

1.3.1	Dexamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Dexamethason Krka 4 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje/infundiranje (ena ampula) vsebuje 4 mg deksametazonfosfata v obliki 4,37 mg natrijevega deksametazonfosfata, kar ustreza 3,32 mg deksametazona.

Pomožna snov z znanim učinkom:

1 ml raztopine za injiciranje/infundiranje vsebuje 0,6 mg oziroma 0,026 mmol natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje/infundiranje (injekcija/infuzija)

Raztopina je bistra, brezbarvna do svetlo rumene barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Intravensko ali intramuskularno dajemo deksametazon v nujnih primerih ali kadar peroralno zdravljenje ni možno.

Endokrine bolezni:

nadomestno zdravljenje primarne in sekundarne (hipofizne) odpovedi skorje nadledvičnic (razen pri akutni odpovedi nadledvičnic, kjer sta zaradi močnejšega mineralokortikoidnega učinka ustreznejša kortizon in hidrokortizon),

- kongenitalna adrenalna hiperplazija,
- subakutni tiroiditis in hujše oblike radiacijskega tiroiditisa.

Revmatske bolezni: (premostitveno zdravljenje v obdobju, ko temeljna zdravila še ne učinkujejo, in sicer pri bolnikih, kjer z nesteroidnimi antirevmatiki nismo dosegli zadovoljivega protibolečinskega in protivnetnega učinka)

- revmatoidni artritis, vključno z juvenilnim kroničnim artritisom, in zunaj sklepna prizadetost pri revmatoidnem artritisu (revmatična pljuča, spremembe na srcu, očeh, kožni vaskulitis),

Sistemske veznotkivne bolezni, vaskulitični sindromi

Kožne bolezni

- pemfigus,
- huda oblika multiformnega eritema (Stevens-Johnsonov sindrom),
- eksfoliativni dermatitis,
- herpetiformni bulozni dermatitis,
- eksudativni eritem (hujše oblike),
- nodozni eritem,
- seboroični dermatitis (hujše oblike),
- psoriaza (hujše oblike),
- urtikarija (ki se ne odziva na standardno zdravljenje),
- fungoidna mikoza,
- dermatomiozitis,

1.3.1	Dexamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- sklerodermija,
- Quinckejev edem.

Alergijske bolezni (ki se ne odzivajo na konvencionalno zdravljenje):

- astma,
- kontaktni dermatitis,
- atopijski dermatitis,
- serumska bolezen,
- alergijski rinitis,
- preobčutljivost za zdravila,
- urtikarija po transfuziji krvi.

Očesne bolezni:

- bolezni, pri katerih je ogrožen vid (akutni centralni horioretinitis, nevritis optičnega živca),
- alergijske bolezni (konjunktivitis, uveitis, skleritis, keratitis, iritis),
- sistemske imunske bolezni (sarkoidoza, temporalni arteritis),
- proliferativne spremembe v orbiti (endokrini oftalmopatija, psevdotumor),
- simpatična oftalmija,
- imunosupresivno zdravljenje pri presaditvi roženice.

Zdravilo uporabljamo sistemsko ali lokalno (subkonjunktivalno, retrobulbarno ali parabolbarno).

Bolezni prebavil:

- ulcerozni kolitis (hudi zagoni),
- Crohnova bolezen (hudi zagoni),
- kronični avtoimuni hepatitis,
- zavrnitvena reakcija po presaditvi jeter.

Bolezni dihal:

- sarkoidoza (simptomatska),
- akutni toksični bronhiolitis,
- kronični bronhitis in astma (akutna poslabšanja),
- pljučna tuberkuloza s hujšo splošno prizadetostjo (ob ustreznem antituberkuloznem zdravljenju),
- berilioza (granulomsko vnetje),
- radiacijski ali aspiracijski pnevmonitis.

Hematološke bolezni:

- prirojena in pridobljena kronična čista aplastična anemija,
- avtoimunska hemolitična anemija,
- sekundarna trombocitopenija odraslih,
- eritroblastopenija,
- akutna limfoblastna levkemija (indukcijsko zdravljenje),
- idiopatična trombocitopenična purpura (samo intravensko, intramuskularno dajanje je kontraindicirano).

Bolezni ledvic:

- imunosupresivno zdravljenje pri presaditvi ledvic,
- sprožitev diureze ali zmanjšanje proteinurije pri idiopatskem nefrotičnem sindromu (brez uremije) in prizadetosti ledvic pri sistemskem lupusu eritematozusu.

Maligne bolezni:

- paliativno zdravljenje levkemij in limfomov pri odraslih,
- akutna levkemija pri otrocih,
- hiperkalcemija pri malignih boleznih.

Možganski edem:

- možganski edem zaradi primarnih ali metastatičnih možganskih tumorjev, kraniotomije ali poškodb glave.

Šok:

- šok, ki se ne odziva na klasično zdravljenje,
- šok pri bolnikih z odpovedjo skorje nadledvičnih žlez,

1.3.1	Dexamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- anafilaktični šok (intravensko, vendar po adrenalinu),
- preoperativno za preprečevanje šoka pri odpovedi ali sumu na odpoved skorje nadledvičnih žlez.

Koronavirusna bolezen 2019 (COVID-19)

- zdravilo Dexamethason Krka je indicirano za zdravljenje koronavirusne bolezni 2019 (COVID-19) pri odraslih in mladostnikih (starih 12 let ali več, s telesno maso najmanj 40 kg), ki potrebujejo podporno zdravljenje s kisikom.

Druge indikacije:

- tuberkulozni meningitis s subarahnoidalnim blokom (ob ustreznem antituberkuloznem zdravljenju),
- trihinoza z nevrološkimi simptomi ali trihinoza miokarda,
- cistični tumor aponevroze ali tetive (ganglion).

