničkom odgovoru i pojedinačnim potrebama pacijenata.

- *Anafilaktički šok*

Inicijalna intravenska injekcija epinefrina, a zatim doza od 40 mg primenjena kod dece, doza se može ponoviti ukoliko je potrebno.

- *Težak akutni napad astme*

Doza od 0,15-0,3 mg/kg telesne mase primenjena intravenski ili 1,2 mg/kg telesne mase kao bolus injekciju, zatim 0,3 mg/kg svakih 4-6 sati. Intravenski aminofilin se može dodatno primeniti.

- *Prevencija i terapija postoperativnog povraćanja*

Doza od 0,15 - 0,5 mg/kg telesne mase kod dece starije od 2 godine, maksimalna doza 16 mg.

Lek Dexametazon hameln se generalno ne preporučuje za primenu kod prevremeno ili u terminu rođene novorođenčadi (videti odeljak 2 i 4.4).

Lek Dexametazon hameln sadrži propilenglikol (20 mg po mL), zbog toga ga treba **oprezno** primenjivati kod odojčadi i dece mlađe od 5 godina, posebno ako su potrebne veće doze ili se razmatra primena produžene terapije (videti odeljak 2 i 4.4).

Lokalna primena

Uobičajena preporučena doza za lokalnu infiltraciju ili intraartikularnu primenu je 4-8 mg. Za primenu injekcije u mali zglobov obično je potrebna manja doza od 2 mg.

Primena kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre ili bubrega

Zbog sadržaja propilen glikola u leku, potreban je medicinski nadzor kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre ili bubrega (videti odeljak 2 i 4.4).

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

Način primene

Dužina trajanja terapije zavisi od indikacija.

Lek Dexametazon hameln se može primeniti bez mešanja ili razblaživanja.

Intravenska, intramuskularna, intraartikularna injekcija ili infiltracija.

Alternativno, lek Dexametazon hameln se može dodati, bez gubitka jačine, u natrijum-hlorid 0,9 %, glukozu 5% ili Ringerov rastvor i primeniti intravenskom infuzijom:

- kontinuirano ili povremeno ili putem (drip) infuzije kod odraslih,
- tokom 15 - 20 minuta kod dece.

U palijativnoj nezi, lek Dexametazon hameln se može razblažiti sa 0,9 %-tnim rastvorom natrijum-hlorida i primeniti kontinuiranom supkutanom infuzijom (CSCI).

Infuzione smeše se moraju primeniti u roku od 24 sata uz poštovanje uobičajenih aseptičnih tehnika za injekcije.

Intraartikularne injekcije treba primenjivati pod striktno aseptičnim uslovima. Po pravilu je dovoljna jednokratna primena intraartikularne injekcije za uspešno olakšanje simptoma. Ukoliko je neophodno ponovna primena injekcije, to treba sprovesti najranije nakon 3-4 nedelje. Broj injekcija po zglobovima mora biti ograničen na 3 do 4. Medicinsko praćenje zglobova je neophodno naročito nakon ponavljane primene injekcija.

Lokalna infiltracija treba da se izvodi pod striktno aseptičnim uslovima u područje najvećeg bola ili na mestu pripoja tetiva. Potreban je oprez da se injekcija ne primenjuje direktno u tetivu. Primenu injekcija u kratkim vremenskim razmacima treba izbegavati.

U slučaju potrebe primene velikih doza u obliku jednokratne terapije, treba razmotriti primenu leka deksametazon veće jačine/zapremine.

Za instrukcije o razblaživanju leka pre primene videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu deksametazon ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
- Primena lokalne intraartikularne injekcije je kontraindikovana: kod infekcija unutar zglobova ili u neposrednoj blizini zglobova koji se leči, kod bakterijskog artritisa, u slučaju nestabilnosti zglobova koji se leče, kod povećane sklonosti ka krvarenju (spontano ili usled terapije antikoagulansima), u slučaju periartikularne kalcifikacije, kod avaskularne osteonekroze, u slučaju rupture tetive ili u slučaju *Charchot*-ov zglobova;
- Za lokalnu terapiju infiltracijom: infekcija na mestu primene koja se primarno ne leči antiinfektivnom terapijom.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

U pojedinim slučajevima uočene su teške anafilaktičke reakcije sa cirkulatornim kolapsom, zastojem rada srca, aritmijama, bronhospazmom i/ili sniženjem ili povišenjem krvnog pritiska nakon primene leka Dexametazon hameln.

Terapija lekom Dexametazon hameln, može povećati rizik od bakterijskih, virusnih, parazitaranih, oportunističkih i gljivičnih infekcija zbog imunosupresivnog delovanja. Simptomi postojeće infekcije ili

infekcije u nastajanju se mogu maskirati i na taj način se može otežati postavljanje dijagnoze. Latentne infekcije, kao što su tuberkuloza i hepatitis B, mogu se ponovo aktivirati.

Ukoliko tokom terapije lekom Dexametazon hameln, dođe do značajnih fizički stresnih situacija (trauma, hirurška intervencija, porođaj, i dr.), privremeno povećanje doze može biti potrebno.

Sistemske kortikosteroidi se ne smeju obustaviti kod pacijenata koji se već leče sistemskim (oralnim) kortikosteroidima iz drugih razloga (npr. pacijenti sa hroničnom opstruktivnom plućnom bolešću), ali im nije potreban dodatni kiseonik.

Posebne mere opreza:

Kod sledećih bolesti, terapiju lekom Dexametazon hameln treba sprovoditi samo ukoliko je to strogo indikovano i po potrebi uz dodatnu ciljanu antiinfektivnu terapiju:

- Akutne virusne infekcije (hepatitis B, *Herpes zoster*, *Herpes simplex*, varicele, herpetični keratitis),
- HBsAg-pozitivni hronični aktivni hepatitis,
- Približno 8 nedelja pre do 2 nedelje nakon profilaktičke vakcinacije živim atenuisanim Vakcinama,
- Sistemske gljivične infekcije,
- Parazitoze (na primer nematode),
- Kod pacijenata sa suspektom ili potvrđenom infekcijom strongiloidijazom (valjkasti crv), glukokortikoidi mogu izazvati aktiviranje i masivno širenje infekcije,
- Poliomijelitis,
- Limfadenitis nakon BCG vakcinacije,
- Akutne i hronične bakterijske infekcije,
- Kod postojanja tuberkuloze u anamnezi, primena samo uz zaštitu tuberkulostaticima.

