

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Deksametazon Medochemie 4 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 1 ml ampula vsebuje 4 mg deksametazonfosfata (v obliki natrijevega deksametazonfosfata).

Ena 2 ml ampula vsebuje 8 mg deksametazonfosfata (v obliki natrijevega deksametazonfosfata).

Pomožna snov z znanim učinkom: natrij.

Ena 1 ml ampula vsebuje 3,12 mg natrija.

Ena 2 ml ampula vsebuje 6,24 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje/infundiranje.

Bistra, brezbarvna do rahlo rumenkasta raztopina, pH 7,0 do 8,5.

Osmolalnost: 160 do 230 mOsm/Kg

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

##### Sistemska uporaba

- Možganski edem povezan z možganskimi tumorji, nevrokirurškimi posegi, možganskimi abscesi in bakterijskim meningitisom.
- Politravmatski šok/preprečevanje posttravmatskega sindroma pljučnega šoka.
- Hud, akuten napad astme.
- Začetno parenteralno zdravljenje obsežnih akutnih hudih kožnih bolezni, kot so eritrodermija, vulgarni pemfigus ali akutni ekcem.
- Začetno parenteralno zdravljenje avtoimunskih bolezni, kot je npr. sistemski eritematozni lupus (zlasti visceralne oblike).
- Aktiven revmatoidni artritis s hudim progresivnim potekom, npr. hitro uničujoče oblike in/ali bolezni z zunajsklepno prizadetostjo.
- Hude infektivne bolezni s toksičnimi stanji (npr. tuberkuloza, tifus, bruceloza), le ob sočasnem antiinfektivnem zdravljenju.
- Paliativno zdravljenje malignih tumorjev.
- Profilaksa in zdravljenje pooperativnega bruhanja ali bruhanja zaradi citostatikov med uporabo antiemetičnih shem.
- Zdravilo Deksametazon Medochemie je indicirano za zdravljenje koronavirusne bolezni 2019 (COVID-19) pri odraslih in mladostnikih (starih 12 let in več s telesno maso vsaj 40 kg), ki potrebujejo podporno zdravljenje s kisikom.

##### Lokalna uporaba

- *Intraartikularne injekcije:* persistentno vnetje enega ali več sklepov po splošnem zdravljenju kronične vnetne bolezni sklepov, aktiviran osteoartritis, akutne oblike humeroskapularne

- periartropatije.
- *Infiltracijsko zdravljenje (če je strogo indicirano)*: nebakterijski tendovaginitis in burzitis, periartropatija, insercijska tendinopatija.
- *Oftalmologija*: subkonjunktivalna uporaba pri neinfekcijskem keratokonjunktivitisu, skleritisu (razen pri nekrotizirajočem skleritisu), sprednjem (anteriornem) in srednjem (intermedialnem) uveitisu.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

### Odmerjanje

Odmerek je treba prilagoditi glede na bolezen, resnost bolezni in odziv posameznega bolnika na zdravljenje. Na splošno je treba uporabiti razmeroma velike začetne odmerke, pri čemer so za zdravljenje akutnih hudih stanj potrebni bistveno večji odmerki kot za kronične bolezni.

Če so pri enkratnem zdravljenju potrebni veliki odmerki, je treba razmisliti o uporabi zdravil, ki vsebujejo deksametazon in imajo večje jakosti/volumne.

Razen če ni drugače predpisano, so priporočeni naslednji odmerki:

### Sistemska uporaba

#### *Možganski edem*

Odvisno od vzroka in resnosti, je začetni odmerek od 8 do 10 mg (do 80 mg) intravensko, nato pa od 16 do 24 mg (do 48 mg)/dan, razdeljeno na od 3 do 4 (do 6) posameznih odmerkov intravensko v času od 4 do 8 dni. Dolgotrajno dajanje zdravila Deksametazon Medochemie v manjših odmerkih je lahko potrebno med zdravljenjem z obsevanjem in pri konservativnem zdravljenju neoperativnih možganskih tumorjev.

#### *Možganski edem zaradi bakterijskega meningitisa*

- 0,15 mg/kg telesne mase na 6 ur 4 dni, 0,4 mg/kg telesne mase pri otrocih vsakih 12 ur 2 dni; potrebno začeti pred prvim dajanjem antibiotika.

#### *Politravmatski šok/preprečevanje posttravmatskega sindroma pljučnega šoka*

- *Odrasli*: začetni odmerek od 40 do 100 mg intravensko, s ponovitvijo po 12 urah; ali od 16 do 40 mg na 6 ur 2 do 3 dni.
- *Pediatrična populacija*: začetni odmerek 40 mg intravensko, s ponovitvijo po 12 urah; ali od 16 do 40 mg na 6 ur 2 do 3 dni.

#### *Hud, akuten napad astme*

- *Odrasli*: od 8 do 20 mg intravensko čim prej; po potrebi se injiciranje lahko ponavlja z odmerkom 8 mg na 4 ure.
- *Pediatrična populacija*: od 0,15 do 0,3 mg/kg telesne mase intravensko v obliki bolusa, nato pa 0,3 mg/kg na 4 do 6 ur.

Dodatno je mogoče uporabiti aminofilin in sekretolitike.

#### *Akutne kožne bolezni*

- Odvisno od narave in razširjenosti bolezni, so dnevni odmerki od 8 do 40 mg intravensko, v hujših primerih do 100 mg. Sledi zdravljenje z zmanjševanjem odmerkov.

#### *Aktivne faze sistemske revmatične bolezni*

- Sistemski eritematozni lupus: od 6 do 16 mg na dan.

#### *Aktiven revmatoidni artritis s hudim progresivnim potekom*

- Od 12 do 16 mg na dan za zdravljenje hitro napredujoče bolezni; v primeru zunajsklepnih znakov so priporočeni odmerki od 6 do 12 mg na dan.