Indikacije za dajanje deksametazona v sklep ali v mehko tkivo:

- revmatoidni artritis (močno vnetje posameznega sklepa),
- ankilozirajoči spondilitis (ko se vneti sklepi ne odzivajo na običajno zdravljenje),
- psoriatični artritis (oligoartikularna prizadetost in tendosinovitis),
- monoartritis (po izpraznitvi sklepa),
- osteoartroza sklepov (samo pri sinovitisu in izlivu),
- zunajsklepni revmatizem (epikondilitis, tendosinovitis, burzitis).

Lokalno dajanje (injekcija v lezijo):

- keloidi,
- hipertrofične, vnete in infiltrirane lezije pri lihenu, psoriazi, anularnem granulomu, sklerozirajočem folikulitisu, diskoidnem lupusu in kožni sarkoidozi,
- lokalizirana plešavost.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Velikost odmerka prilagodimo vsakemu posameznemu bolniku glede na njegovo bolezen, predvideno trajanje zdravljenja, toleranco za kortikosteroide in odziv organizma.

Parenteralno zdravljenje

Parenteralno dajemo deksametazon v nujnih primerih, bolnikom, pri katerih peroralno zdravljenje ni mogoče, in pri bolezenskih stanjih, naštetih v poglavju o indikacijah.

Raztopino dajemo intravensko, intramuskularno ali kot intravensko infuzijo (z glukozo ali s fiziološko raztopino).

Priporočeni povprečni začetni dnevni odmerki za intravensko ali intramuskularno zdravljenje so od 0,5 mg do 9 mg, po potrebi tudi večji. Začetne odmerke deksametazona moramo dajati, dokler se ne pojavi klinični učinek, nato pa jih moramo postopno zmanjševati, dokler ne najdemo najmanjši odmerek zdravila, ki še vzdržuje ustrezen klinični učinek. Kadar traja zdravljenje z velikimi odmerki dlje kot nekaj dni, je treba odmerek zmanjševati postopoma več dni zapored ali celo daljše obdobje.

Za zdravljenje COVID-19

Odmerek za odrasle bolnike je 6 mg intravensko enkrat na dan do 10 dni.

Pediatrična populacija

Priporočen odmerek za pediatrične bolnike (mladostnike, stare 12 let ali več) je 6 mg intravensko enkrat na dan do 10 dni.

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

Starejši, okvara ledvic, okvara jeter

Prilagajanje odmerka ni potrebno.

Lokalno dajanje

Priporočeni intraartikularni enkratni odmerek deksametazona je od 0,4 mg do 4 mg. Odmerek je

1.3.1	Dexamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

odvisen od velikosti obolelega sklepa. V velike sklepe navadno dajemo 2 mg do 4 mg deksametazona, v male sklepe pa 0,8 mg do 1 mg. Dajanje v sklep lahko ponovimo po treh do štirih mesecih. Injekcijo lahko damo največ 3- do 4-krat v življenju v posamezen sklep in ne več kot v dva sklepa hkrati.

Pogostejše dajanje lahko povzroči okvaro sklepnega hrustanca in kostno nekrozo.

V burze navadno dajemo 2 mg do 3 mg deksametazona, v ovojnice kit 0,4 mg do 1 mg, v kite 1 mg do 2 mg.

V kožne lezije dajemo deksametazon v enakih odmerkih kot za intraartikularno zdravljenje. Sočasno smemo infiltrirati zdravilo največ v dve leziji.

Za infiltracijo v mehka tkiva (periartikularno) priporočamo od 2 mg do 6 mg deksametazona.

Pediatrična populacija

Pri intramuskularnem dajanju je odmerek za nadomestno zdravljenje 0,02 mg na kg telesne mase oziroma 0,67 mg na m² telesne površine, razdeljeno na tri odmerke vsak tretji dan, ali 0,008 mg do 0,01 mg na kg telesne mase oziroma 0,2 mg do 0,3 mg na m² telesne površine na dan.

Za druge indikacije priporočamo 0,02 mg do 0,1 mg na kg telesne mase oziroma 0,8 mg do 5 mg na m² telesne površine vsakih 12 do 24 ur.

Starejši bolniki (nad 65 let), jetrni in ledvični bolniki

Pri starejših bolnikih od 65 let, jetrnih in ledvičnih bolnikih je potrebna posebna previdnost in skrben zdravniški nadzor (glejte poglavje 4.4).

Ekvivalentni odmerki kortikosteroidov

deksametazon 0,75 mg	prednizon 5 mg
kortizon 25 mg	metilprednizolon 4 mg
hidrokortizon 20 mg	triamcinolon 4 mg
prednizolon 5 mg	betametazon 0,75 mg

Način uporabe

Raztopino lahko dajemo intravensko (kot injekcijo ali kot infuzijo z glukozo ali s fiziološko raztopino), intramuskularno in lokalno (intraartikularno, v kožne lezije, v mehka tkiva).

4.3 Kontraindikacije

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

Akutne virusne, bakterijske in sistemske glivične okužbe (brez ustreznega zdravljenja).

Cushingov sindrom.

Vakcinacija z živimi vakcinami.

Sočasno dajanje ritodrina in deksametazona med porodom, ker lahko povzroči smrt matere zaradi pljučnega edema (glejte poglavje 4.3).

Intramuskularno dajanje je kontraindicirano pri bolnikih s hujšimi motnjami hemostaze.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Med zdravljenjem s parenteralnimi kortikosteroidi se lahko (vendar redko) pojavijo preobčutljivostne reakcije. Zato se moramo pred začetkom zdravljenja (posebej pri bolnikih, ki imajo v anamnezi preobčutljivost za katerokoli zdravilo) na to možnost ustrezno pripraviti.

Pri bolnikih, ki so se dalj časa zdravili z deksametazonom, se po prekinitvi zdravljenja lahko pojavi (tudi brez očitnih znakov nadledvične insuficience) sindrom odtegnitve kortikosteroidov (povišana telesna temperatura, izcedek iz nosu, rdeče veznice, glavobol, omotica, zaspanost ali razdražljivost, bolečine v mišicah in sklepih, bruhanje, hujšanje, oslabelelost, pogosto tudi krči). Zato moramo odmerek deksametazona zelo počasi zmanjševati. Nenadna odtegnitev zdravila je lahko smrtno nevarna.

