

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Desametasone hameln 4 mg/ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 4 mg di desametasone fosfato (come desametasone sodio fosfato).

2 ml di soluzione contengono 8 mg di desametasone fosfato (come desametasone sodio fosfato).

Eccipienti con effetti noti:

Questo medicinale contiene 20 mg di propilene glicole per 1 ml – vedere paragrafi 4.2, 4.4, 4.6 e 4.8.

Questo medicinale contiene 0,42 mg di sodio per 1 ml - vedere paragrafo 4.4.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione)

Soluzione limpida e incolore, priva di particelle visibili.

pH 7,5-8,7

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Uso sistemico

Somministrazione per via endovenosa o intramuscolare

Desametasone hameln è raccomandato per la somministrazione sistemica mediante iniezione endovenosa o intramuscolare, laddove la terapia orale non è possibile o desiderabile nelle seguenti condizioni:

- *Edema cerebrale* causato da tumore cerebrale, interventi neurochirurgici, ascesso cerebrale, meningite batterica
- *Shock post-traumatico* e prevenzione della *sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) post-traumatica*
- *Malattia da coronavirus 2019 (COVID-19)*
Trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) in pazienti adulti e adolescenti (di età pari e superiore a 12 anni con peso corporeo di almeno 40 kg) che richiedono ossigenoterapia supplementare.
- *Shock anafilattico* (a seguito di iniziale iniezione di adrenalina)
- *Accesso asmatico acuto severo*

- Trattamento parenterale iniziale di *patologie cutanee gravi*, estese e acute, quali eritroderma, pemfigo volgare, eczema acuto
- Trattamento parenterale iniziale di *patologie autoimmuni*, quali lupus eritematoso sistemico (in particolare forme viscerali)
- *Artrite reumatoide attiva* con grave decorso progressivo, ad esempio forme rapidamente distruttive e/o con manifestazioni extrarticolari
- *Patologie infettive* gravi con stati tossici (ad esempio tubercolosi, tifo, brucellosi) solo con idonea terapia anti-infettiva
- *Terapia palliativa per tumori maligni*
- Profilassi e terapia di *emesi post-operatoria o terapia citostatica-indotta* nel contesto dei regimi antiemetici

Somministrazione per via sottocutanea

- *Terapia palliativa per tumori maligni e prevenzione e trattamento di nausea e vomito chemioterapia-indotti* (CINV)

Nella cura palliativa, i pazienti che ricevono corticosteroidi per sintomi quali fatica, anoressia, nausea e vomito refrattari o analgesia coadiuvante e trattamento sintomatico per compressione del midollo spinale o pressione intracranica aumentata, Desametasone hameln può essere somministrato per via sottocutanea (vedere paragrafo 4.2) in alternativa alla via orale, se quest'ultima risulta inaccettabile o non più possibile.

Somministrazione locale

- Iniezioni intrarticolari per infiammazione persistente in una o più articolazioni dopo trattamento generale di malattie articolari infiammatorie croniche, artrosi attivata, forme acute di periartropatia scapolo-omerale.
- Terapia infiltrativa (ove strettamente indicato) per tendovaginite e borsite non batteriche, periartropatia, tendinopatia inserzionale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose deve essere individualizzata a seconda della patologia, della severità della patologia e della risposta del singolo paziente al trattamento. In generale, devono essere usate dosi iniziali relativamente elevate, con dosi significativamente più alte richieste per la gestione delle condizioni acute gravi, rispetto alle patologie croniche.

Sono raccomandate i seguenti schemi posologici:

Uso sistemico

Somministrazione per via endovenosa o intramuscolare

Adulti

- *Edema cerebrale*

Inizialmente 8-10 mg (fino a 80 mg) e.v., poi 16-24 mg (fino a 48 mg)/die e.v. in 3-4 (6) dosi individuali nell'arco di 4-8 giorni. Una somministrazione a lungo termine di Desametasone hameln a dosi più basse può essere necessaria durante la radioterapia e nel contesto della terapia conservativa per i tumori cerebrali inoperabili.

Edema cerebrale dovuto a meningite batterica: 0,15 mg/kg di peso corporeo ogni 6 ore nell'arco di 4 giorni.

- *Shock post-traumatico e prevenzione della ARDS post-traumatica*

Inizialmente 40-100 mg e.v. ripetuti dopo 12 ore. In alternativa, 16-40 mg ogni 6 ore nell'arco di 2-3 giorni.

- *Trattamento di COVID-19*

6 mg e.v. una volta al giorno per un massimo di 10 giorni. La durata del trattamento deve essere guidata dalla risposta clinica e dalle esigenze del singolo paziente. Anziani, compromissione renale, compromissione epatica - non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

- *Shock anafilattico*

40-100 mg e.v. a seguito di iniziale iniezione endovenosa di adrenalina. Se necessario, la dose può essere ripetuta.

- *Accesso asmatico acuto severo*

8-20 mg e.v. non appena possibile. Ove necessario l'iniezione può essere ripetuta, a una dose di 8 mg ogni 4 ore. In aggiunta, può essere somministrata aminofillina per via endovenosa.

- *Patologie cutanee acute*

Dosi giornaliere di 8-40 mg e.v., in casi individuali fino a 100 mg seguiti da trattamento per via orale a dosi decrescenti.

- *Fasi attive di patologie reumatiche sistemiche quali lupus eritematoso sistemico*

Dosi giornaliere di 6-16 mg.

- *Artrite reumatoide attiva con decorso progressivo grave*

Dosi giornaliere di 12-16 mg per la gestione della malattia in rapida progressione. In caso di manifestazioni extrarticolari sono raccomandate dosi giornaliere di 6-12 mg.

- *Patologie infettive gravi con stati tossici (ad esempio tubercolosi, tifo, brucellosi) solo in aggiunta a una adeguata terapia anti-infettiva*

Dosi giornaliere di 4-20 mg e.v. In casi individuali (ad esempio tifo) inizialmente fino a 200 mg.

- *Terapia palliativa per tumori maligni*

Inizialmente 8-16 mg/die, in caso di trattamento a più lungo termine, 4-12 mg/die.

- *Profilassi e terapia di emesi terapia citostatica-indotta nel contesto dei regimi antiemetici*

10-20 mg e.v. prima dell'avvio della chemioterapia, poi ove necessario 2-3 volte ogni giorno 4-8 mg nell'arco di 1-3 giorni (chemioterapia moderatamente emetogena) oppure fino a 6 giorni (chemioterapia altamente emetogena).

- *Profilassi e terapia dell'emesi post-operatoria*

Dose individuale di 8-20 mg e.v. prima dell'inizio dell'intervento.