Kod sledećih bolesti, terapiju lekom Dexametazon hameln, treba sprovoditi samo ukoliko je to strogo indikovano i po potrebi uz dodatnu specifičnu terapiju:

- U slučaju gastrointestinalnih ulkusa,
- Osteoporoze,
- Teške srčane insuficijencije,
- Loše/neadekvatno kontrolisane hipertenzije,
- Loše/neadekvatno kontrolisanog dijabetes mellitus-a,
- Kod psihijatrijskih oboljenja (takođe u anamnezi) uključujući i suicidalnost. Preporučuje se neurološko ili psihijatrijsko praćenje,
- Glaukoma zatvorenog i otvorenog ugla. Preporučuje se oftalmološko praćenje i prateća terapija,
- Ulceracija rožnjače i povrede rožnjače. Preporučuje se oftalmološko praćenje i prateća terapija.

Poremećaj vida

Kod sistemske i topikalne primene kortikosteroida može doći do poremećaja vida. Ako se kod pacijenta jave simptomi kao što je zamućen vid ili drugi poremećaji vida, potrebno je razmotriti upućivanje kod oftalmologa radi procene mogućih uzroka. To uključuje kataraktu, glaukom ili retke bolesti, poput centralne serozne horioretinopatije (CSC) prijavljene nakon primene sistemskih i lokalnih kortikosteroida.

Zbog postojanja rizika od perforacije creva, lek Dexametazon hameln, treba primenjivati samo ukoliko je to strogo indikovano i uz odgovarajući pažljivi nadzor kod sledećih istovremenih stanja:

- Teškog ulceroznog kolitisa sa pretećom perforacijom moguće i bez peritonealne iritacije,
- Divertikulitisa,
- Enteroanastomoza (neposredno nakon hirurške intervencije).

Feohromocitomska kriza

Feohromocitomska kriza, koja može biti fatalna, zabeležena je nakon sistemske primene kortikosteroida. Kortikosteroide treba primeniti kod pacijenata sa suspektnim ili potvrđenim feohromocitomom samo nakon opsežne rizik/korist evaluacije.

Kod pacijenata koji primaju velike doze glukokortikoida mogu izostati znaci peritonealne iritacije

nakon gastrointestinalne perforacije.

Neophodno je imati u vidu da pacijenti sa dijabetesom koji primaju lek Dexametazon hameln, mogu imati potrebe za primenom većih doza insulina ili oralnih antidijabetika.

Potrebno je redovno praćenje krvnog pritiska tokom terapije lekom Dexametazon hameln, naročito u slučajevima primene velikih doza i kod pacijenata sa loše kontrolisanom hipertenzijom.

Pacijenti sa teškom srčanom insuficijencijom se moraju intenzivno pratiti zbog rizika od pogoršanja njihovog stanja.

Tokom primene velikih doza deksametazona može nastupiti bradikardija.

Mogu nastupiti teške anafilaktičke reakcije.

Istovremena upotreba fluorohinolona i kortikosteroida povećava rizik za pojavu problema sa tetivama, kao što su tendinitisi i rupture tetiva.

U toku terapije lekom Dexametazon hameln može doći do pogoršanja postojeće mijastenije gravis.

Vakcinacija inaktivisanim (mrtvim) vakcinama je u načelu moguća. Međutim, mora se uzeti u obzir da se imunski odgovor inhibira velikim dozama kortikosteroida, a samim tim potencijalno remeti i uspešnost vakcinacije.

Ukoliko se u terapiji primenjuju velike doze, treba obezbediti odgovarajući unos kalcijuma i voditi računa o restrikciji unosa natrijuma. Treba pratiti vrednosti kalijuma u serumu.

Očekuje se da će istovremena primena sa CYP3A inhibitorima, uključujući proizvode koji sadrže kobicistat, povećati rizik od sistemskih neželjenih dejstava. Treba izbegavati ovu kombinaciju, osim ako korist ne prevazilazi povećani rizik od sistemskih neželjenih dejstava kortikosteroida, a u tom slučaju pacijente treba pratiti zbog pojave sistemskih neželjenih dejstava kortikosteroida.

Nagli prekid terapije lekom Dexametazon hameln koja je trajala više od 10 dana može dovesti do pogoršanja, tj. recidiva osnovnog oboljenja, kao i nastanka akutne insuficijencije nadbubrežne žlezde/kortizon-apstinencijalnog sindroma. Zbog toga, kod planiranog prekida terapije dozu treba smanjivati postepeno.

Neke virusne bolesti kao što su varičela ili morbili mogu poprimiti posebno težak oblik kod pacijenata tretiranih glukokortikoidima. Naročito su ugroženi pacijenti sa oslabljenim imunskim sistemom (imunokompromitovani) koji nisu preležali morbilie ili varičele. Ukoliko tokom terapije lekom Dexametazon hameln ovi pacijenti dođu u kontakt sa obolelim od morbila ili varičele treba, ukoliko je to potrebno, započeti profilaktičko lečenje.

U postmarketinškom izveštaju, kod pacijenata sa hematološkim malignim oboljenjima nakon primene deksametazona samog ili u kombinaciji sa hemioterapijom zabeležen je sindrom lize tumora (TLS engl. *tumour lysis syndrome*).

Pacijenti sa visokim rizikom od TLS, kao što su pacijenti sa visokim stepenom proliferacije, velikim tumorskim opterećenjem i visokom osetljivosti na citotoksične agense, moraju biti pažljivo praćeni i moraju se preuzeti odgovarajuće mere predostrožnosti.

Prilikom intravenske primene, lek treba primenjivati polako u trajanju od 2-3 minuta. Prilikom prebrze primene mogu se javiti bezopasna, kratkotrajna neželjena dejstva, koja traju do 3 minuta u vidu trnjenja ili parestezija.

Lek Dexametazon hameln je namenjen samo za kratkotrajnu primenu. Ukoliko se ovaj lek koristi tokom dužeg vremenskog perioda, neophodne su dodatne mere predostrožnosti i opreza, koje su opisane za dugotrajnu upotrebu lekova koji sadrže glukokortikoide.

