

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

DEXAMETAZONĂ Rompharm 4 mg/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un mililitru soluție injectabilă conține fosfat de dexametazonă 4 mg (sub formă de dexametazonă fosfat de sodiu 4,37 mg echivalent la 3,3 mg dexametazonă bază).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede, incoloră sau slab brună.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Dexametazonă soluție injectabilă este indicată în toate situațiile acute în care terapia orală cu glucocorticoizi nu este posibilă: șoc hemoragic, traumatic, chirurgical, de origine septică; edem cerebral asociat cu neoplasm cerebral; boli inflamatorii ale articulațiilor și țesuturilor moi precum artrită reumatoidă.

Indicații pentru administrarea de scurtă durată: stări alergice acute severe precum edem angioneurotic sau exacerbări acute ale unor boli cronice alergice precum astm bronșic sau boala serului.

Dozele mari de dexametazonă sunt destinate tratamentului complementar din șoc, în care sunt necesare doze mari de corticosteroizi. Lipsesc dovezile care să ateste că utilizarea corticosteroizilor în cazurile de șoc septic afectează mortalitatea pe termen lung. Utilizarea trebuie să fie asociată cu administrarea sistemică concomitentă a unui tratament cu antibiotice corespunzător și măsurile de susținere de care pacientul are nevoie.

DEXAMETAZONĂ Rompharm este indicat în tratamentul bolii cu 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 oxigenoterapie suplimentară.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Notă: Toate dozele sunt exprimate ca mg fosfat de dexametazonă.

Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă pe o perioadă de timp cât mai scurtă. Această doză trebuie reevaluată frecvent pentru stabilirea dozei adecvate necesară menținerii sub control a activității bolii.

Dexametazonă fosfat soluție injectabilă se poate administra intramuscular, ca injecție intravenoasă sau perfuzie intravenoasă, intraarticular sau sub formă de infiltrații în țesuturile moi.

Administrare intravenoasă și intramusculară: doza administrată i.v. (intravenos) sau i.m. (intramuscular) de dexametazonă este variabilă și depinde de afecțiune și de răspunsul pacientului la tratament. Doza uzuală se încadrează, de obicei, între 0,4 și 24 mg (0,1 până la 6 ml) pe zi. Durata terapiei depinde de răspunsul clinic al pacientului și imediat ce apare o ameliorare, doza trebuie ajustată la cea mai mică doză posibilă pentru a menține răspunsul clinic dorit. Întreruperea tratamentului trebuie să se facă treptat.

Șoc: o singură administrare i.v. de 2 - 6 mg/kg corp (0,5 până la 1,5 ml/kg corp), care se poate repeta la 2 până la 6 ore dacă șocul persistă. Terapia cu doze mari se continuă numai până când starea pacientului se stabilizează și în mod obișnuit nu mai mult de 48 - 72 de ore. Administrarea i.v. poate fi urmată de administrarea în perfuzie i.v. a 3 mg/kg corp (0,75 ml/kg corp) timp de 24 ore. DEXAMETAZONĂ Rompharm 4 mg/ml soluție injectabilă poate fi diluată cu clorură de sodiu 0,9% soluție perfuzabilă, glucoză 5% soluție perfuzabilă sau soluție Ringer (vezi pct. 6.4.).

Edem cerebral asociat cu neoplasm: doza inițială este 10 mg (2,5 ml) i.v. urmată de 4 mg (1 ml) i.m. la fiecare 6 ore până când simptomele de edem scad (de obicei după 12 până la 24 de ore). După 2 până la 4 zile doza trebuie redusă treptat și oprită după o perioadă de 5 până la 7 zile. La pacienții cu neoplasm recurent sau inoperabil, continuarea terapiei poate fi eficientă la doze de 2,0 mg (0,5 ml) i.m. sau i.v. de 2 - 3 ori pe zi.

Edem cerebral, forme severe care pun viața în pericol:

Schema de administrare a dozelor mari (toate dozele sunt exprimate ca mg dexametazonă fosfat)

	Adulți	Copii > 35 kg	Copii < 35 kg
Doza inițială	50 mg (12,5 ml) i.v.	25 mg (6,25 ml) i.v.	20 mg (5,0 ml) i.v.
Prima zi	8 mg (2,0 ml) i.v. la fiecare 2 ore	4 mg (1,0 ml) i.v. la fiecare 2 ore	4 mg (1,0 ml) i.v. la fiecare 3 ore
A 2-a zi	8 mg (2,0 ml) i.v. la fiecare 2 ore	4 mg (1,0 ml) i.v. la fiecare 2 ore	4 mg (1,0 ml) i.v. la fiecare 3 ore
A 3-a zi	8 mg (2,0 ml) i.v. la fiecare 2 ore	4 mg (1,0 ml) i.v. la fiecare 2 ore	4 mg (1,0 ml) i.v. la fiecare 3 ore
A 4-a zi	4 mg (1,0 ml) i.v. la fiecare 2 ore	4 mg (1,0 ml) i.v. la fiecare 4 ore	4 mg (1,0 ml) i.v. la fiecare 6 ore
Între a 5-a și a 8-a zi	4 mg (1,0 ml) i.v. la fiecare 4 ore	4 mg (1,0 ml) i.v. la fiecare 6 ore	2 mg (0,5 ml) i.v. la fiecare 6 ore
După a 8-a zi	Se micșorează doza cu 4 mg pe zi (1,0 ml)	Se micșorează doza cu 2 mg pe zi (0,5 ml)	Se micșorează doza cu 1 mg pe zi (0,25 ml)

Notă: calea de administrare intravenoasă sau intramusculară pentru dexametazonă trebuie folosită numai când există situații de boli acute sau care pun în pericol viața pacientului. Terapia orală trebuie începută cât mai curând posibil.