Če med zdravljenjem ali med opuščanjem zdravila pride do hujšega stresa (poškodba, operacija ali

1.3.1	Dexamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

huda bolezen), moramo povečati odmerek deksametazona ali dati hidrokortizon ali kortizon. Bolnikom, ki so dalj časa jemali deksametazon in so po prenehanju zdravljenja doživeli hujši stres, je treba deksametazon ponovno začeti dajati, ker je inducirana nadledvična insuficienca lahko prisotna še nekaj mesecev po prenehanju zdravljenja.

Zdravljenje z deksametazonom ali naravnimi glukokortikosteroidi lahko prikrije znake že prisotne ali nove okužbe ter znake perforacije črevesa.

Deksametazon lahko povzroči eksacerbacijo sistemske glivične okužbe, prikrite amebiaze ali pljučne tuberkuloze.

Bolnikom z aktivno pljučno tuberkulozo dajemo deksametazon (skupaj z antituberkulotiki) samo pri fulminantni ali zelo razširjeni pljučni tuberkulozi. Bolnike z neaktivno pljučno tuberkulozo, ki se zdravijo z deksametazonom, ali bolnike s pozitivno tuberkulinsko reakcijo moramo zaščititi kemoprofilaktično.

Posebna previdnost in skrben zdravniški nadzor sta potrebna pri osteoporozi, hipertenziji, srčnem popuščanju, tuberkulozi, glavkomu, bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter in ledvic, sladkorni bolezni, aktivnem peptičnem ulkusu, svežih intestinalnih anastomozah, ulceroznem kolitisu in epilepsiji. Previdnost je potrebna pri bolnikih v prvih tednih po miokardnem infarktu, pri bolnikih s tromboembolijami, miastenijo gravis, glavkomom, hipotirozo, psihozo ali psihonevrozin pri bolnikih starejših od 65 let.

Med zdravljenjem z deksametazonom se lahko poslabša sladkorna bolezen oziroma preide iz latentne v klinično manifestno bolezen.

Pri dolgotrajnem zdravljenju je treba spremljati koncentracijo serumskega kalija.

Vakcinacija z živimi vakcinami je med zdravljenjem z deksametazonom kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Imunizacija z mrtvo virusno ali bakterijsko vakcino pa ne povzroči pričakovanega porasta protiteles in nima pričakovanega zaščitnega učinka. Navadno ga ne dajemo 8 tednov pred vakcinacijo in 2 tedna po njej.

Bolniki, ki dalj časa dobivajo oziroma jemljejo večje odmerke deksametazona, naj se izogibajo bolnikov z ošpicami; če do stika vseeno pride, pa priporočamo profilakso z imunoglobulinom.

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, zdravljenja s sistemskimi kortikosteroidi ne smemo prekiniti.

Previdnost je potrebna pri bolnikih po svežih kirurških posegih in zlomih, ker deksametazon lahko upočasni celjenje ran in zlomov.

Pri bolnikih z jetrno cirozo ali hipotirozo je učinek glukokortikosteroidov okrepljen.

Dajanje kortikosteroida v sklep ima lahko lokalne in sistemske učinke. Pogostejše dajanje lahko povzroči okvaro sklepnega hrustanca in kostno nekrozo.

Pred dajanjem injekcije v sklep moramo sklep izprazniti in pregledati sklepno tekočino (če ni morda okužena). Izogibati se moramo dajanju kortikosteroidov v okužen sklep. Če se po injekciji pojavi septično vnetje sklepa, moramo začeti ustrezno antibiotično zdravljenje.

Bolnika je treba opozoriti, naj ne obremenjuje sklepov, v katere je dobil injekcijo, dokler se vnetni proces dokončno ne pozdravi.

Odsvetujemo dajanje injekcij v nestabilne sklepe.

Kortikosteroidi lahko motijo kožne teste preobčutljivosti.

V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih s hematološkimi malignimi obolenji poročali o sindromu lize tumorja (TLS, tumour lysis syndrome) po uporabi deksametazona, samostojno ali skupaj z drugimi kemoterapevtiki. Bolnike z velikim tveganjem za TLS, kot so tisti z veliko hitrostjo proliferacije celic, visokim tumorskim bremenom in veliko občutljivostjo za citotoksična zdravila, je treba skrbno spremljati in uvesti ustrezne previdnostne ukrepe.

Motnje vida

Pri sistemski in topikalni uporabi kortikosteroidov lahko poročajo o motnjah vida. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, kot so zamegljen vid ali druge motnje vida, je potrebno razmisliti o napotitvi k oftalmologu zaradi ovrednotenja možnih vzrokov, ki lahko vključujejo katarakto, glavkom ali redke bolezni, kot je centralna serozna hiororetinopatija, o katerih so poročali po sistemski in topikalni

1.3.1	Dexamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

uporabi kortikosteroidov.

Feokromocitomska kriza

Po dajanju sistemskih kortikosteroidov so poročali o feokromocitomski krizi, ki je lahko smrtna. Bolnikom s potrjenim feokromocitomom ali sumom nanj se lahko kortikosteroide daje samo po skrbni presoji razmerja med tveganjem in koristjo.

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).

Pediatrična populacija

Otroke in mladostnike zdravimo z deksametazonom samo pri strogi indikaciji. Med zdravljenjem je treba skrbno spremljati rast in razvoj otroka oziroma mladostnika.

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

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasno dajanje deksametazona in nesteroidnih protivnetnih zdravil povečuje tveganje za krvavitve iz prebavil in nastanek razjed.

Učinek deksametazona je zmanjšan pri sočasnem jemanju zdravil, ki aktivirajo encim CYP 3A4 (npr. fenitoin, fenobarbiton, karbamazepin, primidon, rifabutin, rifampicin) ali povečajo presnovni očistek glukokortikoidov (efedrin in aminoglutetimid), zato je treba v teh primerih povečati odmerek deksametazona.

