

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Dexametazonă fosfat Galenika 4 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție conține fosfat sodic de dexametazonă 4,37 mg, echivalent cu dexametazonă fosfat 4,00 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare fiolă de 1 ml conține aproximativ 0,4 mg de sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă/perfuzabilă.

Soluție limpede, incoloră, sterilă, fără particule vizibile.

Valoarea pH-ului 7,0–8,5,

Osmolaritate: 296 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice****Administrare sistemică:**

- Edem cerebral cauzat de tumoră cerebrală, asociat cu intervenții neurochirurgicale, abces cerebral, meningită bacteriană (de exemplu, tuberculoză, tifoidă, bruceloză)
- Șoc posttraumatic / profilaxia sindromului de detresă respiratorie acută posttraumatică (SDRA)
- Criză severă de astm bronșic
- Tratamentul parenteral inițial al afecțiunilor dermatologice extinse, severe, acute, cum ar fi eritrodermie, pemfigus vulgar, eczemă acută
- Tratamentul parenteral inițial al afecțiunilor autoimune, cum ar fi lupus eritematos sistemic (în special formele viscerale)
- Poliartrită reumatoidă activă cu boală progresivă severă (de exemplu, forme rapid distructive și/sau cu manifestări extraarticulare)
- Boli infecțioase severe cu status toxic (de exemplu, tuberculoză, tifos, bruceloză), numai cu terapie antiinfecțioasă simultană
- Tratamentul paliativ al tumorilor maligne
- Profilaxia și terapia vărsăturilor postoperatorii sau provocate de citostatice, ca parte a unei terapii care include medicamente antiemetice
- Tratamentul bolii Coronavirus 2019 (COVID-19) la pacienții adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg) care necesită suplimentar oxigenoterapie.

Administrare locală:

- Injecție intraarticulară: inflamație persistentă la nivelul uneia sau mai multor articulații, după tratamentul general al bolii articulare inflamatorii cronice, artritei active, formelor acute de periartropatie humeroscapulară
- infiltrație (dacă este strict indicată): tendinopatii și bursite non-bacteriene, periartropatii, tendinopatii la nivelul locului de inserție a tendonului
- Oftalmologie: Utilizare subconjunctivală în keratoconjunctivită non-infecțioasă, sclerită (cu excepția scleritei necrozante), uveită anterioară și intermediară.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza depinde de tipul și severitatea bolii și de răspunsul individual al pacientului la terapie. În general, se utilizează doze inițiale relativ mari, care trebuie să fie semnificativ mai mari în formele acute severe, decât în bolile cronice.

Dacă nu este prescris altfel, sunt valabile următoarele recomandări de doze:

Administrare sistemică:

- Edem cerebral:
Adulți: în funcție de cauză și severitate, doza inițială este de 8-10 mg (până la 80 mg) i.v., apoi 16-24 mg (până la 48 mg) i.v./zi, împărțită în 3-4 (sau 6) prize unice, timp de aproximativ 4 până la 8 zile. Administrarea prelungită de Dexametazonă fosfat Galenika soluție injectabilă/perfuzabilă (denumit în continuare Dexametazonă fosfat Galenika), în doză mai mică, poate fi necesară în timpul radioterapiei și al terapiei conservatoare pentru tumorile cerebrale inoperabile.
- Edem cerebral cauzat de meningita bacteriană: 0,15 mg/kg greutate corporală la interval de 6 ore, timp de 4 zile. Copii: 0,4 mg/kg greutate corporală la interval de 12 ore timp de 2 zile, cu începere înainte de utilizarea primei doze de antibiotic.
- Șoc posttraumatic / profilaxia sindromului de detresă respiratorie acută posttraumatică: doza inițială este de 40-100 mg (pentru copii, 40 mg) i.v., doza se repetă după 12 ore sau 16-40 mg la interval de 6 ore, timp de 2-3 zile.
- Șoc anafilactic: după injectarea inițială de adrenalină, se pot administra i.v. 40-100 mg (pentru copii, 40 mg) dacă este necesar, în injecții repetate.
- Criză severă, acută de astm bronșic: adulți: 8-20 mg i.v., cât mai devreme posibil. Dacă este necesar, dozele trebuie repetate prin injectarea dozei de 8 mg la interval de 4 ore. Copii: 0,15-0,3 mg/kg greutate corporală sau 1,2 mg/kg greutate corporală i.v. sau pe cale orală, inițial în bolus, apoi 0,3 mg/kg la interval de 4-6 ore. Se pot administra suplimentar aminofilină și secretolitice.
- Boli cutanate acute: în funcție de natura și amploarea bolii, doze zilnice de 8-40 mg i.v., în cazuri severe până la 100 mg. Ulterior, trebuie utilizat suplimentar un tratament cu administrare orală, cu doze descrescătoare.
- Fazele active ale bolilor reumatismale sistemice: în lupusul eritematos sistemic 6-16 mg/zi.
- Poliartrită reumatoidă activă cu boală progresivă severă: 12-16 mg/zi în forme rapid-distructive, 6-12 mg/zi în manifestări extraarticulare.

