

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1 IME ZDRAVILA

Deksametazon hameln 4 mg/ml raztopina za injiciranje

2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 4,00 mg deksametazonfosfata (v obliki natrijevega deksametazonfosfata).

2 ml raztopine vsebuje 8,00 mg deksametazonfosfata (v obliki natrijevega deksametazonfosfata).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Zdravilo vsebuje 20 mg propilenglikola v 1 ml – glejte poglavja 4.2, 4.4, 4.6 in 4.8.

Zdravilo vsebuje 0,42 mg natrija na 1 ml – glejte poglavje 4.4.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3 FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje (injekcija).

Bistra in brezbarvna raztopina brez vidnih delcev.

pH 7,5 – 8,7

4 KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Sistemska uporaba

Intravenska ali intramuskularna uporaba

Zdravilo Deksametazon hameln je priporočeno za sistemsko zdravljenje z intravenskim ali intramuskularnim injiciranjem za naslednje bolezni in stanja, kadar peroralno zdravljenje ni izvedljivo ali ni zaželeno:

- *Možganski edem* zaradi možganskega tumorja, nevrokirurških posegov, možganski absces, bakterijski meningitis.
- *Postravmatski šok* in preprečevanje *postravmatskega akutnega respiratornega distresnega sindroma* (ARDS).
- *Koronavirusna bolezen 2019 (COVID-19)*
Zdravljenje koronavirusne bolezni 2019 (COVID-19) pri odraslih in mladostnikih (v starosti 12 let ali več in s telesno maso vsaj 40 kg), ki potrebujejo podporno zdravljenje s kisikom.
- *Anafilaktični šok* (po začetni injekciji adrenalina).
- 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 z zunajsklepno prizadetostjo.
- Hude *infekcijske bolezni* s toksičnimi stanji (npr. tuberkuloza, tifus, bruceloza), le ob ustreznem antiinfektivnem zdravljenju.
- *Paliativno zdravljenje malignih tumorjev*.
- Preprečevanje in zdravljenje *pooperativnega bruhanja ali bruhanja zaradi citostatikov* med uporabo antiemetičnih shem.

Subkutana uporaba

- *Paliativno zdravljenje malignih tumorjev* ter preprečevanje in zdravljenje *s kemoterapijo povzročene navzee in bruhanja* (KPNB)

Če peroralna uporaba ni sprejemljiva ali ni več mogoča, je mogoče zdravilo Deksametazon hameln dajati subkutano (glejte poglavje 4.2) namesto peroralno. To velja za paliativno oskrbo bolnikov, ki prejemajo kortikosteroide zaradi simptomov, kot so utrujenost, neješčnost, neodzivna navzea in bruhanje, kot dodatek analgetičnemu zdravljenju ali za simptomatsko zdravljenje kompresije hrbtnega mozga ali zvišanega intrakranialnega tlaka.

Lokalna uporaba

- Intraartikularne injekcije za persistentno vnetje enega ali več sklepov po splošnem zdravljenju kronične vnetne bolezni sklepov, aktivirane artroze, 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 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.

Priporočene so naslednje odmerne sheme:

Sistemska uporaba

Intravenska ali intramuskularna uporaba

Odrasli

- *Možganski edem*

Začetni odmerek je od 8 do 10 mg (do 80 mg) intravensko, nato od 16 do 24 mg (do 48 mg) na dan intravensko v 3 do 4 (6) posameznih odmerkih v 4 do 8 dneh. Med obsevanjem in v okviru konzervativne terapije neoperabilnih možganskih tumorjev je lahko potrebna dolgotrajna uporaba manjših odmerkov zdravila Deksametazon hameln.

Možganski edem zaradi bakterijskega meningitisa: 0,15 mg/kg telesne mase na 6 ur 4 dni.

- *Postravmatski šok in preprečevanje postravmatskega ARDS*

Začetni odmerek je od 40 do 100 mg intravensko s ponovitvijo po 12 urah. Alternativno od 16 do 40 mg na 6 ur 2 do 3 dni.