Interakcije med deksametazonom in naštetimi zdravili lahko ovirajo deksametazonski supresijski test. Če je test narejen med sočasnim zdravljenjem z deksametazonom in katerim od naštetih zdravil, je treba to upoštevati pri vrednotenju izvida.

Pri sočasnem jemanju deksametazona in zdravil, ki zavirajo aktivnost encima CYP 3A4 (npr. ketokonazol, makrolidni antibiotiki), se lahko poveča serumska koncentracija deksametazona.

Deksametazon je zmeren aktivator encima CYP 3A4. Med sočasnim jemanjem deksametazona in drugih zdravil, ki se presnavlja s pomočjo CYP 3A4 (npr. indinavir, eritromicin), se zaradi povečanja čistka lahko zmanjšajo serumske koncentracije teh zdravil.

Ketokonazol z zaviranjem aktivnosti encima CYP 3A4 lahko povzroči povečanje plazemske koncentracije deksametazona. Po drugi strani ketokonazol lahko zavira tvorbo glukokortikoidov v nadledvičnih žlezah, zato med zmanjševanjem odmerka deksametazona lahko pride do nadledvične insuficience.

Pri sočasnem zdravljenju z zaviralci encimov CYP3A, vključno z zdravili, ki vsebujejo kobicistat, se pričakuje povečano tveganje za sistemske neželene učinke. Te kombinacije se je treba izogibati, razen kadar koristi odtehtajo povečano tveganje za sistemske neželene učinke kortikosteroidov. V tem primeru je treba bolnike natančno spremljati glede pojava sistemskih neželenih učinkov kortikosteroidov.

Deksametazon oslabi terapevtski učinek antidiabetičnih zdravil, antihipertenzivov, prazikvantela in natriuretikov (povečati je treba odmerek naštetih zdravil); okrepi pa delovanje heparina, albendazola in kaliuretikov (po potrebi moramo zmanjšati odmerek naštetih zdravil).

Deksametazon lahko spremeni učinek kumarinskih antikoagulantov, zato med sočasnim zdravljenjem priporočamo pogostejša preverjanja protrombinskega časa.

1.3.1	Dexamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Sočasna uporaba velikih odmerkov glukokortikoidov in agonistov receptorjev beta2 poveča tveganje za hipokalemijo. Pri bolnikih s hipokalemijo se povečata aritmogenost in toksičnost srčnih glikozidov. Antacidi zmanjšajo želodčno absorpcijo deksametazona. Vpliv sočasnega jemanja deksametazona s hrano ali alkoholom ni raziskan, ne priporočamo pa sočasnega uživanja zdravil in živil z večjo vsebnostjo natrija. Kajenje ne vpliva na farmakokinetiko deksametazona.

Glukokortikoidi povečujejo ledvični očistek salicilatov, zato je včasih težko doseči terapevtsko serumsko koncentracijo salicilatov. Previdnost je potrebna pri bolnikih, pri katerih postopno zmanjšujemo odmerek kortikosteroidov, ker lahko pride do povečanja serumskih koncentracij salicilatov in intoksikacije s salicilati.

Pri sočasnem dajanju peroralnih kontraceptivov se lahko podaljša razpolovna doba glukokortikoidov, kar okrepi njihov biološki učinek in poveča pogostost neželenih učinkov.

Sočasno dajanje ritodrina in deksametazona med porodom je kontraindicirano, ker lahko povzroči smrt matere zaradi pljučnega edema.

Sočasno jemanje deksametazona in talidomida lahko povzroči toksično epidermalno nekrolizo.

Potencialno koristne interakcije: Sočasno dajanje deksametazona in metoklopramida, difenhidramina, proklorperazina ali antagonistov receptorjev 5-HT₃ (serotoninskih oziroma 5-hidroksitriptaminskih receptorjev tipa 3, kot sta ondasetron in granisetron) učinkovito preprečuje slabost in bruhanje, ki ju povzroči kemoterapija (cisplatin, ciklofosamid, metotreksat, fluorouracil).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo zavira intrauterino rast otroka. Nosečnicam predpišemo deksametazon le v posameznih nujnih primerih, kadar pričakovana korist za mater upravičuje tveganje za otroka. Posebno previdnost svetujemo pri pre-eklampsiji. Za zdravljenje z glukokortikoidi med nosečnostjo na splošno svetujejo najmanjši učinkoviti odmerki, s katerim je še mogoče nadzorovati osnovno bolezen. Otroke mater, ki so med nosečnostjo dobivale dalj časa večje odmerke kortikosteroidov, je treba skrbno nadzorovati glede morebitne odpovedi nadledvičnih žlez.

Glukokortikoidi prehajajo skozi posteljico v plod in so v njem lahko v veliki koncentraciji.

Deksametazon se v posteljici manj učinkovito presnavlja kot npr. prednizon, zato so lahko serumske koncentracije deksametazona v plodu velike. Nekateri podatki kažejo, da glukokortikoidi v farmakoloških odmerkih lahko povečajo tveganje za insuficienco posteljice, oligohidroamnion, upočasnjeno rast plodu ali intrauterino smrt, povečanje števila otrokovih levkocitov (nevtrofilcev) in tudi insuficienco nadledvičnih žlez.

Na živalih so se pokazali teratogeni učinki. 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 poveča pogostnost prirojenih anomalij, kot sta razcepljeno nebo in razcepljena ustnica. Glejte tudi poglavje 5.3.

Nekateri priporočajo tudi dajanje dodatnih odmerkov glukokortikoidov med porodom ženskam, ki so med nosečnostjo prejemale glukokortikoide. Če je porod daljši ali če načrtujejo carski rez, svetujejo v peripartalnem obdobju dajanje 100 mg hidrokortizona na 8 ur intravensko.