Administrare intraarticulară și infiltrații în țesuturile moi

Doza variază în funcție de gradul inflamației, de mărimea și locația zonei afectate. Administrările se pot face o dată la 3 – 5 zile (de exemplu pentru burse) până la o dată la 2 – 3 săptămâni (pentru articulații).

<u>Locul administrării</u>	<u>Doza</u>
1. Articulații mari	2,0 mg până la 4,0 mg (0,5 ml până la 1,0 ml)
2. Articulații mici	0,8 mg până la 1,0 mg (0,2 ml până la 0,25 ml)
3. Burse	2,0 mg până la 3,0 mg (0,5 ml până la 0,75 ml)
4. Teaca tendoanelor	0,4 mg până la 1,0 mg (0,1 ml până la 0,25 ml)
5. Infiltrații ale țesuturilor moi	2,0 mg până la 6,0 mg (0,5 ml până la 1,5 ml)
6. Ganglioni	1,0 mg până la 2 mg (0,25 ml până la 0,5 ml)

Copii

Dozele necesare sunt variabile și este posibil să fie necesară ajustarea lor în funcție de răspunsul individual. În mod uzual se administrează 0,20 mg/kg corp până la 0,40 mg/kg corp (0,05 ml/kg până la 0,1 ml/kg) pe zi.

Corticosteroidii pot determina încetinirea creșterii la nou-născuți, copii sau adolescenți, care poate fi ireversibilă. Tratamentul trebuie limitat la doze minime pentru perioade cât mai scurte de timp. Cu scopul de a minimaliza supresia axei hipotalamo-pituitar-adrenale și încetinirea creșterii, tratamentul trebuie limitat, unde este posibil, la terapie alternantă (doza zilnică dublă se administrează la fiecare 2 zile).

Creșterea și dezvoltarea nou-născuților și a copiilor la care se administrează un tratament de lungă durată cu corticosteroidi trebuie atent monitorizate.

Vârstnici

Tratamentul la pacienții vârstnici, în special cel pe termen lung, trebuie planificat având în vedere consecințele grave ale administrării corticosteroidilor care apar la vârste înaintate, cum ar fi osteoporoza, hipertensiunea, hipokalemia, diabetul, predispoziție la infecții, subțierea și fragilitatea pielii. Este necesară supraveghere clinică atentă pentru a evita reacțiile ce ar putea pune în pericol viața pacienților.

Pentru tratamentul infecției cu coronavirus 2019

Pacienți adulți: 6 mg intravenos, o dată pe zi, timp de până la 10 zile.

Copii și adolescenți

Doza recomandată la adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste este de 6 mg/doză intravenos, o dată pe zi, timp de până la 10 zile.

Durata tratamentului trebuie ghidată de răspunsul clinic și de cerințele individuale ale pacientului.

Pacienți vârstnici, cu insuficiență renală, cu insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la dexametazonă sau la oricare dintre excipienți.
- Infecții sistemice (cu excepția situației în care este utilizată terapia anti-infecțioasă specifică).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții și/sau însoțitorii lor trebuie atenționați de posibilitatea apariției reacțiilor adverse psihiatrice severe care pot apărea la administrarea sistemică a corticosteroizilor (vezi pct. 4.8.). Simptomele tipice apar în decurs de câteva zile sau săptămâni de la începerea tratamentului. Riscurile pot crește la doze mari administrate sistemic (vezi pct. 4.5), cu toate că mărimea dozei nu poate indica debutul, tipul, severitatea sau durata reacției adverse. Majoritatea reacțiilor dispar după reducerea dozelor sau la întreruperea tratamentului. Cu toate acestea, unii pacienți necesită un tratament specific. Pacienții sau însoțitorii lor trebuie încurajați să ceară sfatul medicului dacă apar simptome psihice îngrijorătoare, în special dacă sunt suspectate stări de depresie sau ideea de suicid. Pacienții sau însoțitorii trebuie, de asemenea, avertizați de tulburările psihiatrice care pot apărea fie în timpul sau imediat după scăderea dozelor sau întreruperea administrării sistemice a corticosteroizilor, cu toate că astfel de reacții au fost rareori raportate.

Este necesară o atenție deosebită atunci când se utilizează corticosteroizi sistemic la pacienți cu antecedente personale sau familiale (la rudele de gradul I) de tulburări afective severe. Acestea includ afecțiuni depresive sau maniaco-depresive și psihoze anterioare la corticosteroizi.

Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă de corticosteroid pentru a controla afecțiunea pe o perioadă minimă de timp. Este necesară reexaminarea frecventă a pacientului pentru stabilirea dozei eficiente. Când este posibilă reducerea dozei, aceasta se va face treptat.

Întreruperea bruscă a administrării corticosteroizilor după un tratament prelungit poate cauza insuficiență corticosuprarenală acută, hipotensiune arterială și moarte.

Pot să apară de asemenea "simptome de sevraj", incluzând: febră, mialgie, artralgie, rinită, conjunctivită, noduli cutanați dureroși și pruriginoși, pierdere în greutate.

Supresia adrenală: insuficiența corticosuprarenală se dezvoltă în timpul unui tratament prelungit cu corticosteroizi și poate persista mai mulți ani după întreruperea tratamentului. Întreruperea corticosteroizilor după un tratament prelungit trebuie să fie treptată pentru a evita insuficiența corticosuprarenală acută, fiind scăzute dozele până la oprire pe parcursul mai multor săptămâni sau luni, în funcție de doză și durata tratamentului. Orice boală, traumatism sau procedură chirurgicală ce intervine în timpul terapiei de lungă durată necesită creșterea temporară a dozei; dacă corticosteroizii au fost întreruși după un tratament de lungă durată, este posibil să fie necesară reinstituirea temporară a tratamentului.

