

# POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

## 1. IME ZDRAVILA

Deksametazon Kalceks 4 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 1-ml ampula vsebuje natrijev deksametazonfosfat, ki ustreza 4 mg deksametazonfosfata.  
Ena 2-ml ampula vsebuje natrijev deksametazonfosfat, ki ustreza 8 mg deksametazonfosfata.

### Pomožna snov z znanim učinkom

1 ml raztopine vsebuje približno 3 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje/infundiranje  
Bistra brezbarvna raztopina brez vidnih delcev.  
pH-vrednost raztopine 7,0-8,5.  
Osmolalnost 270-310 mOsmol/kg.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### *1. Sistemska uporaba*

Zdravilo Deksametazon Kalceks raztopina za injiciranje/infundiranje se pogosto uporablja po nujnem zdravljenju, ki je bilo uvedeno z velikim odmerkom:

- Zdravljenje in preprečevanje možganskega edema zaradi možganskega tumorja (pooperativno in po obsevanju z rentgenskimi žarki) ter po poškodbah hrbtenjače.
- Stanje anafilaktičnega šoka (npr. reakcija na kontrastno sredstvo) v kombinaciji z adrenalinom, antihistaminiki in ustreznim nadomeščanjem volumna tekočine (previdno: injekcijske brizge z mešano vsebino).
- Politravmatski šok/preprečevanje postravmatskega pljučnega šoka.
- Huda poslabšanja astme (samo s sočasno uporabo simpatomimetikov).
- Akutna huda dermatoza (npr. vulgarni pemfigus, eritrodermija).
- Hude krvne bolezni (npr. akutna trombocitopenozna purpura, hemolitična anemija, kot sočasno zdravljenje v okviru zdravljenja levkemije).
- Kot zdravljenje druge izbire za akutno adrenokortikalno insuficienco (Addisonova kriza).

Zdravilo Deksametazon Kalceks 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.

#### *2. Lokalna uporaba*

- Periartikularno in infiltracijsko zdravljenje, npr. pri periartritisu scapulohumeralis, epikondilitisu, burzitisu, tendovaginitisu, stiloiditisu.
- Intraartikularno injiciranje, npr. pri revmatoidnem artritisu, če so prizadeti posamezni sklepi ali se ne odzovejo dovolj na sistemske zdravljenje, spremljajoče vnetne reakcije pri revmatoidnem

artritisu.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

### Odmerjanje

Odmerjanje je odvisno od resnosti patoloških simptomov, bolnikovega individualnega odziva in v primeru intraartikularne uporabe tudi od velikosti sklepa.

Glukokortikoidi se smejo uporabljati samo tako dolgo, kot je absolutno nujno za doseganje in vzdrževanje želenega učinka zdravljenja, ter v najmanjšem še zadostnem odmerku.

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

#### *1. Sistemska uporaba*

#### **Za zdravljenje in preprečevanje možganskega edema zaradi možganskega tumorja (pooperativno in po obsevanju z rentgenskimi žarki) ter po poškodbah hrbtenjače**

Odvisno od vzroka in resnosti, je začetni odmerek 8-10 mg (do 80 mg) i.v., nato pa 16-24 mg (do 48 mg)/dan, razdeljeno na 3-4 (6) enojnih odmerkov i.v. v času 4-8 dni. Dolgotrajno dajanje deksametazonfosfata v manjših odmerkih je lahko potrebno med zdravljenjem z obsevanjem in pri konzervativnem zdravljenju neresektabilnih možganskih tumorjev.

Pri **anafilaktičnem šoku** se najprej injicira adrenalin i.v., nato se injicira i.v. 40-100 mg (za otroke 40 mg); ponavljamo po potrebi.

#### **Politravmatski šok/preprečevanje postravmatskega pljučnega šoka**

Najprej 40-100 mg (otroci 40 mg) i.v., ponovitev odmerka po 12 urah, ali pa vsakih 6 ur 16-40 mg v času 2-3 dni.

Pri **hudih poslabšanjih astme** 8-40 mg i.v., kakor hitro je mogoče, in po potrebi ponavljamo injekcije 8 mg vsake 4 ure.

Pri **akutni hudi dermatози** in **hudih krvnih boleznih** začetno zdravljenje z 20-40 mg deksametazonfosfata i.v. in nadaljnje zdravljenje glede na resnost primera, z enakim dnevnim odmerkom ali manjšimi odmerki prvih nekaj dni, nato pa prehod na peroralno zdravljenje.

Pri **akutni adrenokortikalni insuficienci** (Addisonova kriza) se zdravljenje uvede s 4-8 mg deksametazonfosfata i.v.

#### **Za zdravljenje COVID-19**

*Odrasli bolniki:* 6 mg i.v., enkrat dnevno do 10 dni.

*Starejši bolniki, okvara ledvic, okvara jeter (v majhnem odmerku (6 mg dnevno) in za kratek čas)*  
Prilagoditev odmerka ni potrebna.