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

Glukokortikoidi se v majhnih količinah izločajo v materino mleko. Zato materam, ki se zdravijo z deksametazonom, zlasti z odmerki, večjimi od fizioloških (približno 1 mg), odsvetujemo dojenje, ker to lahko povzroči upočasnjeno rast otroka in zmanjšano izločanje endogenih kortikosteroidov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Dexamethason Krka nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja

1.3.1	Dexamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z deksametazonfosfatom, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- 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 pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Pogostnost neželenih učinkov je odvisna od trajanja zdravljenja in odmerka.

Neželeni učinki kratkotrajnega zdravljenja z deksametazonom na posamezne organske sisteme so:

Bolezni imunskega sistema

- občasni: preobčutljivostne reakcije.

Bolezni endokrinega sistema

- pogosti: prehodna supresija nadledvičnih žlez.

Presnovne in prehranske motnje

- pogosti: zmanjšana toleranca za ogljikove hidrate, povečan apetit in povečanje telesne mase,
- občasni: hipertrigliceridemija.

Psihiatrične motnje

- pogosti: psihične motnje.

Bolezni prebavil

- občasni: peptična razjeda in akutni pankreatitis.

Neželeni učinki dolgotrajnega zdravljenja z deksametazonom na posamezne organske sisteme so:

Bolezni imunskega sistema

- občasni: zmanjšana imunska odpornost ter povečana dovzetnost za okužbe.

Bolezni endokrinega sistema

- pogosti: dolgotrajna supresija nadledvičnih žlez, upočasnjena rast otrok in mladostnikov.

Presnovne in prehranske motnje

- pogosti: centralna debelost.

Očesne bolezni

- občasni: katarakta, glavkom.

Žilne bolezni

- občasni: hipertenzija.

Bolezni kože in podkožja

- pogosti: stanjšana in ranljiva koža.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

- pogosti: mišična atrofija, osteoporoza,
- občasni: aseptična kostna nekroza.

V posameznih organskih sistemih se lahko pojavijo tudi naslednji neželeni učinki zdravljenja z deksametazonom (navedeni po padajoči resnosti):

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

- redki: trombembolični zapleti, zmanjšano število monocitov in/ali limfocitov, levkocitoza, eozinofilija (tako kot pri drugih glukokortikoidih), trombocitopenija in netrombocitopenična purpura.

Bolezni imunskega sistema

- redki: izpuščaj, bronhospazem, anafilaktična reakcija.

1.3.1	Dexamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- zelo redki: angioedem.

Srčne bolezni

- zelo redki: multifokalna prekatna ekstrasistolija, intermitentna bradikardija, srčno popuščanje, ruptura srca pri bolnikih s svežim miokardnim infarktom,
- neznana pogostnost: hipertrofična kardiomiopatija pri prezgodaj rojenih dojenčkih (glejte poglavje 4.4).

Žilne bolezni

- občasni: hipertenzivna encefalopatija.

Bolezni živčevja

- občasni: edem papile vidnega živca in povečanje intrakranialnega tlaka (možganski psevdotumor) po končanem zdravljenju, vrtoglavica, glavobol,
- zelo redki: krči,

Psihiatrične motnje

- občasni: spremembe osebnosti in obnašanja, ki se najpogosteje kažejo kot evforija; opazili so tudi nespečnost, razdražljivost, hiperkinezijo, depresijo,
- redki: psihoze.

Bolezni endokrinega sistema

- pogosti: supresija in atrofija nadledvičnih žlez (zmanjšana odzivnost na stres), Cushingov sindrom, menstruacijske motnje, hirsutizem.

Presnovne in prehranske motnje

- pogosti: prehod latentne sladkorne bolezni v klinično manifestno bolezen, pri bolnikih s sladkorno boleznijo povečana potreba po inzulinu ali peroralnih antidiabetikih, zadrževanje natrija in vode, povečano izločanje kalija,
- zelo redki: hipokalemična alkalozna, negativna bilanca dušika zaradi katabolizma beljakovin.

Bolezni prebavil

- občasni: slabost, kolcanje, peptične razjede želodca ali dvanajstnika,
- zelo redki: ezofagitis, perforacije razjed in krvavitve iz prebavil (hematemeza, melena), pankreatitis, perforacija žolčnika in perforacija črevesja (predvsem pri bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo).

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

- pogosti: mišična slabost, steroidna miopatija (mišična oslabeledost zaradi katabolizma mišic),
- zelo redki: kompresivne frakture vretenc, ruptуре kit (zlasti ob sočasnem jemanju nekaterih kinolonov), okvara sklepnega hrustanca in kostna nekroza (pri pogostih intraartikularnih injekcijah).

Bolezni kože in podkožja

- pogosti: upočasnjeno celjenje ran, strije, petehije in ekhimoze, močnejše potenje, akne, zaviranje kožnih alergijskih testov,
- zelo redki: alergijski dermatitis, urtikarija, atrofija kože in podkožja.

Očesne bolezni

- občasni: povečan očesni tlak,
- redki: zamegljen vid (glejte tudi poglavje 4.4),
- zelo redki: eksoftalmus,
- neznana pogostnost: horioretinopatija.

Motnje reprodukcije in dojk

- redki: impotenca.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

- zelo redki: edemi, hiperpigmentacija ali hipopigmentacija kože, atrofija kože ali podkožja, sterilni absces in rdečina kože.

Simptomi in znaki sindroma odtegnitve glukokortikoidov

Pri prehitrem zmanjšanju odmerka pri bolnikih, ki so se dalj časa zdravili z glukokortikoidom, se lahko pojavijo znaki nezadostnega delovanja nadledvičnih žlez, hipotenzija in smrt.

V nekaterih primerih so simptomi odtegnitvenega sindroma lahko podobni simptomom in znakom

1.3.1	Dexamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

poslabšanja oziroma ponovitve bolezni, zaradi katere smo bolnika zdravili.

Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba zdravljenje prekiniti.

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

Poročila o akutnem prevelikem odmerjanju ali smrti zaradi tega so redka. Pri prevelikem odmerjanju se lahko, običajno šele po večtedenskem dajanju, pojavi večina neželenih učinkov, ki so naštetih v poglavju 4.8, zlasti Cushingov sindrom.