- *Zdravljenje COVID-19*
6 mg intravensko enkrat na dan do 10 dni. Trajanje zdravljenja je treba prilagajati glede na bolnikov klinični odziv in potrebe. Starejšim osebam, bolnikom z okvaro ledvic in bolnikom z okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi.
- *Anafilaktični šok*
Od 40 do 100 mg intravensko po začetni intravenski injekciji adrenalina. Odmerek je mogoče ponoviti, če je to potrebno.
- *Hud akuten napad astme*
Od 8 do 20 mg intravensko čim prej. Po potrebi se injiciranje lahko ponavlja z odmerkom 8 mg na 4 ure. Dodatno je mogoče uporabiti aminofilin intravensko.
- *Akutne bolezni kože*
Dnevni odmerki od 8 do 40 mg intravensko, v posameznih primerih do 100 mg, čemur sledi peroralno zdravljenje z zmanjševanjem odmerkov.
- *Aktivne faze sistemske revmatične bolezni, kot je 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 zunajsklepnih znakov so priporočeni dnevni odmerki od 6 do 12 mg.
- *Hude infekcijske bolezni s toksičnimi stanji (npr. tuberkuloza, tifus), le kot dodatek antiinfektivnemu zdravljenju*
Dnevni odmerki od 4 do 20 mg intravensko. V posameznih primerih (npr. tifus) uvodoma do 200 mg.
- *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 10 do 20 mg intravensko ali peroralno pred začetkom kemoterapije, nato pa po potrebi, 2- do 3-krat na dan od 4 do 8 mg od 1 do 3 dni (zmerno emetogena kemoterapija) ali do 6 dni (zelo emetogena kemoterapija).
- *Preprečevanje in zdravljenje pooperativnega bruhanja*
Posamezen odmerek do 8 do 20 mg intravensko pred začetkom operacije.

Subkutana uporaba

- *Paliativno zdravljenje malignih tumorjev ter preprečevanje in zdravljenje s kemoterapijo povzročene navzee in bruhanja (KPNB)*

V paliativni oskrbi je mogoče zdravilo Deksametazon hameln injicirati ali ga dajati s stalnim subkutanim infundiranjem (CSCI – *Continuous Subcutaneous Infusion*). Odmerki se običajno gibljejo med 4,8 mg in 19,3 mg v 24 urah; upoštevati je treba lokalne klinične smernice, odmerek pa titrirati glede na odziv.

Pediatrična populacija

- *Možganski edem zaradi bakterijskega meningitisa*

0,4 mg/kg telesne mase pri otrocih vsakih 12 ur 2 dni (z začetkom pred prvo uporabo antibiotikov).

- *Posttravmatski šok in preprečevanje posttravmatskega ARDS*
Uvodoma 40 mg intravensko, pri otrocih s ponovitvijo po 12 urah.
- *Zdravljenje COVID-19*
Za mladostnike v starosti 12 let ali več je priporočljiv odmerek 6 mg intravensko enkrat na dan do 10 dni.
Trajanje zdravljenja je treba prilagoditi bolnikovemu kliničnemu odzivu in potrebam

Anafilaktični šok

Pri otrocih 40 mg intravensko po uvodni injekciji adrenalina; po potrebi je odmerek mogoče ponoviti.

- *Hud akuten napad astme*
0,15- 0,3 mg/kg telesne mase intravensko ali 1,2 mg/kg telesne mase v obliki bolusa, nato pa 0,3 mg/kg na 4 do 6 ur. Dodatno je mogoče uporabiti aminofilin intravensko.
- *Preprečevanje in zdravljenje pooperativnega bruhanja*
0,15-0,5 mg/kg telesne mase pri otrocih, starejših od 2 let, z največjim možnim odmerkom 16 mg.

Zdravila Deksametazon hameln na splošno ni priporočljivo uporabljati pri nedonošenčkih ter donošenih novorojenčkih (glejte poglavji 2 in 4.4).

Zdravilo Deksametazon hameln vsebuje propilenglikol (20 mg na ml). Zato ga je treba pri dojenčkih in otrocih, mlajših od 5 let, uporabljati **previdno**, zlasti če so potrebni veliki odmerki zdravila ali je predvideno dolgotrajno zdravljenje (glejte poglavji 2 in 4.4).

Lokalno dajanje

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

Uporaba pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic

Zaradi vsebnosti propilenglikola v zdravilu je pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic potreben zdravniški nadzor (glejte poglavji 2 in 4.4).

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

Način uporabe

Trajanje uporabe je odvisno od indikacije.

Zdravilo Deksametazon hameln se lahko daje ne da bi ga mešali ali razredčili.