Somministrazione per via sottocutanea

- *Terapia palliativa per tumori maligni, prevenzione e trattamento di nausea e vomito chemioterapia-indotti (CINV)*

Nella cura palliativa, Desametasone hameln per via sottocutanea può essere somministrato per iniezione o per infusione sottocutanea continua (CSCI). Di prassi le dosi vanno da 4,8 mg a 19,3 mg

nell'arco di 24 ore, considerando le linee guida cliniche locali, e devono essere titolate sulla base della risposta.

Popolazione pediatrica

- *Edema cerebrale* dovuto a meningite batterica
0,4 mg/kg di peso corporeo nei bambini ogni 12 ore nell'arco di 2 giorni, con inizio precedentemente alla prima somministrazione di antibiotici.
- *Shock post-traumatico e prevenzione della ARDS post-traumatica*
Inizialmente 40 mg e.v. nei bambini, ripetuti dopo 12 ore.
- *Trattamento di COVID-19*
Per gli adolescenti di 12 anni e più si raccomanda la somministrazione di 6 mg/dose e.v. una volta al giorno per un massimo di 10 giorni.
La durata del trattamento deve essere guidata dalla risposta clinica e dalle esigenze del singolo paziente.
- *Shock anafilattico*
40 mg e.v. nei bambini a seguito di iniziale iniezione di adrenalina; la dose può essere ripetuta se necessario.
- *Accesso asmatico acuto grave*
0,15-0,3 mg/kg di peso corporeo e.v. o 1,2 mg/kg di peso corporeo come bolo, seguiti da 0,3 mg/kg ogni 4-6 ore. In aggiunta, può essere somministrata aminofillina per via endovenosa.
- *Profilassi e terapia dell'emesi postoperatoria*
0,15-0,5 mg/kg di peso corporeo nei bambini maggiori di 2 anni con una dose massima di 16 mg.

Desametasone hameln non è generalmente raccomandato per l'uso nei neonati pretermine o a termine (vedere paragrafi 2 e 4.4).

Desametasone hameln contiene propilene glicole (20 mg per ml), pertanto deve essere usato con **cautela** nei lattanti e nei bambini di età inferiore a 5 anni, particolarmente se sono richieste dosi elevate o se viene considerato un trattamento prolungato (vedere paragrafi 2 e 4.4).

Uso locale

La dose abituale raccomandata per l'infiltrazione locale o per la somministrazione intrarticolare è 4-8 mg. Di prassi è richiesta una dose inferiore di 2 mg per l'iniezione nelle piccole articolazioni.

Uso in pazienti con compromissione epatica o renale

Per via del contenuto di propilene glicole del prodotto, nei pazienti con funzionalità epatica o renale compromessa è richiesto un monitoraggio medico (vedere paragrafi 2.2 e 4.4).

In presenza di ipotireosi o di cirrosi epatica possono essere sufficienti dosi relativamente basse, o può essere necessario ridurre la dose.

Modo di somministrazione

La durata della somministrazione dipende dall'indicazione.

Desametasone hameln può essere somministrato senza miscelazione o diluizione.

Iniezione per via endovenosa, intramuscolare, intrarticolare o infiltrazione.

In alternativa, Desametasone hameln può essere aggiunto, senza alcuna perdita di potenza, a sodio cloruro 0,9%, glucosio 5% o soluzione di Ringer e somministrato mediante infusione endovenosa:

- continua o intermittente, o mediante infusione goccia a goccia negli adulti
- nell'arco di 15-20 minuti nei bambini.

Nella cura palliativa, Desametasone hameln può essere diluito con una soluzione di sodio cloruro 0,9% e somministrato mediante infusione sottocutanea continua (CSCI).

Le miscele per infusione devono essere utilizzate entro 24 ore ed è necessario osservare le consuete tecniche asettiche per le iniezioni.

L'iniezione intrarticolare deve essere somministrata in condizioni rigorosamente asettiche. Generalmente una singola iniezione intrarticolare è sufficiente per alleviare i sintomi. Se un'ulteriore iniezione è considerata necessaria, deve essere somministrata non prima che siano trascorse 3-4 settimane. Il numero di iniezioni per ogni articolazione deve limitarsi a 3-4. In particolare, dopo ogni iniezione consecutiva è indicato un esame medico dell'articolazione.

L'infiltrazione locale deve essere eseguita in condizioni rigorosamente asettiche, nell'area più dolente o nelle entesi tendinee. Usare cautela affinché l'iniezione non venga somministrata direttamente nel tendine. La somministrazione a brevi intervalli deve essere evitata.

Se sono richieste dosi elevate per un singolo trattamento, deve essere considerato l'uso di medicinali contenenti desametasone in dosi/volumi maggiori.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Per l'iniezione intrarticolare locale: infezione all'interno dell'articolazione o in prossimità dell'articolazione trattata, artrite batterica, articolazioni instabili, sanguinamenti anomali (spontanei o dovuti agli anticoagulanti), calcificazione periarticolare, necrosi ossea avascolare, rottura di tendine, articolazione di Charcot.
- Per la terapia infiltrativa locale: infezione nella sede di somministrazione non trattata primariamente con terapia anti-infettiva.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

In singoli pazienti, successivamente a una somministrazione di Desametasone hameln sono state osservate reazioni anafilattiche gravi, con insufficienza circolatoria, arresto cardiaco, aritmie, broncospasmo e/o calo o aumento della pressione arteriosa.

Per via dell'immunosoppressione, il trattamento con Desametasone hameln può determinare un rischio aumentato di infezioni batteriche, virali, parassitarie, opportunistiche e micotiche. I sintomi di un'infezione in atto o in fase di sviluppo possono venire mascherati, ostacolando la diagnosi. Infezioni latenti, quali tubercolosi o epatite B, possono essere riattivate.

Se durante il trattamento con Desametasone hameln insorgono situazioni insolitamente stressanti o stress fisico (trauma, intervento chirurgico, parto, eccetera), può essere necessario un aumento transitorio della dose.

I corticosteroidi sistemici non devono essere sospesi per i pazienti già in terapia con corticosteroidi sistemici (orali) per altri motivi (ad esempio pazienti con broncopneumopatia ostruttiva cronica) ma che non richiedono ossigenoterapia supplementare.