*Pediatrična populacija:* Priporočeni odmerek za pediatrične bolnike (mladostnike, stare 12 let ali več, s telesno maso vsaj 40 kg) je 6 mg i.v. enkrat na dan do 10 dni.

Trajanje zdravljenja mora temeljiti na kliničnem odzivu in potrebah posameznega bolnika.

#### *2. Lokalna uporaba*

Pri lokalni infiltracijski, periartikularni in intraartikularni terapiji pod strogo aseptičnimi pogoji se injicira 4 mg ali 8 mg deksametazonfosfata. Pri injiciranju v majhen sklep zadošča 2 mg deksametazonfosfata. Ne sme se izvesti več kot 3-4 infiltriranja ali 3-4 injekcije na posamezen sklep, odvisno od resnosti bolezni. Interval med injiciranjem mora biti najmanj 3-4 tedne.

### Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte tudi poglavje 5.2).

### Okvara jeter

Pri bolnikih s hudo boleznijo jeter bo morda treba prilagoditi odmerek (glejte poglavje 5.2).

### Pediatrična populacija

Zaradi tveganja za motnje v rasti je treba pri otrocih, starih do 14 let, po vsakem 3-dnevnem zdravljenju v okviru dolgotrajnega zdravljenja uvesti 4-dnevni interval brez zdravljenja (intermitentno zdravljenje).

### Način uporabe

Za intravensko, intramuskularno, intraartikularno ali lokalno uporabo (infiltriranje). Zdravilo Deksametazon Kalceks raztopina za injiciranje/infundiranje se običajno daje počasi (2-3 minute) intravensko pri akutnih obolenjih, in sicer z injiciranjem ali infundiranjem. Vendar pa se lahko daje tudi intramuskularno (samo v izjemnih primerih), kot lokalna infiltriranjeali intraartikularno.

## **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;
- hemoragične diateze (spontane ali zaradi antikoagulantov);
- periartikularne kalcifikacije;
- avaskularne osteonekroze;
- pretrganja tetive;
- Charcotovega sklepa.

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

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### *Akutna adrenokortikalna insuficienca*

Nenadna prekinitev zdravljenja, ki traja več kot 10 dni, lahko privede do akutne adrenokortikalne insuficience. Zato je treba odmerek zmanjševati počasi, če se načrtuje prekinitev. Odvisno od odmerka in trajanja zdravljenja, lahko adrenokortikalna insuficienca, povzročena z zdravljenjem z glukokortikoidi, traja še nekaj mesecev in v posameznih primerih več kot eno leto po prenehanju zdravljenja.

Če med zdravljenjem z deksametazonfosfatom nastopijo situacije z izrednim fizičnim stresom (npr. nezgoda, kirurški poseg, porod), bo morda treba začasno zvečati odmerek. Dajanje glukokortikoidov je lahko potrebno tudi pri stanjih fizičnega stresa, če adrenokortikalna insuficienca vztraja po koncu zdravljenja.

### *Tveganje za bakterijske, virusne, glivične, parazitske in oportunistične okužbe*

Zdravljenje z deksametazonfosfatom lahko zaradi imunosupresivnega delovanja zveča tveganje za bakterijske, virusne, glivične, parazitske in oportunistične okužbe.

Simptomi razvijajoče se okužbe so lahko prekriti, kar lahko oteži diagnozo. Posebna previdnost je potrebna pri akutnih virusnih okužbah (hepatitis B, herpes zoster, herpes simpleks, varicella, herpesni keratitis). V primeru akutnih in kroničnih bakterijskih okužb je treba uporabiti ciljno zdravljenje z antibiotiki.

Lahko pride do reaktivacije latentnih okužb, npr. tuberkuloze ali hepatitisa B. Pri bolnikih s tuberkulozo v anamnezi se sme deksametazon uporabljati samo v kombinaciji s tuberkulostatično profilakso.

V primeru sistemskih mikoz je treba uporabiti sočasno protiglivično zdravljenje.

V primeru določenih parazitskih obolenj (amebne okužbe, nematode) je treba uporabiti sočasno zdravljenje proti parazitom. Pri bolnikih z znano ali domnevno okužbo s podančico lahko glukokortikoidi privedejo do aktivacije in širjenja.

### *Sočasna uporaba kortikosteroidov*

Sistemsko zdravljenje s kortikosteroidi se ne sme prekiniti pri bolnikih, ki se že zdravijo s sistemskimi (peroralnimi) kortikosteroidi iz drugih vzrokov (npr. bolniki s kronično obstruktivno pljučna boleznijo), in ne potrebujejo podpornega zdravljenja s kisikom.