Intravensko, intramuskularno, intraartikularno injiciranje ali infiltriranje.

Zdravilo Deksametazon hameln je mogoče brez zmanjšanja jakosti dodati tudi v 0,9 % raztopino natrijevega klorida, 5 % raztopino glukoze ali v Ringerjevo raztopino in dati kot intravensko infuzijo:

- stalno ali intermitentno ali z infuzijo pri odraslih,
- v 15-20 minutah pri otrocih.

V paliativni oskrbi je mogoče zdravilo Deksametazon hameln razredčiti z 0,9 % raztopino natrijevega klorida in dati s stalnim subkutanim infundiranjem (CSCI).

Infuzijske mešanice je treba uporabiti v 24 urah. Upoštevati je treba običajne aseptične postopke za injiciranje.

Intraartikularno injekcijo je treba dati 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.

Lokalno infiltracijo je treba opraviti v strogih aseptičnih pogojih in jo izvesti 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.

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

Za navodila o razredčenju zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Lokalno intraartikularno injiciranje: okužba v sklepu ali neposredni bližini zdravljenega sklepa, bakterijski artritis, nestabilni sklepi, motnje strjevanja krvi (spontane ali zaradi antikoagulantov), periartikularna kalcifikacija, avaskularna nekroza kosti, pretrganje tetive, Charcotov sklep.
- Lokalno infiltracijsko zdravljenje: okužba na mestu uporabe, ki ni primarno zdravljena z antiinfektivnimi zdravili.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri posameznih bolnikih so po uporabi zdravila Deksametazon hameln 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 hameln poveča tveganje za bakterijske, virusne, parazitske, oportunistične in glivne 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 hameln pojavijo neobičajno stresne okoliščine ali 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.

Posebni previdnostni ukrepi:

Za naslednje bolezni pride zdravljenje z zdravilom Deksametazon hameln 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
- parazitoze (npr. okužbe z nematodi)
- pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na strongiloidozo ali imajo potrjeno strongiloidozo, lahko glukokortikoidi povzročijo aktiviranje in obsežno razmnoževanje parazitov
- poliomielitis
- limfadenitis po cepljenju BCG

- akutne in kronične bakterijske okužbe
- če ima bolnik v anamnezi tuberkulozo, se sme zdravilo Deksametazon hameln uporabljati le skupaj s tuberkulostatično zaščito.

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

- gastrointestinalne razjede
- osteoporoza
- hudo srčno popuščanje
- slabo ali neustrezno urejena hipertenzija
- slabo ali neustrezno urejena sladkorna bolezen
- 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.

Motnje vida

Med sistemsko in lokalno uporabo kortikosteroidov se lahko pojavijo motnje vida. Če ima bolnik simptome, kot so zamegljen vid ali druge motnje vida, je treba razmisliti o napotitvi k oftalmologu za oceno možnih vzrokov. Med možnimi vzroki so lahko katarakta, glavkom ali redke bolezni, na primer centralna serozna horioretinopatija, o katerih so poročali po sistemski in topikalni uporabi kortikosteroidov.

Zaradi tveganja za črevesno perforacijo se lahko zdravilo Deksametazon hameln 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)

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.

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

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

Med zdravljenjem z zdravilom Deksametazon hameln 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 hameln 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 kalija in morda je potrebno omejiti vnosa natrija s hrano. Kontrolirati je treba koncentracijo kalija v serumu.

Pri sočasnem zdravljenju z zaviralci CYP3A, vključno z zdravili, ki vsebujejo kobicistat, lahko pričakujemo povečano tveganje za sistemske stranske učinke. Takšnim kombinacijam se je treba izogniti, razen če koristi odtehtajo večje tveganje za neželene učinke sistemskih glukokortikoidov; v tem primeru je treba bolnike nadzorovati glede neželenih učinkov sistemskih kortikosteroidov.

Nenadno prenehanje uporabe zdravila Deksametazon hameln 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 zato odmerek treba 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 oslabilih bolnikih, ki nimajo potrjene anamneze noric ali ošpic. Če takšni bolniki med zdravljenjem z zdravilom Deksametazon hameln pridejo v stik z osebami, ki imajo ošpice ali norice, je treba po potrebi začeti s preventivnim zdravljenjem.

V postmarketinškem obdobju 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.

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

Zdravilo Deksametazon hameln 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.