- În boli infecțioase severe cu status toxic (de exemplu tuberculoză, tifos, numai ca terapie adăugată la terapia antiinfecțioasă adecvată) 4-20 mg/zi i.v., în cazuri individuale (de exemplu tifos) doza inițială maximă este de 200 mg.
- Terapia paliativă a tumorilor maligne: doza inițială este de 8-16 mg/zi, iar în caz de terapie prelungită doza este de 4 până la 12 mg/zi.
- Profilaxia și terapia vărsăturilor induse de citostatice în cadrul terapiei antiemetice: 10-20 mg i.v., înainte de începerea chimioterapiei, apoi, dacă este necesar, 4-8 mg de 2-3 ori pe zi, timp de 1 până la 3 zile (în timpul chimioterapiei moderat emetogene) sau până la 6 zile (chimioterapia foarte emetogenă).
- Profilaxia și terapia vărsăturilor postoperatorii: doză unică de 8-20 mg i.v., înainte de începerea intervenției chirurgicale. La copii cu vârsta peste 2 ani: 0,15-0,5 mg/kg greutate corporală (până la 16 mg).
- Pentru tratamentul Covid-19: pacienți adulți: 6 mg i.v. sau pe cale orală, o dată pe zi, timp de până la 10 zile. Copii și adolescenți: la pacienții adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste se recomandă utilizarea unei doze de 6 mg i.v. sau pe cale orală, o dată pe zi, timp de până la 10 zile. Durata tratamentului trebuie să fie ghidată de răspunsul clinic și de cerințele individuale ale pacientului. *Vârstnici, insuficiență renală, insuficiență hepatică*: nu este necesară ajustarea dozei.

Administrare locală:

Pentru infiltrația locală și administrarea injectabilă, se administrează de obicei doze de 4-8 mg. Pentru injectare în articulații mici sau administrare subconjunctivală este suficientă doza de 2 mg fosfat sodic de dexametazonă.

Dacă este necesară utilizarea unor doze mai mari, trebuie luată în considerare administrarea de medicamente cu concentrație mai mare.

Mod de administrare

Dexametazonă fosfat Galenika trebuie administrat prin injecție intravenoasă lentă (pe parcursul a 2-3 minute) sau prin perfuzare, dar poate fi administrat și intramuscular dacă apar probleme legate de accesul venos, iar circulația sângelui este adecvată. Dexametazonă fosfat Galenika se poate administra și prin infiltrare, sau pe cale intraarticulară și subconjunctivală. Durata de utilizare depinde de indicația terapeutică.

În caz de hipotiroidism sau ciroză hepatică, pot fi suficiente doze mai mici sau poate fi necesară reducerea dozei.

Injecțiile intraarticulare trebuie considerate intervenții articulare deschise și trebuie efectuate numai în condiții strict aseptice. De regulă, o singură injecție intra-articulară este suficientă pentru ameliorarea cu succes a simptomelor. Dacă este necesară administrarea repetată a injecției, aceasta trebuie făcută cel mai devreme după 3-4 săptămâni. Într-o articulație pot fi administrate 3 până la patru injecții. În special, după injectarea repetată, este indicată o monitorizare medicală a articulației.

Infiltrație: Dexametazonă fosfat Galenika este administrat prin infiltrație în regiunea cea mai dureroasă și la nivelul punctelor de inserție a tendoanelor.

Atenționare! Nu trebuie injectat într-un tendon! Trebuie evitate injecțiile frecvente, iar condițiile aseptice trebuie menținute cu strictețe.

Condiții pentru administrare

A se utiliza numai dacă soluția este limpede. Conținutul fiolei este destinat numai pentru o singură utilizare. Orice soluție neutilizată trebuie eliminată.

Pentru informații despre compatibilitate cu alte substanțe, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Injectarea intraarticulară este contraindicată:

- în caz de infecții active curențe la nivelul sau în imediata apropiere a articulației ce urmează a fi tratată
- în artrită bacteriană
- în caz de instabilitate a articulației ce urmează a fi tratată
- în caz de tendință crescută la sângerare (spontană sau din cauza terapiei anticoagulante)
- în caz de calcificare periarticulară
- în necroză avasculară
- în caz de ruptură de tendon
- în caz de artropatie Charcot.

Infiltrația la nivel tisular fără terapia antiinfecțioasă adecvată pentru agentul cauzal este contraindicată în cazul infecțiilor din domeniul de aplicare, iar această atenționare este valabilă și pentru utilizarea subconjunctivală în caz de afecțiuni oculare de etiologie virală, bacteriană și fungică sau în caz de leziuni sau ulcerării corneene.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

La utilizarea Dexametazonă fosfat Galenika, au fost observate cazuri individuale de reacții anafilactice severe, asociate cu colaps circulator, stop cardiac, aritmii cardiace, bronhospasm și/sau hipo/hipertensiune arterială.

Prin inducerea imunosupresiei, tratamentul cu Dexametazonă fosfat Galenika poate duce la creșterea riscului de infecții bacteriene, virale, parazitare, cu germeni oportuniști și fungice. Terapia poate masca simptomele unei infecții existente sau în curs de dezvoltare și prin aceasta poate îngreuna diagnosticul. Infecțiile latente (cum ar fi tuberculoza sau hepatita B) pot fi reactivate.

O creștere temporară a dozei poate fi necesară în timpul tratamentului cu Dexametazonă fosfat Galenika în situații care induc stres fizic (traume, intervenții chirurgicale, naștere etc.).

