

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Deksametazon Krka 4 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine za injekciju/infuziju (1 ampula) sadrži 4 mg deksametazonfosfata u obliku natrijeve soli.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

1 ml otopine za injekciju/infuziju (1 ampula) sadrži 0,026 mmol (0,6 mg) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju (injekcija/infuzija).

Bezbojna do svijetlo žuta, bistra otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Deksametazon se daje intravenski ili intramuskularno u hitnim slučajevima ili kada peroralna primjena nije moguća.

Endokrine bolesti:

Nadomjesno liječenje primarnog i sekundarnog (hipofiznog) zatajenja kore nadbubrežnih žlijezda (osim pri akutnom zatajenju nadbubrežnih žlijezda), kongenitalna adrenalna hiperplazija, subakutni tiroiditis i teži oblici radijacijskog tiroiditisa.

Reumatske bolesti:

Reumatoidni artritis uključujući juvenilni kronični artritis i izvanzglobne manifestacije juvenilnog artritisa (reumatska pluća, promjene na srcu, očima, kožni vaskulitis), premostivo liječenje (u razdoblju kada temeljni lijekovi još ne djeluju i to u bolesnika u kojih nesteroidnim antireumaticima nije dostignut zadovoljavajući analgetski i protuupalni učinak).

Sustavne bolesti vezivnog tkiva i vaskulitični sindromi

Kožne bolesti:

Pemfigus vulgaris, Stevens-Johnsonov sindrom, ekfolijativni dermatitis, herpetiformni bulozni dermatitis, erythema multiforme (teži oblici), nodozni eritem, seboroični dermatitis (teži oblici), psorijaza (teži oblici), urtikarija (koja ne reagira na standardno liječenje), fungoidna mikoza, dermatomiozitis, sklerodermija, Quinckeov edem.

Alergijske bolesti:

Alergijske bolesti koje ne reagiraju na konvencionalno liječenje (primjerice kontaktni ili atopijski dermatitis, serumska bolest, alergijski rinitis, urtikarija nakon transfuzije krvi) i alergijska reakcija na lijek.

Očne bolesti:

Bolesti pri kojima je ugrožen vid (akutni središnji korioretinitis, neuritis optičkoga živca), konjunktivitis, uveitis, skleritis, keratitis, iritis, sustavne imunološke bolesti s okularnom

H A L M E D

04 - 04 - 2022

ODOBRENO

manifestacijom (temporalni arteritis), proliferativne promjene u orbiti (endokrini oftalmopatija, pseudotumor), simpatička oftalmija, imunosupresivno liječenje pri presađivanju rožnice. Lijek se primjenjuje sustavno ili lokalno (subkonjunktivalno).

Bolesti probavnih organa:

Ulcerozni kolitis (teški napadi), Crohnova bolest (teški napadi), kronični autoimuni hepatitis, reakcija odbacivanja nakon presađivanja jetre.

Bolesti dišnih organa:

Sarkoidoza (simptomatska), akutni toksični bronhiohilitis, kronični bronhitis i astma (akutna pogoršanja), berilioza (granulomska upala), radijacijski ili aspiracijski pneumonitis.

Hematološke bolesti:

Prirodna ili stečena kronična čista aplastična anemija, autoimuna hemolitička anemija, sekundarna trombocitopenija odraslih, eritroblastopenija, idiopatska trombocitopenična purpura (samo intravenski, intramuskularno davanje je kontraindicirano).

Bolesti bubrega:

Imunosupresivno liječenje pri presađivanju bubrega, indukcija diureze ili smanjenje proteinurije kod idiopatskog nefrotskog sindroma (bez uremije) i oštećenja bubrega kod sistemskog eritemskog lupusa.

Maligne bolesti:

Palijativno liječenje leukemija i limfoma u odraslih, akutna leukemija u djece, hiperkalcemija pri malignim bolestima.

Moždani edem:

Moždani edem zbog primarnih ili metastatskih moždanih tumora, kraniotomije.

Infektologija:

Plućna tuberkuloza s težom općom kliničkom slikom i tuberkulozni meningitis sa subarahnoidalnim blokom (uz primjereno antituberkulozno liječenje), trihinoza s neurološkim simptomima ili trihinoza miokarda (uz primjereno liječenje antihelminticima).

Deksametazon 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.

Šok:

Šok koji ne reagira na klasično liječenje, šok u bolesnika sa zatajenjem kore nadbubrežnih žlijezda, anafilaktički šok (intravenski, ali nakon adrenalina), preoperativno za sprječavanje šoka pri sumnji na zatajenje kore nadbubrežnih žlijezda ili pri već prisutnom zatajenju.