Otroci in mladostniki

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

Nedonošenčki

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

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).

Vsebnost propilenglikola

Zaradi vsebnosti propilenglikola v zdravilu Deksametazon hameln (20 mg/ml) je potrebna previdnost, kadar se pri dojenčkih ali otrocih do 5. leta starosti zdravilo uporablja v velikih odmerkih in/ali daljše obdobje (glejte poglavji 2 in 4.2). Tveganje za toksične učinke propilenglikola je posebej veliko v naslednjih skupinah pediatrične populacije:

- *Novorojenčki (novorojeni dojenčki, mlajši od 4 tednov)*

Zdravila Deksametazon hameln ni priporočljivo uporabljati pri nedonošenčkih in pri donošenih novorojenčkih. Vendar pa je zdravilo po skrbni individualni oceni lahko primerno za novorojenčka, če po mnenju zdravstvenega delavca/presoji zdravnika koristi uporabe odtehtajo možna tveganja.

Če novorojenček potrebuje odmerke večje od 0,05 ml zdravila Deksametazon hameln na kilogram na dan, lahko uporabljena količina propilenglikola preseže varnostno mejo **1 mg/kg/dan**. Takšno prekoračenje lahko pri novorojenčkih povzroči resne neželene učinke v primeru sočasne uporabe s katerim koli substratom alkohol-dehidrogenaze, npr. z etanolom, zlasti če prejemajo še druga zdravila, ki vsebujejo propilenglikol ali alkohol. Potreben je natančen zdravniški nadzor glede morebitnih znakov toksičnosti.

- *Dojenčki (otroci, starejši od 4 tednov) in otroci do 5. leta starosti*

Če otrok potrebuje odmerke večje od 2,5 mg zdravila Deksametazon hameln na kilogram na dan, lahko uporabljena količina propilenglikola preseže varnostno mejo **50 mg/kg/dan**. Sočasna uporaba propilenglikola 50 mg/kg/dan ali več s katerim koli substratom alkohol-dehidrogenaze (npr. z etanolom) lahko pri **dojenčkih in otrocih do 5. leta starosti** povzroči resne neželene učinke, zlasti če prejemajo še druga zdravila, ki vsebujejo propilenglikol ali alkohol. Zdravilo Deksametazon hameln je zato treba v tej populaciji uporabljati previdno.

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

Starostniki

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

Okvara jeter in ledvic

Zaradi vsebnosti propilenglikola v zdravilu potrebujejo bolniki z insuficienco ledvic ali odpovedjo jeter pogost zdravniški nadzor, saj so poročali o različnih neželenih učinkih, pripisanih propilenglikolu, npr. moteno delovanje ledvic (akutna tubulna nekroza), akutna ledvična odpoved in moteno delovanje jeter (glejte poglavji 2 in 4.2). Dnevna izpostavljenost propilenglikolu pri takšnih bolnikih ne sme preseči **50 mg/kg**, kar ustreza 2,5 ml/kg/dan zdravila Deksametazon hameln.

Zdravilo Deksametazon hameln lahko povzroči pozitiven izvid na dopinških testih.

Natrij

To zdravilo vsebuje do 43 mg (1,9 mmol) natrija na največji posamični odmerek (350 mg za osebo s telesno maso 70 kg), kar je enako 2,15 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča Svetovna zdravstvena organizacija in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Med uporabo z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSPVZ), salicilati in indometacinom obstaja večje tveganje za gastrointestinalne razjede in krvavitve.

Med sočasno uporabo z estrogeni (npr. zaviralci ovulacije) se razpolovni čas glukokortikoidov lahko podaljša in kortikosteroidni učinek se zaradi tega lahko poveča.

Zdravila, ki inducirajo CYP3A4, npr. fenitoin, barbiturati, karbamazepin, primidon in rifampicin, lahko povečajo presnovni očistek kortikosteroidov in tako zmanjšajo njihovo koncentracijo v krvi in fiziološko aktivnost, zato je lahko potrebna prilagoditev odmerka.

Zaviralci CYP3A4 (vključno s ketokonazolom, itrakonazolom 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.

Sočasno zdravljenje z zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) lahko poveča tveganje za spremembe v krvni sliki.

Kortikosteroidi lahko z vplivom na neravnovesje elektrolitov (pomanjkanje kalija) sprožijo toksične učinke digoksina (srčni glikozid).

