

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Deksametazon Kabi 4 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 4 mg deksametazonfosfata v obliki 4,37 mg natrijevega deksametazonfosfata, kar ustreza 3,3 mg deksametazona.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena 1 ml ampula vsebuje 3,2 mg natrija (v obliki natrijevega citrata in dinatrijevega edetata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje/infundiranje

Raztopina za injiciranje/infundiranje je bistra, brezbarvna raztopina brez vidnih delcev.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1. Terapevtske indikacije

Sistemska uporaba:

- cerebralni edem povezan s cerebralnim tumorjem, nevrokirurškimi posegi, cerebralnim abscesom, bakterijskim meningitisom (npr. tuberkuloza, tifus, bruceloza),
- politravmatski šok/preprečevanje postravmatskega 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),
- kratkotrajno sočasno zdravljenje med akutnimi epizodami ali poslabšanji revmatičnih bolezni,
- paliativno zdravljenje malignih tumorjev,
- preprečevanje in zdravljenje pooperativnega bruhanja ali bruhanja zaradi citostatikov med uporabo antiemetičnih shem,
- zdravilo Deksametazon Kabi 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: za persistentno vnetje enega ali več sklepov po splošnem zdravljenju kronične vnetne bolezni sklepov, aktiviranega osteoartritisa, akutnih oblik humeroskapularne periartropatije,
- infiltracijsko zdravljenje (če je strogo indicirano) nebakterijskega tendovaginitisa in burzitisa, periartropatije, insercijske tendinopatije.

4.2. Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek je treba prilagoditi glede na naravo bolezni, 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 ni predpisano drugače, veljajo naslednja priporočila za odmerjanje:

Sistemska uporaba:

- **Možganski edem:**
Odrasli: glede na vzrok in resnost bolezni, je začetni odmerek od 8 do 10 mg (do 80 mg) intravensko, nato od 16 do 24 mg (do 48 mg) na dan intravensko razdeljeno na 3 do 4 (6) posamezne odmerke 4 do 8 dni. Med obsevanjem in v okviru konzervativne terapije neoperabilnih možganskih tumorjev je lahko potrebna dolgotrajna uporaba manjših odmerkov zdravila Deksametazon Kabi.
- Možganski edem zaradi bakterijskega meningitisa: 0,15 mg/kg telesne mase na 6 ur 4 dni.
Otroci: 0,4 mg/kg telesne mase vsakih 12 ur 2 dni; z začetkom pred prvo uporabo antibiotikov.
- Hude infekcijske bolezni s toksičnimi stanji (npr. tuberkuloza, tifus; le kot sočasna uporaba z antiinfektivnim zdravljenjem): od 4 do 20 mg na dan intravensko, v posameznih primerih (npr. tifus) uvodoma do 200 mg.
Upoštevati je treba uradne smernice za uporabo kortikoterapije za ustrezno zdravljenje infekcijskih bolezni.
- Postravmatski šok in preprečevanje postravmatskega pljučnega šoka: začetni odmerek je od 40 do 100 mg (otroci 40 mg) intravensko s ponovitvijo po 12 urah. Alternativno 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.
Otroci: od 0,15 do 0,3 mg/kg telesne mase intravensko.
Po potrebi se injiciranje lahko ponavlja, odvisno od odziva posameznika in kliničnih potreb.
- Akutne bolezni kože: glede na vrsto in obseg bolezni, so dnevni odmerki od 8 do 40 mg intravensko, v hujših primerih do 100 mg, čemur sledi zdravljenje z zmanjševanjem odmerkov.
- Aktivne faze sistemske revmatične bolezni: sistemski eritematozni lupus: dnevni odmerki od 6 do 16 mg.
- Aktiven revmatoidni artritis s hudim progresivnim potekom: dnevni odmerki od 12 do 16 mg za zdravljenje hitro napredujoče bolezni. V primeru zunaj-sklepnih znakov od 6 do 12 mg na dan.
- Paliativno zdravljenje malignih tumorjev: uvodoma od 8 do 16 mg/dan, v primeru dolgotrajnejšega zdravljenja od 4 do 12 mg/dan.
- Preprečevanje in zdravljenje s citostatiki povzročene bruhanja v okviru antiemetičnih shem: od 8 do 20 mg intravensko pred začetkom kemoterapije, nato pa po potrebi, 1- do 2-krat na dan od 4 do 8 mg od 2 do 3 dni (zmerno emetogena kemoterapija) ali do 3-4 dni (visoko emetogena kemoterapija).
- Preprečevanje in zdravljenje pooperativnega bruhanja: posamezen odmerek do 4 do 8 mg intravensko pred začetkom operacije. Pri otrocih, starejših od 2 let: 0,15 mg/kg telesne mase (maksimalni odmerek do 8 mg).
- Zdravljenje COVID-19: odrasli bolniki 6 mg intravensko enkrat na dan do 10 dni.
Pediatrična populacija: za pediatrično populacijo (mladostniki v starosti 12 let ali več) je priporočljiv odmerek 6 mg intravensko enkrat na dan do 10 dni.
Trajanje zdravljenja je treba prilagajati glede na bolnikov klinični odziv in potrebe.