*Hude infekcijske bolezni s toksičnimi stanji (npr. tuberkuloza, tifus; le kot dodatek antiinfektivnemu zdravljenju)*

- 4 do 20 mg na dan intravensko, v posameznih primerih (npr. tifus) uvodoma do 200 mg.

*Paliativno zdravljenje malignih tumorjev*

- Začetno od 8 do 16 mg na dan, v primeru dolgotrajnejšega zdravljenja od 4 do 12 mg na dan.

*Profilaksa in zdravljenje bruhanja zaradi citostatikov med uporabo antiemetičnih shem*

- 10 do 20 mg intravensko pred začetkom kemoterapije, nato po potrebi, 4 do 8 mg, 2 do 3-krat dnevno, od 1 do 3 dni (zmerno emetogena kemoterapija), ali do 6 dni (zelo emetogena kemoterapija).

*Profilaksa in zdravljenje pooperativnega bruhanja*

- *Odrasli*: enkratni odmerek 8 do 20 mg intravensko, pred začetkom operacije.
- *Pediatrična populacija (pri otrocih, starejših od 2 let)*: 0,15 do 0,5 mg/kg telesne mase (največji možni odmerek do 16 mg).

*Zdravljenje COVID-19*

- *Odrasli*: 7,2 mg deksametazonfosfata intravensko (kar ustreza 6 mg deksametazona intravensko), enkrat na dan do 10 dni.
- *Pediatrična populacija (mladostniki, stari 12 let in več)*: priporoča se 7,2 mg deksametazonfosfata intravensko (kar ustreza 6 mg deksametazona intravensko), enkrat na dan do 10 dni.

Trajanje zdravljenja je treba določiti glede na klinični odziv in potrebe posameznega bolnika.

- *Starejši bolniki, okvara ledvic, okvara jeter*: prilagoditev odmerka ni potrebna.

Lokalna uporaba

Običajni odmerek za lokalno infiltracijo in injekcijsko terapijo je od 4 do 8 mg; za injiciranje v male sklepe ali pri subkonjunktivalni terapiji je potreben manjši odmerek 2 mg natrijevega deksametazonfosfata.

Način uporabe

Zdravilo Deksametazon Medochemie je potrebno dajati počasi (2-3 minute) intravensko ali z infundiranjem, vendar pa se lahko daje tudi intramuskularno, pri bolnikih z oteženim venskim dostopom in če je prekrvavitev ustrezna.

Zdravilo Deksametazon Medochemie se lahko daje tudi z lokalno infiltracijo in intraartikularno ali kot subkonjunktivalna injekcija. Trajanje uporabe je odvisno od indikacije.

V primeru hipotiroidizma ali ciroze jeter lahko zadoščajo razmeroma majhni odmerki ali pa je potrebno zmanjšanje odmerka.

Intraartikularno aplikacijo je potrebno obravnavati kot operacijo na odprtem sklepu in mora biti opravljena v strogo aseptičnih pogojih. Za uspešno lajšanje simptomov na splošno zadošča ena intraartikularna injekcija. Če je potrebna dodatna injekcija, jo je potrebno dati najkasneje čez 3 do 4 tedne. Število injekcij na posamezen sklep mora biti omejeno na 3 do 4. Po vsaki zaporedni injekciji je potreben zdravniški pregled sklepa.

*Infiltracija*: infiltracijo z zdravilom Deksametazon Medochemie je potrebno izvesti v predel najmočnejše bolečine ali v prirastišče tetive. Pazite da ne injicirate neposredno v tetivo! Infiltracijo je potrebno opraviti v strogih aseptičnih pogojih in izogibati se je treba pogostem dajanju.

Primernost za uporabo

Uporabi se lahko samo bistro raztopino. Vsebina ampule je namenjena enkratni uporabi. Vse morebitne ostanke zdravila po uporabi je treba zavreči.

Za navodila glede kompatibilnosti in redčenja zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Intraartikularno injiciranje je kontraindicirano v primeru:

- Okužbe v sklepu, predvidenem za zdravljenje, ali v njegovi neposredni bližini.
- Bakterijskega artritis.
- Nestabilnosti sklepa, predvidenega za zdravljenje.
- Nagnjenosti k krvavitvam (spontane ali zaradi antikoagulantov).
- Periartikularne kalcifikacije.
- Avaskularne osteonekroze.
- Pretrganja tetive.
- Charcotovega sklepa.

Infiltriranje brez spontanega zdravljenja vzroka okužbe je kontraindicirano v primeru okužb na območju uporabe. Kontraindicirano je tudi subkonjunktivalna aplikacija v primeru virusnih, bakterijskih ali glivičnih okužb oči, ali poškodb in razjed roženice.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

*Pri posameznih bolnikih so po uporabi zdravila Deksametazon Medochemie opažali hude anafilaktične reakcije z odpovedjo obtočil, zastojem srca, motnjami srčnega ritma, bronhospazmom in/ali padcem ali zvišanjem krvnega tlaka.*

Zaradi imunosupresije lahko zdravilo Deksametazon Medochemie poveča tveganje za bakterijske, virusne, parazitske, oportunistične in glivične okužbe. Prikrije lahko simptome obstoječe ali razvijajoče se okužbe in tako oteži diagnosticiranje. Možno je reaktiviranje latentnih okužb, na primer tuberkuloze ali hepatitisa B.

Če se med zdravljenjem z zdravilom Deksametazon Medochemie pojavi določen telesni stres (poškodba, operacija, porod itn.), je lahko potrebno prehodno povečanje odmerka.

Sistemskih kortikosteroidov se ne sme prenehati uporabljati pri bolnikih, ki že prejemajo sistemske (peroralne) kortikosteroide zaradi drugih razlogov (npr. zaradi kronične obstruktivne pljučne bolezni), a ne potrebujejo dodatnega kisika.