Dexametazonă fosfat Galenika trebuie utilizat numai în cazul unei indicații stricte și -dacă este necesar - cu terapie antiinfecțioasă țintită suplimentară în următoarele cazuri:

- infecții virale acute (hepatită B, herpes zoster, herpes simplex, varicelă, keratită herpetică),
- hepatită cronică activă AgHBs-pozitiv,
- cu aproximativ 8 săptămâni înainte sau până la 2 săptămâni după vaccinarea cu vaccinuri vii,
- micoze și parazitoze sistemice (de exemplu, infecție cu nematode),
- la pacienții cu strongiloidiază suspectată sau confirmată (infecție cu nematode), utilizarea glucocorticoizilor poate duce la activarea și propagarea în masă a paraziților,
- poliomielită,
- limfadenită după vaccinarea BCG,
- infecții bacteriene acute și cronice,
- în caz de antecedente de tuberculoză, declarate în anamneză, se utilizează numai sub protecție împotriva tuberculozei.

În plus, Dexametazonă fosfat Galenika trebuie utilizat numai dacă este absolut indicat și - dacă este necesar - cu o terapie specifică suplimentară:

- în caz de ulcere gastrointestinale,

- în osteoporoză,
- în insuficiență cardiacă severă,
- în caz de hipertensiune arterială greu de controlat terapeutic,
- în diabet zaharat greu de controlat terapeutic,
- în tulburări psihice (și dacă aceste tulburări sunt în antecedente), inclusiv cazuistică suicidară, se recomandă supraveghere neurologică sau psihiatrică,
- glaucom cu unghi deschis și cu unghi închis: se recomandă monitorizarea oftalmologică și terapie concomitentă,
- ulceratii corneene si leziuni corneene: se recomanda monitorizare oftalmologică si terapie concomitenta.

Afectare vizuală

Tulburările de vedere pot fi raportate în asociere cu utilizarea sistemică și topică a corticosteroizilor. Dacă un pacient prezintă simptome precum vedere încețoșată sau alte probleme de vedere, trebuie luată în considerare trimiterea la un oftalmolog pentru a evalua posibilele cauze; acestea includ, dar nu se limitează la, cataractă, glaucom sau boli rare, cum ar fi: corioretinopatie seroasă centrală (CSC) raportată după utilizarea corticosteroizilor sistemici sau topici.

Din cauza riscului de perforare a intestinului, Dexametazonă fosfat Galenika poate fi utilizat numai în cazuri de indicație strictă și cu monitorizare adecvată care vizează diagnosticarea următoarelor:

- colită ulcerativă severă cu perforație, posibil chiar fără iritație peritoneală,
- diverticulită,
- Enteroanastomoze (imediat în perioada postoperatorie).

Semnele de iritație peritoneală în urma perforației gastrointestinale pot fi absente la pacienții cărora li se administrează doze mari de glucocorticoizi.

Când se utilizează Dexametazonă fosfat Galenika la pacienții cu diabet zaharat, trebuie luat în considerare faptul că necesarul de insulină sau de hipoglicemiente orale poate crește.

În timpul tratamentului cu Dexametazonă fosfat Galenika este necesară monitorizarea regulată a tensiunii arteriale, în special în cazul utilizării de doze mari și la pacienții cu hipertensiune arterială dificil de controlat terapeutic.

Pacienții cu insuficiență cardiacă severă trebuie monitorizați cu atenție, deoarece există riscul de agravare.

Bradycardia poate apărea în cazul utilizării de doze mari de dexametazonă.

Pot apărea reacții anafilactice severe.

Riscul de tendinită și ruptură de tendon este crescut atunci când fluorochinolonele și glucocorticoizii se administrează concomitent.

Miastenia gravis preexistentă se poate inițial agrava, atunci când se începe tratamentul cu dexametazonă. Vaccinarea cu vaccinuri inactivate este în general posibilă. Cu toate acestea, trebuie remarcat faptul că răspunsul imun și astfel succesul vaccinării pot fi afectate în cazul utilizării de doze mai mari de corticosteroizi.

În cazul utilizării de doze mari, trebuie luate măsuri de precauție pentru a asigura un aport adecvat de potasiu și restricție de sodiu și monitorizarea potasemiei.

Întreruperea bruscă a utilizării medicamentului, în cazul administrării timp de mai mult de 10 zile, poate duce la o exacerbare sau recurență a bolii de bază și la apariția insuficienței suprarenale

acute/sindromului de întrerupere indus de cortizon; prin urmare, dacă este planificată întreruperea tratamentului, doza trebuie redusă lent.

Bolile virale specifice (varicela, rujeola) pot fi deosebit de severe la pacienții tratați cu corticosteroizi. Pacienții cu un sistem imunitar deficitar (pacienți cu imunosupresie), fără infecție anterioară cu varicelă sau rujeolă sunt expuși în mod deosebit. În cazul în care acești pacienți au contact cu persoane cu rujeolă sau varicelă, trebuie să se adreseze imediat medicului curant, care poate recomanda tratament preventiv, dacă este necesar.

În cazul infecției cu COVID-19: utilizarea sistemică de corticosteroizi nu trebuie oprită la pacienții care sunt deja tratați cu corticosteroizi sistemici (cu administrarea orală) pentru alte indicații (de exemplu, pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică), dar care nu necesită suplimentar oxigenoterapie.