Nakon lokalne primene mora se voditi računa o mogućim sistemskim neželjenim dejstvima i interakcijama.

Intraartikularna primena glukokortikoida povećava rizik od infekcije zgloba. Dugotrajna i ponovljena primena glukokortikoida u zglobove koji nose telesnu masu može dovesti do pogoršanja degenerativnih promena u zglobu zbog preteranog opterećenja zgloba nakon redukcije bolova ili drugih simptoma.

Deca i adolescenti

U fazi rasta dece treba pažljivo razmotriti odnos koristi i rizika terapije lekom Dexametazon hameln.

Prevremeno rođena deca

Raspoloživi podaci ukazuju na razvoj dugoročnih neuroloških neželjenih reakcija nakon ranog tretmana (<96 sati) kod prevremeno rođene dece sa hroničnom bolesti pluća ukoliko je korišćena inicijalna doza 0,25mg/kg dva puta na dan.

Hipertrofična kardiomiopatija

Hipertrofična kardiomiopatija prijavljena je nakon sistemske primene kortikosteroida, uključujući deksametazon, kod prevremeno rođene dece. U većini prijavljenih slučajeva ovo je bilo reverzibilno nakon prekida terapije. Kod prevremeno rođene dece lečene sistemskom primenom deksametazona treba sprovesti dijagnostičku procenu i praćenje srčane funkcije i strukture (odjeljak 4.8).

Sadržaj propilen glikola

Zbog sadržaja propilen glikola u leku (20 mg po mL), potreban je oprez kada se velike doze leka Dexametazon hameln primenjuju kod odojčadi i dece mlađe od 5 godina i/ili duže vreme (videti odeljke 2 i 4.2). Sledeće grupe pedijatrijske populacije su posebno izložene riziku od razvoja toksičnosti propilen glikola:

- *Novorođenčad (novorođenčad mlađa od 4 nedelje)*

Lek Dexametazon hameln se ne preporučuje za primenu kod prevremeno ili u terminu rođene novorođenčadi. Međutim, nakon pažljive pojedinačne procene, može se razmotriti primena leka kod novorođenčeta, ako prema mišljenju zdravstvenog radnika/odluci lekara, korist od primene prevazilazi potencijalne rizike.

Kada je potrebna primena veće doze od 0,05 mL/kg/dan leka Dexametazon hameln kod novorođenčadi, odgovarajuća doza propilen glikola može premašiti sigurnosni prag od **1 mg/kg/dan**. Prekoračenje ovog sigurnosnog praga kod novorođenčadi može izazvati ozbiljna neželjena dejstva kada se primenjuje istovremeno sa bilo kojim supstratom za alkohol dehidrogenazu, kao što je etanol, posebno ako primaju druge lekove koji sadrže propilen glikol ili alkohol. Potrebno je pomno medicinsko praćenje svih znakova toksičnosti.

- *Odojčad (deca starija od 4 nedelje) i deca mlađa od 5 godina*

Kada je potrebna primena leka Dexametazon hameln veća od 2,5 mL/kg/dan, odgovarajuća doza propilen glikola može premašiti sigurnosni prag od **50 mg/kg/dan**. Istovremena primena propilen glikola u dozama od 50 mg/kg/dan i većim sa bilo kojim supstratom za alkohol dehidrogenazu (kao što je etanol) može izazvati ozbiljna neželjena dejstva **kod odojčadi i dece do 5 godina**, posebno ako primaju druge lekove koji sadrže propilen glikol ili alkohol. Zbog toga lek Dexametazon hameln treba primenjivati sa oprezom u ovoj populaciji.

U fazi rasta dece treba pažljivo razmotriti odnos koristi i rizika terapije lekom Dexametazon hameln.

Stariji pacijenti

Kod starijih pacijenata koji imaju povećan rizik od osteoporoze, lek Dexametazon hameln može da se primenjuje samo nakon pažljive procene odnosa rizika i koristi za pacijenta.

Oštećenje funkcije jetre i bubrega

Zbog sadržaja propilen glikola u leku Dexametazon hameln potrebno je često medicinsko praćenje pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre, jer su zabeležena različita neželjena dejstva pripisana propilen glikolu, kao što su bubrežna disfunkcija (akutna tubularna nekroza), akutna bubrežna insuficijencija i disfunkcija jetre (videti odeljke 2 i 4.2). Dnevna izloženost propilen glikolu kod tih pacijenata ne bi trebalo da prelazi **50 mg/kg**, što odgovara 2,5 mL/kg/dan leka Dexametazon hameln.

Primena leka Dexametazon hameln može da dovede do pozitivnih nalaza kod doping kontrole.

Natrijum

Ovaj lek sadrži do 1,9 mmol (43 mg) natrijuma po maksimalnoj pojedinačnoj dozi leka (350 mg za osobu od 70 kg telesne mase), što odgovara 2,15 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Postoji povećan rizik od nastanka gastrointestinalnih ulceracija i krvarenja kada se lek Dexametazon hameln primenjuje sa nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAIL), salicilatima i indometacinom.

Estrogeni (npr. inhibitori ovulacije) mogu produžiti poluvreme raspada glukokortikoida pa kortikoidni efekat može biti pojačan.

Lekovi koji indukuju CYP3A4 kao što su fenitoin, barbiturati, karbamazepin, primidon, rifampicin mogu pojačati metabolički klirens kortikosteroida, što rezultira smanjenjem vrednosti u krvi i smanjenom fiziološkom aktivnošću, doziranje će možda biti potrebno prilagoditi.

Lekovi koji inhibiraju CYP3A4 (uključujući ketokonazol, itraconazol i kobicistat) mogu smanjiti klirens deksametazona što može rezultirati povećanjem efekta deksametazona i supresiju adrenalina/ engl. *Cushing*-ov sindrom. Ovu kombinaciju treba izbegavati osim ukoliko je korist primene veća od rizika sistemskih neželjenih dejstava. U tom slučaju treba obavezno pratiti sistemsko dejstvo kortikosteroida.

Efedrin može ubrzati metabolizam glukokortikoida i tako redukovati njihovu efikasnost.

Istovremena terapija sa inhibitorima angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE) može povećati rizik od nastanka promena u krvnoj slici.