Indikacije za intraatrikularnu i periartikularnu primjenu:

Reumatoidni artritis (jaka upala pojedinoga zgloba), ankilozirajući spondilitis (kada upaljeni zglobovi ne reagiraju na uobičajeno liječenje), psorijatički artritis (oligoartikularna oboljelost i tendosinovitis), monoartritis (nakon ispražnjavanja zgloba), osteoartroza zglobova (samo pri sinovitisu i izljevu), izvanzglobni reumatizam (epikondilitis, tendosinovitis, burzitis).

Lokalna primjena (intralezijski):

Keloidi, hipertrofične, upaljene i infiltrirane lezije pri lichenu planusu, psorijazi, anularnom granulomu, folliculitis scleroticans nuchae, diskoidnom lupusu i kožnoj sarkoidozi, alopecija areata, cistični tumor aponeuroze ili tetive (ganglion).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Za ispravnu sustavnu i lokalnu primjenu deksametazona potrebno je poznavanje farmakoterapijskih smjernica za primjenu farmakoloških doza glukokortikoida. Opseg i učestalost primjene ovise o vrsti i težini bolesti te individualnoj podnošljivosti i odgovoru bolesnika na liječenje.

Preporučene prosječne početne dnevne doze za intravensko ili intramuskularno liječenje jesu od 0,5 do 10 mg, po potrebi i više. Početne se doze deksametazona moraju davati do pojave kliničkog učinka, a zatim postupno smanjivati sve dok se ne nađe najmanja doza lijeka koja još održava primjereni klinički učinak. Kada liječenje visokim dozama traje dulje od nekoliko dana, prilikom završetka liječenja dozu je potrebno smanjivati postupno tijekom više dana ili čak dulje razdoblje, kako bi se izbjegla pojava simptoma ustezanja (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).

Pri doziranju deksametazona potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o korištenju glukokortikoida u liječenju pojedinih bolesti.

Sistemska primjena:

Endokrine bolesti:

Doze od 0,25 mg do 1,25 mg deksametazona obično su dovoljne za hormonsku zamjenu. U nekim slučajevima može biti potrebna primjena mineralokortikoida (kao što je fludrokortizon).

Reumatske bolesti:

Aktivne faze sistemskih reumatskih bolesti: sistemski eritemski lupus 6-16 mg/dnevno.
Aktivni reumatoidni artritis s teškim progresivnim oblikom: kod brzo destruktivnih oblika 12-16 mg/dnevno, kod izvanartikularnih manifestacija 6-12 mg/dnevno.

Kožne bolesti:

Akutne kožne bolesti: Ovisno o vrsti i stupnju bolesti, dnevna doza od 8-40 mg i.v. Potom daljnje liječenje sa snižavanjem doze.

Bolesti dišnih organa:

Teški, akutni napad astme: Odrasli: 8-20 mg i.v. što je prije moguće. Djeca: 0,15-0,3 mg/kg tjelesne težine i.v. Dozu treba ponoviti ako je potrebno, na temelju individualnog odgovora i kliničke potrebe. Trajanje liječenja deksametazonom u ovoj indikaciji je 1-2 dana.

Moždani edem:

Edem mozga: Odrasli: ovisno o uzroku i težini simptoma, inicijalno 8-10 mg (do 80 mg) i.v. jednokratno, a zatim 16-24 mg (do 48 mg) dnevno i.v., podijeljeno na 3-4 (do 6) pojedinačne doze tijekom 4-8 dana. Tijekom zračenja i u konzervativnom liječenju inoperabilnih tumora mozga može biti potrebna dugotrajna primjena lijeka Deksametazon Krka u nižim dozama.

Liječenje bolesti COVID-19:

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

Pedijatrijska populacija:

Pedijatrijskim bolesnicima (adolescentima u dobi od 12 i više godina) preporučuje se davati 6 mg/dozi i.v. jednom dnevno tijekom najviše 10 dana.

Trajanje liječenja potrebno je odrediti prema kliničkom odgovoru i potrebama pojedinačnog bolesnika.

Stariji bolesnici, oštećena funkcija bubrega, oštećena funkcija jetre

Nije potrebna prilagodba doze.

Lokalna primjena:

Preporučena intraartikularna jednokratna doza deksametazona je od 0,4 do 4 mg. Doza je ovisna o veličini oboljelog zgloba. U velike se zglobove obično daje 2 do 4 mg deksametazona, a u male 0,8 do 1 mg. Davanje u zglob može se ponoviti nakon tri do četiri mjeseca. Injekcija se može dati najviše 3 do 4 puta u životu u pojedini zglob i ne u više od dva zgloba istodobno. Češće davanje može uzrokovati oštećenje zglobne hrskavice i nekrozu koštanog tkiva.

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

U lezije se deksametazon daje u jednakim dozama kao za intraartikularno liječenje. Istodobno se lijek smije infiltrirati u najviše dvije lezije.

Za infiltraciju u meka tkiva (periartikularno) preporučuje se doza od 2 do 6 mg deksametazona.

Pedijatrijska populacija

Pri intramuskularnoj primjeni, preporučena doza za nadomjesno liječenje je 0,02 mg po kg tjelesne mase odnosno 0,67 mg po m² tjelesne površine, podijeljeno u tri doze svaki treći dan, odnosno 0,008 do 0,01 mg po kg tjelesne mase, tj. 0,2 do 0,3 mg po m² tjelesne površine na dan.

Za druge se indikacije preporučuje primjena 0,02 do 0,1 mg po kg tjelesne mase odnosno 0,8 do 5 mg po m² tjelesne površine svakih 12 do 24 sata.

Oštećenje funkcije bubrega

Bolesnici na aktivnoj hemodijalizi mogu imati povećani klirens lijeka kroz dijalizat i stoga im može biti potrebna prilagodba doze steroida.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s teškom bolešću jetre može biti potrebna prilagodba doze. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre mogu biti pojačani biološki učinci deksametazona zbog njegovog sporijeg metabolizma (produljeni poluvijek u plazmi) i hipoalbuminemije (povećanih razina slobodnog lijeka u plazmi), što također može uzrokovati dodatne nuspojave.

Starije osobe

Liječenje starijih bolesnika, osobito ako je dugotrajno, treba planirati imajući na umu ozbiljnije posljedice čestih nuspojava kortikosteroida u starijoj dobi (osteoporoza, dijabetes melitus, hipertenzija, smanjen imunitet, psihološke promjene). U takvih bolesnika koncentracija deksametazona u plazmi može biti viša, a njegovo izlučivanje sporije nego u mlađih bolesnika, stoga njegovu dozu treba smanjiti u skladu s time.

Doza od 0,75 mg deksametazona terapijski je ekvivalentna:

- istoj dozi betametazona
- dozama od 4 mg metilprednizolona i triamcinolona
- dozama od 5 mg prednizolona i prednizolona
- dozi od 20 mg hidrokortizona
- dozi 25 mg kortizona.

Način primjene

Ovaj lijek primjenjuje se intravenski (kao injekcija ili kao intravenska infuzija s 5% ili 10% otopinom glukoze ili 0,9% NaCl), intramuskularno ili lokalno (intraartikularno, periartikularno, intralezijski ili subkonjunktivalno).

4.3. Kontraindikacije

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

Deksametazon je također kontraindiciran pri akutnim virusnim, bakterijskim i sustavnim gljivičnim infekcijama (bez primjerenog liječenja), Cushingovu sindromu, cijepljenju živim cjepivima i pri dojenju (osim u hitnim stanjima).

Intramuskularno je davanje kontraindicirano u bolesnika s težim poremećajima hemostaze.

Intraartikularna injekcija je kontraindicirana kod:

- infekcija unutar ili u neposrednoj blizini zgloba koji se liječi

- bakterijskog artritisa
- nestabilnosti zglobova koji se liječe
- krvarenja (spontanog ili zbog antikoagulansa)
- periartikularne kalcifikacije
- avaskularne nekroze kosti
- ruptur tetive
- Charchotovog zglobova.

Infiltracija bez dodatnog liječenja uzročnika kod infekcija je kontraindicirana, kao i subkonjunktivalna primjena kod virusnih ili bakterijskih očnih bolesti i mikoza oka te kod ozljeda i ulceroznih promjena rožnice.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U pojedinim slučajevima prilikom uzimanja lijeka Deksametazon Krka 4 mg/ml uočene su teške anafilaktičke reakcije s cirkulatornim kolapsom, srčanim zastojem, aritmijom, bronhospazmom i/ili hipotenzijom ili hipertenzijom.

U bolesnika koji su tijekom duljeg vremenskog razdoblja liječeni deksametazonom može se nakon prekida liječenja pojaviti (i bez očitih znakova nadbubrežne insuficijencije) apstinencijski sindrom (vrućica, iscjedak iz nosa, crvenilo očnih spojnica, glavobolja, omaglica, pospanost ili razdražljivost, bolovi u mišićima i zglobovima, povraćanje, mršavljenje, opća slabost, često i grčevi). Zato je dozu deksametazona nužno postepeno smanjivati (vidjeti dijelove 4.2. i 4.8.). Nagli prekid primjene lijeka može uzrokovati letalni ishod.

Dođe li tijekom liječenja ili tijekom postupnog prekida primjene lijeka do težeg stresa (ozljeda, operacija ili teška bolest), doza deksametazona mora se povećati ili dati hidrokortizon ili kortizon. Bolesnicima koji su dulje vrijeme uzimali deksametazon i koji su nakon prekida liječenja doživjeli teži stres potrebno je ponovno početi davati deksametazon, budući da inducirana nadbubrežna insuficijencija može potrajati još nekoliko mjeseci nakon prekida liječenja.

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

Usljed imunosupresivnog djelovanja, primjena deksametazona može povećati rizik od bakterijskih, virusnih, parazitskih, oportunističkih i gljivičnih infekcija. Simptomi postojeće infekcije ili infekcije u razvoju mogu biti prikriveni i time otežavati postavljanje dijagnoze. Deksametazon može uzrokovati egzacerbaciju sustavne gljivične infekcije ili prikrivene amebijaze, te reaktivaciju latentnih infekcija kao što su hepatitis B i tuberkuloza.

Bolesnicima s aktivnom plućnom tuberkulozom daje se deksametazon (zajedno s antituberkuloticima) samo pri fulminantnoj ili veoma raširenoj plućnoj tuberkulozi. Bolesnike s neaktivnom plućnom tuberkulozom koji se liječe deksametazonom ili bolesnike s pozitivnom tuberkulinskom reakcijom potrebno je zaštititi kemoprofilaktički.

Zbog opasnosti od gastrointestinalne perforacije, deksametazon se primjenjuje samo u nužnim indikacijama i uz odgovarajući nadzor kod:

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

Znakovi peritonejske iritacije nakon gastrointestinalne perforacije mogu izostati u bolesnika koji primaju visoke doze glukokortikoida.

Poseban oprez i pažljiv liječnički nadzor potrebni su pri osteoporozi, hipertenziji, srčanoj insuficijenciji, tuberkulozi, glaukomu, zatajenju jetre, zatajenju bubrega, šećernoj bolesti, aktivnom

peptičkom ulkusu, svježim intestinalnim anastomozama, ulceroznom kolitisu i epilepsiji. Oprez je potreban u bolesnika u prvim tjednima nakon infarkta miokarda, u bolesnika s tromboembolijama, miastenijom gravis, glaukomom, hipotireozom, psihozom ili psihoneurozom i u starijih bolesnika.

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

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

Tijekom liječenja deksametazonom može doći do pogoršanja šećerne bolesti odnosno prijelaza latentne u klinički manifestnu bolest.

Pri dugotrajnom liječenju potrebno je pratiti koncentraciju kalija u serumu.

Cijepljenje živim cjepivima tijekom liječenja deksametazonom je kontraindicirano. Imunizacija mrtvim virusnim ili bakterijskim cjepivom ne uzrokuje očekivani porast protutijela i nema očekivani zaštitni učinak. Deksametazon se ne preporučuje primijeniti 8 tjedana prije i 2 tjedna nakon cijepljenja.

Bolesnici koji dulje vrijeme dobivaju veće doze deksametazona trebaju izbjegavati kontakt s osobama oboljelim od ospica ili vodenih kozica; dođe li ipak do kontakta, preporučuje se provesti profilaksu imunoglobulinom.

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

Oprez je potreban u bolesnika nakon svježih kirurških zahvata i lomova jer deksametazon može usporiti njihovo cijeljenje.

U bolesnika s cirozom jetre ili hipotireozom učinak glukokortikosteroida je pojačan.

Davanje kortikosteroida u zglob može imati lokalne i sustavne učinke. Češće davanje može uzrokovati oštećenje zglobne hrskavice i koštanu nekrozu.

Prije davanja injekcije u zglob potrebno je isprazniti zglob i pregledati zglobnu tekućinu radi isključenja lokalne infekcije. Davanje kortikosteroida u inficirani zglob potrebno je izbjegavati. Dođe li nakon injekcije do septične upale zgloba, potrebno je početi s primjerenim antibiotskim liječenjem. Bolesnika je potrebno upozoriti da ne opterećuje zglobove u koje je dana injekcija sve dok se upalni proces potpuno ne smiri.

Ne preporučuje se davanje injekcija u nestabilne zglobove.

Kortikosteroidi mogu interferirati s kožnim testovima preosjetljivosti.

Kortikosteroidi se ne smiju primjenjivati ako postoji ozljeda glave jer vjerojatno neće biti koristi od njih ili čak mogu štetno djelovati.

Sindrom lize tumora

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

Poremećaji vida

Pri sustavnoj i topikalnoj uporabi kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako bolesnik ima simptome kao što su zamućen vid ili neke druge poremećaje vida, potrebno je razmotriti upućivanje oftalmologu radi procjene mogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna korioretinopatija (CSCR), zabilježena nakon sustavne i topikalne uporabe kortikosteroida.

Feokromocitorna kriza

Feokromocitorna kriza, koja može biti fatalna, prijavljena je nakon primjene sistemskih kortikosteroida. Kortikosteroide se smije primjenjivati u bolesnika sa suspektnim ili identificiranim feokromocitomom samo nakon odgovarajuće procjene rizika/koristi.