Precauzioni speciali:

La terapia con Desametasone hameln deve essere considerata solo se strettamente necessaria e con ulteriore terapia anti-infettiva mirata, in caso delle seguenti patologie:

- Infezioni virali acute (epatite B, Herpes zoster, Herpes simplex, varicella, cheratite da Herpes)
- Epatite cronica HBsAg-positiva attiva
- Circa 8 settimane prima e fino a 2 settimane dopo le immunizzazioni con vaccini vivi
- Infezioni micotiche sistemiche
- Parassitosi (ad esempio nematodi)
- In caso di pazienti con strongiloidiasi (infezione da enterobi) sospetta o confermata, i glucocorticoidi possono portare all'attivazione e alla proliferazione su larga scala dei parassiti
- Poliomielite
- Linfadenite successivamente a immunizzazione BCG
- Infezioni batteriche acute e croniche
- In caso di anamnesi positiva per la tubercolosi, usare solo con protezione tubercolostatica

La terapia con Desametasone hameln deve essere considerata solo se strettamente necessaria e con ulteriore terapia specifica in caso delle seguenti patologie:

- Ulcere gastrointestinali
- Osteoporosi
- Grave insufficienza cardiaca
- Ipertensione scarsamente/non adeguatamente controllata
- Diabete mellito scarsamente/non adeguatamente controllato
- Malattia psichiatrica (compresa anamnesi positiva per la condizione), incluse tendenze suicide. È raccomandato un monitoraggio neurologico o psichiatrico.
- Glaucoma ad angolo stretto e aperto. Sono raccomandati monitoraggio oftalmologico e trattamento concomitante contro il glaucoma.
- Ulcerazione corneale e lesioni corneali. Sono raccomandati monitoraggio oftalmologico e terapia concomitante.

Disturbi visivi

In caso di uso sistemico e topico di corticosteroidi, possono verificarsi disturbi visivi. Se un paziente evidenzia sintomi quali visione annebbiata o altri disturbi visivi, deve essere considerato il riferimento a un oftalmologo per la valutazione delle possibili cause. Esse includono cataratta, glaucoma o patologie rare, ad esempio corioretinopatia sierosa centrale (CSC), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici o topici.

A causa del rischio di perforazione intestinale, Desametasone hameln può essere usato solo se strettamente necessario e assicurando un attento monitoraggio in caso delle seguenti condizioni concomitanti:

- Colite ulcerosa grave con rischio di perforazione, possibilmente anche in assenza di irritazione peritoneale
- Diverticolite
- Enteroanastomosi (in fase immediatamente post-operatoria)

I segni di irritazione peritoneale a seguito di perforazione gastrointestinale possono essere assenti nei pazienti che ricevono dosi elevate di glucocorticoidi.

Nel corso della terapia con Desametasone hameln, in pazienti diabetici, devono essere presi in considerazione l'aumento del fabbisogno di insulina o antidiabetici orali.

Durante il trattamento con Desametasone hameln, in particolare con dosi elevate e in pazienti con ipertensione scarsamente controllata, sono necessarie regolari misurazioni della pressione arteriosa.

I pazienti con grave insufficienza cardiaca devono essere strettamente monitorati , poiché vi è rischio di peggioramento.

Con l'uso di dosi elevate di desametasone vi è il rischio di bradicardia.

Possono anche verificarsi gravi reazioni anafilattiche.

Il rischio di sintomi tendinei, tendinite e rotture di tendini aumenta con la somministrazione concomitante di fluorochinolone e glucocorticoidi.

Una miastenia grave pregressa può aggravarsi durante il trattamento con Desametasone hameln.

In linea di principio, possono essere effettuate immunizzazioni con vaccini inattivati (uccisi). Tuttavia, deve essere considerato che la risposta immunitaria e quindi il buon esito dell'immunizzazione possono essere compromessi con l'uso di dosi più elevate di corticosteroidi.

In caso di uso di corticosteroidi a dosi elevate, deve essere assicurato un adeguato apporto di potassio e può essere necessaria una dieta povera di sodio. Il livello di potassio sierico deve essere monitorato.

Il trattamento concomitante con inibitori del CYP3A, compresi i prodotti contenenti cobicistat, aumenterà prevedibilmente il rischio di effetti indesiderati sistemici. L'associazione deve essere evitata, a meno che i benefici non superino i maggiori rischi di effetti indesiderati dai corticosteroidi sistemici, nel qual caso i pazienti dovranno essere monitorati per tali effetti.

Una brusca interruzione di Desametasone hameln somministrato per oltre 10 giorni circa può portare a esacerbazione o recidiva della patologia sottostante, nonché al manifestarsi di sindrome da insufficienza surrenalica acuta/da sospensione cortisonica. Pertanto, se è prevista l'interruzione la dose deve essere ridotta lentamente.

Talune patologie virali, come varicella o morbillo, possono avere un decorso particolarmente grave nei pazienti trattati con i glucocorticoidi. I pazienti immunosoppressi privi di anamnesi positiva per varicella o morbillo sono particolarmente a rischio. Se nel corso della terapia con Desametasone hameln questi pazienti vengono a contatto con persone affette da morbillo o varicella, dovrà essere avviato un trattamento preventivo ove necessario.

Nell'esperienza post-marketing è stata segnalata sindrome da lisi tumorale (TLS) in pazienti con malignità ematologiche successivamente all'uso di desametasone, in monoterapia o in associazione con altri agenti chemioterapici. I pazienti ad alto rischio di TLS, come quelli con tassi proliferativi elevati, alto carico tumorale e marcata sensibilità agli agenti citotossici, devono essere monitorati attentamente, prendendo tutte le opportune precauzioni.

In caso di somministrazione endovenosa, l'iniezione deve essere somministrata lentamente nell'arco di 2-3 minuti. In caso di somministrazione troppo rapida possono insorgere effetti indesiderati transitori ed essenzialmente innocui, in forma di sgradevole formicolio o parestesie, della durata massima di 3 minuti.

Desametasone hameln è destinato esclusivamente all'uso a breve termine. Se questo medicinale viene somministrato per un lungo periodo devono essere valutate/considerate ulteriori avvertenze e precauzioni, come avviene per i medicinali contenenti glucocorticoidi destinati all'uso a lungo termine.

Successivamente alla somministrazione locale, devono essere presi in considerazione i possibili effetti avversi sistemici e le interazioni.

La somministrazione intrarticolare di glucocorticoidi aumenta il rischio di infezioni articolari. L'uso a più lungo termine e ripetuto dei glucocorticoidi nelle articolazioni portanti può portare ad un deterioramento delle lesioni correlate all'usura, per via del possibile sovraccarico dell'articolazione dopo la riduzione del dolore o degli altri sintomi.

Bambini e adolescenti

Nella fase di crescita dei bambini deve essere attentamente considerato il rapporto beneficio/rischio della terapia con Desametasone hameln.

Neonati prematuri

Le evidenze disponibili suggeriscono eventi avversi a lungo termine per lo sviluppo neurologico dopo il trattamento precoce (< 96 ore) dei neonati prematuri con malattia polmonare cronica a dosi iniziali di 0,25 mg/kg due volte al giorno.