### *Feokromocitomska kriza*

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

Posebna previdnost je potrebna v naslednjih situacijah:

- Približno 8 tednov pred preventivnim cepljenjem z živimi cepivi in še do 2 tedna po njem: Potek virusnih bolezni je lahko še zlasti hud pri bolnikih, ki se zdravijo z deksametazonom. Še zlasti so tveganju izpostavljeni otroci z oslabilnim ali zavrtim delovanjem imunskega sistema (imunosupresija) ter osebe, ki še niso imele ošpic ali noric. Če take osebe med zdravljenjem z deksametazonom pridejo v stik z osebami, ki imajo ošpice ali norice, se morajo takoj posvetovati z zdravnikom, ki bo po potrebi uvedel preventivno zdravljenje. Glejte tudi »Cepljenja« spodaj.
- Osteoporoza: Odvisno od odmerka in trajanja zdravljenja je treba pričakovati tudi negativen učinek na presnovo kalcija, zato je potrebno dodajanje kalcija, priporoča pa se tudi dodajanje vitamina D. Pri bolnikih s predhodno prisotno osteoporozo je treba razmisliti o dodatnem zdravljenju. Pri bolnikih s hudo osteoporozo uporabljajte le v smrtno nevarnih situacijah ali le za kratek čas. Pri starejših bolnikih je treba narediti specifično analizo koristi in tveganja, potrebna pa je tudi pozornost glede neželenih učinkov, kot je osteoporoza.
- Sladkorna bolezen: klinični nadzor in prilagoditev antidiabetičnega zdravljenja.
- Psihiatrične motnje v anamnezi, vključno s tveganjem za samomor (sedaj ali v preteklosti): predlaga se nevrološki ali psihiatrični nadzor.
- Okvara ledvic: Sočasno učinkovito zdravljenje osnovne bolezni in stalno spremljanje.
- Miastenija gravis: možno je začetno poslabšanje simptomov po dajanju kortikosteroidov, zato je treba začetni odmerek določiti natančno in previdno.

### *Bolezni prebavil*

Pri bolnikih z razjedami na prebavilih je indicirano sočasno zdravljenje z zdravili proti razjedam, obenem z natančnim opazovanjem (vključno z rentgenskim slikanjem ali gastroskopijo).

Zaradi tveganja za predrtnje črevesne stene se sme deksametazonfosfat uporabljati le, ko je jasno indiciran, ter ob primernem spremljanju, in sicer pri bolnikih z/s:

- hudim ulceroznim kolitisom s skorajšnjim predrtnjem;
- nastajanjem abscesov ali gnojnimi okužbami;
- divertikulitisom;
- intestinalno anastomozo (neposredno po operaciji).

Znaki peritonealnega draženja zaradi gastrointestinalne perforacije so lahko odsotni pri bolnikih, ki se

zdravijo z velikimi odmerki glukokortikoidov.

#### *Tveganje za boleznitetiv*

Tveganje za boleznitetiv, tendinitis in pretrganje tetive je pri sočasni peroralni uporabi fluorokinolonov in kortikosteroidov zvečano.

#### *Cepljenje*

Cepljenje z inaktiviranimi cepivi je načeloma mogoče. Vendar pa je treba upoštevati, da sta lahko imunski odziv in posledično učinkovitost cepljenja zmanjšana pri večjih odmerkih kortikosteroidov.

#### *Tveganje za anafilaktično reakcijo*

Lahko pride do hude anafilaktične reakcije.

#### *Dolgotrajno zdravljenje*

Pri dolgotrajnem zdravljenju so indicirani redni pregledi (vključno z oftalmološkimi pregledi vsake 3 mesece); pri relativno velikih odmerkih je treba paziti, da se zagotovi zadosten vnos kalija in omejitve vnosa natrija, poleg tega pa je treba spremljati koncentracijo serumskega kalija.

#### *Nosečnost*

Ženske morajo obvestiti zdravnika, če so noseče ali če zanosijo.

#### *Srčno-žilne bolezni*

Pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem je indicirano natančno spremljanje.

V primeru težko obvladljive hipertenzije je potrebna kombinacija z antihipertenzivnim zdravljenjem in rednim spremljanjem. Pri velikih odmerkih deksametazona se lahko pojavi bradikardija.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem sta potrebna sočasno učinkovito zdravljenje osnovne bolezni in stalno spremljanje.

#### *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, zdravljenih s sistemskim deksametazonom, je treba opraviti diagnostično oceno ter spremljanje srčne funkcije in strukture (poglavje 4.8).

#### *Možganski edem ali zvišan znotrajlobanjski tlak*

Kortikosteroidi se ne smejo uporabljati v kombinaciji s poškodbami glave ali možgansko kapjo, saj verjetno ne bodo koristili ali pa bi lahko celo škodili.

#### *Sindrom tumorske lize (tumor lysis syndrome – TLS)*

V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih z malignimi boleznimi krvi po uporabi deksametazona samega ali v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki opazili sindrom tumorske lize (TLS). Bolnike z velikim tveganjem za TLS, kot so na primer bolniki z visoko stopnjo proliferacije, velikim tumorskim bremenom in veliko občutljivostjo na citostatike, je treba natančno spremljati in uvesti ustrezne previdnostne ukrepe.