Hipertrofična kardiomiopatija

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

Lokalna primjena u oftalmologiji:

Cushingov sindrom i/ili adrenalna supresija povezana sa sistemskom apsorpcijom okularno primijenjenog deksametazona može se pojaviti nakon intenzivnog ili dugotrajnog liječenja u predisponiranih bolesnika, uključujući djecu i bolesnike liječene s CYP3A4 inhibitorima (uključujući ritonavir i kobicistat). U ovim slučajevima, liječenje se mora postupno prekinuti.

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

Pedijatrijska populacija

Djeca i adolescenti liječe se deksametazonom samo u slučaju stroge indikacije. Tijekom liječenja treba pažljivo pratiti rast i razvoj djeteta odnosno adolescenta.

Nakon početka liječenja (< 96 sati nakon poroda) nedonoščadi s kroničnom bolešću pluća pri početnoj dozi od 0,25 mg/kg dva puta dnevno, dostupni znanstveni dokazi ukazuju na pojavu dugotrajnih neurorazvojnih štetnih događaja.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži manje od 1mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobno davanje deksametazona i nesteroidnih protuupalnih lijekova, salicilata ili indometacina povećava rizik krvarenja iz probavnih organa i nastanak ulkusa.

Učinak deksametazona je smanjen pri istodobnom uzimanju rifampicina, karbamazepina, fenobarbitona, fenitoina (difenilhidantoin), primidona, efedrina i aminoglutetimida, stoga je u tim slučajevima potrebno povećati dozu deksametazona. Interakcije između deksametazona i navedenih lijekova mogu ometati deksametazonski supresijski test. Ako je test napravljen tijekom istodobnog liječenja deksametazonom i kojim od navedenih lijekova, treba to imati u vidu pri vrednovanju nalaza.

Deksametazon je umjereni induktor CYP 3A4. Istodobna primjena s drugim lijekovima metaboliziranim putem CYP 3A4 (npr., indinavir, sakvinavir, eritromicin) može povećati njihov klirens, rezultirajući sniženjem koncentracije u plazmi.

Lijekovi koji inhibiraju CYP 3A4 (npr., ketokonazol, makrolidni antibiotici) imaju potencijal povišiti koncentraciju kortikosteroida u plazmi. Uz to, sam ketokonazol može inhibirati adrenalnu sintezu

kortikosteroida i prouzročiti adrenalnu insuficijenciju tijekom ustezanja od kortikosteroida.

Očekuje se da će istodobna primjena inhibitora CYP3A, uključujući lijekove koji sadrže kobicistat, povećati rizik pojave sistemskih nuspojava. Kombinaciju treba izbjegavati, osim kada korist nadmašuje povećani rizik od sistemskih nuspojava kortikosteroida, a u tom slučaju je bolesnike potrebno posebno pratiti radi otkrivanja sistemskih nuspojava kortikosteroida.

ACE inhibitori: povećan rizik od nastanka promjene krvne slike.

Deksametazon slabi terapijski učinak antidijabetika, antihipertenziva, prazikvantela i natriuretika (potrebno je povećati dozu navedenih lijekova), a jača djelovanje heparina, albendazola i kaliuretika (po potrebi je potrebno smanjiti doze navedenih lijekova).

Deksametazon može promijeniti učinak kumarinskih antikoagulansa, zbog čega se tijekom istodobnog liječenja preporučuje češća provjera protrombinskoga vremena.

Istodobna primjena velikih doza glukokortikosteroida i agonista β_2 –receptora povećava rizik od hipokalijemije. U bolesnika s hipokalijemijom povećavaju se aritmogenost i toksičnost srčanih glikozida.

Hipokalijemijski učinak može biti pojačan kod primjene diuretika Henleove petlje, tijazidnih diuretika i laksativa.

Glukokortikosteroidi povećavaju bubrežni klirens salicilata, zbog čega je ponekad teško dostići terapijsku koncentraciju salicilata u serumu. Oprez je potreban u bolesnika u kojih se postupno smanjuje doza kortikosteroida, budući da može doći do povećanja koncentracija salicilata u serumu i intoksikacije salicilatima.

Pri istodobnom davanju oralnih kontraceptiva može doći do produljenja poluvijeka eliminacije glukokortikoida, što jača njihov biološki učinak i povećava učestalost nuspojava.

Nedepolarizirajući miorelaksansi: učinak opuštanja mišića može biti produžen.

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

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

Protirelin: moguće je smanjeno povećanje TSH tijekom primjene protirelina. Istodobno davanje ritodrina i deksametazona tijekom porođaja je kontraindicirano, budući da može uzrokovati smrt majke zbog plućnog edema.

Istodobno uzimanje s talidomidom nužno je prakticirati s oprezom, s obzirom na to da je toksična epidermalna nekroliza prijavljena pri istodobnoj primjeni.