Starejši, bolniki z okvaro ledvic in bolniki z okvaro jeter: odmerka ni treba prilagoditi.

Lokalna uporaba:

Običajni priporočeni odmerek za lokalno infiltracijo ali injiciranje je od 4 do 8 mg. Za injiciranje v male sklepe je po navadi potreben manjši odmerek 2 mg natrijevega deksametazonfosfata.

Način uporabe

Zdravilo Deksametazon Kabi se običajno daje počasi (2-3 minute) intravensko ali z infuzijo. Vendar pa se lahko daje tudi intramuskularno, če se pojavijo težave z venskim dostopom in je krvni obtok zadosten. Zdravilo Deksametazon Kabi se lahko daje tudi z infiltracijo in intraartikularno injekcijo. Trajanje zdravljenja je odvisno od indikacije.

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

Intraartikularno dajanje je treba obravnavati kot poseg na odprtem sklepu in ga je treba izvesti v strogo aseptičnih pogojih. Za uspešno lajšanje simptomov na splošno zadošča ena intraartikularna injekcija. Če je potrebna dodatna injekcija, je ne smemo dati prej kot čez 3 do 4 tedne. Število injekcij na posamezen sklep mora biti omejeno na 3 do 4. Potreben je zdravniški pregled sklepa, zlasti po zaporednih injekcijah.

Infiltracija: zdravilo Deksametazon Kabi se infiltrira v predel najmočnejše bolečine ali v prirastišče tetive. Paziti je treba, da ne bi injicirali neposredno v tetivo! Izogibati se je treba dajanju v kratkih presledkih in upoštevati je treba stroge aseptične pogoje.

Če so za enkratno zdravljenje potrebni veliki odmerki, je treba razmisliti o uporabi zdravil z deksametazonom, ki imajo večjo jakost na volumen.

Primernost za uporabo

Uporabiti smete le bistre raztopine. Samo za enkratno uporabo. Neuporabljeni zdravilo zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Za informacije o združljivosti glejte poglavje 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
Sistemske glivične okužbe; sistemske okužbe razen v primeru uporabe specifičnega zdravljenja okužbe.

Intraartikularno injiciranje je kontraindicirano v primeru:

- okužbe v sklepu, predvidenem za zdravljenje, ali v njegovi neposredni bližini,
- bakterijskega artritisa,
- nestabilnosti sklepa, predvidenega za zdravljenje,
- motnje strjevanja krvi (spontane ali zaradi antikoagulantov),
- periartikularne kalcifikacije,
- avaskularne osteonekroze,
- rupture tetive,
- Charcotovega sklepa.

Infiltriranje brez dodatnega zdravljenja vzroka okužbe je kontraindicirano v primeru okužb na območju uporabe.

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Anafilaktične reakcije

Pojavijo se lahko tudi hude anafilaktične reakcije.

Pri posameznih bolnikih so po uporabi zdravila Deksametazon Kabi opazali hude anafilaktične reakcije z odpovedjo obtočil, zastojem srca, aritmijo, bronhospazmom in/ali hipotenzijo ali hipertenzijo.

Okužbe, parazitske bolezni in cepljenja

Zaradi imunosupresije lahko zdravilo Deksametazon Kabi 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.