Če so kortikosteroidi uporabljeni sočasno z diuretiki, ki pospešujejo izločanje kalija, ali z odvajali, je treba bolnike natančno spremljati glede hipokaliemije zaradi povečanega izločanja kalija.

Sočasno zdravljenje s kortikosteroidi lahko spremeni učinkovitost kumarinskih antikoagulantov. Bolnikom, ki sočasno prejemajo kortikosteroide in kumarinske antikoagulanse, je treba pogosto kontrolirati protrombinski čas, da bi preprečili spontane krvavitve. V primeru sočasne uporabe je lahko potrebna prilagoditev odmerka antikoagulansa.

Kortikosteroidi antagonizirajo zelene učinke antidiabetičnih zdravil (vključno z insulinom).

V primeru sočasne uporabe glukokortikoidov z atropinom ali drugimi antiholinergiki se lahko zviša očesni tlak.

Pri sočasni uporabi nedepolizirajočih mišičnih relaksantov in glukokortikoidov se lahko pojavi dolgotrajna sprostitev mišic.

Kortikosteroidi lahko zmanjšajo koncentracijo prazikvantela v krvi.

Med sočasno uporabo deksametazona s klorokinom, hidroksiklorokinom ali meflokinom obstaja večje tveganje za miopatije in kardiomiopatije.

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

V primeru sočasne uporabe z drugimi imunosupresivi obstaja večja 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.

Sočasna uporaba s fluorokinoloni lahko poveča tveganje za simptome v predelu tetiv.

Možno je, da do kožnih reakcij pri testiranjih za alergije, ne pride.

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. Kortikosteroide se lahko predpiše le, če koristi za mater in otroka odtehtajo tveganja.

Če se kortikosteroidi med nosečnostjo uporabljajo daljše časovno obdobje ali večkrat, lahko povečajo tveganje za upočasnitev intrauterine rasti.

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.

Uporaba kortikosteroidov pri brejih živalih lahko povzroči nepravilnosti v razvoju plodov, vključno s palatoshizo, intrauterinim zaostankom v rasti in vplivi na rast in razvoj možganov. Ni dokazov, da bi kortikosteroidi pri človeku povečali pojavnost prirojenih nepravilnosti, npr. palatoshize/heiloshize (glejte 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.

Zdravilo Deksametazon hameln vsebuje propilenglikol. Sicer ni dokazano, da bi imel propilenglikol pri živalih ali človeku toksične učinke na razmnoževanje ali razvoj, vendar lahko pride v plod. Zato je treba zdravilo Deksametazon hameln med nosečnostjo uporabljati previdno. Pri posamezniku je treba natančno oceniti možne koristi in povezana tveganja zdravljenja s steroidi in uporabo propilenglikola.

Dojenje

Deksametazon se izloča v materino mleko. Nikoli niso poročali o kakšnih škodljivih vplivih na dojenčke.

Pri doječih materah je treba zdravilo Deksametazon hameln uporabljati previdno in le, če je nujno potrebno. Individualno je treba skrbno oceniti možne koristi in spremljajoča tveganja zdravljenja.

Če so za zdravljenje bolezni potrebni večji odmerki, je treba dojenje prekiniti.

Zdravilo Deksametazon hameln vsebuje propilenglikol, ki so ga odkrili tudi v materinem mleku. Čeprav ni dokazano, da bi imel propilenglikol pri živalih ali človeku toksične učinke na razmnoževanje ali razvoj, je treba zdravilo Deksametazon hameln pri doječih ženskah uporabljati previdno. Individualno je treba skrbno oceniti možne koristi in spremljajoča tveganja zdravljenja s steroidi in uporabe propilenglikola.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Deksametazon hameln 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, edeme, možno zvišanje krvnega tlaka, srčno popuščanje, motnje srčnega ritma ali konvulzije in klinične manifestacije okužbe. Zdravniki morajo biti pozorni na možnost gastrointestinalnih razjed, ki so pogosto povezane s stresom in so med zdravljenjem s kortikosteroidi lahko razmeroma asimptomatske, ter na zmanjšanje tolerance za glukozo.