Există date limitate care să susțină utilizarea de lungă durată a corticosteroizilor în șocul septic. Deși pot fi folositori în prima perioadă a tratamentului, ei nu pot influența supraviețuirea.

Reacții anafilactice severe au apărut după administrarea parenterală a corticosteroizilor, în special la pacienții cu antecedente de alergii. Trebuie luate măsuri de precauție adecvate înaintea începerii tratamentului.

Trebuie luată în considerare rata de absorbție mai lentă după injectarea intramusculară.

Corticosteroizii administrați intraarticular sunt asociați cu un risc crescut de răspuns inflamator datorat inducerii în articulație a unei infecții bacteriene, prin injecție. Este necesară o atenție deosebită în cazul injecțiilor intraarticulare cu corticosteroizi; acestea trebuie făcute în condiții aseptice. Pentru administrarea prin injecții repetate intraarticulare a fost raportată deteriorarea cartilajului articular (similar cu artropatia Charcot).

Înainte de injecția intraarticulară, lichidul din articulație trebuie examinat pentru a exclude un proces septic. O accentuare marcată a durerii, însoțită de edem local, urmată de o redoare articulară, febră și

stare generală alterată sunt sugestive pentru artrita septică. Dacă aceste complicații apar și sepsisul se confirmă, trebuie inițiată terapia antimicrobiană corespunzătoare.

Pacienții trebuie avertizați de importanța neutilizării excesive a articulațiilor unde s-a obținut un beneficiu simptomatic dar în care persistă procesul inflamator.

Suprimarea răspunsului inflamator și a funcției imune crește susceptibilitatea la infecții și severitatea acestora. Manifestarea clinică a infecțiilor poate fi atipică, astfel încât, boli severe cum ar fi septicemia sau tuberculoza pot evolua fără semne evidente, fiind diagnosticate doar în stadii avansate.

Varicela prezintă un interes deosebit deoarece această afecțiune minoră poate fi fatală la pacienții imunosupresați. Pacienții (sau părinții copiilor) fără un trecut definit de varicelă ar trebui sfătuiți să evite contactul direct cu persoane bolnave de varicelă sau herpes zoster, iar dacă au fost expuși, ar trebui să fie investigați urgent de personal medical adecvat. Este necesară imunizarea pasivă cu Imunoglobulina Varicela Zoster (VZIG), a pacienților expuși non-imuni ce primesc dexametazonă pe cale sistemică sau care au primit anterior dexametazonă timp de 3 luni; aceasta poate fi administrată în decurs de 10 zile din momentul expunerii la varicelă. Dacă diagnosticul de varicelă se confirmă, boala necesită supraveghere de specialitate și tratament de urgență. Tratamentul cu dexametazonă nu trebuie oprit și s-ar putea să fie necesar ca doza să fie crescută.

Vaccinurile vii atenuate nu trebuie administrate la persoane cu răspuns imun diminuat. Răspunsul anticorpilor la alte vaccinuri poate fi diminuat.

Corticosteroidii pot afecta testul cu nitro-blue tetrazoliu pentru depistarea infecțiilor bacteriene și pot determina rezultate fals negative.

Măsuri de precauție speciale trebuie luate în cazul tratamentului pacienților cu următoarele afecțiuni, fiind necesară monitorizare atentă a acestora:

- insuficiență hepatică, insuficiență renală cronică, insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune arterială, epilepsie, migrenă;
- osteoporoză, deoarece corticosteroidii cresc excreția de calciu. Femeile în perioada post-menopauză prezintă un risc aparte;
- tuberculoză latentă, deoarece corticosteroidii pot determina o reactivare a bolii;
- hipotiroidism sau ciroză, deoarece acești pacienți pot dezvolta un răspuns exagerat la corticosteroidi;
- amebiază latentă, deoarece corticosteroidii pot determina o reactivare. Înaintea tratamentului, amebiaza ar trebui exclusă la orice pacient cu diaree inexplicabilă sau care a petrecut recent o perioadă de timp la tropice;
- herpes simplex ocular, deoarece corticosteroidii pot determina perforații corneene.

Corticosteroidii se administrează, de asemenea, cu precauție la pacienții cu diabet zaharat (sau cu antecedente heredo-colaterale de diabet zaharat), tulburări afective (în special la cei cu antecedente de psihoză indusă de corticosteroidi), glaucom (sau cu antecedente heredo-colaterale de glaucom), ulcer peptic sau pacienți cu istoric de miopatie indusă de corticosteroidi.

Sindromul lizei tumorale

În experiența de după punerea pe piață, a fost raportat sindromul lizei tumorale (SLT) la pacienții cu neoplazii hematologice după utilizarea dexametazonei în monoterapie sau în asociere cu alte substanțe chemoterapeutice. Pacienții cu risc crescut de apariție a SLT, cum sunt pacienții cu o rată proliferativă crescută, încărcare tumorală ridicată și hipersensibilitate la substanțe citotoxice, trebuie monitorizați cu atenție și trebuie luate măsurile adecvate de precauție.

Pentru tratamentul infecției cu coronavirus 2019

Corticosteroidii sistemici nu trebuie opriți la pacienții care sunt deja tratați din alte motive cu corticosteroidi sistemici (administrare orală) (de exemplu, pacienți cu boală pulmonară obstructivă cronică), dar care nu necesită oxigen suplimentar.