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 Kabi pridejo v stik z osebami, ki imajo ošpice ali norice, je treba po potrebi začeti s preventivnim zdravljenjem.

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.

Za naslednje bolezni pride zdravljenje v poštev le v primeru najstrožjih indikacij in, če je potrebno, 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 mikoze in parazitoze (npr. okužbe z nematodi),
- pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na strongiloidozo ali imajo potrjeno strongiloidozo (okužba z glistami), lahko glukokortikoidi povzročijo aktiviranje in obsežno razmnoževanje teh parazitov,
- poliomyelitis,
- limfadenitis po cepljenju BCG,
- akutne in kronične bakterijske okužbe,
- če ima bolnik v anamnezi tuberkulozo, se sme uporabljati le skupaj s tuberkulostatično zaščito.

COVID-19

Pri bolnikih s COVID-19, ki se že zdravijo s sistemskimi (peroralnimi) kortikosteroidi zaradi drugih razlogov (npr. bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo) in ne potrebujejo podpornega zdravljenja s kisikom, se zdravljenja s sistemskimi kortikosteroidi ne sme prekiniti.

Motnje vida in bolezni oči

Pri sistemski ali lokalni uporabi kortikosteroidov se lahko pojavijo motnje vida. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, kot so zamegljen vid ali druge motnje vida, je potrebno razmisliti o napotitvi k oftalmologu, ki bo poiskal morebitne vzroke, ki lahko vključujejo katarakto, glavkom ali redke bolezni (kot je centralna serozna horioretinopatija - CSCR), o katerih so poročali po sistemski in lokalni uporabi kortikosteroidov.

Zdravljenje se sme izvajati le ob upoštevanju strogih indikacij in, če je potrebno, ob dodatnem specifičnemu zdravljenju, za naslednje bolezni:

- glavkom z ozkim ali širokim zakotjem: priporočljiva sta oftalmološko spremljanje in sočasno zdravljenje,
- razjede roženice in poškodbe roženice: priporočljiva sta oftalmološko spremljanje in sočasno zdravljenje.

Srce in ožilje

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

Med zdravljenjem z zdravilom Deksametazon Kabi so potrebne redne meritve krvnega tlaka, zlasti med uporabo velikih odmerkov in pri bolnikih s hipertenzijo, ki jo je težko nadzorovati.

Med uporabo velikih odmerkov deksametazona se lahko pojavi bradikardija.

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).

Feokromocitomska kriza

Po uporabi sistemskih kortikosteroidov so poročali o feokromocitomski krizi, ki je lahko smrtna. Kortikosteroide se pri bolnikih s potrjenim feokromocitomom ali sumom nanj lahko uporabi le po ustrezni oceni razmerja med tveganjem in koristjo.

Bolezni prebavil

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

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

Zdravljenje se sme izvajati le ob upoštevanju strogih indikacij in, če je potrebno, ob dodatnem specifičnem zdravljenju gastrointestinalnih ulkusov.

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

Diabetes

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

Zdravljenje se sme izvajati le ob upoštevanju strogih indikacij in, če je potrebno, ob dodatnem specifičnem zdravljenju sladkorne bolezni, ki jo je težko nadzorovati.

Fluorokinoloni in glukokortikoidi

Sočasna uporaba fluorokinolonov in glukokortikoidov poveča tveganje za bolezni tetiv, za tendinitis in pretrganje tetiv.

Miastenija gravis

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

Kalij

Pri velikih odmerkih je treba zagotoviti zadosten vnos kalija in omejiti vnosa natrija. Kontrolirati je treba koncentracijo kalija v serumu.

Poslabšanje ali ponovitev osnovne bolezni in akutna adrenokortikalna insuficienca

Nenadna prekinitve zdravljenja po približno 10-dnevni uporabi lahko poslabša osnovno bolezen, povzroči njeno ponovitev ali povzroči akutno adrenokortikalno insuficienco/sindrom odtegnitve kortizona. Če je predvideno prenehanje zdravljenja, je zato odmerek treba zmanjševati počasi.