Contenuto di polietilene glicole

Per via del contenuto di polietilene glicole del prodotto (20 mg per ml), è necessario prestare attenzione all'uso di dosi elevate di Desametasone hameln in lattanti e bambini di età inferiore a 5 anni e/o per lunghi periodi di tempo (vedere paragrafi 2 e 4.2). I seguenti gruppi della popolazione pediatrica sono particolarmente a rischio di sviluppare tossicità da propilene glicole:

- *Neonati (bambini di meno di 4 settimane di età)*

Desametasone hameln non è raccomandato per l'uso nei neonati pretermine o a termine. Tuttavia, a seguito di un'attenta valutazione individuale il prodotto può essere considerato per un neonato se, a giudizio dell'operatore sanitario/a discrezione del prescrittore, i benefici dell'uso del prodotto superano i potenziali rischi.

Ove si richiedono dosi di oltre 0,05 ml/kg/die di Desametasone hameln nei neonati, la dose corrispondente di propilene glicole può superare la soglia di sicurezza di **1 mg/kg/die**. Il superamento di questa soglia di sicurezza nei neonati può indurre seri effetti avversi in caso di somministrazione concomitante con qualunque substrato per l'alcol deidrogenasi, come etanolo, in particolare se tali pazienti ricevono altri medicinali contenenti propilene glicole o alcol. È necessario un attento monitoraggio medico per gli eventuali segni di tossicità.

- *Lattanti (bambini di oltre 4 settimane di età) e bambini di età inferiore a 5 anni*

Quando sono richieste dosi maggiori di 2,5 ml/kg/die di Desametasone hameln, la dose corrispondente di propilene glicole può superare la soglia di sicurezza di **50 mg/kg/die**. La somministrazione concomitante di propilene glicole a dosi di 50 mg/kg/die e oltre, con qualunque substrato per l'alcol deidrogenasi (come etanolo), può indurre seri effetti avversi nei **lattanti** e nei **bambini di età inferiore a 5 anni**, in particolare se tali pazienti ricevono altri medicinali contenenti propilene glicole o alcol. Pertanto, Desametasone hameln deve essere utilizzato con cautela in questa popolazione.

Nella fase di crescita dei bambini, il rapporto beneficio/rischio della terapia con Desametasone hameln deve essere attentamente considerato.

Anziani

Poiché i pazienti anziani sono maggiormente a rischio di osteoporosi, il rapporto beneficio/rischio della terapia con Desametasone hameln deve essere attentamente soppesato.

Compromissione epatica e renale

Per via del contenuto di propilene glicole del prodotto, è necessario un frequente monitoraggio medico dei pazienti con insufficienza renale o insufficienza epatica, poiché sono stati segnalati vari effetti avversi attribuiti al propilene glicole, come disfunzione renale (necrosi tubulare acuta), insufficienza renale acuta e disfunzione epatica (vedere paragrafi 2 e 4.2). L'esposizione giornaliera al propilene glicole in tali pazienti non deve superare **50 mg/kg**, corrispondenti a 2,5 ml/kg/die di Desametasone hameln.

L'uso di Desametasone hameln può portare alla positività dei test anti-doping.

Sodio

Questo medicinale contiene fino a 1,9 mmol (43 mg) di sodio per singola dose massima del medicinale (350 mg per una persona di 70 kg di peso corporeo) equivalente al 2,15% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS di 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Vi è un rischio aumentato di ulcerazioni e sanguinamento gastrointestinali con l'uso unitamente ad anti-infiammatori non steroidei (FANS), salicilati e indometacina.

L'emivita dei glucocorticoidi può essere aumentata in caso di utilizzo con estrogeni (ad esempio inibitori dell'ovulazione) e pertanto l'effetto corticoide può venire potenziato.

I medicinali che inducono il CYP3A4, come fenitoina, barbiturici, carbamazepina, primidone e rifampicina possono potenziare la *clearance* metabolica dei corticosteroidi, con conseguente diminuzione dei livelli plasmatici e riduzione dell'attività fisiologica; può essere necessario un aggiustamento del dosaggio.

Gli inibitori del CYP3A4 (compresi ketoconazolo, itraconazolo e cobicistat) possono ridurre la *clearance* di desametasone, con conseguente aumento dell'effetto e soppressione surrenalica/sindrome di Cushing. L'associazione deve essere evitata, a meno che il beneficio superi il rischio aumentato di effetti indesiderati dei corticosteroidi sistemici. In questo caso, i pazienti devono essere monitorati per tali effetti.

L'efedrina può aumentare il metabolismo dei glucocorticoidi e di conseguenza ridurre il loro effetto.

La terapia concomitante con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) può incrementare il rischio di cambiamenti della conta ematica.

La tossicità da digossina (glicosidi cardiaci) può essere precipitata dai corticosteroidi, mediante l'effetto dello squilibrio elettrolitico (carezza di potassio).

Con la somministrazione concomitante di corticosteroidi e diuretici depletori di potassio o di lassativi, è necessario osservare attentamente i pazienti per lo sviluppo di ipokaliemia a causa dell'aumentata escrezione di potassio.

L'efficacia degli anticoagulanti cumarinici può venire alterata dal trattamento concomitante con i corticosteroidi. Il tempo di protrombina deve essere controllato di frequente nei pazienti che ricevono in concomitanza corticosteroidi e anticoagulanti cumarinici, per evitare il sanguinamento spontaneo. Può essere necessario un aggiustamento della dose dell'anticoagulante in caso di uso concomitante.

Gli effetti desiderati degli antiglicemizzanti (compresa l'insulina) vengono antagonizzati dai corticosteroidi.

In caso di uso concomitante dei glucocorticoidi con atropina o altri anticolinergici, la pressione intraoculare può aumentare.

Può verificarsi miorilassamento prolungato con l'uso concomitante di miorilassanti non depolarizzanti e glucocorticoidi.

I corticosteroidi possono ridurre la concentrazione di praziquantel nel sangue.

L'uso concomitante di desametasone con cloroquina, idrossicloroquina e meflochina comporta un rischio aumentato di miopatie e cardiomiopatie.

Successivamente alla somministrazione di protirelina, l'aumento dell'ormone tireostimolante (TSH) può essere ridotto.

La somministrazione concomitante con altri immunosoppressori comporta un'umentata suscettibilità alle infezioni, e possibile peggioramento o manifestazione delle infezioni latenti. Inoltre, l'associazione con ciclosporina porta all'aumento del livello ematico di ciclosporina, nonché all'aumento del rischio di crisi convulsive cerebrali.

L'uso concomitante con i fluorochinoloni può aumentare il rischio di sintomi tendinei.