Imunosupresivi: povećana osjetljivost na infekcije i moguće pogoršanje ili manifestacija latentnih infekcija.

Dodatno za ciklosporin: razina ciklosporina u krvi se povećava: postoji povećan rizik od napadaja.

Fluorokinoloni mogu povećati rizik od poremećaja tetiva.

Učinak na pretrage: kožne reakcije na alergijskim testiranjima mogu biti umanjene.

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

H A L M E D
04 - 04 - 2022
ODOBRENO

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Deksametazon prolazi kroz posteljicu. Tijekom trudnoće, osobito tijekom prva tri mjeseca, liječenje se smije primijeniti tek nakon pažljive procjene koristi i rizika.

Kod dugotrajnog liječenja glukokortikoidima tijekom trudnoće ne mogu se isključiti poremećaji fetalnog rasta.

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

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

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

Dojenje

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

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Zasad nema podataka da Deksametazon Krka 4 mg/ml otopina za injekciju/infuziju narušava sposobnost upravljanja vozilima ili upravljanja strojevima; isto vrijedi i za potencijalno opasne poslove.

4.8. Nuspojave

Uočene nuspojave tijekom liječenja deksametazonom razvrstane su prema sljedećoj učestalosti:

- Vrlo često ($\geq 1/10$)
- Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
- Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
- Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
- Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Učestalost nuspojava ovisna je o dozi i trajanju liječenja.

Česte nuspojave kratkotrajnog liječenja jesu pojačan apetit i povećanje tjelesne mase, psihički poremećaji, intolerancija glukoze i prolazno zatajenje nadbubrežnih žlijezda. Manje česte nuspojave uključuju reakcije preosjetljivosti, hipertrigliceridemija, peptički vrijed i akutni pankreatitis.

Tijekom dugotrajnog liječenja često se pojavljuju pretilost centralnog tipa, ranjivost kože, mišićna atrofija, osteoporoza, usporen rast i dugotrajno zatajenje nadbubrežnih žlijezda, a manje su česte aseptična nekroza kostiju, katarakta, glaukom, hipertenzija, oslabljen imunitet te povećana sklonost infekcijama.

U bolesnika koji su dulje vrijeme liječeni deksametazonom, nakon prekida liječenja može se pojaviti

(bez očitih znakova insuficijencije nadbubrežnih žlijezda) apstinencijski sindrom (vrućica, iscjedak iz nosa, crvenilo očnih spojnica, glavobolja, omaglica, pospanost ili razdražljivost, bolovi u mišićima ili zglobovima, povraćanje, mršavljenje, slabost, često i grčevi).

Tablični popis nuspojava

<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	leukocitoza, eozinofilija (kao i kod drugih kortikosteroida), smanjen broj monocita i/ili limfocita, tromboembolijske komplikacije, rjeđe trombocitopenija i netrombocitopenična purpura
<i>Srčani poremećaji</i>	multifokalna ventrikularna ekstrasistolija, intermitentna bradikardija, hipertenzija, hipertenzivna encefalopatija, zatajivanje srca, a moguća je i ruptura srca u bolesnika s nedavnim infarktom miokarda, hipertrofična kardiomiopatija u nedonoščadi (vidjeti dio 4.4.)
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	nakon završenog liječenja može doći do edema papile vidnoga živca i povećanja intrakranijalnog tlaka (moždani pseudotumor). Mogu se pojaviti i neurološke nuspojave kao što su vrtoglavica, grčevi, glavobolja.
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	promjene osobnosti i ponašanja koje se najčešće prezentiraju kao euforija; nesаница, razdražljivost, hiperkinezija, depresija, psihoze.
<i>Endokrini poremećaji</i>	supresija i atrofija nadbubrežnih žlijezda (smanjeni odgovor na stres), Cushingov sindrom, hirsutizam.
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	smanjena tolerancija ugljikohidrata, povećana potreba za inzulinom ili oralnim antidijabeticima u bolesnika sa šećernom bolešću, prijelaz latentne šećerne bolesti u klinički manifestnu bolest, negativna bilanca dušika zbog katabolizma bjelancevina, zadržavanje natrija i vode, povećano izlučivanje kalija, edemi, hipokalemijska alkalozna, usporen rast djece i adolescenata.
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	menstrualne smetnje, impotencija
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	mučnina, štucanje, ezofagitis, peptički ulkusi želuca ili dvanaesnika; moguće su i perforacije ulkusa i krvarenja iz probavnih organa (hematemeza, melena), pankreatitis, perforacija žučnog mjehura i perforacija crijeva (naročito u bolesnika s kroničnom upalnom bolešću crijeva).
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	slabost, steroidna miopatija (mišićna slabost zbog katabolizma mišića), osteoporoza (povećano izlučivanje kalcija) i kompresivne frakture kralježaka, aseptična nekroza kosti (najčešće aseptična nekroza glave bedrene i nadlaktične kosti), ruptur tetiva (osobito pri istodobnom uzimanju nekih kinolona), oštećenje zglobne hrskavice i nekroza koštanog tkiva (kod čestih intraartikularnih injekcija).
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	usporeno zacjeljivanje rana, stanjena i ranjiva koža, strije, petehije i ekhimoze, eritem, obilnije znojenje, akne, Mogući su i alergijski dermatitis, urtikarija, angioedem.
<i>Poremećaji oka</i>	glaukom, katarakta ili egzoftalmus, korioretinopatija, zamućenje vida (vidjeti također dio 4.4.).
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	reakcije preosjetljivosti su rijetke, a očituju se kao osip, urtikarija, angioedem, bronhospazam i anafilaktička reakcija.
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:</i>	hiperpigmentacija ili hipopigmentacija kože, atrofija kože ili potkožnog tkiva, sterilni apsces ili crvenilo kože.
<i>Pretrage</i>	ometanje kožnih alergijskih testova.

H A L M E D

04 - 04 - 2022

ODOBRENO

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9. Predoziranje

Izvešća o akutnom predoziranju s posljedičnim smrtnim ishodom su rijetka. Pri predoziranju, obično tek nakon višetjedne primjene, može se pojaviti većina navedenih nuspojava (vidjeti dio 4.8.), osobito Cushingov sindrom.

Jednokratna primjena veće količine deksametazona ne uzrokuje klinički značajnu intoksikaciju. Specifični antidot nije poznat. Liječenje je održavajuće i simptomatsko. Hemodijaliza nije djelotvorna metoda za ubranu eliminaciju deksametazona iz plazme.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

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

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

Biološki učinci glukokortikoida kao što je deksametazon očituju se aktiviranjem transkripcije kortikosteroid-senzitivnih gena. Protuupalni, imunosupresivni i antiproliferativni učinci postižu se smanjenjem stvaranja, oslobađanja i aktivnosti upalnih medijatora inhibicijom specifičnih funkcija i migracije upalnih stanica. Osim toga, kortikosteroidi mogu spriječiti učinke senzibilnih T- limfocita i makrofaga na ciljane stanice.

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

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

Ispitivanje je provedeno u 176 bolničkih organizacija u Ujedinjenom Kraljevstvu.

6425 bolesnika randomizirano je da primaju deksametazon (2104 bolesnika) ili uobičajenu skrb (4321 bolesnika). 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.

¹ www.recoverytrial.net

Primarna mjera ishoda

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

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

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

Sekundarne mjere ishoda

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

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

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

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

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

Sigurnost

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

Analize podskupina

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

	Deksametazon	Uobičajena skrb	RR (95% CI)
Bez kisika ($x_1^2 = 0,70$; $p = 0,40$)			

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

<70	10/197 (5,1%)	18/462 (3,9%)		1,31 (0,60-2,83)
≥70 <80	25/114 (21,9%)	35/224 (15,6%)		1,46 (0,88-2,45)
≥80	54/190 (28,4%)	92/348 (26,4%)		1,06 (0,76-1,49)
Podzbroj	89/501 (17,8%)	145/1034 (14,0%)		1,19 (0,91-1,55)
Samo kisik ($x_1^2 = 2,54$; $p = 0,11$)				
<70	53/675 (7,9%)	193/1473 (13,1%)		0,58 (0,43-0,78)
≥70 <80	104/306 (34,0%)	178/531 (33,5%)		0,98 (0,77-1,25)
≥80	141/298 (47,3%)	311/600 (51,8%)		0,85 (0,70-1,04)
Podzbroj	298/1279 (23,3%)	682/2604 (26,2%)		0,82 (0,72-0,94)
Mehanička ventilacija ($x_1^2 = 0,28$; $p = 0,60$)				
<70	66/269 (24,5%)	217/569 (38,1%)		0,61 (0,46-0,81)
≥70 <80	26/49 (53,1%)	58/104 (55,8%)		0,85 (0,53-1,34)
≥80	3/6 (50,0%)	8/10 (80,0%)		0,39 (0,10-1,47)
Podzbroj	95/324 (29,3%)	283/683 (41,4%)		0,64 (0,51-0,81)
Svi sudionici	482/2104 (22,9%)	1110/4321 (25,7%)		0,83 (0,75-0,93) p < 0,001
			Deksametazon bolji	Uobičajena skrb bolja

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

	Deksametazon	Uobičajena skrb		RR (95% C I)
Bez kisika ($x_1^2 = 0,08$; $p = 0,78$)				
Prethodna bolest	65/313 (20,8%)	100/598 (16,7%)		1,22 (0,89-1,66)
Bez prethodne bolesti	24/188 (12,8%)	45/436 (10,3%)		1,12 (0,68-1,83)
Podzbroj	89/501 (17,8%)	145/1034 (14,0%)		1,19 (0,91-1,55)
Samo kisik ($x_1^2 = 2,05$; $p = 0,15$)				
Prethodna bolest	221/702 (31,5%)	481/1473 (32,7%)		0,88 (0,75-1,03)
Bez prethodne bolesti	77/577 (13,3%)	201/1131 (17,8%)		0,70 (0,54-0,91)
Podzbroj	298/1279 (23,3%)	682/2604 (26,2%)		0,82 (0,72-0,94)
Mehanička ventilacija ($x_1^2 = 1,52$; $p = 0,22$)				
Prethodna bolest	51/159 (32,1%)	150/346 (43,4%)		0,75 (0,54-1,02)
Bez prethodne bolesti	44/165 (26,7%)	133/337 (39,5%)		0,56 (0,40-0,78)
Podzbroj	95/324 (29,3%)	283/683 (41,4%)		0,64 (0,51-0,81)
Svi sudionici	482/2104 (22,9%)	1110/4321 (25,7%)		0,83 (0,75-0,93) p < 0,001
			Deksametazon bolji	Uobičajena skrb bolja

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Deksametazonfosfat dostiže vršnu koncentraciju u plazmi nakon intravenske primjene već unutar pet minuta, a nakon intramuskularne primjene nakon jednog sata. Nakon lokalne primjene u zglob ili meka tkiva (lezije) apsorpcija je sporija nego nakon intramuskularne injekcije. Početak djelovanja je brz nakon intravenske primjene, a nakon intramuskularne primjene do kliničkog učinka dolazi nakon 8 sati. Djelovanje je dugotrajno, po intramuskularnoj primjeni 17 do 28 dana, a po lokalnoj od 3 dana do 3 tjedna. Biološko poluvrijeme eliminacije je između 24 i 72 sata. Promjena deksametonfosfata u deksameton u plazmi i sinovijalnoj tekućini je brza.

Distribucija

U plazmi se oko 77% deksametazona veže na bjelancevine, osobito na albumin, samo se mala količina

H A Ľ M E D
04 - 04 - 2022
ODOBRENO

deksametazona veže na nealbuminske bjelančevine. Deksametazon je liposolubiln, zbog čega može prelaziti u međustanični i unutarstanični prostor. U središnjem živčevlju (hipotalamus, hipofiza) veže se i djeluje preko membranskih receptora, a u perifernim tkivima veže na citoplazmatske receptore i djeluje preko njih.

Biotransformacija i eliminacija

Razgrađuje se na mjestu djelovanja, u stanicama. Metabolizira se uglavnom u jetri, zatim u bubrezima i drugim tkivima. Izlučuje se uglavnom urinom.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

glicerol
dinatrijev edetat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Do tvorbe precipitata došlo je miješanjem deksametazona i klorpromazina, difenhidramina, doksaprama, doksorubicina, daunorubicina, idarubicina, hidromorfana, ondansetrona, proklorperazina, galijeveg nitrata i vankomicina.

Približno 16% deksametazona razgradilo se u 2,5%-tnoj otopini glukoze i 0,9%-tnoj otopini NaCl s amikacinom.

Neke je lijekove, npr. lorazepam, potrebno miješati s deksametazonom u staklenim bočicama, a ne u plastičnim vrećicama (koncentracija lorazepama snizila se ispod 90% u 3–4 sata ako je otopina bila pohranjena u polivinilkloridnim vrećicama na sobnoj temperaturi).

Neki lijekovi, npr. metaraminol, u 24 sata razviju tzv. "inkompatibilnost koja sporo nastaje" ako se pomiješaju s deksametazonom.

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

6.3. Rok valjanosti

5 godina

Nakon razrijeđivanja s infuzijskim otopinama (0,9%-tna otopina natrijevog klorida, 5% -tna otopina glukoze ili 10%-tna otopina glukoze):

Kemijska i fizikalna stabilnost otopine dokazana je tijekom 48 sati uz čuvanje pri 15-25°C.

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

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

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Ampula (staklo): 25 ampula sa po 1 ml otopine za injekciju/infuziju, u blister pakiranju, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

Otopina za injekciju/infuziju može se davati intravenski (kao injekcija ili infuzija s 5%-tnom ili 10%-tnom otopinom glukoze ili 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida), intramuskularno i lokalno (intraartikularno, periartikularno, intralezijski ili subkonjunktivalno).

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

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

HR-H-412774663

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. svibnja 1994.

Datum posljednje obnove odobrenja: 26. studenog 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

04. travnja 2022.

H A L M E D
04 - 04 - 2022
ODOBRENO