Specifičnega antidota ne poznamo. Zdravljenje je vzdrževalno in simptomatsko. Hemodializa ni učinkovita metoda za pospešeno izločanje deksametazona iz telesa.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: kortikosteroidi za sistemsko zdravljenje, glukokortikoidi, oznaka ATC: H02AB02.

Mehanizem delovanja

Deksametazon je sintetični hormon skorje nadledvičnih žlez (kortikosteroid) z glukokortikoidnim delovanjem. Deluje protivnetno in imunosupresivno, deluje tudi na energetske presnovo in glukozno homeostazo ter (prek negativne povratne zanke) na izločanje hipotalamičnega sprožilnega dejavnika in tropnega hormona iz adenohipofize.

Delovanje glukokortikoidov še ni dokončno raziskano. Danes je dovolj dokazov, da je osnovni mehanizem njihovega delovanja na celični ravni. Obstajata dva dobro definirana receptorska sistema, ki se nahajata v citoplazmi celic. Prek glukokortikoidnih receptorjev uravnavajo kortikosteroidi protivnetno in imunosupresivno delovanje ter glukozno homeostazo, prek mineralokortikoidnih pa presnovo natrija in kalija ter ravnovesje elektrolitov in vode.

Glukokortikoidi so liposolubilni in brez težav prehajajo skozi celično membrano v tarčno celico. Vezava hormona na receptor povzroči konformacijsko spremembo receptorja, kar poveča njegovo afiniteto za DNK. Kompleks hormon-receptor preide v celično jedro in se veže na regulacijski del molekule DNK. Ta je znan tudi kot del, ki odgovarja na glukokortikoide (glucocorticoid response element – GRE). Aktivirani receptor, vezan na GRE ali specifične gene, uravnava transkripcijo mRNK. Lahko jo poveča ali zmanjša. Nova mRNK potuje do ribosoma, čemur sledi tvorba novih beljakovin. Odvisno od tarčnih celic in celičnih procesov je tudi tvorba novih beljakovin lahko povečana (npr. tirozinska transaminaza v jetrnih celicah) ali zmanjšana (npr. IL-2 v limfocitih). Ker se glukokortikoidni receptorji nahajajo v vseh tkivih, lahko pričakujemo, da bodo delovali na večino

1.3.1	Dexamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

telesnih celic.

Delovanje na energetske presnovo in glukozno homeostazo: Deksametazon v sodelovanju z inzulinom, glukagonom in kateholamini uravnava shranjevanje in izkoriščanje energije. V jetrih povečuje tvorbo glukoze iz piruvata ali aminokislin in tvorbo glikogena. V perifernih tkivih, zlasti v mišicah, zmanjšuje izkoriščanje glukoze in mobilizira aminokislino (iz beljakovin), ki so v jetrih substrat glukoneogeneze. Neposredni učinek na presnovo maščob je centripetalna redistribucija maščevja in povečani lipolitični odziv na kateholamine.

Prek receptorjev v ledvičnih proksimalnih tubulih povečuje pretok krvi v ledvicah in glomerulno filtracijo, zavira tvorbo in izločanje vazopresina in povečuje zmožnost ledvic, da izločajo kisline. Prek povečanja števila in afinitete adrenergičnih receptorjev β , ki prenašajo pozitivne inotropične učinke kateholaminov, neposredno povečuje kontraktilnost srčne mišice in periferni žilni tonus. V velikih odmerkih deksametazon zavira fibroblastno tvorbo kolagena tipa I in III ter tvorbo glikozaminoglikanov, zato prek zaviranja tvorbe ekstracelularnega kolagena in matriksa upočasnjuje zaraščanje ran. Veliki odmerki po daljšem jemanju posredno povzročajo progresivno resorpcijo kosti, neposredno pa zmanjšano tvorbo kosti (povečano izločanje paratiroidnega hormona in zmanjšano izločanje kalcitonina). Povzroča tudi negativno ravnovesje kalcija – zmanjšano absorpcijo kalcija v črevesju in povečano izločanje s sečem. To navadno povzroči sekundarni hiperparatiroidizem in fosfaturijo.

Delovanje na hipotalamus in hipofizo: Deksametazon ima 30-krat močnejši glukokortikoidni učinek kot kortizol. Zaradi tega tudi močneje zavira izločanje CRF in ACTH kot endogeni kortizol. Posledica tega je zmanjšano izločanje kortizola, po daljši supresiji izločanja CRF in ACTH tudi atrofija nadledvičnih žlez. Adrenokortikalna insuficienca se lahko pojavi že po 5- do 7- dnevem dajanju deksametazona v dnevni odmerki, ki so ekvivalentni odmerkom od 20 mg do 30 mg prednizona ali po 30-dnevem dajanju majhnih odmerkov. Po ustavitvi kratkotrajnega zdravljenja (do 5 dni) z velikimi odmerki se lahko delovanje skorje nadledvičnih žlez normalizira po enem tednu, po dolgotrajnem zdravljenju pa je za povrnitev normalnega delovanja potreben daljši čas, navadno do enega leta. Pri nekaterih bolnikih pa lahko pride do trajne adrenokortikalne atrofije.

Protivnetno in imunosupresivno delovanje glukokortikoidov temelji na učinkih na molekularnem nivoju in na biokemičnih učinkih. Protivnetni učinki na molekularnem nivoju so posledica vezave glukokortikoidov na glukokortikoidne receptorje in spreminjanja izraznosti številnih genov, ki uravnavajo tvorbo različnih informacijskih molekul, beljakovin in encimov, vpletenih v vnetni odziv. Biokemični protivnetni učinki glukokortikoidov so posledica preprečevanja tvorbe in delovanja humoralnih vnetnih mediatorjev: prostaglandinov, tromboksanov, citokinov in levkotrienov. Deksametazon zmanjšuje tvorbo levkotrienov z zmanjšanjem sproščanja arahidonske kisline iz celičnih fosfolipidov, kar je posledica zaviranja učinka fosfolipaze A_2 . Na fosfolipazo ne deluje neposredno, temveč prek povečanja koncentracije lipokortina (makrokortina), ki zavira fosfolipazo A_2 . Tvorbo prostaglandinov in tromboksanov zavira prek zmanjšanja tvorbe specifične mDNK in s tem tudi obsega tvorbo ciklooksigenaze. Poleg tega prek povečanja koncentracije lipokortina zmanjšuje tudi nastajanje PAF. Drugi biokemični protivnetni učinki so zmanjšanje tvorbe TNF in IL-1.