Sindrom tumorske lize

V obdobju trženja zdravila so poročali o primerih sindroma tumorske lize (TLS- Tumour Lysis Syndrome) po uporabi deksametazona samega ali v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki pri

bolnikih s hematološkimi boleznimi. Bolnike, pri katerih obstaja veliko tveganje za pojav TLS, kot so na primer bolniki z velikim indeksom proliferacije, velikim tumorskim bremenom in veliko občutljivostjo za citotoksična zdravila, je potrebno natančno spremljati in uvesti previdnostne ukrepe.

Sklepi

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

Osteoporoza

Zdravljenje se sme izvajati le ob upoštevanju strogih indikacij in, če je potrebno, ob dodatnem specifičnemu zdravljenju osteoporoze.

Psihiatrične bolezni

Zdravljenje se sme izvajati le ob upoštevanju strogih indikacij in, če je potrebno, ob dodatnem specifičnemu zdravljenju psihiatričnih bolezni (tudi v anamnezi), vključno s samomorilnimi težnjami. Priporočljivo je nevrološko ali psihiatrično spremljanje.

Drugo

V primeru intravenske uporabe je injekcijo treba dati počasi (v 2 do 3 minutah), saj se pri prehitrem dajanju lahko pojavijo neželeni učinki, kot sta neprijetno mravljinčenje ali parestezija.

Zdravilo Deksametazon Kabi je namenjeno le za kratkotrajno uporabo. V primeru nepravilne 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.

Če se med zdravljenjem z zdravilom Deksametazon Kabi pojavijo posebne fizične stresne okoliščine (poškodba, operacija, porod itn.), je lahko potrebno prehodno povečanje odmerka.

Lokalna oftalmološka uporaba

Po sistemski absorpciji oftalmičnega deksametazona med intenzivnim ali dolgotrajnim zdravljenjem se lahko pri predisponiranih bolnikih, vključno z otroki in bolniki, ki se zdravijo z zaviralci CYP3A4 (vključno z ritonavirjem in kobicistatom), pojavi Cushingov sindrom in/ali adrenalna supresija. V teh primerih je treba zdravljenje postopoma ukiniti.

Otroci in mladostniki

Nedonošenčki:

Razpoložljivi podatki kažejo dolgoročne neželene učinke na nevrološki razvoj po zgodnjem zdravljenju (< 96 ur po rojstvu) nedonošenčkov s kronično boleznijo pljuč pri 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 Kabi.

Starejši

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

Zdravilo Deksametazon Kabi lahko povzroči pozitiven izvid na dopinških testih.

Pomembne informacije o pomožnih snoveh

To zdravilo vsebuje 3,2 mg natrija na ml, kar je enako 0,16 % 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. peroralni kontraceptivi): 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: učinek kortikosteroidov se lahko zmanjša.

Zaviralci CYP3A4 (vključno s ketokonazolom, itraconazolom, 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 zdravljenja 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 se lahko poveča zaradi pomanjkanja kalija.

Saluretiki/laksativi: izločanje kalija se lahko poveča.

Antidiabetiki: hipoglikemični učinek je lahko zmanjšan.

Derivati kumarina: antikoagulacijski učinek se lahko zmanjša ali poveča. Pri sočasnem dajanju bo morda potrebna prilagoditev odmerka antikoagulant.

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), salicilati in indometacin: tveganje za gastrointestinalne ulkuse in krvavitve je povečano.

Nedepolarizirajoči mišični relaksanti: učinek mišične relaksacije je lahko podaljšan.

Atropin, drugi antiholinergiki: pri sočasni uporabi je možno dodatno zvečanje intraokularnega tlaka.

Prazikvantel: kortikosteroidi lahko povzročijo zmanjšanje koncentracije prazikvantela v krvi.

Klorokin, hidroksiklorokin, meflokin: obstaja povečano tveganje za miopatije, kardiomiopatije.

Protirelin: med uporabo protirelina se lahko zmanjša porast tiroideo-stimulirajočega hormona (TSH).

Imunosupresivi: zvečana dovzetnost za okužbe in možnost za poslabšanje ali manifestacijo latentnih okužb. Poleg tega se v kombinaciji s ciklosporinom poveča koncentracija ciklosporina v krvi in tudi tveganje za konvulzivne napade.

Fluorokinoloni: lahko povečajo tveganje za simptome v predelu tetiv.

Vpliv na preiskave: možno je, da pride do supresije kožnih reakcij pri testiranjih za alergije.