În perioada de după punerea pe piață, sindromul de liză tumorală (SLT) a fost observat la pacienții cu afecțiuni hematologice maligne după utilizarea dexametazonei în monoterapie sau în asociere cu alți agenți chimioterapeutici. Pacienții cu risc crescut de SLT, cum ar fi cei cu o rată mare de proliferare, încărcătură tumorală mare și susceptibilitate mare la medicamentele citotoxice, trebuie monitorizați îndeaproape și tratați cu precauții adecvate.

În cazul administrării intravenoase, injecția trebuie făcută lent (peste 2-3 minute), deoarece în cazul administrării prea rapide, cu o durată prea redusă, pot apărea reacții adverse de scurtă durată, inofensive, care durează timp de până la 3 minute, sub formă de furnicăături neplăcute sau parestezii.

Dexametazonă fosfat Galenika este un medicament pentru utilizare pe termen scurt. În cazul utilizării necorespunzătoare, pe o perioadă mai lungă de timp, trebuie respectate atenționările și măsurile de precauție suplimentare, așa cum este descris pentru medicamentele care conțin glucocorticoizi pentru utilizare pe termen lung.

În cazul utilizării locale, trebuie luate în considerare posibilele reacții adverse sistemice și interacțiunile.

Administrarea intraarticulară de glucocorticoizi crește riscul de infecții articulare. Utilizarea prelungită și repetată a glucocorticoizilor în articulațiile care susțin greutatea poate agrava modificările degenerative ale articulației. Acest lucru poate fi determinat de utilizarea excesivă a articulației afectate, după ce durerea sau alte simptome au dispărut.

Administrarea topică în oftalmologie:

Sindromul Cushing și/sau supresia suprarenală asociată cu absorbția sistemică a dexametazonei administrate oftalmic pot apărea după un tratament intensiv sau pe termen lung la pacienții predispuși, inclusiv copiii și pacienții tratați cu inhibitori ai CYP3A4 (inclusiv ritonavir și cobicistat). În aceste cazuri, tratamentul trebuie întrerupt treptat.

Copii și adolescenți

Sugari prematuri:

La prematurii cu boală pulmonară cronică, după inițierea precoce a terapiei (<96 ore postpartum), cu doze inițiale de 0,25 mg/kg de două ori pe zi, datele disponibile indică efecte nedorite pe termen lung asupra dezvoltării neuronale.

În faza de creștere a copiilor, raportul beneficiu-risc al terapiei cu Dexametazonă fosfat Galenika trebuie luat în considerare cu atenție.

Vârstnici

Deoarece pacienții vârstnici prezintă un risc crescut de osteoporoză, raportul beneficiu-risc al terapiei cu Dexametazonă fosfat Galenika trebuie luat în considerare cu atenție.

Utilizarea Dexametazonă fosfat Galenika poate duce la rezultate pozitive la testele antidoping.

Informații importante despre unii excipienți

Fiecare fiolă cu acest medicament conține 0,3892 mg de sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Estrogeni (de exemplu, contraceptive orale): timpul de înjumătățire al glucocorticoizilor poate fi prelungit; prin urmare, efectul corticoid poate fi sporit.

Medicamente care sunt inductori ai CYP3A4, cum ar fi rifampicină, fenitoină, carbamazepină, barbiturice și primidonă: efectele corticoide pot fi reduse.

Inhibitorii CYP3A4 (inclusiv ketoconazol, itraconazol, ritonavir și cobicistat) pot scădea clearance-ul dexametazonei, ceea ce poate duce la creșterea efectelor și supresia suprarenalei/sindrom Cushing. Utilizarea concomitentă trebuie evitată, cu excepția cazului în care beneficiul tratamentului depășește riscul crescut de reacții adverse sistemice la corticosteroizi. În acest caz, pacienții trebuie monitorizați pentru reacții adverse sistemice la corticosteroizi.

Efedrină: metabolizarea glucocorticoizilor poate fi accelerată și eficacitatea acestora redusă.

Inhibitori ai ECA: risc crescut de apariție a modificărilor celulelor sanguine.

Glicozide cardiace: efectul glicozidelor poate fi crescut de deficitul de potasiu.

Saluretice / Laxative: excreția de potasiu poate fi crescută.

Antidiabetice: efectul hipoglicemiant poate fi redus.

Derivați cumarinici: efectul anticoagulant poate fi atenuat sau îmbunătățit. Ajustarea dozei de anticoagulant poate fi necesară, atunci când se utilizează concomitent.

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), salicilați și indometacin: riscul de ulceratie gastrointestinală și sângerare este crescut.

Relaxante musculare nedepolarizante: efectul de relaxare musculară poate dura mai mult.

Atropină, alte anticolinergice: presiunea intraoculară poate fi crescută atunci când se utilizează concomitent.

Praziquantel: concentrația de praziquantel în sânge poate fi scăzută, ca efect al corticosteroizilor.

Clorochină, hidroxiclorochină, meflochină: există un risc crescut de miopatie, cardiomiopatie.

Protirelină: creștere a TSH, ca urmare efectul protirelinei poate fi atenuat.

Imunosupresoare: susceptibilitate crescută la infecții și manifestare sau exacerbare a infecțiilor latente. În plus, concentrațiile plasmatiche de ciclosporină sunt crescute. De asemenea, există un risc crescut de a dezvolta convulsii.

Fluorochinolonele pot crește riscul de tulburări la nivelul tendonului.

Influență asupra testelor de diagnostic:

Glucocorticoizii pot suprima reacțiile cutanate la testele alergologice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Dexametazona traversează placenta. În timpul sarcinii, în special în primul trimestru, trebuie utilizat numai după o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc.

În cazul tratamentului pe termen lung cu glucocorticoizi în timpul sarcinii, malformațiile fetale nu pot fi excluse.

Administrarea corticosteroizilor la animalele gestante poate provoca anomalii ale dezvoltării fetale, inclusiv palatoschizis, întârziere a creșterii intrauterine și efecte asupra creșterii și dezvoltării cerebrale. Nu există dovezi că corticosteroizii cauzează incidențe crescute ale malformațiilor congenitale (cum ar fi palatoschizisul/cheiloschizisul) la om (vezi pct. 5.3).

Dacă glucocorticoizii sunt administrați spre sfârșitul sarcinii, există riscul de atrofie a cortexului suprarenal la făt, care poate necesita un tratament de substituție treptată la nou-născut, cu doze care ulterior trebuie reduse lent.

Alăptarea

Dexametazona este excretată în laptele matern. Nu se cunosc cazuri de efecte nocive asupra sugarilor. Cu toate acestea, medicamentul trebuie utilizat în timpul alăptării numai dacă este absolut necesar. Dacă din cauza bolii sunt necesare doze mai mari, alăptarea trebuie oprită.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu există semne care să indice că Dexametazonă fosfat Galenika ar influența capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, iar acest lucru este valabil și pentru lucrările periculoase efectuate fără utilizarea echipamentului de siguranță.

4.8 Reacții adverse

Riscul de reacții adverse este scăzut în caz de terapie de scurtă durată cu dexametazonă, cu excepția terapiei parenterale cu doze mari, în care pot apărea modificări ale valorilor electroliților, apariția edemului, eventual creștere a valorilor tensiunii arteriale, stop cardiac, aritmie cardiacă sau convulsii. Simptomele clinice ale infecției au fost observate și în timpul tratamentului pe termen scurt. Ca urmare a tratamentului cu corticoizi, trebuie luate în considerare ulcerele gastrice și intestinale (deseori legate de stres), care pot fi asimptomatice, precum și reducerea toleranței la glucoză.

Pot să apară următoarele reacții adverse, care depind în mare măsură de doza și durata tratamentului și, prin urmare, frecvența acestora nu poate fi precizată:

Infecții și infestări:

Mascare a infecției, manifestare și exacerbare a infecțiilor virale, fungice, bacteriene, parazitare și cu germenii oportuniști, activare a strongiloidiazei (vezi pct. 4.4).

Tulburări hematologice și limfatice:

Leucocitoză moderată, limfopenie, eozinopenie, policitemie.

Tulburări ale sistemului imunitar:

Reacții de hipersensibilitate (de exemplu, erupție indusă de medicament), reacții anafilactice severe, cum ar fi aritmii, bronhospasm, hipo- sau hipertensiune arterială, colaps circulator, stop cardiac, supresie a sistemului imunitar.

Tulburări endocrine:

Sindrom Cushing (simptome tipice: facies în lună plină, adipozitate tronculară și pletora), supresie suprarenală (vezi pct. 4.4).

Tulburări metabolice și nutriție:

Retenție de sodiu cu edem, excreție crescută de potasiu (risc de aritmii cardiace), creștere în greutate, toleranță scăzută la glucoză, diabet zaharat, hipercolesterolemie și hipertrigliceridemie, creștere a apetitului alimentar.

Tulburări psihice:

Depresie, iritabilitate, euforie, agitație, psihoză, manie, halucinații, labilitate emoțională, anxietate, tulburări de somn, suicid.

Tulburări ale sistemului nervos:

Pseudotumor cerebri (creștere a presiunii intracraniene), manifestare a epilepsiei latente, tendință crescută de convulsii în cazul epilepsiei manifeste.

Tulburări oculare:

Cataractă (în special opacifiere subcapsulară posterioară), glaucom, agravare a simptomelor asociate cu ulcerul cornean, apariție mai frecventă a infecțiilor oftalmice de etiologie virală, fungică și bacteriană, agravare a inflamațiilor bacteriene la nivelul corneei, ptoză, midriază, chemoză, perforație sclerală iatrogenă, coriorietinopatie. În cazuri rare, exoftalmie reversibilă și după administrarea subconjunctivală keratită indusă de herpes simplex, perforare a corneei în caz de keratită existentă, vedere încețoșată (vezi și pct. 4.4).

Tulburări vasculare:

Hipertensiune arterială, risc crescut de arterioscleroză și tromboză, vasculită (cunoscută și sub numele de sindrom de întrerupere după terapia de lungă durată), fragilitate capilară crescută.

Tulburări gastrointestinale:

Ulcere gastro-intestinale, hemoragii gastro-intestinale, pancreatită, probleme gastrice, sughiț.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Vergeturi, atrofie, telangiectazie, peteșii, echimoze, hipertricoză, acnee indusă de steroizi, dermatită asemănătoare rozaceei (perioral), modificări ale pigmentării pielii.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:

Miopatie, atrofie și slăbiciune musculară, osteoporoză (dependentă de doză, posibilă chiar și în timpul utilizării pe termen scurt), osteonecroză aseptică, tulburări la nivelul tendonului, tendinită, ruptură de tendon, lipomatoză epidurală, inhibare a creșterii la copii.

Tulburări ale aparatului genital și sânului:

Tulburări ale secreției hormonilor sexuali (ca urmare: menstruație neregulată, chiar amenoree, hirsutism, impotență).

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:

Vindecarea întârziată a rănilor.

Administrare locală:

Este posibilă iritația și intoleranța locală (senzație de arsură, durere prelungită), în special în cazul utilizării oftalmice. Dezvoltarea atrofiei cutanate și a atrofiei țesutului subcutanat la locul injectării nu poate fi exclusă dacă corticosteroizii nu sunt injectați exact în cavitatea articulară.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Nu se cunosc cazuri de intoxicații acute cu dexametazonă. În caz de supradozaj cronic, sunt de așteptat reacții adverse mai frecvente (vezi pct. 4.8), care afectează în special glandele endocrine, metabolismul și echilibrul electrolitic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: corticosteroizi de uz sistemic, glucocorticoizi, cod ATC: H02AB02

Dexametazona este un glucocorticoid mono-fluorinat, cu proprietăți pronunțate antialergice, antiinflamatorii și de stabilizare a membranei, precum și efecte asupra metabolismului carbohidraților, proteinelor și grăsimilor.

Dexametazona are o activitate glucocorticoidă de aproximativ 7,5 ori mai puternică decât prednisolonul de 30 de ori mai puternică decât hidrocortizonul, lipsind efectele mineralocorticoide.

Glucocorticoizii precum dexametazona își exercită activitatea biologică prin activarea transcripției genelor sensibile la corticosteroizi. Efectele antiinflamatorii, imunosupresoare și antiproliferative sunt exercitate prin reducerea producerii, eliberării și activității mediatorilor inflamatori și, în același timp, prin inhibarea funcțiilor specifice și migrării celulelor inflamatorii. În plus, efectul limfocitelor T și macrofagelor sensibilizate asupra celulelor țintă poate fi prevenit de corticosteroizi.

Dacă este necesară terapia cu corticoizi pe termen lung, trebuie luată în considerare posibila inducere a insuficienței tranzitorii a cortexului suprarenal. Suprimarea axei cortexului hipotalamo-hipofizo-suprarenal depinde și de factori individuali.

Studiul RECOVERY (evaluarea randomizată a terapiei cu COVID-19)¹ este un studiu cu platformă adaptivă, inițiat de investigator, randomizat individual, controlat, deschis, pentru a evalua efectele tratamentelor potențiale la pacienții cu COVID-19 spitalizați.

Studiul a fost efectuat în 176 de unități spitalicești din Regatul Unit.

Au fost randomizați 6425 de pacienți pentru a li se administra fie dexametazonă (2104 pacienți), fie numai terapie standard de îngrijire (4321 pacienți). 89% dintre pacienți aveau infecție SARS-CoV-2 confirmată în laborator.

După randomizare, la 16% dintre pacienți s-a utilizat ventilație mecanică invazivă sau oxigenoterapie cu membrană extracorporală, la 60% s-a utilizat doar oxigenoterapie (cu sau fără ventilație neinvazivă), iar la 24% nu s-au utilizat niciuna dintre acestea.

Vârsta medie a pacienților a fost de 66,1±15,7 ani. 36% dintre pacienți erau femei. 24% dintre pacienți aveau antecedente de diabet, 27% de boli cardiace și 21% de boli pulmonare cronice.

Obiectiv primar

Mortalitatea la 28 de zile a fost semnificativ mai mică în grupul tratat cu dexametazonă decât în grupul cu terapie standard de îngrijire, cu decese raportate la 482 din 2104 pacienți (22,9%) și, respectiv, la 1110 din 4321 pacienți (25,7%) (raportul ratei, 0,83; 95% interval de încredere [ÎÎ], 0,75 până la 0,93 p<0,001).

În grupul de tratament cu dexametazonă, incidența decesului a fost mai mică decât cea din grupul cu terapie standard de îngrijire, în rândul pacienților la care s-a utilizat ventilație mecanică invazivă (29,3%

¹www.recoverytrial.net

față de 41,4%; raportul ratelor 0,64; ÎI 95% 0,51 până la 0,81) și la cei la care s-a utilizat suplimentar oxigenoterapie dar fără ventilație mecanică invazivă (23,3% comparativ cu 26,2%; raportul ratelor 0,82; ÎI 95% 0,72 până la 0,94).

Nu a existat un efect clar al dexametazonei în rândul pacienților la care nu s-a utilizat niciun suport respirator la randomizare (17,8% comparativ cu 14,0%; raportul ratelor 1,19; ÎI 95% 0,91 până la 1,55).

Obiective secundare

Pacienții din grupul de tratament cu dexametazonă au avut o durată mai scurtă de spitalizare decât cei din grupul cu terapie standard de îngrijire (mediană, 12 zile față de 13 zile) și o probabilitate mai mare de externare în viață la momentul de evaluare la 28 de zile (raportul ratelor 1,10; ÎI 95% 1,03 până la 1,17).

În concordanță cu obiectivul principal, cel mai mare efect în ceea ce privește externarea în decurs de 28 de zile a fost observat în rândul pacienților la care s-a utilizat ventilație mecanică invazivă la randomizare (raportul ratelor 1,48; ÎI 95% 1,16, 1,90), urmat de grupul cu oxigenoterapie (raportul ratelor 1,15; ÎI 95% 1,06-1,24) și fără efect benefic la pacienții la care nu s-a utilizat oxigenoterapie raportul ratelor 0,96; ÎI 95% 0,85-1,08).

Criteriu	Dexametazonă (N = 2104)	Terapie standard de îngrijire (N = 4321)	Risc relativ (95% ÎI)
Rezultate principale			
Mortalitatea la 28 zile	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75–0,93)
Rezultate secundare			
Externat din spital în decurs de 28 zile	1413/2104 (67,2)	2745/4321 (63,5)	1,10 (1,03–1,17)
Ventilație mecanică invazivă sau deces †	456/1780 (25,6)	994/3638 (27,3)	0,94 (0,84–1,01)
Ventilație mecanică invazivă	102/1780 (5,7)	285/3638 (7,8)	0,77 (0,62–0,95)
Deces	387/1780 (21,7)	827/3638 (22,7)	0,95 (0,84–1,03)

* Raportul ratelor a fost ajustat în funcție de vârstă, în raport cu criteriile de mortalitate la 28 de zile și externare din spital. Riscul relativ a fost ajustat în funcție de vârstă, în raport cu criteriile de ventilație mecanică invazivă sau a deces și a subcomponentelor acestora.

† Sunt excluși din această categorie pacienții la care s-a utilizat ventilație mecanică invazivă de la randomizare.

Siguranță

Au existat patru evenimente adverse grave (EAG) legate de tratamentul studiului: două EAG de hiperglicemie, un EAG de psihoză indusă de steroizi și un EAG de sângerare la nivelul tractului gastrointestinal superior. Toate evenimentele s-au remis.

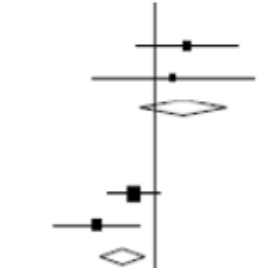
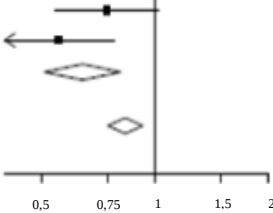
Analize de subgrup

Efectele alocării la DEXAMETHASONE asupra mortalității la 28 de zile, în funcție de vârstă și suport respirator utilizat la randomizare²

²(sursa: 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>)

	Dexametazonă	Terapie standard de îngrijire		RR (Î 95%)
Fără oxigen suplimentar ($\chi_1^2 = 0,70$; $p = 0,40$)				
< 70	10/197 (5,1)	18/462 (3,9)		1,31 (0,60–2,83)
≥ 70 < 80	22/93 (23,7)	37/248 (14,9)		1,59 (0,96–2,65)
≥ 80	49/101 (48,5)	92/348 (26,4)		1,83 (1,34–2,50)
Subtotal	89/501 (17,8)	147/1058 (13,9)		1,19 (0,91–1,55)
Doar oxigen ($\chi_1^2 = 2,54$; $p = 0,11$)				
< 70	5/376 (1,3)	19/473 (4,0)		0,58 (0,33–1,04)
≥ 70 < 80	34/174 (19,5)	178/531 (33,5)		0,58 (0,42–0,78)
≥ 80	44/229 (19,2)	178/531 (33,5)		0,58 (0,42–0,78)
Subtotal	95/234 (29,3)	283/683 (41,4)		0,71 (0,57–0,89)
Ventilație mecanică ($\chi_1^2 = 0,28$; $p = 0,60$)				
< 70	26/49 (53,1)	51/70 (72,9)		0,73 (0,64–0,86)
≥ 70 < 80	25/53 (47,2)	60/71 (84,5)		0,56 (0,41–0,73)
≥ 80	44/97 (45,4)	111/173 (64,2)		0,71 (0,59–0,85)
Subtotal	95/234 (40,6)	283/683 (41,4)		0,83 (0,75–0,91)
Toți participanții	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)		0,83 (0,75–0,93)
			Dexametazonă mai bine	Terapie standard de îngrijire mai bine

Efectele alocării la DEXAMETHAZONE asupra mortalității la 28 de zile, în funcție de suportul respirator utilizat la randomizare și de antecedente de orice tip de boli cronice.³

	Dexametazonă	Terapie standard de îngrijire		RR (ÎÎ 95%)
Fără oxigen suplimentar ($\chi^2 = 0,08$; $p = 0,78$)				
Comorbidități	65/313 (20,8)	105/598 (17,6)		1,22 (0,89–1,66)
Fără comorbidități	24/188 (12,8)	40/436 (10,3)		1,26 (0,86–1,83)
Subtotal	89/501 (17,8)	145/1034 (14,0)		1,19 (0,91–1,55)
Doar oxigen ($\chi^2 = 2,05$; $p = 0,15$)				
Comorbidități	77/577 (13,3)	190/579 (32,7)		0,40 (0,54–0,91)
Fără comorbidități	221/702 (31,5)	492/1731 (28,4)		0,72 (0,54–0,91)
Subtotal	298/1279 (23,3)	682/2604 (26,2)		0,82 (0,72–0,94)
Ventilație mecanică ($\chi^2 = 1,52$; $p = 0,22$)				