Le reazioni cutanee ai test per le allergie possono venire sopresse.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Il desametasone attraversa la placenta.

Durante la gravidanza, specialmente nel primo trimestre, il desametasone può essere considerato per l'uso solo a seguito di un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio. La prescrizione dei corticosteroidi deve avvenire solo quando i benefici per la madre e il bambino superano i rischi.

In caso di somministrazione per lunghi periodi o ripetuta durante la gravidanza, i corticosteroidi possono aumentare il rischio di ritardo della crescita intrauterina.

La somministrazione di corticosteroidi agli animali gravidi può provocare anomalie dello sviluppo fetale, tra cui palatoschisi, ritardo della crescita intrauterina ed effetti sulla crescita e sullo sviluppo cerebrale. Non vi sono evidenze che i corticosteroidi portino a un'incidenza aumentata di anomalie congenite, come palatoschisi/labioschisi nell'uomo (vedere paragrafo 5.3).

In caso di somministrazione dei glucocorticoidi al termine della gravidanza, il feto è a rischio di atrofia della corteccia surrenale, che può richiedere un trattamento sostitutivo graduale nel neonato.

Desametasone hameln contiene propilene glicole. Sebbene il propilene glicole non si sia dimostrato tossico per la riproduzione o lo sviluppo negli animali o nell'uomo, esso può raggiungere il feto. Desametasone hameln deve essere usato con cautela durante la gravidanza. Deve essere intrapresa su base individuale un'attenta valutazione dei potenziali benefici e dei rischi associati del trattamento con steroidi e la somministrazione di propilene glicole.

Allattamento

Desametasone è escreto nel latte materno. Non sono stati segnalati effetti dannosi per il lattante.

Desametasone hameln deve essere usato con cautela nelle donne che allattano con latte materno, e solo se strettamente necessario. Deve essere intrapresa su base individuale un'attenta valutazione dei potenziali benefici e dei rischi associati del trattamento.

Se sono necessarie dosi più elevate per il trattamento di una patologia, l'allattamento con latte materno deve essere interrotto.

Desametasone hameln contiene propilene glicole, che è stato riscontrato anche nel latte materno. Sebbene il propilene glicole non si sia dimostrato tossico per la riproduzione o lo sviluppo negli animali o nell'uomo, Desametasone hameln deve essere usato con cautela dalle donne che allattano con latte materno. Deve essere intrapresa su base individuale un'attenta valutazione dei potenziali benefici e dei rischi associati del trattamento con steroidi e la somministrazione di propilene glicole.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Desametasone hameln non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari; lo stesso vale per il lavoro svolto in condizioni pericolose.

4.8 Effetti indesiderati

Il rischio di effetti indesiderati è basso durante la terapia a breve termine con desametasone. Tuttavia, in caso di terapia parenterale a breve termine e a dosi elevate deve essere considerato il rischio di cambiamenti elettrolitici, edema, possibile aumento della pressione arteriosa, insufficienza cardiaca, aritmie cardiache o crisi convulsive, e devono essere previste anche le manifestazioni cliniche di infezione. I medici devono essere consapevoli della possibilità di ulcere gastrointestinali, spesso legate allo stress e che possono essere relativamente asintomatiche durante il trattamento con i corticosteroidi, nonché di una riduzione della tolleranza al glucosio.

L'incidenza degli effetti indesiderati prevedibili, tra cui la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisurrene, si correla con la potenza relativa del farmaco, la dose, la tempistica di somministrazione e la durata del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

La frequenza delle reazioni avverse è elencata in base alla seguente convenzione:

Molto comune (>1/10)

Comune (>1/100, <1/10)

Non comune (>1/1.000, <1/100)

Rara (>1/10.000, <1/1.000)

Molto rara (<1/10.000)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Infezioni ed infestazioni	Non nota	Mascheramento delle infezioni, manifestazione, esacerbazione o riattivazione di infezioni virali, infezioni micotiche, infezioni batteriche, parassitarie e opportunistiche, attivazione di strongiloidiasi (vedere paragrafo 4.4).
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non nota	Moderata leucocitosi, linfopenia, eosinopenia, policitemia.
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	Reazioni di ipersensibilità (ad esempio esantema indotto dal farmaco), gravi reazioni anafilattiche, come aritmie, broncospasmi, ipertensione o ipotensione, collasso circolatorio, arresto cardiaco, indebolimento del sistema immunitario.
Patologie endocrine	Non nota	Sindrome di Cushing (sintomi tipici: facies lunare, obesità addominale e pletora), soppressione surrenalica (vedere paragrafo 4.4).
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non nota	Ritenzione di sodio con edema, aumentata perdita di potassio (prestare attenzione alle aritmie), aumento ponderale, ridotta tolleranza al glucosio, diabete mellito, ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia, aumento dell'appetito.
Disturbi psichiatrici	Non nota	Stati depressivi, irritazione, euforia, pulsioni aumentate, psicosi, mania, allucinazioni, labilità affettiva, sensazione di ansia, disturbi del sonno, tendenza suicida.
Patologie del	Non nota	Pseudotumour cerebri, manifestazione di epilessia

sistema nervoso		latente, aumento della probabilità di crisi convulsive in caso di epilessia manifesta.
Patologie dell'occhio	Non nota	Cataratta, in particolare con opacizzazione sottocapsulare posteriore, glaucoma, peggioramento dei sintomi in caso di ulcera corneale, aumentato rischio di infezioni virali, micotiche e batteriche dell'occhio, peggioramento delle infiammazioni batteriche della cornea, ptosi, midriasi, chemosi, perforazione iatrogena della sclera, corioretinopatia. In rari casi, esoftalmo reversibile. Visione offuscata (vedere anche paragrafo 4.4).
Patologie vascolari	Non nota	Ipertensione, aumentato rischio di aterosclerosi e trombosi, vasculite (anche come sindrome da sospensione dopo terapia a lungo termine), aumentata fragilità capillare.
Patologie gastrointestinali	Non nota	Ulcere gastrointestinali, sanguinamenti gastrointestinali, pancreatite, sintomi gastrici.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non nota	Strie rubre, atrofia, teleangectasie, petecchie, ecchimosi, ipertricosi, acne da steroidi, dermatite simil-rosacea (periorale), cambiamenti della pigmentazione cutanea.
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non nota	Miopia, atrofia e debolezza muscolare, miopia da steroidi, osteoporosi (dose-dipendente possibile anche dopo un trattamento solo a breve termine), necrosi ossea asettica, sintomi tendinei, tendinite, rottura di tendine, lipomatosi epidurale, inibizione della crescita nei bambini.
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non nota	Anomalie della secrezione degli ormoni sessuali (causanti cicli mestruali irregolari fino ad amenorrea, irsutismo, impotenza).
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non nota	Guarigione ritardata di ferita.