#### *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 (central serous chorioretinopathy – CSC), o katerih so poročali po sistemski in topikalni uporabi kortikosteroidov.

Posebna pozornost je potrebna pri bolnikih z glavkomom z zaprtim ali odprtim zakotjem. V primeru razjed in poškodb roženice sta potrebna natančen oftalmološki nadzor in zdravljenje.

#### *Starejši bolniki*

Pri starejših bolnikih je treba narediti specifično analizo koristi in tveganja, potrebna pa je tudi

pozornost glede neželenih učinkov, kot je osteoporoza.

#### *Pediatrična populacija*

Nedonošenčki: Razpoložljivi dokazi kažejo, da lahko po zgodnjem zdravljenju (< 96 ur po rojstvu) nedonošenčkov s kronično boleznijo pljuč z odmerkom 0,25 mg/kg dvakrat na dan pride do pojava dolgoročnih neželenih učinkov na nevrološki razvoj.

Otroke in mladostnike v obdobju rasti zdravimo z deksametazonom samo pri strogi indikaciji.

#### *Informacije glede posameznih načinov uporabe*

##### *Intramuskularna uporaba*

Zdravilo Deksametazon Kalceks se sme dajati intramuskularno samo v izjemnih primerih, in sicer iz naslednjih razlogov:

- možna sta lokalno neprenašanje in odmiranje tkiva (atrofija adipoznega in mišičnega tkiva);
- negotovost pri odmerjanju – naprej prevelik odmerek, nato pa nezadosten učinek.

##### *Intravenska uporaba*

Pri intravenskem zdravljenju je treba deksametazonfosfat injicirati počasi (2-3 minute), saj pri prehitrem injiciranju pogosteje pride do kratkotrajnih sekundarnih učinkov v obliki neprijetnega ščemenja ali parestezije, ki sta sama po sebi neškodljiva in trajata do 3 minut.

##### *Intraartikularna uporaba*

Intraartikularna uporaba glukokortikoidov zvečuje tveganje za okužbe sklepov. Dolgotrajna in ponavljajoča se uporaba glukokortikoidov v sklepih, ki nosijo težo, lahko privede do degenerativnih sprememb znotraj sklepa. Med možnimi razlogi je preobremenitev prizadetega sklepa po zmanjšanju bolečine ali drugih simptomov.

##### *Lokalna uporaba*

Pri lokalni uporabi je potrebna pozornost na morebitne sistemske neželene učinke in interakcije.

##### *Pomožne snovi*

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

Ker se to zdravilo lahko razredči z raztopinami, ki vsebujejo natrij (glejte poglavje 6.6), je to treba upoštevati glede na celokupni natrij iz vseh virov, ki se bodo dajali bolniku.

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

Glikozidi naprsteca:	Glikozidni učinek je zvečan zaradi pomanjkanja kalija.
Saluretiki:	Dodatno izločanje kalija.
Antidiabetiki:	Zmanjšana glikemična redukcija.
Derivati kumarina:	Antikoagulacijski učinek zmanjšan ali zvečan. Pri sočasnem dajanju je potrebna prilagoditev odmerka.
Efedrin:	Učinek kortikosteroidov je zmanjšan.
Rifampicin, fenitoin, karbamazepin, barbiturati, primidon in druga zdravila, ki spodbujajo CYP3A4:	Učinek kortikosteroidov je zmanjšan.
Ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, kobicistat, makrolidni antibiotiki in druga zdravila, ki zavirajo CYP3A4:	Pri sočasnem zdravljenju z zaviralci CYP3A, vključno z zdravili, ki vsebujejo kobicistat, se lahko pričakuje zvečano tveganje za sistemske reakcije. Takim kombinacijam se je treba izogibati, razen če korist odtehta zvečano tveganje za sistemske neželene učinke kortikosteroidov; v tem primeru je treba bolnike spremljati glede sistemskih učinkov kortikosteroidov.

Nesteroidna protivnetna zdravila/antirevmatiki (npr. salicilati in indometacin):	Zvečano nastajanje razjed v prebavilih in tveganje za krvavitev.
Kontracepcijska sredstva, ki vsebujejo estrogen:	Učinek kortikosteroidov je zvečan.
Prazikvantel:	Možno je zmanjšanje koncentracij prazikvantela v krvi.
Zaviralci ACE:	Zvečano tveganje za pojav krvnih diskrazij.
Klorokin, hidroklorokin, meflokin:	Zvečano tveganje za pojav miopatije, kardiomiopatije.
Somatropin:	Učinek somatropina je pri dolgotrajnem dajanju zmanjšan.
Odvajala:	Zvečana izguba kalija.
Atropin, drugi antiholinergiki:	Dodatno zvečanje znotrajčesnega tlaka ni izključeno.
Nedepolarizirajoči mišični relaksanti:	Mišična relaksacija je lahko podaljšana.
Imunosupresivi (ciklosporin):	Zvečana dovzetnost za okužbe in poslabšanje ali manifestacijo latentnih okužb. Pri ciklosporinu je tveganje za cerebralne napade še dodatno zvečano.
Bupropion:	Sočasno dajanje s sistemskimi glukokortikoidi lahko zveča tveganje za napade.
Fluorokinoloni:	Tveganje za boleznitetiv, tendonitis in pretrganje tetiv je zvečano.