Copii și adolescenți

Dexametazona a fost utilizată în afara indicațiilor autorizate pentru a trata și preveni bolile cronice de plămâni la nou-născuții prematuri. Studiile clinice au arătat că există beneficii pe termen scurt prin reducerea utilizării de dispozitive pentru respirație artificială, dar nu există beneficii pe termen lung pentru reducerea incidenței bolilor cronice de plămâni sau a mortalității. Dovezile disponibile sugerează evenimente adverse asupra dezvoltării neurologice, de lungă durată, în cazul administrării precoce a tratamentului (< 96 ore) la nou-născuții prematuri cu boală pulmonară cronică, la o doză inițială de 0,25 mg/kg de două ori pe zi. Studii recente au sugerat că există o legătură între administrarea dexametazonei la nou-născuții prematuri și apariția paraliziei cerebrale. Având în vedere această îngrijorare privind siguranța, trebuie efectuată o evaluare a raportului risc/beneficiu pentru fiecare pacient în parte.

Pentru o doză maximă unică de medicament (420 mg fosfat de dexametazonă pentru o persoană de 70 kg) conținutul de sodiu este de până la 14,5 mmol (334 mg). Trebuie avut în vedere acest lucru în tratarea pacienților cu dietă hiposodată.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamentele inductoare ale enzimelor hepatice precum barbituricele, efedrina, rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenitoina, primidona și aminoglutetimida pot intensifica metabolismul corticosteroizilor, diminuând efectele terapeutice ale acestora, fiind necesară ajustarea dozelor.

Eficacitatea anticoagulantelor cumarinice poate fi intensificată de tratamentul concomitent cu corticosteroizi și de aceea timpul de protrombină sau INR-ul trebuie monitorizat frecvent, pentru a evita sângerările spontane.

Corticosteroizii pot afecta toleranța la glucoză și de aceea poate fi necesară modificarea dozelor pentru medicamentele hipoglicemiante (inclusiv insulină).

Incidența ulcerărilor gastro-intestinale crește la pacienții care primesc concomitent medicamente antiinflamatoare nesteroidiene și corticosteroizi.

Clearance-ul renal al salicilaților este crescut de către corticosteroizi și, de aceea, întreruperea steroizilor poate determina intoxicație cu salicilați.

Efectele diureticelor sunt antagonizate de corticosteroizi. Efectul de scădere a potasiului seric al acetazolamiei, diureticelor de ansă, diureticelor tiazide și carbenoxolonei este amplificat de administrarea concomitentă cu corticosteroizi.

Pacienții care primesc concomitent corticosteroizi și diureticele care elimină potasiu și/sau glicozide cardiotonice trebuie monitorizați pentru a nu dezvolta hipokaliemie. Aceasta este de o importanță deosebită la pacienții care primesc glicozide cardiotonice, deoarece hipokaliemia crește toxicitatea glicozidelor cardiotonice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Capacitatea corticosteroizilor de a trece bariera placentară poate prezenta variabilitate interindividuală, însă dexametazona trece cu ușurință bariera placentară.

Administrarea corticosteroizilor la animalele gestante poate cauza anomalii ale dezvoltării fetale, incluzând palatoschizis, întârzierea creșterii intrauterine și afectarea creșterii și dezvoltării creierului. Nu există nicio dovadă că administrarea corticosteroizilor duce la creșterea incidenței anomaliilor congenitale, precum palatoschizisul sau cheiloschizisul la om (vezi pct. 5.3).

În orice caz, când se administrează în timpul sarcinii pentru o perioadă mai lungă de timp sau în mod repetat, corticosteroizii pot crește riscul de întârziere a creșterii intrauterine.

Hipoadrenalismul poate, teoretic, să apară la nou-născuți în urma expunerii prenatale la corticosteroizi, dar se rezolvă de obicei spontan imediat după naștere și rareori este important clinic. Ca toate

medicamentele, corticosteroizii trebuie prescriși numai când beneficiul pentru mamă și făt depășește riscul. Cu toate acestea, când corticosteroizii sunt esențiali, pacientele cu sarcină normală pot fi tratate cu dexametazonă.

Există date asupra efectelor nocive asupra sarcinii la animale. Nou-născuții proveniți de la mame ce au primit în timpul sarcinii doze substanțiale de corticosteroizi trebuie atent monitorizați privind semne de insuficiență adrenală.

Pacientele cu preeclampsie sau retenție de fluide trebuie atent monitorizate.

Alăptarea

Corticosteroizii pot trece în laptele matern, deși nu există date disponibile pentru dexametazonă. Nou-născuții și mamele cărora li se administrează doze mari de corticosteroizi pe cale sistemică pentru o perioadă lungă de timp pot avea diverse grade de supresie adrenală. Întârzierea creșterii sau alte efecte adverse pot să apară.

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

Nu s-au efectuat studii asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Incidența reacțiilor adverse previzibile, incluzând supresia hipotalamo-pituitaro-adrenală, este corelată cu potența relativă a medicamentului, dozajul, sincronizarea administrării și durata tratamentului.

Doze crescute de dexametazonă sunt destinate pentru terapia pe termen scurt și de aceea reacțiile adverse sunt mai puțin frecvente. Cu toate acestea, pot apărea ulcerul peptic și bronhospasmul.

O gamă largă de reacții adverse psihiatrice incluzând tulburări afective (precum iritabilitate, euforie, depresie, stări emoționale și ideație suicidală). Au fost raportate reacții psihotice (incluzând mania, delir, halucinații și agravarea schizofreniei), tulburări de comportament, iritabilitate, anxietate, tulburări de somn și tulburări cognitive incluzând confuzia și amnezia. Reacțiile care pot apărea sunt comune pentru adulți și copii. La adulți, frecvența reacțiilor adverse severe a fost estimată la 5 - 6 %. Efecte psihologice au fost raportate la întreruperea tratamentului cu corticosteroizi; frecvența este necunoscută.