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 bolnikov) bodisi samo običajne oskrbe (4321 bolnikov). 89 % bolnikov je imelo laboratorijsko potrjeno okužbo z virusom SARS-CoV-2.

¹ www.recoverytrial.net

1.3.1	Dexamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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.

Primarni opazovani dogodek

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 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 odpušteni 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, 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).

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 umrljivost 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.

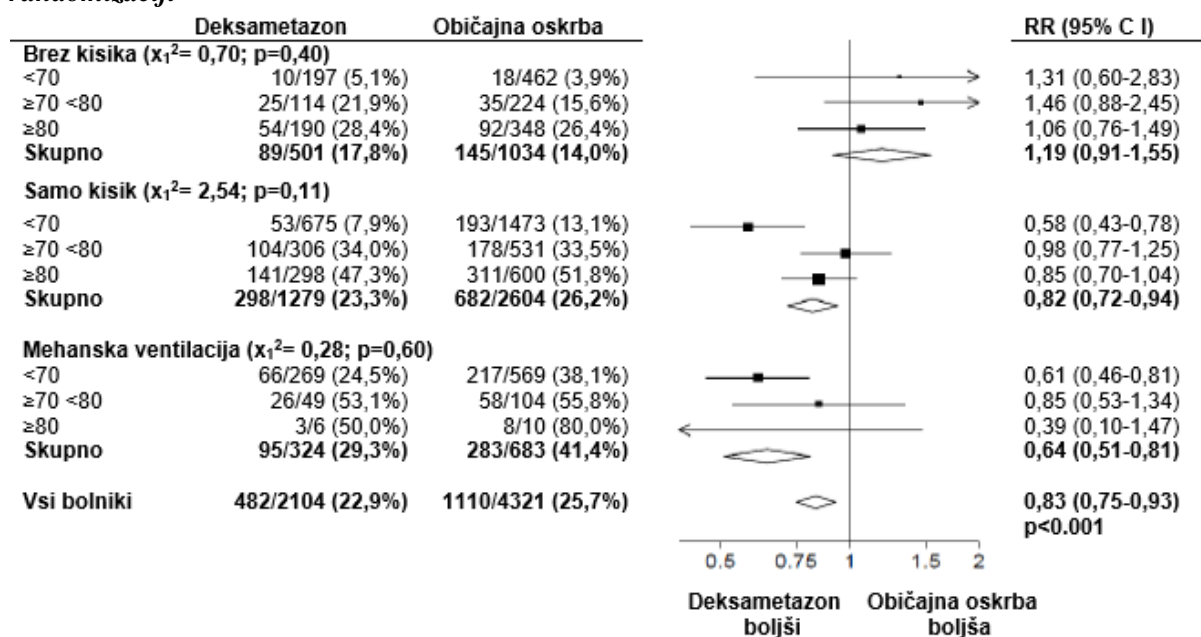
1.3.1	Dexamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Varnost

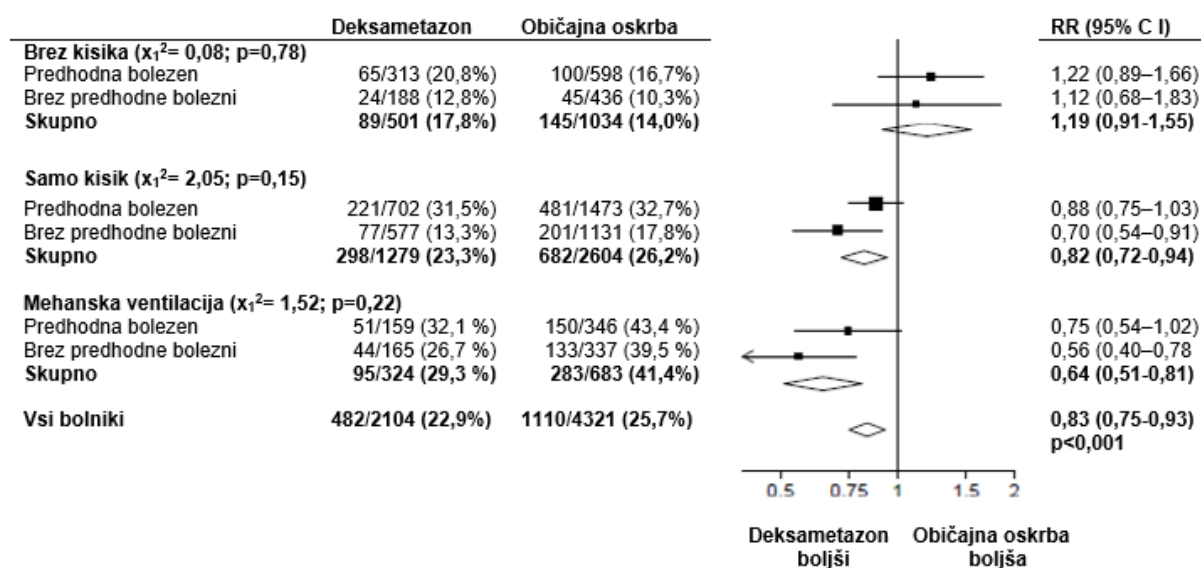
Z zdravljenjem v študiji so bili povezani štirje resni neželeni dogodki: dva primera hiperglikemije, primer steroidne psihoze in primer krvavitve iz zgornjih prebavil. Vsi dogodki so bili razrešeni.