Vpliv na preiskave:

Lahko pride do zavrtja kožnih reakcij pri testih alergij.

Protirelin: Porast TSH pri dajanju protirelina je lahko zmanjšan.

Če se zdravljenje z glukokortikoidi daje 8 tednov pred imunizacijo z aktivnim cepivom ali ali do 2 tedna po njej, se lahko pričakuje zmanjšana učinkovitost ali neučinkovitost imunizacije.

#### 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. Zdravilo Deksametazon Kalceks se sme med nosečnostjo uporabiti le v življenjsko nevarnih situacijah. Pri dolgotrajnem zdravljenju s kortikosteroidi 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 dajejo na koncu nosečnosti, obstaja tveganje za adrenokortikalno atrofijo, ki lahko pri novorojenčku zahteva zdravljenje z nadomeščanjem 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

Glukokortikoidi se izločajo 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 boleznit potrebni večji odmerki, je treba prekiniti dojenje.

##### Plodnost

Študij plodnosti niso izvedli.

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

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

## 4.8 Neželeni učinki

Pri kratkotrajnem zdravljenju z deksametazonom je tveganje za neželene učinke majhno. Vendar pa je potrebna pozornost na gastrointestinalne razjede (ki so pogosto povezane s stresom), ki lahko imajo zaradi zdravljenja s kortikosteroidi le malo simptomov, ter tudi na znake zmanjšane tolerance za glukozo ter odpornosti na okužbe.

Še zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju (daljšem od 2 tednov) se lahko pojavijo neželeni učinki glukokortikoidov, ki so pretiran hormonski učinek in so zato podobni Cushingovemu sindromu.

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, proliferacija ali reaktivacija okužb (bakterijskih, virusnih, glivičnih, parazitskih in oportunističnih), aktivacija okužbe s podančico (glejte poglavje 4.4).

### Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Krvne diskrazije (zmerna levkocitoza, limfocitopenija, eozinopenija, policitemija).

### Bolezni imunskega sistema

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

### Bolezni endokrinega sistema

Cushingov sindrom (npr. otekel obraz, debelost na območju trupa), adrenokortikalna inaktivacija ali atrofija.

### Presnovne in prehranske motnje

Zadrževanje natrija z nastajanjem edemov, zvečano izločanje kalija (pozor:aritmije), pridobivanje telesne mase, zmanjšana tolerance na glukozo, sladkorna bolezen, zvečan apetit, hiperholesterolemija in hipertrigliceridemija.

### Psihiatrične motnje

Psihoza, depresija, razdražljivost, evforija, motnje spanja, labilnost, anksioznost, manija, halucinacije, samomorilne misli.

### Bolezni živčevja

Cerebralni psevdotumor, manifestacija latentne epilepsije in zvečana dovzetnost za napade v primeru manifestne epilepsije.

### Očesne bolezni

Zvečan znotrajočesni tlak (glavkom), neprosojnost leče (katarakta). Poslabšanje simptomov razjed roženice, spodbujanje vnetja zaradi virusne, glivičen ali bakterijske okužbe, poslabšanje bakterijskega vnetja roženice, ptoza, midriaza, kemoza, iatrogena perforacija beločnice, horioretinopatija. V zelo redkih primerih reverzibilna eksoftalmoza (glejte tudi poglavje 4.4).

### Srčne bolezni

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

### Žilne bolezni

Hipertenzija, zvečano tveganje za aterosklerozo in trombozo, vnetje krvnih žil (vaskulitis, tudi kot odtegnitveni simptom po dolgotrajnem zdravljenju), fragilnost kapilar.

### Bolezni prebavil

Razdražen želodec, aktivacija in razvoj razjede želodca ali dvanajstnika, pankreatitis (pri bolnikih z



nagnjenostjo, npr. zaradi alkoholizma), krvavitve v prebavilih, tveganje za perforacijo pri ulceroznem kolitisu.

#### Bolezni kože in podkožja

Strije (striae rubra), tanjšanje kože (atrofija), pikčaste krvavitve pod kožo (petehije), modrice (ekhimoza), akne zaradi steroidov, perioralni dermatitis, telangiektazija, hipertrichoza, spremembe kožne pigmentacije.

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

Mišična šibkost, odmiranje mišic (atrofija), miopatija, bolezni tetiv, tendinitis, pretrganje tetiv, osteoporoza, aseptična osteonekroza, zaostanek rasti pri otrocih, epiduralna lipomatoza.