Toksičnost digoksina (kardiotonični glikozidi) se može potencirati terapijom kortikosteroidima kao rezultat neravnoteže elektrolita (nedostatak kalijuma).

Kada se kortikosteroidi primenjuju istovremeno sa diureticima koji povećavaju izlučivanje kalijuma ili laksativima, pacijente treba pažljivo pratiti zbog razvoja hipokalemije usled povećanog izlučivanja kalijuma.

Istovremenom terapijom kortikosteroidima se može promeniti efikasnost kumarinskih antikoagulanasa. Protrombinsko vreme treba često proveravati kod pacijenata koji istovremeno primaju kortikosteroide i kumarinske antikoagulanse, kako bi se izbeglo spontano krvarenje. U slučaju istovremene primene može biti potrebno da se prilagodi doza antikoagulanasa.

Kortikosteroidi antagoniziraju željene efekte hipoglikemijskih lekova (uključujući insulin).

U slučaju istovremene primene glukokortikoida sa atropinom ili drugim antiholinergicima, intraokularni pritisak se može povećati.

Kada se nedepolarizirajući relaksansi mišića koriste istovremeno sa glukokortikoidima, može doći do produžene mišićne relaksacije.

Kortikosteroidi mogu smanjiti koncentraciju prazikvantela u krvi.

Postoji povećan rizik od miopatija i kardiomiopatija kada se deksametazon primenjuje istovremeno sa hlorohinom, hidroksihlorohinom i meflokvinom.

Kod primene protirelina, povećanje tireostimulirajućeg hormona (TSH) može biti smanjeno.

Kada se primenjuje istovremeno sa drugim imunosupresivima, povećana je osetljivost na infekcije i moguće je pogoršanje ili manifestacija latentnih infekcija. Dodatno, primenom leka Dexametazon hameln u kombinaciji sa ciklosporinom, povećava se koncentracija ciklosporina u krvi, a time se povećava i rizik od cerebralnih napada.

Istovremena primena sa fluorohinolonima može da poveća rizik od simptoma povezanih sa tetivama.

Glukokortikoidi mogu smanjiti reakcije na koži tokom sprovođenja alergijskih testova.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Deksametazon prolazi kroz placentu.

Tokom trudnoće, naročito u prvom trimestru, terapija može biti započeta samo nakon pažljive procene odnosa koristi i rizika. Kortikosteroidi se smeju propisivati samo kada su koristi za majku i dete veće od rizika.

Kod dugotrajnog lečenja ili kod ponovljene primene tokom trudnoće, kortikosteroidi mogu povećati rizik od zastoja u rastu fetusa.

Ispitivanja su pokazala da postoji povećani rizik od neonatalne hipoglikemije nakon antenatalne primene kratkog ciklusa kortikosteroida, uključujući i deksametazon, kod žena kod kojih postoji rizik od kasnog prevremenog porođaja.

Administracija kortikosteroida gravidnim životinjama može uzrokovati poremećaje u fetalnom razvoju, uključujući i rascep nepca, retardaciju intrauterinog rasta i efekte na rast i razvoj mozga. Nema dokaza o uticaju kortikosteroida na povećanu incidencu kongenitalnih abnormalnosti, kao što je rascep nepca/usana kod ljudi (videti odeljak 5.3).

U slučaju terapije glukokortikoidima na kraju trudnoće, postoji rizik od atrofije kore nadbubrežne žlezde fetusa što može zahtevati primenu supstitucione terapije kod novorođenčeta, a koja se mora postepeno smanjivati.

Lek Dexametazon hameln sadrži propilen glikol. Iako nije dokazano da propilen glikol uzrokuje reproduktivnu ili razvojnu toksičnost na životinjama ili kod ljudi, može proći kroz placentu do fetusa, zbog čega je potrebno lek Dexametazon hameln primenjivati sa oprezom tokom trudnoće. Treba pažljivo proceniti potencijalne koristi i povezane rizike lečenja steroidima i primene propilen glikola u svakom pojedinačnom slučaju.

Dojenje

Deksametazon se izlučuje u majčino mleko. Štetan uticaj na odojčad do sada nije utvrđen.

Lek Dexametazon hameln treba primenjivati oprezno kod dojilja samo kada je to nužno potrebno. Pažljiva procena potencijalnih koristi i povezanih rizika lečenja mora se izvršiti u svakom pojedinačnom slučaju.

Ukoliko su zbog bolesti potrebne veće doze leka, treba prekinuti sa dojenjem.

Lek Dexametazon hameln sadrži propilen glikol koji je takođe detektovan u majčinom mleku. Iako nije dokazano da propilen glikol uzrokuje reproduktivnu ili razvojnu toksičnost na životinjama i kod ljudi, kod dojilja bi trebalo sa oprezom primenjivati lek Dexametazon hameln. Treba pažljivo proceniti potencijalne koristi i povezane rizike lečenja steroidima i primene propilen glikola u svakom pojedinačnom slučaju.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Dexametazon hameln nema nikakav ili ima zanemariv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama; isto se odnosi na rad u potencijalno opasnim uslovima, bez korišćenja sigurnosne opreme..

4.8. Neželjena dejstva

Rizik od pojave neželjenih dejstava je mali pri kratkotrajnoj primeni terapije deksametazonom. Međutim, kod primene terapije velikim parenteralnim dozama leka, potrebno je uzeti u obzir poremećaj ravnoteže elektrolita, pojavu edema, povišen krvni pritisak, akutnu srčanu insuficijenciju, poremećaje srčanog ritma ili konvulzije - napade, kao i kliničke manifestacije infekcije čak i pri kratkotrajnoj primeni. Takođe, potrebno je obratiti pažnju i na pojavu gastrointestinalnog ulkusa (često uzrokovanog stresom) koji može imati asimptomatski tok usled primene terapije kortikosteroidima, kao i smanjenje tolerancije na glukozu.

Incidenca predvidljivih neželjenih dejstava, uključujući supresiju hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda, korelira sa relativnom jačinom leka, doziranjem, vremenom primene i trajanjem terapije (videti odeljak 4.4).