4.6. Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Deksametazon prehaja skozi placento. Med nosečnostjo, zlasti v prvem trimesečju, se lahko deksametazon uporablja le po skrbni oceni koristi in tveganja.

Pri dolgotrajnem zdravljenju z glukokortikoidi med nosečnostjo ni mogoče izključiti motenj v rasti ploda.

Dajanje kortikosteroidov brejim živalim lahko povzroči nepravilen razvoj plodu, 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 uporabljajo ob koncu nosečnosti, obstaja pri plodu tveganje za atrofijo skorje nadledvične žleze, zaradi česar je lahko pri novorojenčku potrebno substitucijsko zdravljenje s postopnim zmanjševanjem odmerka.

Študije so pokazale povečano tveganje za neonatalno hipoglikemijo po prenatalni 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 sme zdravilo med dojenjem uporabljati le ob strogi indikaciji. Če so zaradi bolezni potrebni večji odmerki, je treba dojenje prekiniti.

4.7. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8. Neželeni 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, pojavov edemov, možno zvišanje krvnega tlaka, srčno popuščanje, motnje srčnega ritma ali konvulzije in klinične manifestacije okužbe. Pozornost je treba nameniti možnosti gastrointestinalnih ulceracij (ki so pogosto povezane s stresom), ki lahko imajo 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 neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

Infekcijske in parazitske bolezni:

Prikritje okužb, manifestiranje in poslabšanje virusnih, glivnih, bakterijskih, parazitskih in oportunističnih okužb, aktiviranje strongiloidoze (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, hipertenzija ali hipotenzija, kolaps obtočil, zastoj srca, oslabitev imunskega sistema.

Srčne bolezni:

Neznana pogostnost: hipertrofična kardiomiopatija pri prezgodaj rojenih dojenčkih (glejte poglavje 4.4).

Bolezni endokrinega sistema:

Cushingov sindrom (značilni simptomi: otekel obraz, debelost na območju trupa in pletora), supresija nadledvične žleze (glejte poglavje 4.4).

Presnovne in prehranske motnje:

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

Psihiatrične motnje:

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

Bolezni živčevja:

Cerebralni psevdotumor, manifestacija latentne epilepsije, večja dovzetnost za epileptični napad 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 rožnice, ptoza, midriaza, kemoza, iatrogena perforacija beločnice, hiorietinopatija. V redkih primerih reverzibilen eksoftalmus (glejte tudi 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, razdražen želodec, kolcanje.

Bolezni kože in podkožja:

Strije (striae rubra), tanjšanje kože (atrofija), teleangiektazije, petehije, ekhimoze, hipertrichoza, akne zaradi steroidov, rozacei podoben (perioralni) dermatitis, spremembe pigmentacije kože.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Miopatija, mišična atrofija in šibkost, osteoporoza (odvisna od odmerka, možna tudi po kratkotrajnem zdravljenju), aseptična nekroza kosti, bolezni tetiv, tendinitis, pretrganje tetive, epiduralna lipomatoza, zaviranje rasti pri otrocih.

Motnje reprodukcije in dojk:

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

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Upočasnjeno celjenje ran.

Lokalna uporaba: možni so lokalna razdraženost in znaki intolerance (občutek vročine, podaljšana bolečina), še posebej pri okularni uporabi. Razvoja kožne atrofije in atrofije podkožnega tkiva na mestu injiciranja ni mogoče izločiti, če se kortikosteroidi ne vbrizgajo dovolj previdno v sklepní prostor.

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, spletna stran: www.jazmp.si

4.9. Preveliko odmerjanje

Simptomi

Akutne zastrupitve z deksametazonom niso bile opisane. V primeru kroničnega prevelikega odmerjanja je možno pričakovati izrazitejšje neželene učinke (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, glukokortikoidi, oznaka ATC: H02AB02.

Deksametazon je monofluorirani glukokortikoid z močnim protialergijskim in protivnetnim delovanjem, stabilizacijskim delovanjem na celične membrane ter učinki na presnovo ogljikovih hidratov, beljakovin in lipidov.

Deksametazon ima približno 7,5-krat večji glukokortikoiden učinek kot prednizolon in prednizon ter 30-krat močnejši učinek od učinka hidrokortizona; mineralokortikoidnih učinkov nima.

Biološki učinek glukokortikoidov, kot je deksametazon, je posledica aktivacije transkripcije genov, občutljivih na kortikosteroide. Protivnetni, imunosupresivni in antiproliferativni učinek sprožajo dejavniki, kot so zmanjšana tvorba, sproščanje in aktivnost vnetnih mediatorjev in zaviranje specifičnih funkcij in migracij vnetnih celic. Poleg tega lahko kortikosteroidi 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. Supresija hipotalamo-hipofizno-adrenalne osi je odvisna tudi od individualnih dejavnikov.

Preskušanje RECOVERY (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY)¹ je individualno randomizirano, nadzorovano, odprto in prilagodljivo preskušanje na pobudo raziskovalca za oceno učinkov potencialnih zdravljenj pri hospitaliziranih bolnikih s COVID-19.

Preskušanje je potekalo v 176 bolnišničnih organizacijah v Združenem kraljestvu.

6425 bolnikov je bilo randomiziranih na prejemanje bodisi deksametazona (2104 bolniki) bodisi samo običajne oskrbe (4321 bolnikov). 89 % bolnikov je imelo laboratorijsko potrjeno okužbo z virusom SARS-CoV-2.

Ob randomizaciji je bilo 16 % bolnikov na invazivni mehanski ventilaciji ali zunajtelesni membranski oksigenaciji, 60 % jih je dobivalo samo kisik (z neinvazivno ventilacijo ali brez nje), 24 % bolnikov pa nič od zgoraj navedenega.

Povprečna starost bolnikov je bila 66,1 +/- 15,7 let. 36 % bolnikov je bilo ženskega spola. 24 % bolnikov je imelo v anamnezi sladkorno bolezen, 27 % bolezen srca in 21 % kronično pljučno bolezen.

¹ www.recoverytrial.net

Primarni končni cilj

Umrljivost v 28 dneh je bila v skupini z deksametazonom znatno nižja kot v skupini z običajno oskrbo, pri čemer so o smrti poročali pri 482 od 2104 bolnikov (22,9 %) oziroma 1110 od 4321 bolnikov (25,7 %) (razmerje deležev 0,83; 95 % interval zaupanja [IZ], 0,75 do 0,93; $p < 0,001$). V skupini z deksametazonom je bila pojavnost smrti 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 do 0,81) in pri tistih, ki so dobivali dodatni kisik brez invazivne mehanske ventilacije (23,3 % v primerjavi s 26,2 %; razmerje deležev 0,82; 95 % IZ, 0,72 do 0,94). Pri bolnikih, ki ob randomizaciji niso prejeli nobene dihalne podpore, ni bilo jasnega učinka deksametazona (17,8 % v primerjavi s 14,0 %; razmerje deležev 1,19; 95 % IZ, 0,91 do 1,55).

Sekundarni končni cilji

Bolniki v skupini z deksametazonom so bili hospitalizirani krajši čas kot tisti v skupini z običajno oskrbo (mediana, 12 dni v primerjavi s 13 dnevi); pri njih je bila večja verjetnost, da bodo v 28 dneh odpuščeni iz bolnišnice (razmerje deležev, 1,10; 95 % IZ, 1,03 do 1,17).

Skladno s primarnim končnim ciljem je bil največji učinek v zvezi z odpustom iz bolnišnice v 28 dneh opažen 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 dobivali samo kisik (razmerje deležev 1,15; 95 % IZ, 1,06 - 1,24); pri bolnikih, ki niso dobivali kisika, pa ni bilo koristnega učinka (razmerje deležev 0,96; 95 % IZ, 0,85 do 1,08).

Izid	Deksametazon (N = 2104)	Običajna oskrba (N = 4321)	Razmerje deležev ali tveganj (95% IZ)*
<i>Št./skupno št. bolnikov (%)</i>			
Primarni izid			
Umrljivost v 28 dneh	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75-0,93)
Sekundarni izidi			
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)

* Za izida umrljivosti v 28 dneh in odpust iz bolnišnice so razmerja deležev prilagojena glede na starost. Za izida invazivna mehanska ventilacija ali smrt in njune podkategorije so razmerja tveganj prilagojena glede na starost.

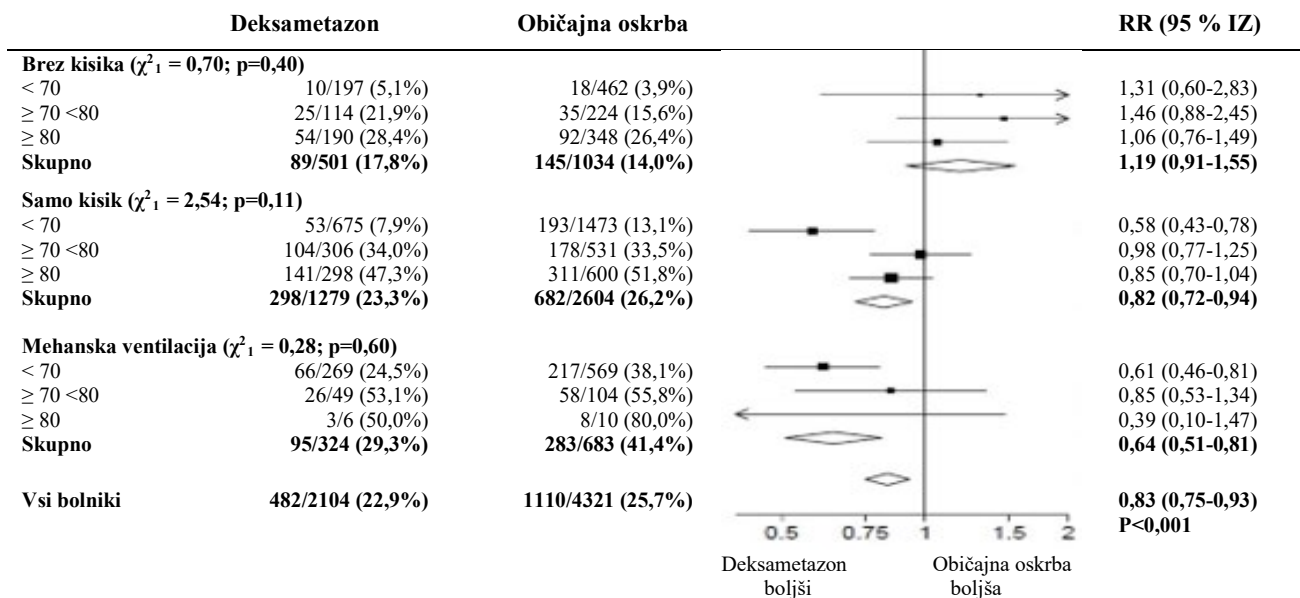
** Bolniki, ki so ob randomizaciji prejeli invazivno mehansko ventilacijo, so izključeni iz te kategorije.

Varnost

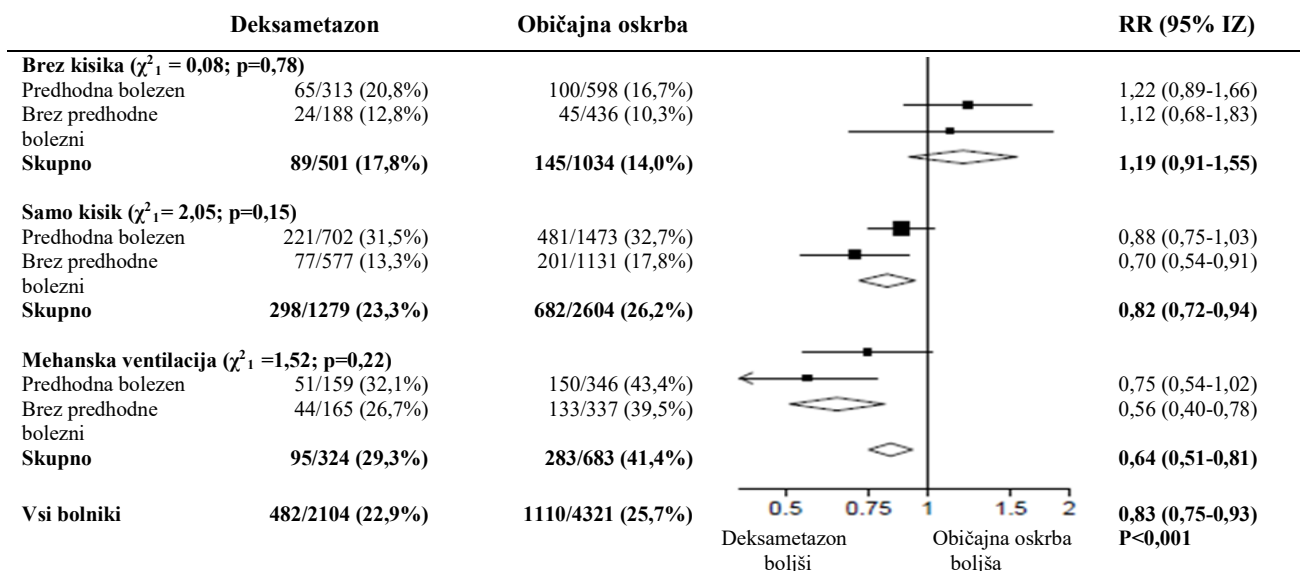
Z zdravljenjem v študiji so bili povezani štirje resni neželeni dogodki (SAEs - Serious Adverse Events): dva primera hiperglikemije, primer steroidne psihoze in primer krvavitve iz zgornjih prebavil. Vsi dogodki so bili razrešeni.

Analiza podskupin

Učinki DEKSAMETAZONA na umrljivost v 28 dneh glede na starost in prejeto dihalno podporo ob randomizaciji²



Učinki DEKSAMETAZONA na umrljivost v 28 dneh glede dihalno podporo, prejeto ob randomizaciji, in katerokoli kronično bolezen v anamnezi²



² 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>

5.2. Farmakokinetične lastnosti

Deksametazon se veže na plazemske albumine v odvisnosti od odmerka. Pri zelo velikih odmerkih ga večina prosto kroži po krvi. V primeru hipoalbuminemije se delež nevezanega (aktivnega) kortikosteroida poveča. Pri ljudeh najvišje koncentracije deksametazona v cerebrospinalni tekočini, ki so približno 1/6 ustrezne 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 dnevnih 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 deksametazon 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. Po drugi strani pa se v primeru hude bolezni jeter eliminacijski razpolovni čas podaljša.

5.3. Predklinični podatki o varnosti

V študijah na živalih so opazili razcepljeno nebo pri podganah, miših, hrčkih, kuncih, psih in primatih, ne pa pri konjih in ovcah. V nekaterih primerih so se te nepravilnosti pojavile v kombinaciji z hibami centralnega živčnega sistema in srca. Pri primatih so po izpostavljenosti opazili učinke na možgane. Poleg tega lahko pride do upočasnitve rasti v maternici. Vsi ti učinki so bili opaženi pri uporabi velikih odmerkov.

Študije ocene tveganja za okolje so pokazale, da lahko deksametazon predstavlja tveganje za vodni ekosistem (glejte poglavje 6.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1. Seznam pomožnih snovi

kreatinin
natrijev citrat
dinatrijev edetat
1M natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

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

6.3. Rok uporabnosti

Neodprte ampule: 2 leti.

Rok uporabnosti po redčenju:
fizikalno-kemijska stabilnost po redčenju raztopine je bila dokazana za 24 ur pri temperaturi do 25 °C in zaščiti pred svetlobo.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, so čas in pogoji shranjevanja med uporabo odgovornost uporabnika.

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zaščito pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po razredčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5. Vrsta ovojnine in vsebina

Ampule iz stekla tipa I jantarne barve, ki vsebujejo 1 ml raztopine za injiciranje/infundiranje.
1 ml ampule v pakiranjih po 10 ali 50 ampul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Deksametazon Kabi 4 mg/ml raztopina za injiciranje lahko redčimo z naslednjimi raztopinami za infundiranje:

0,9 % raztopina natrijevega klorida
5 % raztopina glukoze
Ringerjeva raztopina

Za enkratno uporabo. Neuporabljeno raztopino zavržite. Raztopino se sme uporabiti le, če je bistra in brez vidnih delcev.

To zdravilo lahko predstavlja tveganje za okolje (glejte poglavje 5.3). Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg
Nemčija

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

H/22/02901/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. 4. 2022
Datum zadnjega podaljšanja: 17. 1. 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

02. 11. 2023