Analize podskupin

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



Učinki deksametazona na umrljivost v 28 dneh glede na dihalno podporo, prejeto ob randomizaciji, in katero koli kronično bolezen v anamnezi³



^{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>)

1.3.1	Dexamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Deksametazon fosfat doseže največjo plazemsko koncentracijo po intravenskem dajanju že v petih minutah, po intramuskularnem dajanju pa po 1 uri. Po lokalnem dajanju injekcij v sklep ali mehka tkiva (lezije) je absorpcija počasnejša kot po intramuskularni injekciji. Po intravenskem dajanju začne hitro delovati, po intramuskularnem dajanju nastopi klinični učinek po 8 urah. Delovanje je dolgotrajno, po intramuskularnem dajanju 17 do 28 dni, po lokalnem dajanju od 3 dni do 3 tednov. Biološka razpolovna doba deksametazona je od 24 do 72 ur. Spreminjanje deksametazon fosfata v deksametazon v plazmi in sinovialni tekočini je hitro.

Porazdelitev

V plazmi se okrog 77 % deksametazona veže na plazemske beljakovine, v glavnem na albumin, samo majhna količina deksametazona se veže na nealbuminske beljakovine. Deksametazon je liposolubilna, zato lahko prehaja v medcelični in znotrajcelični prostor.

Biotransformacija

V centralnem živčevju (hipotalamus, hipofiza) se veže in deluje prek membranskih receptorjev, v perifernih tkivih pa se veže na citoplazemske receptorje in deluje prek njih. Razgrajuje se na mestu, kjer učinkuje, v celicah. Presnavlja se predvsem v jetrih, tudi v ledvicah in drugih tkivih.

Izločanje

Izloča se zlasti s sečem.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Škodljive učinke deksametazona z možnim pomenom za klinično uporabo so opazili na živalih pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile podobne stopnjam klinične izpostavljenosti.

Raziskave akutne toksičnosti so pokazale majhno toksičnost deksametazona po peroralni aplikaciji: LD₅₀ vrednosti so bile > 3 g/kg pri podganah in 6,5 g/kg pri miših. Pri podganah je bila intraperitonealna LD₅₀ vrednost 54 mg/kg, intravenska pa > 64 mg/kg, medtem ko je bila vrednost LD₅₀ za i.p. odmerjanje pri miših 410 mg/kg. Po subkutani aplikaciji deksametazona je bila LD₅₀ vrednost pri miših 4400 mg/kg, pri podganah 14 mg/kg in pri kuncih 7 mg/kg. Toksični učinki po enkratnem odmerku deksametazona so se kazali v obliki solzenja, povečanega gibanja, diareje, izgube teže, tresenja in krčev.

Večkratna aplikacija deksametazona je pri podganah povzročila zmanjšano rast, spremembe teže vranice in timusa, spremembe v krvi, pri kuncih pa je prišlo do nekroze jeter. Pri novorojenih podganah je deksametazon povzročil hipertrofijo srčne mišice.

Deksametazon spada v FDA nosečnostno kategorijo C. Inducira prirojene okvare pri večini laboratorijskih živali. Teratogenetski poskusi so pokazali, da povzroča okvare glave, obraza, srca, razcepljeno nebo, zmanjša težo zarodkov, inducira imunske pomanjkljivosti in nastanek ekstraembrionalnih struktur. V študijah na živalih so razcepljeno nebo opazili pri podganah, miših, hrčkih, kuncih, psih in primatih, pri konjih in ovcah pa ne. V nekaterih primerih se je ta anomalija pojavila v kombinaciji z okvarami živčevja in srca. Pri primatih so po izpostavljenosti zdravilu opazili učinke na možgane. Poleg tega lahko pride do zastoja rasti v maternici. Vse te učinke so opazili pri velikih odmerkih.

Genotoksični *in vivo* in *in vitro* testi so nakazali, da deksametazon učinkuje na genetski material, vendar je bil Amesov test mutagenosti negativen.

Izsledki posameznih predkliničnih raziskav kažejo, da deksametazon zavira rast rakavih celic in angiogenezo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

1.3.1	Dexamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

6.1 Seznam pomožnih snovi

glicerol (E422)
dinatrijev edetat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 4.2. Do tvorbe precipitata je prišlo pri mešanju deksametazona in klorpromazina, difenhidramina, doksaprama, doksorubicina, daunorubicina, idarubicina, hidromorfona, ondansetrona, proklorperazina, galijevega nitrata in vankomicina.

Približno 16 % deksametazona se je razgradilo v raztopini 2,5 % glukoze in 0,9 % NaCl z amikacinom.

Nekatera zdravila, npr. lorazepam, je treba mešati z deksametazonom v steklenicah in ne v plastičnih vrečkah (koncentracija lorazepama se je znižala pod 90 % v 3–4 urah, če je bila raztopina shranjena v polivinilkloridnih vrečkah pri sobni temperaturi).

Nekatera zdravila, npr. metaraminol, v 24 urah razvijejo t. i. počasi nastajajočo inkompatibilnost, če jih zmešamo z deksametazonom.

Deksametazon in glikopirolat: končna pH vrednost raztopine je 6,4, kar je izven stabilnostnega območja.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se ga ne uporabi takoj po pripravi, je za čas in pogoje shranjevanja do uporabe odgovoren uporabnik. Običajno čas shranjevanja ni daljši kot 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je priprava potekala v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ampula (trjavo steklo hidrolitske odpornosti I po Ph. Eur.): 25 ampul po 1 ml raztopine za injiciranje/infundiranje, v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

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

Zdravilo Dexamethason Krka se daje intravensko, kot infuzija z glukozo ali s fiziološko raztopino. Zdravilo se lahko uporabi samo, če je raztopina bistra in brez vidnih delcev. Pred uporabo je potrebno preveriti, da vsebnik ni poškodovan in da ni vidnih znakov kvarjenja zdravila. Zdravilo je namenjeno za enkratno uporabo.

1.3.1	Dexamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/92/00457/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 6. 1992

Datum zadnjega podaljšanja: 9. 5. 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

2. 2. 2023