Kategorije učestalosti neželjenih dejstava su sledeće:

Veoma česta	($\geq 1/10$)
Česta	($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Povremena	($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Retka	($\geq 1/10000$ to $< 1/1000$)
Veoma retka	($< 1/10000$)
Nepoznata učestalost	(ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

Klasifikacija sistema organa	Učestalost	Neželjena dejstva
Infekcije i infestacije	Nepoznata učestalost	Maskiranje simptoma infekcije, pojava, egzacerbacija ili reaktivacija virusnih, gljivičnih, bakterijskih, parazitaranih i oportunističkih infekcija, aktivacija strongiloidijaze (videti odeljak 4.4).
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Nepoznata učestalost	Umerena leukocitoza, limfopenija, eozinopenija, policitemija.
Poremećaji imunskog sistema	Nepoznata učestalost	Reakcije preosetljivosti (npr. egzantem kao reakcija na primenu leka), teške anafilaktičke reakcije kao što je aritmija, bronhospazam, povećanje ili smanjenje krvnog pritiska, cirkulatorni kolaps, srčani zastoj, slabljenje imunskog odgovora.
Endokrini poremećaji	Nepoznata učestalost	Cushing-ov sindrom (tipični simptomi: lice okruglo poput meseca, abdominalna gojaznost i pletora), adrenalna supresija (videti odeljak 4.4).
Poremećaji metabolizma i ishrane	Nepoznata učestalost	Retencija natrijuma sa edemima, povećana ekskrecija kalijuma (oprez: poremećaji srčanog ritma), povećanje telesne mase, smanjenje tolerancije na glukozu, dijabetes melitus, hiperholesterolemija i hipertrigliceridemija, povećan apetit.
Psihijatrijski poremećaji	Nepoznata učestalost	Depresija, iritabilnost, euforija, povećan libido, psihoze, manije, halucinacije, afektivna labilnost, anksioznost, poremećaji spavanja, sklonost ka suicidu.
Poremećaji nervnog sistema	Nepoznata učestalost	Pseudotumor mozga, manifestacija latentne epilepsije i povećana osetljivost na konvulzije napade kod pacijenata sa epilepsijom.
Poremećaji oka	Nepoznata učestalost	Katarakta, naročito sa posteriornim supkapsularnim zamućenjem, glaukom, pogoršanje

		simptoma kornealne ulceracije, akceleracija virusnih, gljivičnih, bakterijskih infekcija oka, pogoršanje bakterijske kornealne inflamacije, ptoza, midrijaza, hemoza, jatrogena perforacija sklere, horioretinopatija. U retkim slučajevima reverzibilni egzoftalmus. Zamagljen vid (videti takođe odeljak 4.4).
Kardiološki poremećaji	Nepoznata učestalost	Hipertrofična kardiomiopatija kod prevremeno rođene dece (videti odeljak 4.4).
Vaskularni poremećaji	Nepoznata učestalost	Hipertenzija, povećan rizik od arterioskleroze i tromboze, vaskulitis (takođe kao posledica obustave primene leka nakon dugotrajne terapije), povećana kapilarna fragilnost.
Gastrointestinalni poremećaji	Nepoznata učestalost	Gastrointestinalni ulkus, gastrointestinalna hemoragija, pankreatitis, simptomi oboljenja želuca.
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Nepoznata učestalost	Striae rubre (engl. <i>Striae rubrae</i>), atrofije, teleangiektazije, petehije, ekhimoza, hipertrichoza, stereoidne akne, dermatitis sličan rozacei (oralna primena), promene u pigmentaciji kože.
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva	Nepoznata učestalost	Miopatija, mišićna atrofija i slabost, steroidna miopatija, osteoporoza (u zavisnosti od doze, moguće je i pri kratkotrajnoj primeni), aseptička nekroza kosti, oboljenja tetiva, tendinitis, ruptura tetive, epiduralna lipomatoza, inhibicija rasta dece.
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Nepoznata učestalost	Poremećaj sekrecije reproduktivnih hormona (kao posledica javljaju se poremećeni menstrualni ciklusi koji vode do amenoreje, hirsutizma, impotencije).
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Nepoznata učestalost	Usporeno zarastanje rana

Lokalna primena:

Lokalna iritacija i simptomi intolerancije su mogući (osećaj vrućine, produžen bol). Razvoj atrofije kože i supkutanog tkiva na mestu primene injekcije se ne može isključiti ako kortikosteroidi nisu pažljivo injektovani u šupljinu zgloba.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi:

Akutna intoksikacija deksametazonom nije poznata. Hronično predoziranje može da potencira pojavu neželjenih efekata (videti odeljak 4.8), naročito onih koji su povezani sa endokrinim sistemom, metabolizmom i disbalansom elektrolita.

Protivotrov ne postoji. Lečenje verovatno nije indikovano za reakcije nastale usled hroničnog trovanja, osim ako je pacijent u stanju zbog kojeg bi bio neuobičajeno osetljiv na negativne efekte kortikosteroida. U tom slučaju, po potrebi treba uvesti simptomatsku terapiju.

Anafilaktičke reakcije i reakcije preosetljivosti mogu se lečiti adrenalinom, veštačkim disanjem sa pozitivnim pritiskom i aminofilinom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Kortikosteroidi za sistemsku primenu, monokomponentni, glukokortikoidi
ATC šifra: H02AB02

Farmakodinamski efekti

Deksametazon je monofluorni glukokortikoid sa izraženim antialergijskim, antiinflamatornim i efektom stabilizacije ćelijske membrane, kao i sa efektima na metabolizam ugljenih hidrata, proteina i masti.

Deksametazon ima delovanje i efekte ostalih baznih glukokortikoida i jedan je od najaktivnijih članova svoje klase.

Glukokortikoidni efekat deksametazona je oko 7,5 puta jači od prednizolona i prednizona i 30 puta jači od hidrokortizona; deksametazon nema mineralokortikoidne efekte.

Glukokortikoidi kao što je deksametazon ispoljavaju svoju biološku aktivnost aktiviranjem transkripcije kortikosteroid-senzitivnih gena. Antiinflamatorni, imunosupresivni i antiproliferativni efekti postižu se, između ostalog, redukcijom stvaranja, oslobađanja i aktivnosti medijatora zapaljenja i preko inhibicije specifičnih funkcija i migracije inflamatornih ćelija. Uz to, kortikosteroidi mogu da inhibiraju efekte senzibilisanih T-limfocita i makrofaga na ciljne ćelije.