#### Motnje reprodukcije in dojk

Motnje izločanja spolnih hormonov (amenoreja, hirsutizem, impotenca).

#### Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Počasno celjenje ran.

Lokalna uporaba: Možni so lokalna razdraženost in znaki neprenašanja (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 sklepni 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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Primeri akutne zastrupitve z deksametazonom niso znani. Pri prevelikem odmerjanju se lahko pričakujejo zvečani neželeni učinki (glejte poglavje 4.8), še zlasti na endokrini sistem, presnovo in elektrolitsko ravnovesje. Specifičnega antidota ni.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Kortikosteroidi za sistemsko zdravljenje, kortikosteroidi za sistemsko zdravljenje, enokomponentna zdravila, 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.

Ker ima biološki razpolovni čas več kot 36 ur, deksametazon spada med glukokortikoide z zelo dolgim delovanjem. Zaradi svojega dolgega delovanja lahko deksametazon pri stalnem vsakodnevem

odmerjanju povzroči kopičenje in preveliko odmerjanje.

Deksametazon ima glukokortikoidni učinek, ki je približno 7,5-krat močnejši kot pri prednizolonu in prednizonu; v primerjavi s hidrokortizonom je 30-krat močnejši. Mineralokortikoidnega učinka nima.

Biološki učinek glukokortikoidov, kot je deksametazon, temelji na aktivaciji 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 je lahko preprečen učinek senzitiviranih T-limfocitov in makrofagov na tarčne celice s strani kortikosteroidov.

### Zdravljenje COVID-19

Preskušanje RECOVERY (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY)<sup>1</sup> 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.

6.425 bolnikov je bilo randomiziranih na prejemanje bodisi deksametazona (2.104 bolnikov) bodisi samo običajne oskrbe (4.321 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 navedenega.

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

#### **Primarni opazovani dogodek**

Umrljivost v 28 dneh je bila v skupini z deksametazonom značilno nižja kot v skupini z običajno oskrbo, pri čemer so o smrti poročali pri 482 bolnikih od 2.104 bolnikov (22,9 %) oziroma 1.110 bolnikih od 4.321 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 opazovani dogodki**

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 opazovanim dogodkom 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 do 1,90); sledili so bolniki, ki so dobivali samo kisik (razmerje deležev 1,15; 95-% IZ, 1,06 do 1,24); pri bolnikih, ki niso dobivali kisika, pa ni bilo koristnega učinka (razmerje deležev 0,96; 95-% IZ, 0,85 do 1,08).

---

<sup>1</sup> [www.recoverytrial.net](http://www.recoverytrial.net)

Izid	Deksametazon (N = 2.104)	Običajna oskrba (N = 4.321)	Razmerje deležev ali tveganj (95-% IZ) *
	št./skupno št. bolnikov (%)		
<b>Primarni izid</b>			
Umrljivost v 28 dneh	482/2.104 (22,9)	1.110/4.321 (25,7)	0,83 (0,75-0,93)
<b>Sekundarni izidi</b>			
Odpust iz bolnišnice v 28 dneh	1.413/2.104 (67,2)	2.745/4.321 (63,5)	1,10 (1,03-1,17)
Invazivna mehanska ventilacija ali smrt†	456/1.780 (25,6)	994/3.638 (27,3)	0,92 (0,84-1,01)
Invazivna mehanska ventilacija	102/1.780 (5,7)	285/3.638 (7,8)	0,77 (0,62-0,95)
Smrt	387/1.780 (21,7)	827/3.638 (22,7)	0,93 (0,84-1,03)

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

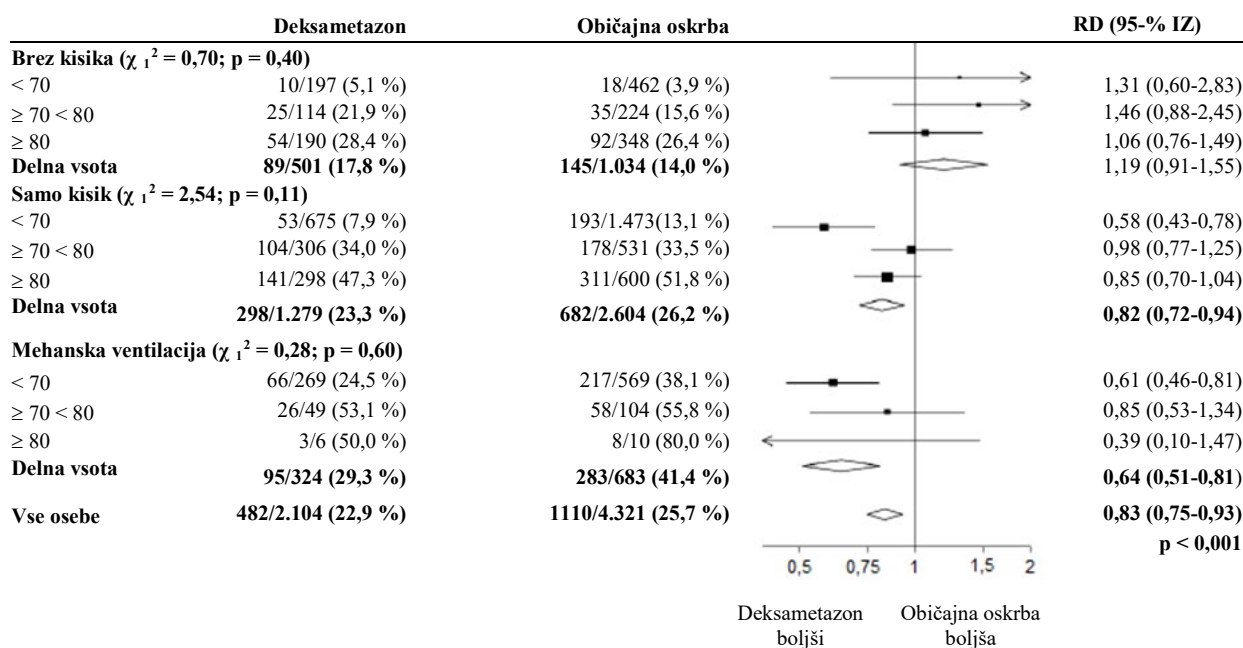
† Bolniki, ki so ob randomizaciji prejeli invazivno mehansko ventilacijo, so izključeni iz te kategorije.