Pogostnost pričakovanih neželenih učinkov, vključno z zaviranjem hipotalamo-hipofizno-adrenalne osi, je povezana z relativno močjo zdravila, odmerjanjem, časom uporabe in trajanjem zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Pogostnost neželenih učinkov je navedena po naslednjem dogovoru:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Zelo redki ($< 1/10\ 000$)

Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

| Organski sistem | Pogostnost | Neželeni učinki |
|--------------------------------------|-------------------|--|
| Infekcijske in parazitske bolezni | Neznana | Prikritje okužb, manifestiranje, poslabšanje ali ponovno aktiviranje virusnih, glivnih, bakterijskih, parazitskih in oportunističnih okužb, aktiviranje strongiloidoze (glejte poglavje 4.4). |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | Neznana | Zmerna levkocitoza, limfopenija, eozinopenija, policitemija. |
| Bolezni imunskega sistema | Neznana | Preobčutljivostne reakcije (npr. z zdravilom povzročen eksantem), hude anafilaktične reakcije, kot so motnje srčnega ritma, bronhospazem, hipertenzija ali hipotenzija, kolaps obtočil, zastoj srca, oslabitev imunskega sistema. |
| Bolezni endokrinega sistema | Neznana | Cushingov sindrom (značilni simptomi: obraz kot luna, trebušna debelost in pletora), nadledvična supresija (glejte poglavje 4.4). |
| Presnovne in prehranske motnje | Neznana | Zadrževanje natrija z edemi, povečano izgubljanje kalija (možnost motenj srčnega ritma), povečanje telesne mase, zmanjšana toleranca za glukozo, sladkorna bolezen, hiperholesterolemija in hipertrigliceridemija, povečanje apetita. |
| Psihiatrične motnje | Neznana | Depresija, razdražljivost, evforija, povečan zagon, psihoze, manija, halucinacije, čustvena labilnost, anksioznost, motnje spanja, samomorilne težnje. |
| Bolezni živčevja | Neznana | Cerebralni psevdotumor, manifestacija latentne epilepsije, večja verjetnost epileptičnega napada v primeru manifestne epilepsije. |
| Očesne bolezni | Neznana | 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, horioretinopatija. V redkih primerih reverzibilen eksoftalmus. Zamegljen vid (glejte tudi poglavje 4.4). |
| Srčne bolezni | Neznana | Hipertrofična kardiomiopatija pri prezgodaj rojenih dojenčkih (glejte poglavje 4.4). |

| | | |
|---|---------|---|
| Žilne bolezni | Neznana | Hipertenzija, večje tveganje za arteriosklerozo in trombozo, vaskulitis (tudi kot odtegnitveni sindrom po dolgotrajnem zdravljenju), večja krhkost kapilar. |
| Bolezni prebavil | Neznana | Gastrointestinalne razjede, gastrointestinalne krvavitve, pankreatitis, želodčni simptomi. |
| Bolezni kože in podkožja | Neznana | <i>Striae rubrae</i> , atrofija, teleangiektazije, petehije, ekhimoze, hipertrihoza, steroidne akne, rozacei podoben (perioralni) dermatitis, spremembe pigmentacije kože. |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | Neznana | Miopatija, mišična atrofija in šibkost, steroidna miopatija, osteoporoza (odvisna od odmerka, tudi po kratkotrajnem zdravljenju), aseptična nekroza kosti, s tetivami povezani simptomi, pretrganje tetive, epiduralna lipomatoza, zavrtje rasti pri otrocih. |
| Motnje reprodukcije in dojk | Neznana | Motnje pri izločanju spolnih hormonov (posledica neredne menstruacije, vse do amenoreje, hirsutizem, impotenca). |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | Neznana | Upočasnjeno celjenje ran. |

Lokalna uporaba:

Možna sta lokalno draženje in neprenašanje (občutek vročine, razmeroma trdovratna bolečina). 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

spletna stran: www.jazmp.si

S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega

zdravila.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi:

Akutne zastrupitve z deksametazonom niso bile opisane. V primeru kroničnega prevelikega odmerjanja je treba pričakovati izrazitejšje neželene učinke (glejte poglavje 4.8), zlasti v zvezi z endokrinim sistemom, presnovo in ravnovesjem elektrolitov.

Antidota ni. Zdravljenje verjetno ni indicirano za reakcije zaradi kronične zastrupitve, razen če ima bolnik bolezen ali stanje, zaradi katere je neobičajno dovzeten za neželene učinke kortikosteroidov. V tem primeru je treba uvesti simptomatsko zdravljenje, kot je potrebno.