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție:

- foarte frecvente ($\geq 1/10$);
- frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$);
- mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$);
- rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$);
- foarte rare ($< 1/10000$);
- cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Cu excepția hipersensibilității, următoarele reacții adverse au fost asociate cu tratamentul pe termen lung cu corticosteroizi administrați sistemic:

Tulburări ale sistemului imunitar:

Frecvente: predispoziție crescută și agravarea infecțiilor cu suprimarea simptomelor și semnelor clinice, infecții oportuniste, reactivarea tuberculozei latente.

Tulburări endocrine:

Frecvente: Supresia axei hipotalamo-pituitare-adrenale; sindrom Cushing, hirsutism și creșterea în greutate; stoparea creșterii la nou-născuți, copii și adolescenți; insuficiență corticosuprarenală secundară în special în timpul unui stres, precum intervenție chirurgicală sau traumă; ciclul menstrual neregulat și amenoree; toleranță scăzută la glucoză cu creșterea dozelor pentru terapia antidiabetică; hiperglicemie; balanță negativă proteină/azot și calciu; creșterea apetitului alimentar.

Tulburări metabolice și de nutriție:

Frecvente: dezechilibrul hidroelectrolitic (retenție de sodiu și apă cu edem și hipertensiune); depleție de azot; alcaloză hipokaliemică; excreție crescută de calciu și potasiu; hiperglicemie.

Tulburări psihice:

Frecvente: manifestări psihotice, dependență psihică, euforie, depresie, insomnie, agravarea epilepsiei și schizofreniei.

Tulburări ale sistemului nervos:

Rare: dureri de cap, convulsii, vertij; la copii, creșterea presiunii intracraniene cu edem papilar de obicei după încetarea tratamentului.

Tulburări oculare:

Mai puțin frecvente: cataractă subcapsulară posterioară, presiune intraoculară crescută, glaucom sau ocazional distrugerea nervului optic; exoftalmie, edem papilar, subțierea scleroticii și a corneei, agravarea infecțiilor oftalmice virale și fungice.

Rare: incidente rare de orbire asociate cu terapia intralezională în jurul feței și capului, dezvoltare anormală a retinei la nou-născuții prematuri.

Cu frecvență necunoscută: corioretinopatie

Tulburări cardiace:

Frecvente: insuficiență cardiacă congestivă, palpitații, bradicardie, tahicardie.

Tulburări vasculare:

Rare: hipertensiune, tromboembolism.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:

Frecvente: dispnee, disfonie, embolism pulmonar, tuse.

Tulburări gastro-intestinale:

Mai puțin frecvente: dispepsie, ulcer peptic cu perforație și hemoragie, ulcerații esofagiene, pancreatită acută și candidoze.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Rare: încetinirea vindecării rănilor, subțierea pielii, telangiectazii și vergeturi, peteșii și echimoze, eritem,ipersudorație, posibila supresie a testelor pentru piele, senzație de arsuri sau furnicături, dermatite alergice, candidoze, acnee, piele uscată, cruste, prurit, urticarie, vezicule, hiperpigmentare, hipopigmentare a pielii.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:

Mai puțin frecvente: atrofie musculară, miopatie proximală, osteoporoză, slăbiciune musculară.

Rare: închiderea prematură a epifizelor osoase, osteonecroză aseptică, ruptură de tendon, compresie vertebrală și fracturi ale oaselor lungi.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:

Frecvente: senzația de slăbiciune, oboseală, febră.

Alte reacții adverse: hipersensibilitatea incluzând anafilaxie a fost raportată; atrofie cutanată și subcutanată; absces steril; tumefacție articulară (după injectare intraarticulară); artropatia Charcot; leucocitoză.

Înteruperea tratamentului

La pacienții care au primit sistemic doze mai mari decât doza fiziologică (aproximativ 1 mg dexametazonă) pentru o perioadă mai mare de 3 săptămâni, întreruperea tratamentului nu trebuie să se facă brusc. Modul în care trebuie efectuată reducerea dozei depinde de gravitatea bolii și de riscul de recidivă la reducerea dozelor. Evaluarea clinică a bolii poate fi necesară pe perioada scăderii dozelor. Dacă afecțiunea este puțin probabil să recidiveze după întreruperea tratamentului sistemic cu

corticosteroizi dar există incertitudinea privind supresia axei hipotalamo-hipofizar-corticosuprarenală, doza de corticosteroid sistemic poate fi scăzută rapid la doza fiziologică. Din momentul în care doza zilnică a ajuns la 1 mg de dexametazonă, micșorarea dozei trebuie să se facă mai lent pentru a permite funcției axei hipotalamo-hipofizar-corticosuprarenală să se restabilească.

Întreruperea bruscă a tratamentului sistemic cu corticosteroizi care a durat mai puțin de 3 săptămâni este posibilă, dacă se consideră că afecțiunea este puțin probabil să recidiveze. Întreruperea bruscă a dozelor de până la 6 mg de dexametazonă timp de 3 săptămâni este puțin probabil să conducă la supresia axei hipotalamo-pituitar-adrenale, relevantă clinic.

La următoarele grupe de pacienți, întreruperea administrării sistemice de dexametazonă trebuie să se facă treptat, chiar dacă durata tratamentului a fost de 3 săptămâni sau mai puțin:

- pacienții la care tratamentul sistemic cu corticosteroizi a fost repetat, în special dacă acesta a durat mai mult de 3 săptămâni;
- când a fost prescris un tratament pe termen scurt în decurs de un an de la încetarea unei terapii pe termen lung (luni, ani);
- pacienții care pot avea motive de insuficiență adrenocorticală, altele decât terapia exogenă cu corticosteroizi;
- pacienții care primesc doze sistemice mai mari de 6 mg dexametazonă zilnic;
- pacienții care iau în mod repetat dozele seara.