Ukoliko je potrebna dugotrajna terapija kortikosteroidima, mora se uzeti u obzir moguća indukcija tranzitorne adrenokortikalne insuficijencije. Mogućnost pojave supresije hipotalamo-pituitarno-adrenokortikalne osovine pored ostalog zavisi i od individualnih činilaca.

Klinička efikasnost i bezbednost – COVID-19

Klinička efikasnost

Ispitivanje RECOVERY (Randomized Evaluation of COVid-19 thERapY)¹ je individualno randomizovano, kontrolisano, otvoreno, ispitivanje sa adaptivnom platformom, koje pokreće ispitivač, kako bi se procenili efekti mogućih lečenja kod pacijenata hospitalizovanih sa COVID-19.

Ispitivanje je sprovedeno u 176 bolničkih organizacija u Ujedinjenom Kraljevstvu.

Randomizovano je 6 425 pacijenata koji su primali ili deksametazon (2 104 pacijepacijenta) ili samo uobičajenu terapiju (4 321 pacijent). 89 % pacijenata imalo je laboratorijski potvrđenu infekciju virusom SARS-CoV-2.

Pri randomizaciji, 16 % pacijenata primalo je invazivnu mehaničku ventilaciju ili ekstrakorporalnu membransku oksigenaciju, 60 % je dobijalo samo kiseonik (sa ili bez neinvazivne ventilacije), a 24 % nije dobijalo ništa od toga.

Srednja vrednost starosti pacijenata je bila 66,1 +/- 15,7 godina. Trideset šest procenata pacijenata su bile žene, 24 % pacijenata je imalo dijabetes u anamnezi, 27 % bolesti srca i 21 % hronične bolesti pluća.

Primarni parametar praćenja

¹ www.recoverytrial.net

Mortalitet unutar 28 dana je bio značajno manji u grupi koja je primala deksametazon u odnosu na grupu koja je primala uobičajenu terapiju, sa smrtnim ishodom prijavljenim kod 482 od 2 104 pacijenta (22,9 %), u grupi koja je primala deksametazon odnosno 1 110 od 4 321 pacijenta (25,7 %) u grupi koja je primala uobičajenu terapiju (odnos stopa (engl. *rate ratio*), 0,83; 95 % interval pouzdanosti [engl. *confidence interval*, CI], 0,75 do 0,93; $p < 0,001$).

U grupi koja je primala deksametazon, učestalost smrtnog ishoda je bila manja u odnosu na grupu koja je dobijala uobičajenu terapiju, kod pacijenata koji su bili na invazivnoj mehaničkoj ventilaciji (29,3 % u odnosu na 41,4 %; odnos stopa, 0,64; 95 % CI, 0,51 do 0,81) kao i kod pacijenata koji su primali dodatni kiseonik bez invazivne mehaničke ventilacije (23,3% u odnosu na 26,2%; odnos stopa, 0,82; 95% CI, 0,72 do 0,94).

Nije bilo jasnog efekta deksametazona kod pacijenata koji nisu dobijali nikakvu respiratornu potporu u trenutku randomizacije (17,8 % u odnosu na 14,0 %; odnos stope, 1,19; 95 % CI, 0,91 do 1,55).

Sekundarni parametri praćenja

Pacijenti iz grupe koja je primala deksametazon su imali kraće trajanje hospitalizacije u odnosu na grupu koja je primala uobičajenu terapiju (medijana 12 dana u odnosu na 13 dana) i imali su veću verovatnoću da budu otpušteni iz bolnice unutar 28 dana (odnos stopa, 1,10; 95% CI, 1,03 do 1,17).

U skladu sa primarnim parametrom praćenja, najveći efekat vezan za otpuštanje iz bolnice unutar 28 dana zabeležen je kod pacijenata koji su bili na invazivnoj mehaničkoj ventilaciji u trenutku randomizacije (odnos stopa 1,48; 95 % CI 1,16, 1,90), nakon toga kod onih pacijenata koji su primali samo kiseonik (odnos stopa, 1,15; 95 % CI 1,06 - 1,24) dok kod pacijenata koji nisu primali kiseonik nije zabeležen korisan efekat (odnos stopa, 0,96 ; 95% CI 0,85-1,08).

Ishod	Deksametazon (N = 2104)	Uobičajena terapija (N = 4321)	Odnos stopa ili rizika (engl. <i>rate or risk ratio</i>) (95% CI)*
<i>broj/ukupan broj pacijenata (%)</i>			
Primarni ishod			
Mortalitet unutar 28 dana	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75–0,93)
Sekundarni ishod			
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)

*Odnosi stopa prilagođeni su za godine života u odnosu na ishode mortaliteta nakon 28 dana i otpusta iz bolnice unutar 28 dana. Odnosi rizika prilagođeni su sa godinama života u odnosu na ishod primanja invazivne mehaničke ventilacije ili smrti i njenih potkomponentata.

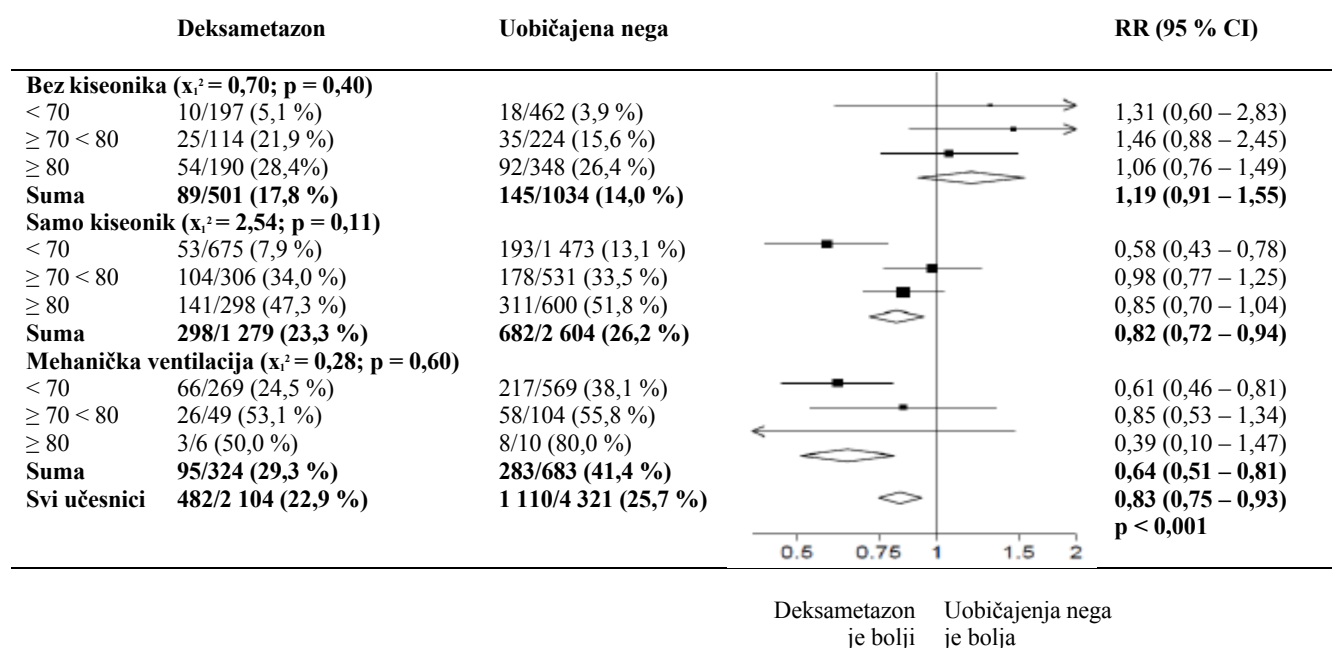
†Iz ove kategorije su isključeni pacijenti koji su prilikom randomizacije već bili na invazivnoj mehaničkoj ventilaciji.

Bezbednost

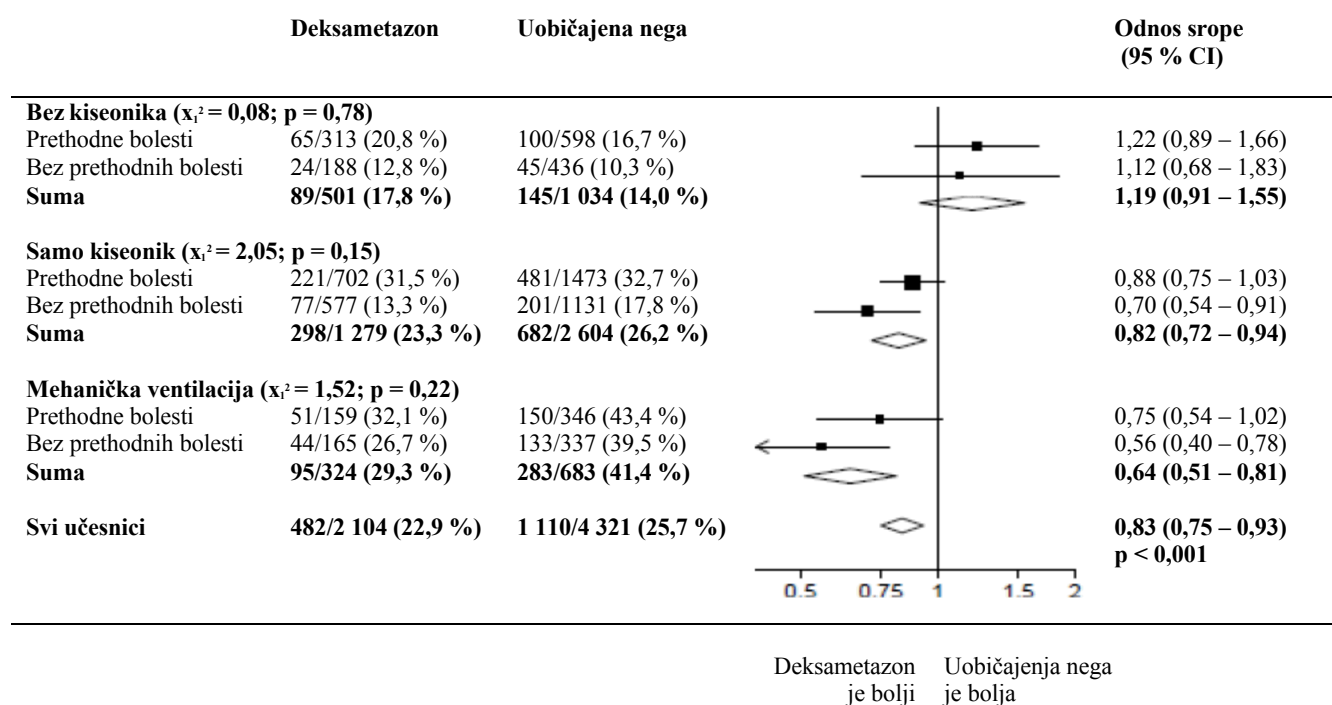
Zabeležena su četiri ozbiljna neželjena događaja (engl. *serious adverse events*, SAE) povezana sa primenom leka u studiji: kod dva pacijenta se razvila hiperglikemija, kod jednog pacijenata psihoza izazvana steroidima i kod jednog pacijenta krvarenje iz gornjeg dela gastrointestinalnog trakta. Svi događaji su sanirani.

Analize podgrupa

Uticaj deksametazona na mortalitet unutar 28 dana, prema godinama života i respiratornoj potpori u trenutku randomizacije²



Uticaj deksametazona na mortalitet unutar 28 dana, prema respiratornoj potpori u trenutku randomizacije i bilo kojoj hroničnoj bolesti u anamnezi³



5.2. Farmakokinetički podaci

^{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>)

Distribucija

Vezivanje deksametazona za proteine plazme je manje nego za većinu ostalih kortikosteroida i procenjuje se na oko 77 %. Deksametazon se dozno zavisno vezuje za albumine plazme. U veoma velikim dozama najveći deo cirkuliše slobodno u krvi. U hipoalbuminemiji koncentracija nevezanog (aktivnog) kortikosteroida raste. Nakon intravenske administracije radioaktivno obeleženog deksametazona kod ljudi su registrovane maksimalne vrednosti deksametazona u cerebrospinalnoj tečnosti, koje su iznosile oko jedne šestine njegove istovremene koncentracije u plazmi. Vreme poluraspada deksametazona u plazmi je oko 190 minuta.