Za naslednje bolezni pride zdravljenje z zdravilom Deksametazon Medochemie v poštev le, če je nujno potrebno, in ob dodatnem, usmerjenem antiinfektivnem zdravljenju:

- akutne virusne okužbe (hepatitis B, herpes zoster, herpes simpleks, norice, herpetični keratitis);
- HBsAg-pozitiven kronični aktivni hepatitis;
- približno 8 tednov pred in do 2 tedna po cepljenju z živimi cepivi;
- sistemske glivne okužbe in parazitoze (npr. okužbe z nematodi);
- pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na strongiloidozo ali imajo potrjeno strongiloidozo (okužbo z glistami), lahko glukokortikoidi povzročijo aktiviranje in obsežno razmnoževanje parazitov;
- poliomielititis;
- limfadenitis po cepljenju BCG;
- akutne in kronične bakterijske okužbe;
- če ima bolnik v anamnezi tuberkulozo, se sme zdravilo Deksametazon Medochemie uporabljati le skupaj s tuberkulostatično zaščito.

Za naslednje bolezni pride zdravljenje z zdravilom Deksametazon Medochemie v poštev le, če je nujno potrebno, in ob dodatnem specifičnemu zdravljenju:

- gastrointestinalne razjede;

- osteoporoza;
- hudo srčno popuščanje;
- hipertenzija, ki jo je težko nadzorovati;
- sladkorna bolezen, ki jo je težko nadzorovati;
- psihiatrične bolezni (tudi v anamnezi), vključno s samomorilnimi težnjami. Priporočljivo je nevrološko ali psihiatrično spremljanje;
- glavkom z ozkim ali širokim zakotjem. Priporočljiva sta oftalmološki nadzor in sočasno zdravljenje proti glavkomu;
- razjede roženice in poškodbe roženice. Priporočljiva sta oftalmološki nadzor in sočasno zdravljenje.

Zaradi tveganja za črevesno perforacijo se lahko zdravilo Deksametazon Medochemie uporablja sočasno z naslednjimi navedenimi stanji le, če je nujno potrebno in če je mogoče zagotoviti natančen nadzor:

- resen ulcerozni kolitis s tveganjem za perforacijo, lahko tudi brez peritonealnega draženja;
- divertikulitis;
- enteroanastomoze (takoj po operaciji).

Znaki peritonealnega draženja po perforaciji prebavil so lahko pri bolnikih, ki prejemajo velike odmerke glukokortikoidov, odsotni.

Med zdravljenjem z zdravilom Deksametazon Medochemie je treba pri osebah s sladkorno boleznijo upoštevati večjo potrebo po insulinu ali peroralnih antidiabetikih.

Med zdravljenjem z zdravilom Deksametazon Medochemie so potrebne redne meritve krvnega tlaka, zlasti med uporabo velikih odmerkov in pri bolnikih s slabo urejeno hipertenzijo.

Bolnike s hudim srčnim popuščanjem je treba natančno spremljati, ker obstaja nevarnost poslabšanja.

Med uporabo velikih odmerkov deksametazona obstaja tveganje za bradikardijo.

Pojavijo se lahko tudi hude anafilaktične reakcije.

Sočasna uporaba fluorokinolonov in glukokortikoidov poveča tveganje za simptome, povezane s tetivami, za tendinitis in pretrganje tetiv.

Že prisotna miastenija gravis se lahko med zdravljenjem z zdravilom Deksametazon Medochemie poslabša.

Cepljenje z inaktiviranimi (mrtvimi) cepivi je načeloma možno, a upoštevati je treba, da lahko uporaba večjih odmerkov kortikosteroidov prizadene imunski sistem in tako poslabša uspeh imunizacije.

V primeru uporabe velikih odmerkov kortikosteroidov je treba zagotoviti zadosten vnos kalcija in morda je potrebno omejiti vnosa natrija s hrano. Kontrolirati je treba koncentracijo kalija v serumu.

Nenadno prenehanje uporabe zdravila Deksametazon Medochemie po več kot približno 10-dnevni uporabi lahko poslabša osnovno bolezen, povzroči njeno ponovitev ali povzroči akutno adrenalno odpoved/sindrom odtegnitve kortizona. Če je predvideno prenehanje, je treba odmerek zmanjševati počasi.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z glukokortikoidi je lahko potek nekaterih virusnih bolezni kot so norice ali ošpice, še posebej težak. Tveganje je zlasti veliko pri imunsko oslabeledih bolnikih, ki nimajo potrjene anamneze noric ali ošpic. Če takšni bolniki med zdravljenjem z zdravilom Deksametazon Medochemie pridejo v stik z osebami, ki imajo ošpice ali norice, je treba po potrebi začeti s preventivnim zdravljenjem.

V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih s hematološkimi malignimi tumorji po uporabi deksametazona samega ali v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki poročali o sindromu lize tumorja. Bolnike z velikim tveganjem za sindrom lize tumorja, na primer bolnike z veliko hitrostjo proliferacije, velikim tumorskim bremenom in veliko občutljivostjo za citostatična zdravila, je treba natančno nadzirati in uvesti ustrezne previdnostne ukrepe.

#### Feokromocitomska kriza

Po dajanju sistemskih kortikosteroidov so poročali o feokromocitomski krizi, ki je lahko smrtna. Kortikosteroide se sme dajati bolnikom z domnevnim ali potrjenim feokromocitomom šele po ustrezni presoji tveganj in koristi.