Simptomele și semnele întreruperii tratamentului: scăderea prea rapidă a dozelor de corticosteroizi după un tratament de lungă durată poate cauza insuficiență adrenocorticală acută, hipotensiune arterială, moarte (a se vedea pct. 4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare). Sindromul de abținere poate include: febră, mialgie, artralgie, rinite, conjunctivite, noduli cutanați dureroși și pruriginoși și pierdere în greutate.

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

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Reacțiile de hipersensibilitate sau anafilactice sunt tratate cu adrenalină și ventilație cu presiune pozitivă. Se recomandă tratamentul simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Glucocorticoizi de uz sistemic, codul ATC : H02AB02.

Dexametazona (9 alfa-fluoro-16 alfa-metil-prednisolon) este un glucocorticoid de sinteză cu potență mare. Dexametazona este un antiinflamator puternic de tip corticosteroid care își manifestă activitatea farmacologică pe întreg parcursul procesului inflamator, atât în fazele inițiale cât și în cele tardive, inhibând reacțiile exudative, infiltrative și proliferative. Efectul antiinflamator al unei doze de 0,75 mg este echivalent cu cel al unei doze de 5 mg prednison. Face parte din categoria glucocorticoizilor cu efect antiinflamator marcat, lipsiți de efect de retenție hidro-salină. De asemenea, are efect imunodepresiv, predominant asupra imunității mediate celular.

Glucocorticoizii inhibă eliberarea de către limfocitele T activate a interleukinei 2, interleukinei 1 și a factorului de necroză tumorală. Principala celulă țintă este macrofagul. Sunt diminuate atât răspunsul primar, imediat, cât și cel secundar, tardiv al acestor celule.

Glucocorticoizii acționează primar la nivelul unor receptori intracelulari specifici, de tip II. Complexul glucocorticoid-receptor trece în nucleu și se fixează de ADN, la nivelul unui situs specific, denumit element care răspunde la glucocorticoid-GRE. Complexul hormon-receptor acționează ca factor de transcripție.

În afara macrofagelor, glucocorticoizii acționează și asupra altor celule care intervin în inflamație (bazofile, limfocite, celule endoteliale, fibroblaști) cărora le inhibă funcțiile. Glucocorticoizii, mai ales în doză mare, au proprietăți limfolitice. Ei scad numărul monocitelor, eozinofilelor și bazofilelor din sânge, datorită redistribuirii tisulare.

Instalarea lentă a efectelor glucocorticoizilor se explică prin timpul necesar intervenției la nivelul mecanismelor care inițiază sinteza proteinelor. Intervenția în metabolismul proteic explică și efectul durabil, care nu corespunde timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare.

Pentru tratamentul infecției cu coronavirus 2019

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

Studiul s-a desfășurat în cadrul a 176 centre de spital din Marea Britanie.

Au fost 6425 de pacienți randomizați pentru a primi fie dexametazonă (2104 pacienți), fie doar tratament standard (4321 pacienți). 89% dintre pacienți au avut o infecție SARS-CoV-2 confirmată de laborator.

La randomizare, 16% dintre pacienți au primit ventilație mecanică invazivă sau oxigenare prin membrană extracorporală, 60% au primit doar oxigen (cu sau fără ventilație neinvazivă) și 24% nu au primit nicio intervenție.

Vârsta medie a pacienților a fost de 66,1 +/- 15,7 ani. 36% dintre pacienți erau de sex feminin. 24% dintre pacienți aveau antecedente de diabet zaharat, 27% boli de inimă și 21% boli pulmonare cronice.

Obiectiv primar

Mortalitatea la 28 de zile a fost semnificativ mai mică în grupul cu dexametazonă decât în grupul cu tratament standard, cu decese raportate la 482 din 2104 pacienți (22,9%) și respectiv la 1110 din 4321 pacienți (25,7%) (raport de evaluare 0,83; 95% interval de încredere [II], 0,75-0,93; P <0,001).

În grupul cu dexametazonă, incidența deceselor a fost mai mică decât cea din grupul cu tratament standard, la pacienții care au primit ventilație mecanică invazivă (29,3% față de 41,4%; raport de evaluare 0,64; II 95%, 0,51 până la 0,81) și la cei care au primit suplimentare de oxigen fără ventilație mecanică invazivă (23,3% față de 26,2%; raport de evaluare 0,82; II 95%, 0,72 până la 0,94).

Nu a existat un efect clar al dexametazonei la pacienții care nu au primit niciun suport respirator la randomizare (17,8% față de 14,0%; raport de evaluare 1,19; II 95%, 0,91 până la 1,55).

Obiectiv secundar

Pacienții din grupul cu dexametazonă au avut o durată mai mică de spitalizare decât cei din grupul cu tratament standard (în medie, 12 zile versus 13 zile) și o probabilitate mai mare de externare în viață a pacientului în termen de 28 de zile (raport de evaluare 1,10; II 95%, 1,03 până la 1,17).

În conformitate cu obiectivul primar, cel mai mare efect în ceea ce privește externarea în termen de 28 de zile a fost observat la pacienții care au primit ventilație mecanică invazivă la randomizare (raport de evaluare 1,48; II 95% 1,16 până la 1,90), urmat doar de oxigen (raport de evaluare 1,15; II 95 %, 1,06

¹ www.recoverytrial.net

până la 1,24) fără un efect benefic la pacienții care nu au primit oxigen (raport de evaluare 0,96; ÎI 95% 0,85 până la 1,08).