### Varnost

Z zdravljenjem v študiji so bili povezani štirje resni neželeni dogodki: dva primera hiperglikemije, primer steroidne psihoze in primer krvavitve iz zgornjih prebavil. Vsi dogodki so bili razrešeni.

### Analize podskupin

#### Učinki DEKSAMETAZONA na umrljivost v 28 dneh glede na starost in dihalno podporo, prejeta ob randomizaciji<sup>2</sup>



<sup>2</sup> (vir: 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>)

## Učinki DEKSAMETAZONA na umrljivost v 28 dneh glede na dihalno podporo, prejeta ob randomizaciji, in katero koli kronično bolezen v anamnezi<sup>3</sup>

	Deksametazon	Običajna oskrba		RD (95-% IZ)
<b>Brez kisika (<math>\chi^2 = 0,08</math>; <math>p = 0,78</math>)</b>				
Predhodno prisotna bolezen	65/313(20,8 %)	100/598 (16,7 %)		1,22 (0,89-1,66)
Brez pred. prisotne bolezn	24/188(12,8 %)	45/436 (10,3 %)		1,12 (0,68-1,83)
<b>Delna vsota</b>	<b>89/501 (17,8 %)</b>	<b>145/1.034 (14,0 %)</b>		<b>1,19 (0,91-1,55)</b>
<b>Samo kisik (<math>\chi^2 = 2,05</math>; <math>p = 0,15</math>)</b>				
Predhodno prisotna bolezen	221/702 (31,5 %)	481/1.473 (32,7 %)		0,88 (0,75-1,03)
Brez pred. prisotne bolezn	77/577(13,3 %)	201/1.131 (17,8 %)		0,70 (0,54-0,91)
<b>Delna vsota</b>	<b>298/1.279 (23,3 %)</b>	<b>682/2.604 (26,2 %)</b>		<b>0,82 (0,72-0,94)</b>
<b>Mehanska ventilacija (<math>\chi^2 = 1,52</math>; <math>p = 0,22</math>)</b>				
Predhodno prisotna bolezen	51/159 (32,1 %)	150/346 (43,4 %)		0,75 (0,54-1,02)
Brez pred. prisotne bolezn	44/165 (26,7 %)	133/337 (39,5 %)		0,56 (0,40-0,78)
<b>Delna vsota</b>	<b>95/324 (29,3 %)</b>	<b>283/683 (41,4 %)</b>		<b>0,64 (0,51-0,81)</b>
<b>Vse osebe</b>	<b>482/2.104(22,9 %)</b>	<b>1.110/4.321 (25,7 %)</b>		<b>0,83 (0,75-0,93)</b>

$p < 0,001$

Deksametazon boljši      Običajna oskrba boljša

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Porazdelitev

Deksametazon se večinoma veže na albumine v plazmi, v odvisnosti od odmerka. Pri zelo visokih koncentracijah je večji delež prost v krvi, tj. nevezan na beljakovine. V primerih hipoalbuminemije se delež nevezanega (aktivnega) kortikosteroida zveča.

### Prodiranje v cerebrospinalno tekočino (cerebrospinal fluid – CSF)

Pri ljudeh najvišje koncentracije deksametazona v CSF, ki so približno 1/6 sočasne koncentracije v plazmi, nastopijo štiri ure po intravenskem dajanju radiološko označenega deksametazona.

### Prehajanje skozi placento

Kot vsi glukokortikoidi, lahko tudi deksametazon prehaja skozi posteljnično pregrado, vendar pa se za razliko od drugih kortikosteroidov ne presnavlja.