Uso locale:

Sono possibili irritazioni e intolleranze a livello locale (sensazione di calore, dolore relativamente persistente). Lo sviluppo di atrofia cutanea e atrofia del tessuto sottocutaneo nella sede di iniezione non può essere esclusa se i corticosteroidi non vengono iniettati con cura nella cavità articolare.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi:

Non sono mai state segnalate intossicazioni acute con desametasone. In caso di sovradosaggio cronico, sono previsti effetti avversi intensificati (vedere paragrafo 4.8), in particolare in relazione al sistema endocrino, al metabolismo e all'equilibrio elettrolitico.

Non vi sono antidoti disponibili. Probabilmente il trattamento non è indicato per le reazioni dovute ad avvelenamento cronico, a meno che il paziente soffra di una condizione che lo rende insolitamente suscettibile alla comparsa di eventi avversi dai corticosteroidi. In tal caso, deve essere istituito un trattamento sintomatico come necessario.

Le reazioni anafilattiche e di ipersensibilità possono essere trattate con adrenalina, respirazione artificiale a pressione positiva e aminofillina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Glucocorticoidi, codice ATC: H02AB02

Effetti farmacodinamici

Il desametasone è un glucocorticoide monofluorurato con marcate proprietà antiallergiche, antiflogistiche e stabilizzanti la membrana e con effetti sul metabolismo di carboidrati, proteine e lipidi.

Il desametasone possiede le azioni e gli effetti di altri glucocorticoidi di base ed è tra i membri più attivi della sua classe.

Il desametasone ha un effetto glucocorticoide circa 7,5 volte maggiore di quello di prednisolone e prednisone, ed il suo effetto è 30 volte più potente rispetto all'idrocortisone; non vi sono effetti mineralcorticoidi.

L'effetto biologico dei glucocorticoidi come desametasone deriva dall'attivazione della trascrizione dei geni sensibili ai corticosteroidi. Gli effetti anti-infiammatori, immunosoppressivi e antiproliferativi scaturiscono, tra gli altri meccanismi, dalla riduzione della formazione, del rilascio e dell'attività dei mediatori infiammatori, e dall'inibizione delle funzioni specifiche e la migrazione delle cellule infiammatorie. Inoltre, è possibile prevenire l'effetto dei linfociti T e dei macrofagi sensibilizzati sulle cellule bersaglio da parte dei corticosteroidi.

Se è necessario un medicinale corticosteroideo a lungo termine, deve essere considerata la possibile induzione di insufficienza surrenalica transitoria. La sopprimibilità dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene dipende in parte da fattori individuali.

Efficacia e sicurezza clinica – COVID-19

Efficacia clinica

La sperimentazione RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 thERapY - Valutazione randomizzata della terapia per COVID-19)¹ è uno studio avviato su iniziativa degli sperimentatori, randomizzato individualmente, controllato, in aperto, con piattaforma adattiva, per valutare gli effetti dei potenziali trattamenti nei pazienti ospedalizzati con COVID-19.

Lo studio è stato svolto presso 176 aziende ospedaliere nel Regno Unito.

6.425 pazienti sono stati randomizzati a ricevere desametasone (2.104 pazienti) o le sole cure abituali (4.321 pazienti). L'89% dei pazienti aveva un'infezione da SARS-CoV-2 confermata in laboratorio.

¹ www.recoverytrial.net

Alla randomizzazione, il 16% dei pazienti riceveva ventilazione meccanica invasiva o ossigenazione extracorporea a membrana, il 60% solo ossigeno (con o senza ventilazione non invasiva) e il 24% non riceveva nulla di quanto sopra.

L'età media dei pazienti era 66,1 +/- 15,7 anni. Il 36% dei pazienti era di sesso femminile. Il 24% dei pazienti presentava anamnesi positiva per diabete, il 27% per cardiopatia e il 21% per malattia polmonare cronica.

Endpoint primario

La mortalità a 28 giorni è stata significativamente inferiore nel gruppo desametasone rispetto al gruppo trattato con le cure abituali, con decessi riportati rispettivamente in 482 su 2.104 pazienti (22,9%) e in 1.110 su 4.321 pazienti (25,7%), (rapporto tra tassi 0,83; intervallo di confidenza [IC] 95%, da 0,75 a 0,93; P < 0,001).

Nel gruppo desametasone vi è stata un'incidenza di decessi minore rispetto al gruppo trattato con le cure abituali tra i pazienti sottoposti a ventilazione meccanica invasiva (29,3% vs. 41,4%; rapporto tra tassi 0,64; IC 95%, da 0,51 a 0,81) e tra i pazienti in ossigenoterapia supplementare senza ventilazione meccanica invasiva (23,3% vs. 26,2%; rapporto tra tassi 0,82; IC 95%, da 0,72 a 0,94).

Non è emerso un chiaro effetto del desametasone tra i pazienti che non ricevevano supporto respiratorio al momento della randomizzazione (17,8% vs. 14,0%; rapporto tra tassi 1,19; IC 95%, da 0,91 a 1,55).

Endpoint secondari

I pazienti nel gruppo desametasone avevano una più breve durata dell'ospedalizzazione rispetto a quelli nel gruppo delle cure abituali (mediana 12 giorni vs. 13 giorni) e una maggiore probabilità di dimissione in vita entro 28 giorni (rapporto tra tassi 1,10; IC 95%, da 1,03 a 1,17).

Coerentemente con l'endpoint primario, l'effetto più marcato riguardante la dimissione entro 28 giorni è emerso tra i pazienti sottoposti a ventilazione meccanica invasiva al momento della randomizzazione (rapporto tra tassi 1,48; IC 95% 1,16, 1,90), seguiti dai pazienti in sola ossigenoterapia (rapporto tra tassi 1,15; IC 95% 1,06-1,24), senza alcun effetto benefico nei pazienti che non ricevevano ossigeno (rapporto tra tassi 0,96; IC 95% 0,85-1,08).

Esito	Desametasone (N=2'104)	Terapia standard (N=4'321)	Rapporto dei tassi/ di rischio (RR) (IC 95%)*
Esito primario			
Mortalità a 28 giorni	482/ 2'104 (22,9)	1'110/4'321 (25,7)	0,83 (0,75 - 0,93)
Esito secondari			
Dimissione dall'ospedale entro 28 giorni	1413/ 2'104 (67,2)	2'745/4'321 (63,5)	1,10 (1,03 - 1,17)
Ventilazione meccanica invasiva o morte†	456/ 1'780 (25,6)	994/3'638 (27,3)	0,92 (0,84 - 1,01)
Ventilazione meccanica invasiva	102/ 1'780 (5,7)	285/3'638 (7,8)	0,77 (0,62 - 0,95)
Morte	387/ 1'780 (21,7)	827/3'638 (22,7)	0,93 (0,84 - 1,03)

* I rapporti tra i tassi sono stati aggiustati per l'età rispetto agli esiti con mortalità a 28 giorni e dimissione ospedaliera. I rapporti di rischio sono stati aggiustati per l'età rispetto all'esito della ricezione di ventilazione meccanica invasiva o il decesso e i suoi sottocomponenti.