Zbog dugog biološkog poluvremena eliminacije od preko 36 sati, deksametazon pripada grupi glukokortikoida sa veoma dugim delovanjem. Zbog dugog delovanja deksametazon kod svakodnevne kontinuirane primene može dovesti do kumulacije i predoziranja.

Eliminacija

Prosečno poluvreme eliminacije (iz seruma) deksametazona kod odraslih iznosi približno 250 min (+ 80 min).

Deksametazon se najvećim delom eliminiše putem bubrega u obliku slobodnog deksametazonskog alkohola. Delom se metaboliše; metaboliti se takođe izlučuju najvećim delom putem bubrega, u obliku glukuronata ili sulfata. Do 65 % doze izluči se urinom tokom 24 sata. Oštećena funkcija bubrega ne utiče značajno na eliminaciju deksametazona. Kod težih oboljenja jetre, s druge strane, poluvreme eliminacije je produženo.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Akutna toksičnost

U okviru prvih 7 dana LD50 za deksametazon posle jednokratne oralne primene iznosi 16 g/kg telesne mase kod miševa i preko 3 g/kg telesne mase kod pacova. Posle jednokratne supkutane primene, LD50 u prvih 7 dana iznosi preko 700 mg/kg telesne mase kod miševa i približno 120 mg/kg telesne mase kod pacova. Praćenje tokom 21 dana je pokazalo da se ove vrednosti pomeraju naniže, što se može tumačiti kao posledica teških infekcija usled imunosupresije izazvane hormonima.

Hronična toksičnost

Nema dostupnih podataka o hroničnoj toksičnosti kod ljudi i životinja. Nisu poznati simptomi intoksikacije izazvani kortikosteroidima. Kod dugotrajne terapije dozama preko 1,5 mg/dan mora se očekivati pojava izraženih neželjenih dejstava (videti odeljak 4.8).

Mutageni i karcinogeni potencijal

Dostupni podaci iz istraživanja na glukokortikosteroidima ne pokazuju bilo kakav dokaz o postojanju klinički relevantnih genotoksičnih svojstava.

Reproduktivna toksičnost

U eksperimentima sprovedenim na životinjama deksametazon je izazivao rasep nepca kod pacova, miševa, hrčaka, kunića, pasa i primata, ali ne i kod konja i ovaca. U nekim slučajevima, ove devijacije su bile u kombinaciji sa defektima centralnog nervnog sistema i srca. Kod primata su uočene promene u mozgu nakon izlaganja deksametazonu. Takođe, uočeni su intrauterini poremećaji rasta. Svi ovi efekti su zabeleženi prilikom primene velikih doza leka.

Procena rizika za životnu sredinu (ERA):

Na osnovu endokrinog mehanizma delovanja deksametazona, ne može se isključiti rizik za vodenu životnu sredinu (videti odeljak 6.6.).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Propilenglikol
Dinatrijum-edetat
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH)
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Deksametazon je fizički inkompatibilan sa daunorubicinom, doksorubicinom, vankomicinom, difenhidraminom (sa lorazepamom i metoklopramidom) i metaramino-bitartratom i ne sme se mešati sa rastvorima koji sadrže ove lekove. Takođe je inkompatibilan sa doksapramom i glikopirolatom u špricu i sa ciprofloksacinom, idarubicinom i midazolamom u injekcijama na Y mestu (mešavina 1:1).

Podaci o kompatibilnosti deksametazona kada se primenjuje kontinuirano tokom 24 sata putem supkutane perfusije:

- kompatibilan sa metoklopramidom i morfinom
- moguća inkompatibilija sa oktreotidom (analog somatostatina)
- taloži se sa: ciklizinom, midazolamom, haloperidolom, levomepromazinom.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka: 2 godine

Rok upotrebe nakon otvaranja: lek se mora upotrebiti odmah nakon prvog otvaranja.

Rok upotrebe nakon razblaživanja:

Dokazana je hemijska i fizička stabilnost razblaženog rastvora tokom 24 sata na 25 °C.

Sa mikrobiološkog stanovišta razblaženi rastvor treba odmah primeniti. Ako se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika i normalno ne bi trebalo da budu duži od 24 sata na temperaturi od 2 do 8°C, osim ako se razblaživanje ne odvija u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25 °C u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti..

Lek ne zamrzavati.

Uslove čuvanja nakon prvog otvaranja i razblaživanja leka videti u odeljku 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je ampula od prozirnog stakla (tip I), sa tačkom za lomljenje, koja sadrži 1 mL rastvora za injekciju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 ampula od 1 mL (ukupno 10 ampula x 1 mL) i Uputstvo za lek.

Unutrašnje pakovanje je ampula od prozirnog stakla (tip I), sa tačkom za lomljenje, koja sadrži 2 mL rastvora za injekciju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 ampula od 2 mL (ukupno 10 ampula x 2 mL) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Kada se lek primenjuje putem intravenske infuzije, kao sredstvo za razblaživanje se mogu koristiti:

- glukoza, rastvor za infuziju 5%;
- natrijum-hlorid, rastvor za infuziju 0,9%;
- Ringerov rastvor.

Tačna koncentracija deksametazona po kontejneru sa rastvorom za infuziju određuje se na osnovu

potrebne doze, unosa tečnosti kod pacijenta i potrebne brzine primene.

Kod palijativne nege, lek se može razblažiti sa natrijum-hloridom, rastvorom za infuziju 0,9% i primeniti putem kontinuirane supkutane infuzije.

Pre primene je potrebno rastvor vizuelno pregledati. Može se koristiti samo bistar rastvor praktično bez prisustva čestica.

Samo za jednokratnu upotrebu.

Ovaj lek može predstavljati opasnost za životnu sredinu. Neiskorišćeni lek ili otpadni materijal nakon njegove upotrebe uništavaju se u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

SALUS INTERNATIONAL D.O.O. BEOGRAD

Ustanička 128a, Beograd-Voždovac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Dexametazon hameln, 4 mg/mL, rastvor za injekciju; 10 x 1 mL:

000461907 2023

Dexametazon hameln, 4 mg/mL, rastvor za injekciju; 10 x 2 mL:

000461908 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 30.07.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2025.