Rezultat	Dexametazona (N = 2104)	Tratament standard (N = 4321)	Raportul evaluării sau riscul relativ (ÎI 85%)*
Număr/număr total de pacienți (%)			
Obiectiv primar			
Mortalitatea la 28 de zile	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75-0,93)
Obiectiv secundar			
Externarea din spital în 28 de zile	1413/2104 (67,2)	2745/4321(63,5)	1,10 (1,03 – 1,17)
Ventilație mecanică sau deces**	456/1780 (25,6)	994/3638 (27,3)	0,92 (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)	0,93 (0,84 – 1,03)

*raportul evaluării a fost ajustat pe vârste în ceea ce privește evoluția cu mortalitate și externarea din spital la 28 de zile. Riscul relativ a fost ajustat pe vârste în ceea ce privește rezultatul primirii ventilației mecanice invazive sau deces și subcomponentele sale.

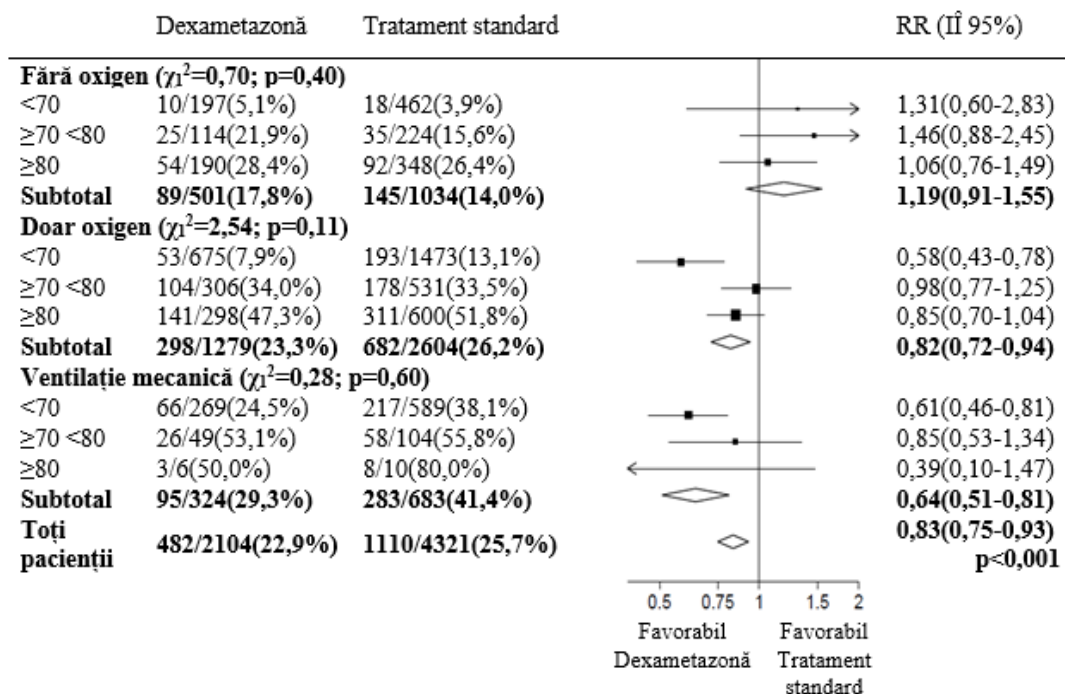
**Au fost excluși din această categorie pacienții care au primit ventilație mecanică invazivă la randomizare.

Siguranță

Au existat patru evenimente adverse grave legate de tratamentul de studiu: două evenimente adverse grave cu hiperglicemie, un eveniment advers grav de psihoză indusă de steroizi și un eveniment advers grav cu sângerare gastro-intestinală superioară. Toate evenimentele s-au vindecat.

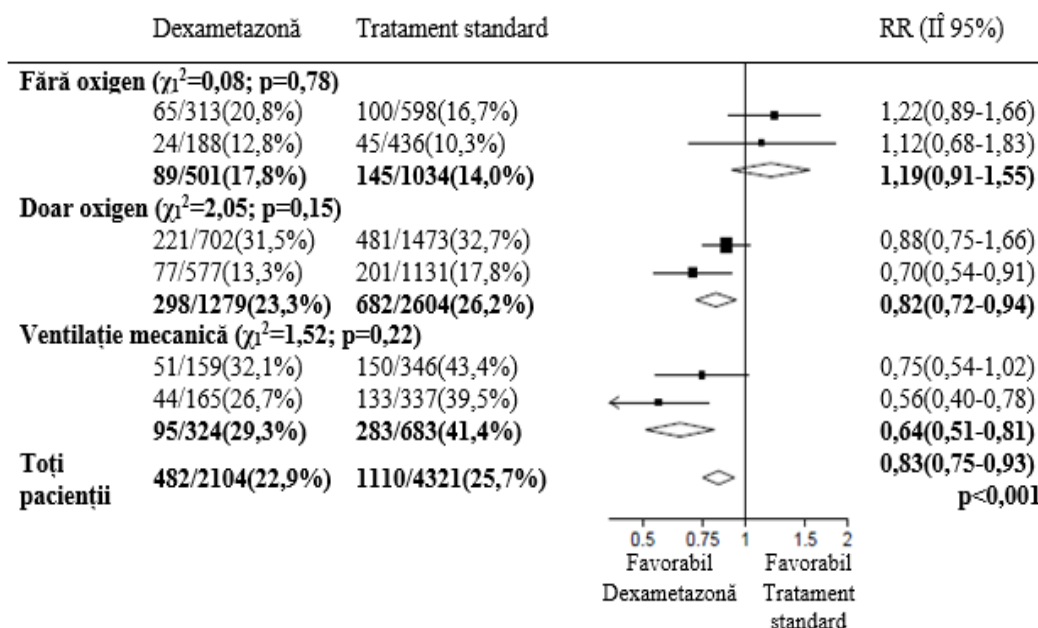
Analize de subgrup

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



² (source: 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>)