### Izločanje v materino mleko

Podatkov za deksametazon ni na voljo. V materino mleko se izločajo majhne količine glukokortikoidov, pri čemer je izpostavljenost dojenčka na splošno 1/100 odmerka, ki je sistemsko na voljo pri doječi materi. Vseeno pa je treba pri uporabi večjih odmerkov ali pri dolgotrajnem zdravljenju prenehati z dojenjem.

### Biotransformacija

Po intravenskem injiciranju deksametazonfosfata nastopi zelo hitra cepitev estra. Največje vrednosti prostega deksametazon alkohola se izmerijo po 10 minutah.

Delno se presnavlja prek konjugacije z glukuronsko ali žvepleno kislino v jetrih, ki ji sledi izločanje večinoma skozi ledvice.

### Izločanje

Povprečni razpolovni čas izločanja deksametazona v serumu pri odraslih je  $4,1 \pm 1,3$  ure.

Deksametazon se večinoma izloča prek ledvic v urin v obliki prostega deksametazon alkohola.

Poškodbe ledvic nimajo znatnega vpliva na izločanje deksametazona. Pri hudi bolezni jeter, npr. pri hepatitisu, cirozi jeter ter tudi med nosečnostjo in pri dajanju estrogena, je razpolovni čas izločanja

<sup>3</sup> (vir: 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>)

glukokortikoidov podaljšan.

Pri ljudeh se deksametazonfosfat večinoma izloča v obliki deksametazona. V manjšem obsegu se molekule hidrogenirajo ali hidroksilirajo, s čimer nastaneta glavna presnovka 6-hidroksideksametazon in 20-dihidrodeksametazon. Pri ljudeh je 30-40 % količine, ki se izloči v urin, vezane na glukuronsko ali žvepleno kislino.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

#### *Akutna toksičnost*

Pri miših in podganah je LD<sub>50</sub> deksametazona po enojnem peroralnem odmerku 16 g/kg telesne mase oziroma več kot 3 g/kg telesne mase, in sicer v prvih 7 dneh. Po enkratnem subkutanem odmerku je LD<sub>50</sub> pri miših več kot 700 mg/kg telesne mase, pri podganah pa približno 120 mg/kg telesne mase, in sicer v prvih 7 dneh.

V času 21 dni se te vrednosti znižajo, kar se razlaga kot posledica resnih infekcijskih bolezni, ki jih povzročijo s hormoni izzvana imunosupresija.

#### *Kronična toksičnost*

Podatkov o kronični toksičnosti pri ljudeh in živalih ni. Ni znanih primerov zastrupitev, povzročenih s kortikosteroidi. Pri dolgotrajnem zdravljenju z odmerki več kot 1,5 mg/dan se lahko pričakujejo izrazitejši neželeni učinki (glejte poglavje 4.8).

#### *Mutageni in kancerogeni potencial*

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

#### *Vpliv na sposobnost razmnoževanja*

V študijah na živalih so opazili razcepljeno nebo pri podganah, miših, hrčkah, kuncih, psih in primatih, ne pa pri konjih in ovcah. V nekaterih primerih so se ti defekti pojavili v kombinaciji z defekti 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 velikih odmerkih.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

kreatinin  
natrijev citrat (za uravnavanje pH)  
dinatrijev edetat  
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**

2 leti

Po odprtju ampule: Zdravilo je treba uporabiti takoj po odprtju.

#### Rok trajanja po redčenju

Kemična in fizična stabilnost med uporabo je bila dokazana za 48 ur pri temperaturi 25 °C (zaščiteno pred svetlobo) in 2 °C-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 °C-8 °C, razen če je redčenje potekalo v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

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

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Ampule shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po odprtju ampule glejte poglavje 6.3.

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

Raztopina za injiciranje je polnjena v 1-ml ali 2-ml prozorne ampule iz brezbarvnega stekla tipa I, s prelomno zarezo (OPC - one point cut). Ampule so označene s posebnim barvnim obročem. Ampule so pakirane v vložke. Vložki so pakirani v zunanje škatle.

Velikosti pakiranja:

3, 10, 25, 50 ali 100 ampul po 1 ml

5, 10, 25, 50 ali 100 ampul po 2 ml

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

Samo za enkratno uporabo.

Zdravilo je treba uporabiti takoj po odprtju. Vse morebitne ostanke zdravila po uporabi je treba zavreči.

Zdravilo je treba pred uporabo vizualno pregledati. Uporabiti se smejo samo bistre raztopine brez delcev.

Zdravilo Deksametazon Kalceks 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 (250 ml in 500 ml):

- 9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida,
- 50 mg/ml (5 %) raztopina glukoze,
- Ringerjeva raztopina.

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**

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Latvija

Tel.: +371 67083320

e-pošta: kalceks@kalceks.lv

### **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/21/02873/001-010

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

Datum prve odobritve: 7. 12. 2021

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

1. 3. 2023