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Dexametazona se leagă de albuminele plasmatice, în funcție de doză. La doze foarte mari, cea mai mare parte circulă liber în sânge. În caz de hipoalbuminemie, proporția de corticoizi liberi (activi) este crescută. La patru ore după administrarea intravenoasă de dexametazonă marcată radioactiv, nivelurile maxime de dexametazonă măsurate în lichid la oameni au fost de aproximativ 1/6 din concentrația plasmatică determinată concomitent.

Deoarece timpul de înjumătățire biologică este de peste 36 de ore, dexametazona aparține glucocorticoizilor cu durată de acțiune foarte lungă. Datorită duratei lungi de acțiune, acumularea și supradozajul pot apărea în timpul administrării zilnice continue a dexametazonei.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al dexametazonei în ser la adulți este de aproximativ 250 de minute, în medie (+80 de minute).

Excreția este în mare parte renală, sub formă de fracție liberă de alcool - dexametazonă. Este parțial metabolizată. De asemenea, metaboliții sunt excretați sub formă de glucuronoconjuugați sau sulfați, în principal prin rinichi. Tulburările funcției renale nu afectează semnificativ eliminarea dexametazonei. Timpul de înjumătățire prin eliminare este prelungit în bolile hepatice severe.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate acută

Valoarea DL50 pentru dexametazonă după administrarea orală unică în primele 7 zile este de 16 g/kg greutate corporală la șoarece și de peste 3 g/kg greutate corporală la șobolan. După o singură administrare subcutanată, DL50 este mai mare de 700 mg/kg greutate corporală la șoarece și aproximativ 120 mg/kg greutate corporală la șobolan, în primele 7 zile. Pe o perioadă de 21 de zile, s-a observat că aceste valori se reduc la niveluri mai scăzute, semnificația acestora fiind că se pot dezvolta infecții severe, ca urmare a supresiei hormonale.

³(sursa: 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>)

Toxicitate cronică

Nu există constatări relevante pentru toxicitatea cronică la oameni și animale. Simptomele de intoxicație legate de corticoizi nu sunt cunoscute. Cu toate acestea, în cazul terapiei prelungite cu doze care depășesc limitele dozei care induce Cushing (1,5 mg/zi), sunt de așteptat reacții adverse semnificative (vezi pct. 4.8).

Potențial mutagen și tumorigen

Nu există experiență suficientă cu privire la efectele mutagene ale dexametazonei. Există indicii preliminare ale efectelor mutagene. Cu toate acestea, semnificația acestor referințe nu este încă clară. Nu au fost efectuate studii pe termen lung asupra potențialului tumorigen la animale.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

În studiile la animale, s-a observat palatoschizis la șobolani, șoareci, hamsteri, iepuri, câini și primare; dar nu la cai și la oi. În unele cazuri, aceste anomalii au fost asociate cu defecte ale sistemului nervos central și ale inimii. La primare, s-au observat modificări în zona creierului, după expunere. În plus, creșterea intrauterină poate fi întârziată. Toate aceste efecte au fost observate la doze mari.

6. DATE FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Dihidrogenfosfat sodic dihidrat

Fosfat disodic dihidrat

Edetat disodic

Glicerol

Hidroxid de sodiu (1 mol/l) (pentru ajustarea pH-ului)

Acid fosforic (pentru ajustarea pH-ului)

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

A nu se utiliza acest medicament după data de expirare.

După deschidere medicamentul trebuie utilizat imediat.

Poate fi diluat cu următoarele soluții perfuzabile (250 și 500 ml):

Compatibilitate cu soluții perfuzabile

Dexametazonă fosfat Galenika 4 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă poate fi combinat (compatibil) cu următoarele soluții perfuzabile (250 și 500 ml), iar amestecul pentru perfuzie preparat trebuie utilizat în decurs de 24 de ore:

- Soluție de glucoză 50 mg/ml (5%),
- Soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%),
- Soluție Ringer.

După diluare, stabilitatea chimică și fizică a preparatului a fost demonstrată pentru 24 de ore, când este păstrat la temperaturi de până la 25°C, dacă diluarea s-a efectuat cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%). Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat după deschidere. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare sunt responsabilitatea utilizatorului.

Soluția preparată cu soluția Ringer trebuie utilizată imediat.

Atunci când este combinat cu soluții perfuzabile, trebuie luate în considerare și informațiile furnizate de producătorii soluțiilor perfuzabile, precum și compatibilitatea, contraindicațiile, reacțiile adverse și interacțiunile.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
A se păstra la temperaturi sub 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiolă din sticlă hidrolitică neutră, incoloră, tip I, cu inel de rupere ceramic alb.

5 fiole din sticlă sunt ambalate într-un blister din PVC dur.
25 de fiole a câte 1 ml într-o cutie.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Galenika International Kft.
2040 Budaors, Baross utca 165/3
Ungaria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15972/2025/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – aprilie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2025