Efectele alocării de dexametazonă asupra mortalității la 28 de zile, în funcție de suportul respirator primit la randomizare și istoric de orice boală cronică³



5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția

După administrarea injectabilă, dexametazona fosfat de sodiu se hidrolizează rapid în dexametazonă. După administrarea intravenoasă efectul se instalează mai rapid decât după administrarea intramusculară. Picurile sanguine ale dexametazonei administrate intravenos sunt atinse după 5 min de la administrare, iar după administrare intramusculară concentrațiile sanguine maxime sunt atinse după 60 minute. Din acest motiv pentru situații de urgență se alege injectarea intravenoasă, iar pentru tratamentul de întreținere se preferă injectarea intramusculară.

Distribuția

Dexametazona se leagă de proteinele plasmatică, în special de albumină, aproximativ 77%. Legarea de proteinele plasmatică este proporțională cu doza. În hipoalbuminemie, crește proporția dexametazonei nelegată de proteinele plasmatică.

Volumul de distribuție este de 0,6 - 0,8 l/kg.

Dexametazona traversează bariera hemato-encefalică și placentară și de asemenea trece în laptele matern.

Metabolizare

Dexametazona se metabolizează la nivelul ficatului, excreția realizându-se în principal prin urină, în cea mai mare parte sub formă neconjugată.

Eliminare

³ (source: 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>)

Timpul de înjumătățire plasmatică este de 3,5 – 4,5 ore. Efectul dexametazonei fiind de lungă durată (36-54 de ore), deprimă continuu funcția hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenală, ceea ce face ca administrarea îndelungată să nu fie recomandată, datorită riscului mare de insuficiență corticosuprarenaliană iatrogenă. Deoarece efectul dexametazonei durează mai mult decât concentrația plasmatică, timpul de înjumătățire plasmatic este mai puțin relevant, fiind mai util timpul de înjumătățire al efectului biologic (36-54 de ore).

Farmacocinetica administrării i.m. și i.v. la anumite categorii de pacienți:

Pacienți cu tulburări renale: nu influențează semnificativ eliminarea dexametazonei.

Pacienți cu tulburări hepatice grave (hepatită, ciroză hepatică), hipotiroidism: acumularea dexametazonei prin diminuarea metabolizării.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate asupra funcției de reproducere

În studiile la animale, s-a observat palatoschizis la șobolani, șoareci, hamsteri, iepuri, câini și primare; nu s-a observat la cai și la oi. În unele cazuri, acesta a fost însoțit de defecte la nivelul sistemului nervos central și al inimii. La primare, după expunere, au fost observate efecte asupra creierului. Mai mult, creșterea intrauterină poate fi întârziată. Toate aceste efecte au fost observate la doze mari.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Creatinină

Citrat trisodic

Edetat disodic

Hidroxid de sodiu sub formă de soluție 1M

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Fosfatul sodic de dexametazonă este incompatibil cu: daunorubicină, doxorubicină, vancomicină, difenhidramină (cu lorazepam și metoclopramid) și bitartrat de metaraminol și nu trebuie amestecat cu soluții ce conțin aceste substanțe. De asemenea, este incompatibil cu doxapram clorhidrat și glicopirilat amestecate în aceeași seringă cât și cu ciprofloxacina, idarubicină și midazolam utilizând o linie de perfuzie în „Y” (amestec 1:1).

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

6.3 Perioada de valabilitate

Fiole nedeschise: 3 ani.

După diluare:

Stabilitatea chimică și fizică în uz a fost demonstrată după diluție până la 24 ore dacă se păstrează sub 25°C și protejat de lumină.

Din punct de vedere microbiologic, soluția diluată trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, perioada de depozitare și condițiile înainte de utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un suport cu 10 fiole din sticlă brună conținând câte 1 ml soluție injectabilă

Cutie cu două suporturi a câte 5 fiole din sticlă brună conținând câte 1 ml soluție injectabilă

Cutie cu 25 fiole din sticlă brună conținând câte 1 ml soluție injectabilă

Cutie cu 100 fiole din sticlă brună conținând câte 1 ml soluție injectabilă

Cutie cu un suport cu 10 fiole din sticlă brună conținând câte 2 ml soluție injectabilă

Cutie cu două suporturi a câte 5 fiole din sticlă brună conținând câte 2 ml soluție injectabilă

Cutie cu 25 fiole din sticlă brună conținând câte 2 ml soluție injectabilă

Cutie cu 100 fiole din sticlă brună conținând câte 2 ml soluție injectabilă

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Dexametazona Rompharm, soluție injectabilă poate fi diluată cu următoarele medicamente: soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,9%, soluție perfuzabilă de glucoză 5% sau soluție injectabilă Ringer. Soluția trebuie diluată în condiții de asepsie și protejată de lumină (vezi, de asemenea, pct. 6.3). Soluția diluată este o soluție limpede.

Dexametazona Rompharm, soluție injectabilă este pentru o singură utilizare și orice soluție neutilizată trebuie îndepărtată. Înainte de administrare, soluția trebuie verificată vizual pentru a se asigura că este limpede, incoloră sau slab brună. Nu trebuie utilizată soluția în cazul observării de particule.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. Rompharm Company S.R.L.

Str. Eroilor nr. 1A, Otopeni, jud. Ilfov, România, 075100

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12042/2019/01-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare - Mai 2012

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.