† Sono esclusi da questa categoria i pazienti che stavano ricevendo ventilazione meccanica invasiva al momento della randomizzazione.

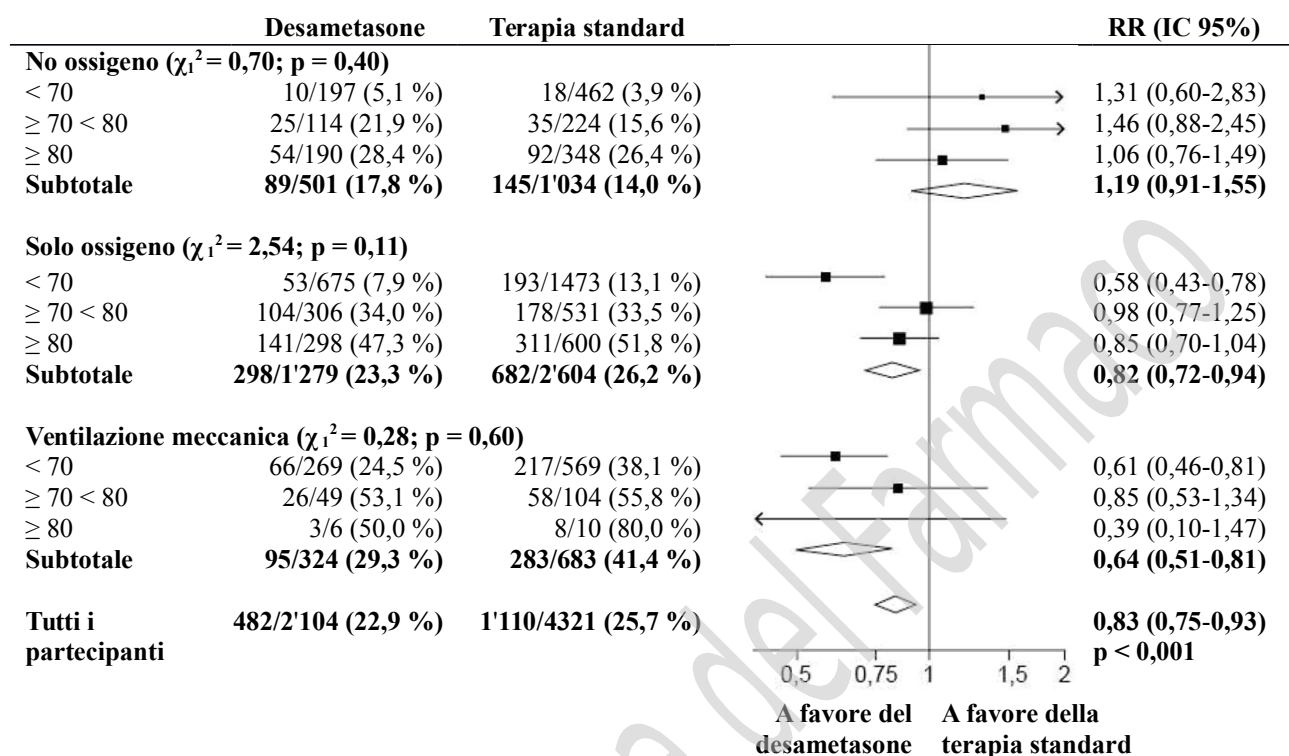
Sicurezza

Ci sono stati quattro eventi avversi seri (SAE) correlati al trattamento in studio: due SAE di iperglicemia, un SAE di psicosi indotta da steroidi e un SAE di sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore. Tutti gli eventi si sono risolti.

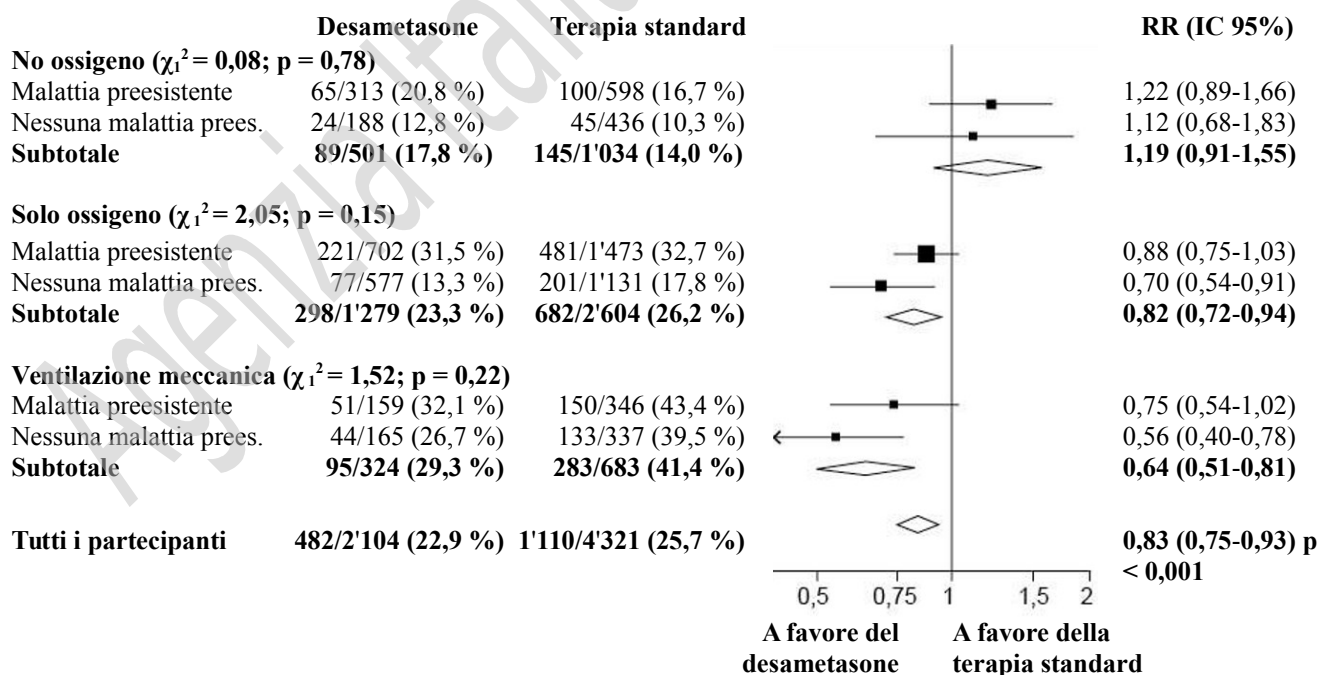
Agenzia Italiana del Farmaco

Analisi dei sottogruppi

Effetti dell'assegnazione a DESAMETASONE sulla mortalità a 28 giorni, per età e supporto respiratorio ricevuto al momento della randomizzazione²