#### Motnje vida

Pri sistemski in topikalni uporabi kortikosteroidov lahko pride do motenj vida. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, kot so zamegljen vid ali druge motnje vida, je potrebno razmisliti o napotitvi k oftalmologu zaradi ocene možnih vzrokov, ki lahko vključujejo katarakto, glavkom ali redke bolezni, kot je centralna serozna horioretinopatija (CSCR - central serous chorioretinopathy), o katerih so poročali po sistemski in topikalni uporabi kortikosteroidov.

V primeru intravenske uporabe je injekcijo treba dati počasi v 2 do 3 minutah. Po prehitrem dajanju se lahko pojavijo neželeni učinki, ki se kažejo kot neprijetno mravljinčenje ali parestezije.

Zdravilo Deksametazon Medochemie je namenjeno le za kratkotrajno uporabo. V primeru dolgotrajne uporabe tega zdravila je treba upoštevati dodatna opozorila in previdnostne ukrepe, ki veljajo za zdravila z glukokortikoidi, namenjena za dolgotrajno uporabo.

Pri lokalni uporabi je treba upoštevati možnost sistemskih neželenih učinkov in interakcij.

Intraartikularno dajanje glukokortikoidov poveča tveganje za okužbe sklepov. Dolgotrajnejša in ponavljajoča se uporaba glukokortikoidov v sklepih, ki nosijo težo, lahko poslabša z obrabo povezane lezije; vzrok je možna preobremenitev sklepa po zmanjšanju bolečin ali drugih simptomov.

#### Lokalna oftalmološka uporaba

Pri sistemski absorpciji deksametazona za oftalmično uporabo lahko med intenzivnim in dolgotrajnejšim zdravljenjem pride do pojava Cushingovega sindroma in/ali adrenalne supresije pri bolnikih nagnjenimi k takim boleznim, vključno z otroki in bolniki, ki se sočasno zdravijo z zaviralci CYP3A4 (vključno z ritonavirjem in kobicistatom). V teh primerih je treba zdravljenje postopoma prekiniti.

#### *Pediatrična populacija*

##### *Nedonošenčki*

Razpoložljivi dokazi kažejo na dolgotrajne nevrološke razvojne neželene učinke po zgodnjem zdravljenju (< 96 ur po rojstvu) nedonošenčkov s kronično pljučno boleznijo v začetnih odmerkih 0,25 mg/kg dvakrat na dan.

Pri otrocih v fazi rasti je treba skrbno pretehtati razmerje med koristjo in tveganjem zdravljenja z zdravilom Deksametazon Medochemie.

#### Hipertrofična kardiomiopatija

Po sistemskem dajanju kortikosteroidov, vključno z deksametazonom, prezgodaj rojenim dojenčkom so poročali o hipertrofični kardiomiopatiji. V večini poročenih primerov je bilo to reverzibilno po prekinitvi zdravljenja. Pri nedonošenčkih, ki se zdravijo s sistemskim deksametazonom, je treba opraviti diagnostično oceno ter spremljanje srčne funkcije in strukture (poglavje 4.8).

#### *Starejši bolniki*

Starostniki imajo večje tveganje za osteoporozo, zato je treba pri njih skrbno pretehtati razmerje med koristjo in tveganjem zdravljenja z zdravilom Deksametazon Medochemie.

Zdravilo Deksametazon Medochemie lahko povzroči pozitiven izvid na dopińskih testih.

#### Deksametazon Medochemie vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 3,12 mg natrija v eni 1 ml ampuli, kar je enako 0,15 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

To zdravilo vsebuje 6,24 mg natrija v eni 2 ml ampuli, kar je enako 0,30 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### Estrogeni (npr. peroralna kontracepcija)

Razpolovni čas glukokortikoidov se lahko podaljša in kortikosteroidni učinek se zaradi tega lahko poveča.

#### Zdravila, ki inducirajo CYP3A4, npr. rifampicin, fenitoin, karbamazepin, barbiturati in primidon Kortikosteroidni učinek se lahko zmanjša.

Zaviralci CYP3A4 (vključno s ketokonazolom, itrakonazolom, ritonavirjem in kobicistatom) lahko zmanjšajo očistek deksametazona; to lahko poveča učinek in povzroči adrenalno supresijo/Cushingov sindrom. Kombinaciji s takšnimi zdravili se je treba izogibati, razen če korist odtehta povečano tveganje za sistemske neželene učinke kortikosteroidov. V tem primeru je treba bolnike nadzorovati glede sistemskih učinkov kortikosteroidov.

#### Efedrin

Lahko poveča presnovo glukokortikoidov in tako zmanjša njihov učinek.

#### Zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE)

Povečano tveganje za spremembe v krvni sliki.

#### Srčni glikozidi

Učinek glikozidov je lahko povečan zaradi pomanjkanja kalija.

#### Saluretiki/odvajala

Izločanje kalija je lahko povečano.

#### Antidiabetiki

Hipoglikemični učinek je lahko zmanjšan.

#### Derivati kumarina

Antikoagulantni učinek je lahko zvečan ali zmanjšan. V primeru sočasne uporabe je lahko potrebna prilagoditev odmerka antikoagulansa.

#### Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs - nonsteroidal anti-inflammatory drugs), salicilati in indometacin

Obstaja večje tveganje za gastrointestinalne razjede in krvavitve.

#### Nedepolizirajoči mišični relaksanti

Učinek sprostitve mišic se lahko podaljša.

#### Atropin, drugi antiholinergiki

V primeru sočasne uporabe se lahko zviša očesni tlak.

#### Prazikvantel

Kortikosteroidi lahko zmanjšajo koncentracijo prazikvantela v krvi.

#### Klorokin, hidroksiklorokin, meflokin

Obstaja večje tveganje za miopatije in kardiomiopatije.

#### Protirelin

Po uporabi protirelina se lahko zmanjša porast tiroideo-stimulirajočega hormona (TSH).

#### Imunosupresivi

Obstaja večja dovzetnost za okužbe in možnost za poslabšanje ali manifestacijo latentnih okužb. Dodatno, za ciklosporin: poveča se koncentracija ciklosporina v krvi. Poveča se tveganje za konvulzivne napade.

#### Fluorokinolon

Poveča se tveganje za poškodbe tetiv.

#### Vpliv na preiskave

Lahko pride do zavrtja kožnih reakcij pri testih alergij.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Deksametazon prehaja skozi posteljico. Med nosečnostjo, še zlasti v prvih treh mesecih, se sme uporabljati šele po natančni oceni razmerja med koristjo in tveganjem.

Pri dolgotrajnem zdravljenju s kortikosteroidi med nosečnostjo ni mogoče izključiti motenj v rasti ploda.

Dajanje kortikosteroidov brejim živalim lahko povzroči nepravilen razvoj ploda, vključno z razcepljenim nebom, zastojem rasti v maternici in učinki na rast in razvoj možganov. Ni dokazov, da uporaba kortikosteroidov pri ljudeh zveča pogostnost prirojenih anomalij, kot sta razcepljeno nebo in razcepljena ustnica. Glejte tudi poglavje 5.3.

Če se glukokortikoidi dajejo na koncu nosečnosti, obstaja tveganje za adrenokortikalno atrofijo, ki lahko pri novorojenčku zahteva nadomestno zdravljenje s postopnim zmanjševanjem.

Študije so pokazale povečano tveganje za neonatalno hipoglikemijo po antenatalni uporabi kratkega cikla kortikosteroidov, vključno z deksametazonom, pri ženskah, pri katerih obstaja tveganje za pozen prezgodnji porod.

#### Dojenje

Deksametazon se izloča v materino mleko. Doslej ni bilo poročil o škodljivem vplivu na dojenčka. Vseeno pa se smejo glukokortikoidi med dojenjem uporabljati le ob strogi indikaciji. Če so zaradi bolezni potrebni večji odmerki, je treba prekiniti dojenje.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Deksametazon Medochemie nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev; enako velja za delo v nevarnih okoliščinah.

### **4.8 Neželene učinki**

Tveganje za neželene učinke je med kratkotrajnim zdravljenjem z deksametazonom majhno. Toda v



primeru kratkotrajnega parenteralnega zdravljenja z visokimi odmerki je treba upoštevati tveganje za spremembe elektrolitov, edeme, možno zvišanje krvnega tlaka, srčni zastoj, motnje srčnega ritma ali konvulzije in klinične manifestacije okužbe. Potrebna je pozornost na možnost pojava gastrointestinalnih razjed (pogosto povezane s stresom), ki imajo lahko zaradi zdravljenja s kortikosteroidi le malo simptomov, ter tudi na znake zmanjšane tolerance za glukozo.

Pojavijo se lahko naslednji neželeni učinki, ki so zelo odvisni od odmerka in trajanja zdravljenja, zaradi česar je njihova pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

#### Infekcijske in parazitske bolezni

Prikritje okužb, manifestacija, poslabšanje bakterijskih, virusnih, glivičnih, parazitskih in oportunističnih okužb, aktivacija okužbe s podančico (glejte poglavje 4.4).

#### Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zmerna levkocitoza, limfocitopenija, eozinopenija, policitemija.

#### Bolezni imunskega sistema

Preobčutljivostne reakcije (npr. z zdravilom povzročen eksantem), hude anafilaktične reakcije, kot so aritmije, bronhospazem, hipotenzija ali hipertenzija, cirkulatorni kolaps, srčni zastoj, oslabitev imunskega sistema.

#### Bolezni endokrinega sistema

Cushingov sindrom (značilni simptomi: obraz kot luna, trebušna debelost in pletora), nadledvična supresija (glejte poglavje 4.4).

#### Presnovne in prehranske motnje

Zadrževanje natrija z edemi, povečano izgubljanje kalija (možnost motenj srčnega ritma), povečanje telesne mase, zmanjšana tolerance za glukozo, sladkorna bolezen, hiperholesterolemija in hipertrigliceridemija, povečanje apetita.

#### Psihiatrične motnje

Depresija, razdražljivost, eforija, povečan zagon, psihoze, manija, halucinacije, čustvena labilnost, anksioznost, motnje spanja, samomorilne težnje.

#### Bolezni živčevja

Cerebralni psevdotumor, manifestacija latentne epilepsije, večja verjetnost epileptičnega napada v primeru manifestne epilepsije.

#### Očesne bolezni

Katarakta, zlasti s posteriorno subkapsularno motnostjo, glavkom, poslabšanje simptomov v primeru roženične razjede, večje tveganje za virusne, glivne in bakterijske okužbe oči, poslabšanje bakterijskega vnetja roženice, ptoza, midriaza, hemoza, iatrogeno predrtje beločnice, hiororetinopatija. V redkih primerih reverzibilen eksoftalmus, po subkonjunktivalni aplikaciji pa tudi herpes virusa keratitis, perforacija roženice v primeru obstoječega keratitisa, zamegljen vid (glejte tudi poglavje 4.4).

#### Srčne bolezni

Hipertrofična kardiomiopatija pri prezgodaj rojenih dojenčkih (glejte poglavje 4.4).

#### Žilne bolezni

Hipertenzija, večje tveganje za arteriosklerozo in trombozo, vaskulitis (tudi kot odtegnitveni sindrom po dolgotrajnem zdravljenju), večja krhkost kapilar.

#### Bolezni prebavil

Gastrointestinalne razjede, gastrointestinalne krvavitve, pankreatitis, želodčni simptomi, kolcanje.

#### Bolezni kože in podkožja

*Striae rubrae*, atrofija, teleangiektazije, petehije, ekhimoze, hipertrichoza, steroidne akne, rozacei podoben (perioralni) dermatitis, spremembe pigmentacije kože.

#### Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Miopatija, mišična atrofija in šibkost, osteoporoza (odvisna od odmerka, tudi po kratkotrajnem zdravljenju), aseptična nekroza kosti, s tetivami povezani simptomi, tendinitis, pretrganje tetive, epiduralna lipomatoza, zavrtje rasti pri otrocih.

#### Motnje reprodukcije in dojk

Motnje pri izločanju spolnih hormonov (posledica so neredne menstruacije, vse do amenoreje, hirsutizem, impotenca).

#### Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Upočasnjeno celjenje ran.

#### Lokalna uporaba

Možna sta lokalno draženje in neprenašanje (občutek vročine, dolgotrajna bolečina), predvsem pri oftalmični uporabi. Če kortikosteroidi niso skrbno injicirani v sklepno votlino, ni mogoče izključiti nastanka atrofije kože in podkožnega tkiva na mestu injiciranja.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, tel.: +386 (0)8 2000 500, faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si), spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Akutne zastrupitve z deksametazonom niso poznane. V primeru kroničnega prevelikega odmerjanja je treba pričakovati povečanje neželenih učinkov (glejte poglavje 4.8), zlasti v zvezi z endokrinim sistemom, presnovo in ravnovesjem elektrolitov.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Kortikosteroidi za sistemsko zdravljenje, enokomponentna zdravila, Glukokortikoidi, oznaka ATC: H02AB02.

Deksametazon je monofluoriran glukokortikoid z izrazitimi antialergijskimi, protivnetnimi lastnostmi, lastnostmi, ki vplivajo na stabilizacijo membrane in z učinki na presnovo ogljikovih hidratov, beljakovin in maščob.

Deksametazon ima približno 7,5-krat večji glukokortikoiden učinek kot prednizolon in prednizon in njegov učinek je 30-krat močnejši od učinka hidrokortizona; mineralokortikoidnih učinkov nima. Biološki učinek glukokortikoidov, kot je deksametazon, je posledica aktivacije transkripcije genov, občutljivih na kortikosteroide. To povzroči protivnetne, imunosupresivne in antiproliferativne učinke, med drugim z zmanjšanjem nastajanja, sproščanja in aktivnosti vnetnih mediatorjev in z zavrtjem specifičnih funkcij in migracije vnetnih celic. Poleg tega kortikosteroidi lahko preprečijo tudi učinek senzibiliziranih limfocitov T in makrofagov na tarčne celice.

Če je potrebna dolgotrajna uporaba kortikosteroidov, je treba upoštevati možno indukcijo prehodne insuficience nadledvičnih žlez. Možnost supresije hipotalamo-hipofizno-adrenalne osi je deloma odvisna od individualnih dejavnikov.

#### Klinična učinkovitost in varnost pri zdravljenju koronavirusne bolezni 2019 (COVID-19)

Preskušanje RECOVERY (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY), na pobudo preiskovalca, je individualno randomizirano, nadzorovano, odprto in prilagodljivo preskušanje, ki so ga raziskovalci začeli z namenom ovrednotenja učinkov možnih zdravljenj pri hospitaliziranih bolnikih s COVID-19.

Preskušanje so izvedli v 176 bolnišničnih organizacijah v Združenem kraljestvu.

V preskušanju so 6425 bolnikov naključno razdelili tako, da so bodisi prejeli deksametazon (2104 bolniki) ali pa samo običajno oskrbo (4321 bolnikov). 89 % bolnikov je imelo laboratorijsko potrjeno okužbo s SARS-CoV-2.

Ob randomizaciji je bilo 16 % bolnikov na invazivni mehanski ventilaciji ali zunajtelesni membranski oksigenaciji, 60 % jih je prejelo le kisik (z neinvazivno ventilacijo ali brez nje) in 24 % bolnikov ni prejelo ne ene ne druge terapije.

Povprečna starost bolnikov je bila 66,1 +/- 15,7 leta, 36 % je bilo ženskega spola, 24 % je imelo anamnezo sladkorne bolezni, 27 % bolezni srca in 21 % kronične bolezni pljuč.

#### *Primarni opazovani dogodki*

Po 28 dneh je bila umrljivost v skupini z deksametazonom značilno manjša kot v skupini z običajno oskrbo: v prvi je umrlo 482 od 2104 bolnikov (22,9 %), v drugi pa 1110 od 4321 bolnikov (25,7 %) (razmerje deležev 0,83, 95-odstotni interval zaupanja [IZ]: 0,75, 0,93,  $p < 0,001$ ).

Pojavnost smrti je bila v skupini z deksametazonom manjša kot v skupini z običajno oskrbo pri bolnikih na invazivni mehanski ventilaciji (29,3 % v primerjavi z 41,4 %, razmerje deležev 0,64, 95 % IZ: 0,51, 0,81) in pri bolnikih, ki so prejeli dodaten kisik brez invazivne mehanske ventilacije (23,3 % v prim. s 26,2 %, razmerje deležev 0,82, 95 % IZ: 0,72, 0,94).

Pri bolnikih, ki ob randomizaciji niso prejeli nobene dihalne podpore, deksametazon ni imel nobenega jasnega učinka (17,8 % v prim. s 14,0 %, razmerje deležev 1,19, 95 % IZ: 0,91, 1,55).

#### *Sekundarni opazovani dogodki*

Hospitalizacija bolnikov v skupini z deksametazonom je bila krajša kot med tistimi, ki so imeli običajno oskrbo (mediana 12 dni v primerjavi s 13 dnevi), prav tako so imeli večjo verjetnost, da bodo odpušteni v 28 dneh (razmerje deležev 1,10, 95 % IZ: 1,03, 1,17).

V skladu s primarnim opazovanim dogodkom je bil največji učinek glede odpusta v 28 dneh opazen pri bolnikih, ki so bili ob randomizaciji na invazivni mehanski ventilaciji (razmerje deležev 1,48, 95 % IZ: 1,16, 1,90), sledili so bolniki, ki so prejeli le kisik (razmerje deležev 1,15, 95 % IZ: 1,06, 1,24), pri bolnikih, ki niso prejeli kisika, pa koristnega učinka ni bilo (razmerje deležev 0,96, 95 % IZ: 0,85, 1,08).

<b>Izid</b>	<b>Deksametazon (N = 2104)</b>	<b>Običajna oskrba (N = 4321)</b>	<b>Razmerje deležev ali tveganj (95 % IZ)*</b>
		<i>Št./skupno št. bolnikov (%)</i>	
<b>Primarni izid</b>			
Umrljivost v 28 dneh	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75 – 0,93)
<b>Sekundarna izida</b>			
Odpust iz bolnišnice v 28 dneh	1413/2104 (67,2)	2745/4321 (63,5)	1,10 (1,03 – 1,17)
Invazivna mehanska ventilacija ali smrt†	456/1780 (25,6)	994/3638 (27,3)	0,92 (0,84 – 1,01)
Invazivna mehanska 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)

\* Razmerja deležev so prilagojena za starost, kar zadeva 28-dnevno umrljivost in odpust iz bolnišnice. Razmerja deležev so prilagojena za starost, glede na izide prejetja invazivne mehanske ventilacije ali smrti in obeh elementov.

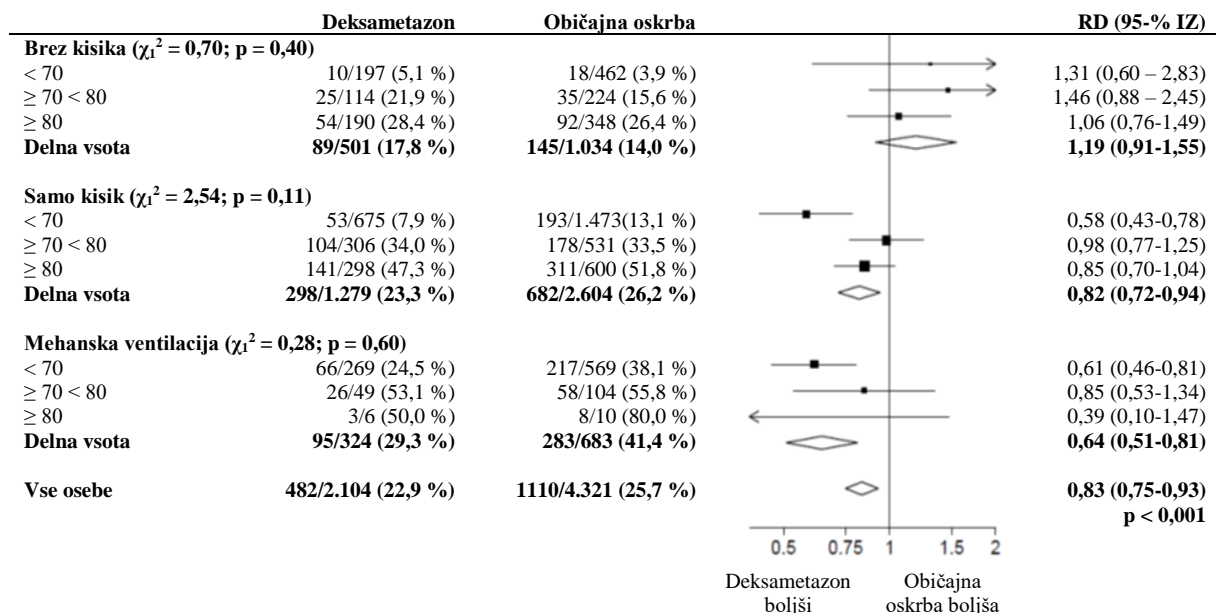
† Iz te kategorije so izključeni bolniki, ki so bili ob randomizaciji na invazivni mehanski ventilaciji.

### Varnost

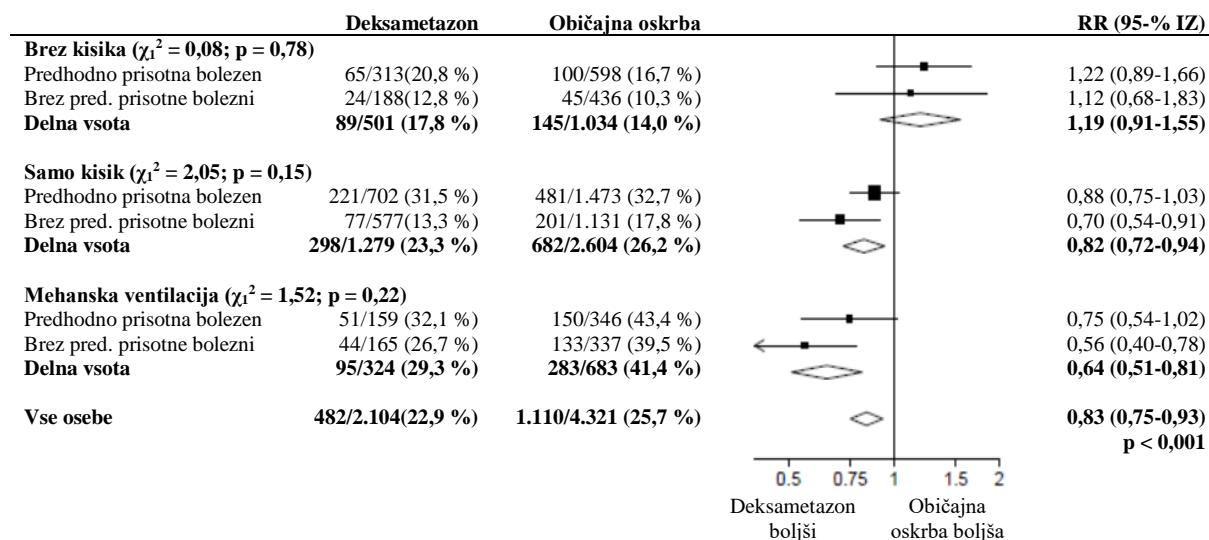
Zabeležili so štiri resne neželene učinke (RNU), povezane z raziskovalnim zdravljenjem: dva RNU hiperglikemije, en RNU steroidne psihoze in en RNU krvavitve v zgornjih prebavilih. Vsi učinki so minili.

### Analize podskupin

Učinki DEKSAMETAZONA na 28-dnevno umrljivost glede na starost in respiratorno podporo, prejeta ob randomizaciji.



Učinki DEKSAMETAZONA na umrljivost v 28 dneh glede na dihalno podporo, prejeto ob randomizaciji, in katerokoli kronično bolezen v anamnezi.



## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Deksametazon se veže na albumine v plazmi, v odvisnosti od odmerka. Pri zelo visokih koncentracijah je večji delež prost v krvi. V primerih hipoalbuminemije se delež nevezanega (aktivnega) kortikosteroida zveča. Pri ljudeh najvišje koncentracije deksametazona v cerebrospinalni tekočini (CSF - cerebrospinal fluid), ki so približno 1/6 sočasne koncentracije v plazmi, nastopijo štiri ure po intravenskem dajanju radiološko označenega deksametazona.

Biološki razpolovni čas deksametazona je več kot 36 ur in tako je deksametazon eden zelo dolgodelujočih glukokortikoidov. Zaradi dolgotrajnega delovanja lahko neprekinjena uporaba dnevni odmerkov povzroči kopičenje in preveliko odmerjanje.

Eliminacijski (serumski) razpolovni čas deksametazona je pri odraslih v povprečju približno 250 minut (+ 80 minut). Izločanje je v veliki meri skozi ledvice v obliki prostega deksametazonskega alkohola. Deksametazon se do neke mere presnovi in presnovki se izločijo predvsem v obliki glukuronatov ali sulfatov, prav tako v veliki meri skozi ledvice. Moteno delovanje ledvic na odstranjevanje deksametazona ne vpliva bistveno.

Eliminacijski razpolovni čas se podaljša v primeru hude bolezni jeter.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

### Akutna toksičnost

Pri miših je LD<sub>50</sub> deksametazona po enkratni peroralni uporabi v prvih 7 dneh 16 g/kg telesne mase, pri podganah pa več kot 3 g/kg telesne mase. Po enkratni subkutani uporabi je bila vrednost LD<sub>50</sub> v prvih 7 dneh pri miših več kot 700 mg/kg telesne mase in pri podganah približno 120 mg/kg telesne mase. Med 21-dnevnim obdobjem opazovanja so se te vrednosti zmanjšale kar se razume kot posledica hudih bolezni, povezanih z okužbami zaradi hormonsko povzročene imunosupresije.

### Kronična toksičnost

Podatkov o kronični toksičnosti pri človeku ali živalih ni. O znakih zastrupitve s kortikosteroidi ni bilo nikoli poročano. V primeru razmeroma dolgotrajnega zdravljenja z odmerki nad 1,5 mg/dan je treba pričakovati izrazite neželene učinke (glejte poglavje 4.8).

### Mutageni in kancerogeni potencial

Razpoložljive ugotovitve za glukokortikoide iz študij ne kažejo na klinično relevantne genotoksične učinke.

#### Reproduktivna toksičnost

V študijah na živalih so opazili palatoshizo pri podganah, miših, hrčkih, kuncih, psih in primatih, ne pa tudi pri konjih ali ovcah. V nekaterih primerih so se te nepravilnosti pojavile skupaj s hibami osrednjega živčevja in srca. Pri primatih so po izpostavljenosti opazili spremembe v predelu možganov. Poleg tega lahko pride do upočasnitve intrauterine rasti. Vse te učinke so opazili pri uporabi velikih odmerkov.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Natrijev citrat (E331)

Dinatrijev edetat (E386)

Kreatinin

Voda za injekcije

Natrijev hidroksid (E524) (za uravnavanje pH)

Koncentrirana klorovodikova kislina (E507) (za uravnavanje pH)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

4 mg/ ml: 18 mesecev

8 mg/ 2 ml: 2 leti

Kemična in fizična stabilnost med uporabo je bila dokazana za 24 ur pri temperaturi 25 °C in 2 – 8 °C. Z mikrobiološkega vidika je treba razredčeno zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik. Običajno se ne sme preseči 24 ur pri temperaturi 2 – 8 °C, razen če je redčenje potekalo v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ampule shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

2 ml prozorne ampule, stekla tipa I (Ph. Eur).

Pakiranje s 5, 10 ali 100 ampulami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom**

Zdravilo Dekametazon Medochemie 4 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje je najbolje dati neposredno intravensko ali pa injicirati v cevko za infuzijo.

Raztopine za injiciranje so združljive z naslednjimi raztopinami za infundiranje in jih je potrebno uporabiti v 24 urah:

- Izotonično fiziološko raztopino;

- Ringerjevo raztopino;
- 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze;
- 100 mg/ml (10 %) raztopino glukoze.

Pri kombiniranju z raztopinami za infundiranje je treba upoštevati informacije njihovih proizvajalcev, vključno s podatki o združljivosti, kontraindikacijah, neželenih učinkih in medsebojnih delovanjih.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Medochemie Ltd.  
1-10 Constantinoupoleos Street,  
3011 Limassol,  
Ciper

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/23/03028/001-006

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 17. 10. 2023

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

9. 2. 2023