Anafilaktične in preobčutljivostne reakcije je mogoče zdraviti z adrenalinom, umetnim dihanjem s pozitivnim tlakom in aminofilinom.

5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: glukokortikoidi. Oznaka ATC: H02AB02

Farmakodinamični učinki

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 enako delovanje in učinke kot drugi osnovni glukokortikoidi in je med najbolj aktivnimi snovmi v svoji skupini.

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 kortikosteroide 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 – COVID-19

Klinična učinkovitost

Preskušanje RECOVERY (*Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY*)¹ 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 dogodek

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, $p < 0,001$).

¹ www.recoverytrial.net

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 do 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).

| 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) |
| Sekundarna izida | | | |
| 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 raziskovanim 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.*²

| | Deksametazon | Običajna oskrba | | RR (95% CI) | |
|--|-------------------------|--------------------------|---------------------------|--|--|
| Brez kisika ($\chi^2 = 0.70$; $p = 0.40$) | | | | | |
| < 70 | 10/197 (5.1%) | 18/462 (3.9%) | | 1.31 (0.60 – 2.83) | |
| ≥ 70 < 80 | 25/114 (21.9%) | 35/224 (15.6%) | | 1.46 (0.88 – 2.45) | |
| ≥ 80 | 54/190 (28.4%) | 92/348 (26.4%) | | 1.06 (0.76 – 1.49) | |
| Skupno | 89/501 (17.8%) | 145/1034 (14.0%) | | 1.19 (0.91 – 1.55) | |
| Samo kisik ($\chi^2 = 2.54$; $p = 0.11$) | | | | | |
| < 70 | 53/675 (7.9%) | 193/1473 (13.1%) | | 0.58 (0.43 – 0.78) | |
| ≥ 70 < 80 | 104/306 (34.0%) | 178/531 (33.5%) | | 0.98 (0.77 – 1.25) | |
| ≥ 80 | 141/298 (47.3%) | 311/600 (51.8%) | | 0.85 (0.70 – 1.04) | |
| Skupno | 298/1279 (23.3%) | 682/2604 (26.2%) | | 0.82 (0.72 – 0.94) | |
| Mehanična ventilacija ($\chi^2 = 0.28$; $p = 0.60$) | | | | | |
| < 70 | 66/269 (24.5%) | 217/569 (38.1%) | Deksametazon boljši | 0.61 (0.46 – 0.81) | |
| ≥ 70 < 80 | 26/49 (53.1%) | 58/104 (55.8%) | Običajna oskrba boljša | 0.85 (0.53 – 1.34) | |
| ≥ 80 | 3/6 (50.0%) | 8/10 (80.0%) | | 0.39 (0.10 – 1.47) | |
| Skupno | 95/324 (29.3%) | 283/683 (41.4%) | | 0.64 (0.51 – 0.81) | |
| Vsi bolniki | 482/2104 (22.9%) | 1110/4321 (25.7%) | | 0.83 (0.75 – 0.93) p < 0.001 | |

^{2 3} (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 28-dnevno umrljivost glede na respiratorno podporo ob randomizaciji in anamnezo katere koli kronične bolezni.³

| | Deksametazon | Običajna oskrba | | RR (95% CI) |
|--|-------------------------|--------------------------|--|---------------------------|
| Brez kisika ($\chi^2 = 0.08$; $p = 0.78$) | | | | |
| Predhodne bolezni | 65/313 (20.8%) | 100/598 (16.7%) | | 1.22 (0.89 – 1.66) |
| Brez brehdodnih bolezni | 24/188 (12.8%) | 45/436 (10.3%) | | 1.12 (0.68 – 1.83) |
| Skupno | 89/501 (17.8%) | 145/1034 (14.0%) | | 1.19 (0.91 – 1.55) |
| Samo kisik ($\chi^2 = 2.05$; $p = 0.15$) | | | | |
| Predhodne bolezni | 221/702 (31.5%) | 481/1473 (32.7%) | | 0.88 (0.75 – 1.03) |
| Brez brehdodnih bolezni | 77/577 (13.3%) | 201/1131 (17.8%) | | 0.70 (0.54 – 0.91) |
| Skupno | 298/1279 (23.3%) | 682/2604 (26.2%) | | 0.82 (0.72 – 0.94) |
| Mehanična ventilacija ($\chi^2 = 1.52$; $p = 0.22$) | | | | |
| Predhodne bolezni | 51/159 (32.1%) | 150/346 (43.4%) | | 0.75 (0.54 – 1.02) |
| Brez brehdodnih bolezni | 44/165 (26.7%) | 133/337 (39.5%) | | 0.56 (0.40 – 0.78) |
| Skupno | 95/324 (29.3%) | 283/683 (41.4%) | | 0.64 (0.51 – 0.81) |
| Vsi bolniki | 482/2104 (22.9%) | 1110/4321 (25.7%) | | 0.83 (0.75 – 0.93) |
| | | | | p < 0.001 |

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Vezava deksametazona na plazemske beljakovine je manjša kot pri večini drugih kortikosteroidov in je po ocenah približno 77-odstotna. Deksametazon se veže na plazemske beljakovine v odvisnosti od odmerka. Pri zelo velikih odmerkih ga večina prosto kroži po krvi. V primeru hipoalbuminemije se delež nevezanega (aktivnega) kortikosteroida poveča. Po intravenski uporabi radioaktivno označenega deksametazona pri človeku so največjo koncentracijo deksametazona izmerili v cerebrospinalni tekočini, kjer je znašala 1/6 ustrezne koncentracije v plazmi. Plazemski razpolovni čas deksametazona je približno 190 minut.

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.

Izločanje

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. Do 65 % odmerka se v 24 urah izloči z urinom. 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

Akutna toksičnost:

Pri miših je LD₅₀ 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 LD₅₀ 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).

Mutagenost in karcinogenost:

Razpoložljivi rezultati študij glukokortikoidov ne kažejo, da bi imeli klinično pomembne genotoksične lastnosti.

Reproduktivna toksičnost:

V študijah na živalih so palatoshizo opazili pri podganah, miših, hrčkah, 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

Propilenglikol
Dinatrijev edetat
Natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Deksametazon je fizikalno inkompatibilen z daunorubicinom, doksorubicinom, vankomicinom, difenhidraminom (z lorazepamom in metoklopramidom) in metraminol-bitartratom, zato se ga ne sme mešati z raztopinami, ki vsebujejo ta zdravila. Inkompatibilen je tudi z doksapramom in glikopirolatom v injekcijski brizgi ter s ciprofloksacinom, idarubicinom in midazolamom v injekcijah v povezavo Y (mešanica 1: 1).

Podatki o kompatibilnosti deksametazona, uporabljenega neprekinjeno 24 ur s subkutano injekcijsko črpalko:

- Kompatibilen je z metoklopramidom in morfinom.
- Možna nekompatibilnost z oktreatidom (somatostatinskim analogom).
- Obarja se s ciklizinom, midazolamom, haloperidolom, levomepromazinom.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte ampule: 2 leti

Odprte ampule: Zdravilo je treba uporabiti takoj po prvem odprtju.

Razredčena raztopina:

Kemična in fizikalna stabilnost razredčitev med uporabo sta dokazani za 24 ur pri temperaturi 25 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je razredčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

Ampule shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju ali razredčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ampule iz brezbarvnega nevtralnega stekla tipa I z zarezo na eni strani (*one-point-cut* – OPC) in z nominalnim volumnom 1 ml ali 2 ml.

Pakiranje s 5 ali 10 ampulami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Če je zdravilo Deksametazon hameln uporabljeno v obliki intravenske infuzije, so kot raztopine za redčenje priporočljive 5 % raztopina glukoze, 0,9 % raztopina natrijevega klorida ali Ringerjeva raztopina. Natančno koncentracijo deksametazona v infuzijskem vsebniku je treba določiti glede na želeni odmerek, bolnikov vnos tekočine in potrebno hitrost infundiranja.

V paliativni oskrbi je mogoče zdravilo Deksametazon hameln razredčiti z natrijevim kloridom in dati s stalnim subkutanim infundiranjem (CSCI).

Raztopino morate pred uporabo pregledati. Uporabiti smete le raztopine, ki so bistre in skoraj povsem brez delcev.

Samo za enkratno uporabo.

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

7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

hameln pharma gmbh

Inselstraße 1

31787 Hameln

Nemčija

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

H/21/02847/001-004

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

Datum prve odobritve: 6.10.2021

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

08.02.2024