Effetti dell'assegnazione a DESAMETASONE sulla mortalità a 28 giorni, per supporto respiratorio ricevuto al momento della randomizzazione e anamnesi positiva per qualunque patologia cronica³



2³ (fonte: 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>)

3

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

Il legame del desametasone alle proteine plasmatiche è inferiore rispetto alla maggior parte degli altri corticosteroidi e si stima sia di circa il 77%. Il desametasone si lega alle proteine plasmatiche in modo dose-dipendente. A dosi molto elevate, gran parte circola liberamente nel sangue. In caso di ipoalbuminemia, la percentuale di corticoide non legato (attivo) aumenta. Dopo l'applicazione endovenosa di desametasone radiomarcato nell'uomo, sono stati misurati i livelli massimi di desametasone nel liquido cerebrospinale, ossia circa 1/6 della concentrazione plasmatica corrispondente. L'emivita plasmatica del desametasone è circa 190 minuti.

Con un'emivita biologica di oltre 36 ore, il desametasone è uno dei glucocorticoidi ad azione molto lunga. Per via dell'azione prolungata, dosi giornaliere continuative possono portare, quindi, ad accumulo e a sovradosaggio.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione (sierica) del desametasone, negli adulti, è in media di circa 250 minuti (+ 80 minuti).

L'escrezione è principalmente per via renale, in forma di desametasone alcol libero. In una certa misura si ha metabolismo, e i metaboliti vengono escreti principalmente come glucuronati o solfati, allo stesso modo in larga misura attraverso i reni. Fino al 65% di una dose viene escreto nelle urine nel giro di 24 ore. Eventuali disturbi della funzionalità renale non incidono in misura sostanziale sull'eliminazione di desametasone. Di contro, l'emivita di eliminazione è estesa in presenza di malattia epatica grave.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta:

L'LD₅₀ per desametasone dopo una singola applicazione orale entro i primi 7 giorni nei topi è 16 g/kg di peso corporeo e nei ratti è più di 3 g/kg di peso corporeo. Dopo una singola applicazione sottocutanea, l'LD₅₀ nei topi è più di 700 mg/kg di peso corporeo e nei ratti è di circa 120 mg/kg di peso corporeo entro i primi 7 giorni. Osservati nell'arco di un periodo di 21 giorni, questi valori si riducono e ciò viene interpretato come conseguenza di gravi malattie correlate a infezione, causate da immunosoppressione indotta da ormoni.

Tossicità cronica:

Non vi sono informazioni sulla tossicità cronica nell'uomo o negli animali. Non sono mai state segnalate manifestazioni di intossicazione indotte da corticoidi. Nel caso di terapia relativamente a lungo termine, con dosi oltre 1,5 mg/die, devono essere previsti marcati effetti indesiderati (vedere paragrafo 4.8).

Potenziale mutageno e cancerogeno:

I risultati degli studi disponibili per i glucocorticoidi non rivelano evidenze di proprietà genotossiche clinicamente rilevanti.

Tossicità della riproduzione:

Negli studi sperimentali sugli animali, è stata osservata palatoschisi in ratti, topi, criceti, conigli, cani e primati, ma non nei cavalli o nelle pecore. In alcuni casi, queste anomalie erano accompagnate a difetti del sistema nervoso centrale e del cuore. Nei primati, dopo l'esposizione, sono state osservati cambiamenti nell'area cerebrale. Inoltre, la crescita intrauterina può essere ritardata. Tutti questi effetti sono stati osservati con la somministrazione di dosi elevate.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Propilene glicole
Disodio edetato
Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)
Acqua per preparati iniettabili

6.2 Incompatibilità

Il desametasone è fisicamente incompatibile con daunorubicina, doxorubicina, vancomicina, difenidramina (con lorazepam e metoclopramide) e con metaraminolo bitartrato e non deve essere miscelato con soluzioni che contengono tali farmaci. Inoltre, esso è incompatibile con doxapram e glicopirrolato in siringa e con ciprofloxacina, idarubicina e midazolam nelle iniezioni con deflussore a Y (miscela 1:1).

Dati di compatibilità del desametasone somministrato continuativamente nell'arco di 24 ore mediante pompa a siringa s.c.:

- Compatibile con metoclopramide e morfina
- Possibile incompatibilità con octreotide (analogo della somatostatina)
- Precipita con: ciclizina, midazolam, aloperidolo, levomepromazina.

6.3 Periodo di validità

Fiale chiuse: 2 anni

Fiale aperte: Il prodotto deve essere usato immediatamente dopo la prima apertura.

Soluzione diluita:

È stata dimostrata la stabilità chimico-fisica in uso per 24 ore a 25 °C. Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a 2-8 °C, a meno che la diluizione sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare.
Tenere la fiala nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura o la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale in vetro tipo I neutro incolore con anello di prerottura (OPC), con volume nominale di 1 ml o 2 ml.

La confezione contiene 5 o 10 fiale.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Quando Desametasone hameln viene somministrato mediante infusione endovenosa, glucosio 5%, sodio cloruro 0,9% e soluzione di Ringer sono raccomandati come diluenti. L'esatta concentrazione di

desametasone per contenitore di infusione deve essere stabilita in base alla dose desiderata, all'assunzione di liquidi del paziente e alla velocità di infusione goccia a goccia richiesta.

Nella cura palliativa, Desametasone hameln può essere diluito con sodio cloruro e somministrato con infusione sottocutanea continua (CSCI).

La soluzione deve essere ispezionata visivamente prima dell'uso. Devono essere utilizzate solo soluzioni limpide e pressoché prive di particelle.
Esclusivamente monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

048459010 - "4 mg/ml Soluzione Iniettabile" 5 Fiale In Vetro Da 1 ml

048459022 - "4 mg/ml Soluzione Iniettabile" 10 Fiale In Vetro Da 1 ml

048459034 - "4 mg/ml Soluzione Iniettabile" 10 Fiale In Vetro Da 2 ml

048459046 - "4 mg/ml Soluzione Iniettabile" 5 Fiale In Vetro Da 2 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO