

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dexametazonă fosfat Krka 4 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă
Dexametazonă fosfat Krka 8 mg/2 ml soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Dexametazonă fosfat Krka 4 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă
Fiecare fiolă de 1 ml conține dexametazonă fosfat 4 mg (sub formă de fosfat sodic de dexametazonă).

Dexametazonă fosfat Krka 8 mg/2 ml soluție injectabilă/perfuzabilă
Fiecare fiolă de 2 ml conține dexametazonă fosfat 8 mg (sub formă de fosfat sodic de dexametazonă).

Excipient cu efect cunoscut:

Dexametazonă fosfat Krka 4 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă
Fiecare fiolă de 1 ml conține sodiu aproximativ 3 mg.

Dexametazonă fosfat Krka 8 mg/2 ml soluție injectabilă/perfuzabilă
Fiecare fiolă de 2 ml conține sodiu aproximativ 6 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă/perfuzabilă (injecție/perfuzie).

Soluție limpede, incoloră până la slab gălbuie, fără particule vizibile.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Administrare sistemică:

- edem cerebral determinat de tumoră cerebrală, intervenție neurochirurgicală, abces cerebral, meningită bacteriană (de exemplu, tuberculoză, febră tifoidă, bruceloză)
- șoc post-traumatic/profilaxia insuficienței respiratorii acute post-traumatice
- criză astmatică acută, severă
- tratamentul inițial al afecțiunilor dermatologice extinse, severe, acute, de exemplu, eritrodermie, pemfigus vulgar, eczemă acută
- tratamentul inițial al afecțiunilor autoimune, cum este lupusul eritematos sistemic (în special formele viscerale)
- poliartrită reumatoidă activă cu evoluție severă, progresivă, de exemplu, forme rapid distructive și/sau cu manifestări extraarticulare
- tratamentul paliativ al tumorilor maligne

- profilaxia și tratamentul vărsăturilor post-operatorii sau provocate de citostatice, în cadrul unui tratament antiemetic
- Dexametazonă fosfat Krka este indicat în tratamentul infecției determinate de coronavirus (COVID-19) la pacienții adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste și cu greutate de minimum 40 kg) care necesită aport suplimentar de oxigen.

Administrare locală:

- Injecții intraarticulare: inflamație persistentă a uneia sau a mai multor articulații după abordarea terapeutică generală a inflamației articulare cronice, artrozei în puseu activ, formelor acute de periartrită scapulo-humerală
- Infiltrații (sub indicație strictă): tenosinovite și bursite non-bacteriene, periartrită, tendinopatie inserțională
- Oftalmologie: administrare subconjunctivală în cheratoconjunctivita non-infecțioasă, sclerită (excepție făcând sclerita necrozantă), uveită anterioară și intermediară.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza trebuie individualizată în funcție de natura și severitatea afecțiunii și de răspunsul pacientului la tratament. În general, se utilizează doze inițiale relativ mari, iar dozele administrate în formele acute severe trebuie să fie semnificativ mai mari față de dozele utilizate în formele cronice.

În lipsa altor recomandări, se utilizează următoarele doze:

Administrare sistemică:

- Edem cerebral:
Adulți: doza inițială și durata tratamentului depind de cauza și severitatea edemului cerebral: 8 mg-10 mg (până la 80 mg)/zi, i.v., urmată de 16 mg-24 mg (până la 48 mg)/zi, i.v., divizată în 3-4 (6) prize individuale, timp de 4-8 zile. Poate fi necesară utilizarea unor doze mai mici de Dexametazonă fosfat Krka, pe o perioadă mai îndelungată, în decursul tratamentului cu radiații și în tratamentul conservator al tumorilor cerebrale inoperabile.
- Edem cerebral determinat 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; terapia trebuie inițiată înainte de prima administrare a antibioticului. În cazurile severe, toxice (de exemplu, tuberculoză, febră tifoidă; numai cu terapie anti-infecțioasă concomitentă): 4 mg-20 mg/zi i.v., în cazuri singulare (de exemplu, febră tifoidă) inițial până la 200 mg. Trebuie luate în considerare îndrumările oficiale privind recurgerea la corticoterapie în abordarea terapeutică adecvată a bolilor infecțioase.
- Șoc post-traumatic/profilaxia insuficienței respiratorii acute post-traumatice: o doză inițială de 40 mg-100 mg (copii: 40 mg) i.v., urmată de repetarea acesteia după 12 ore, sau 16 mg-40 mg la interval de 6 ore, timp de 2-3 zile.
- Criză astmatică acută, severă: Adulți: 8 mg-20 mg i.v., cât mai rapid posibil. Copii: 0,15 mg-0,3 mg/kg greutate corporală i.v.. Dacă este necesar, pe baza răspunsului individual și necesității clinice, dozele trebuie repetate.
- Afecțiuni dermatologice acute: în funcție de natura și gradul afecțiunii, doze zilnice de 8 mg-40 mg i.v., în cazuri severe doze până la 100 mg. Tratamentul se continuă cu doze diminuate progresiv.
- Fazele active ale afecțiunilor reumatice sistemice: lupus eritematos sistemic: 6 mg-16 mg/zi.

- Poliartrită reumatoidă activă cu evoluție severă, progresivă: în formele rapid distructive: 12 mg-16 mg/zi, în manifestările extraarticulare: 6 mg-12 mg/zi.
- Tratamentul paliativ al tumorilor maligne: inițial 8 mg-16 mg/zi, în tratamente prelungite 4 mg-12 mg/zi.
- Profilaxia și tratamentul vărsăturilor provocate de citostatice, în cadrul unui tratament antiemetic: 8 mg-20 mg i.v. înainte de începerea chimioterapiei, apoi 4 mg-8 mg de una sau de două ori pe zi, timp de 2-3 zile, în funcție de necesitate (chimioterapie moderat emetogenă), sau timp de 3-4 zile (chimioterapie puternic emetogenă).
- Profilaxia și tratamentul vărsăturilor post-operatorii: o doză unică de 4 mg-8 mg i.v. înainte de începerea intervenției chirurgicale; la copiii peste 2 ani: 0,15 mg/kg greutate corporală (până la maximum 8 mg).
- Tratamentul COVID-19: Pacienții adulți: 6 mg i.v., o dată pe zi timp de până la 10 zile.
Adolescenți: Pentru pacienții adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste) se recomandă 6 mg/doză i.v., o dată pe zi timp de până la 10 zile.
Durata tratamentului trebuie stabilită în funcție de răspunsul clinic și nevoile individuale ale pacientului.
Vârstnici, insuficiență renală, insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei.

Administrare locală:

Infiltrațiile locale și tratamentul injectabil se realizează de obicei cu doze de 4 mg-8 mg; doza de fosfat sodic de dexametazonă 2 mg este suficientă dacă este injectată în articulații mici sau dacă se administrează subconjunctival.

Mod de administrare

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

În hipotiroidism sau ciroză hepatică, pot fi suficiente doze mai mici sau poate fi necesară o reducere a dozelor.

Administrarea prin injecție intraarticulară trebuie considerată operație deschisă și efectuată în condiții aseptice stricte. O singură injecție intraarticulară este de obicei suficientă pentru ameliorarea eficientă a simptomelor. Dacă este necesară repetarea injecției, aceasta nu trebuie administrată mai devreme de 3-4 săptămâni. Nu trebuie administrate mai mult de 3-4 injecții pentru o singură articulație. Este necesar un control medical al articulației, în special după injecția repetată.

Infiltrație: Se infiltrază Dexametazonă fosfat Krka în regiunea cea mai dureroasă sau în inserția tendonului. Atenție, a nu se injecta în tendon! Injecția frecventă trebuie evitată și trebuie menținute condiții aseptice stricte.

Dacă sunt necesare doze mari pentru un singur tratament, trebuie utilizat un alt medicament cu o concentrație mai mare de dexametazonă/volum.

Condiții pentru utilizare

A se utiliza numai dacă soluția este limpede. Conținutul fiolei este destinat pentru o singură extragere. Orice cantitate de soluție injectabilă rămasă în fiolă trebuie aruncată.

Pentru informații despre compatibilitatea cu alte substanțe, vezi pct. 6.1.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
Infecții fungice sistemice; infecții sistemice, în lipsa tratamentului antiinfecțios.

Injecția intraarticulară este contraindicată:

- dacă există infecție în articulația ce urmează a fi tratată sau în imediata vecinătate a acesteia
- în artrita bacteriană
- în instabilitate a articulației ce urmează a fi tratată
- în tendință de sângerare (spontană sau indusă de terapia anticoagulantă)
- în calcificare periarticulară
- în necroza avasculară
- în ruptură de tendon
- în artropatia Charcot.

Sunt contraindicate infiltrațiile fără tratament cauzal adițional dacă există infecție în zona de administrare, cum este cazul administrării subconjunctivale în afecțiuni oculare virale, bacteriene sau micotice, ori în caz de leziuni sau ulcerații ale corneei.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Au fost observate cazuri singulare de reacție anafilactică severă cu colaps circulator, stop cardiac, aritmie, bronhospasm și/sau hipotensiune arterială ori hipertensiune arterială la utilizarea dexametazonei.

Deoarece induce imunosupresie, tratamentul cu dexametazonă poate duce la un risc crescut de infecții bacteriene, virale, parazitare, cu germeni oportuniști sau fungice. Tratamentul poate masca simptomele prezenței sau apariției unei infecții, făcând astfel diagnosticarea mult mai dificilă. Infecțiile latente, precum sunt tuberculoza sau hepatita B, pot fi reactivate.

În cazuri individuale de stres fizic crescut (traumă, intervenție chirurgicală, naștere, etc.) în timpul tratamentului cu Dexametazonă fosfat Krka poate fi necesară o creștere temporară a dozei.

Tratamentul cu Dexametazonă fosfat Krka trebuie efectuat doar în cazul unor indicații stricte și, dacă este necesar, împreună cu tratamentul antiinfecțios specific în cazul în care oricare din următoarele afecțiuni este prezentă:

- infecții virale acute (hepatită B, Herpes zoster, Herpes simplex, varicelă, cheratită herpetică)
- hepatită cronică tip B cu antigen HBs pozitiv
- aproximativ cu 8 săptămâni înainte și 2 săptămâni după administrarea de vaccinuri cu germeni vii
- micoze sistemice și parazitoze (de exemplu, cu nematode)
- strongiloidoză cunoscută sau suspicionată (infecție cu larve). Tratamentul cu glucocorticoizi poate produce activarea și proliferarea masivă a acestor paraziți
- poliomielită
- limfadenită după vaccinare BCG
- infecții bacteriene acute și cronice
- la pacienții cu antecedente de tuberculoză se utilizează numai sub protecția unui medicament tuberculostatic

În plus, tratamentul cu Dexametazonă fosfat Krka trebuie efectuat doar în cazul unor indicații stricte și, dacă este necesar, împreună cu tratamentul specific în cazul următoarelor afecțiuni:

- ulcere gastrointestinale
- osteoporoză
- insuficiență cardiacă severă
- dificultăți în controlul hipertensiunii arteriale
- dificultăți în controlul diabetului zaharat
- afecțiuni psihiatrice (inclusiv antecedente), inclusiv suicidale: se recomandă monitorizare neurologică sau psihiatrică
- glaucom cu unghi închis sau deschis: se recomandă monitorizare oftalmologică și terapie adăugată
- ulceratii și leziuni corneene: se recomandă monitorizare oftalmologică și terapie adăugată

Tulburări de vedere

Tulburările de vedere pot apărea în cazul utilizării sistemice și topice de corticosteroizi. Dacă pacientul se prezintă cu simptome cum sunt vedere încețoșată sau alte tulburări de vedere, trebuie luată în considerare trimiterea sa la un oftalmolog, pentru evaluarea cauzelor posibile care pot include cataractă, glaucom sau boli rare, precum corioretinopatia centrală seroasă (CRSC), care au fost raportate după utilizarea sistemică și topică de corticosteroizi.

Din cauza riscului de perforație intestinală, Dexametazonă fosfat Krka trebuie utilizat numai în indicații de urgență și cu monitorizare adecvată în:

- colită ulceroasă severă, cu risc de perforație, posibil fără iritație peritoneală
- diverticulită
- enteroanastomoză (imediat postoperator)

Semnele de iritație peritoneală după o perforație gastrointestinală pot lipsi la pacienții tratați cu doze mari de glucocorticoizi.

La administrarea Dexametazonă fosfat Krka la pacienții cu diabet zaharat trebuie luată în considerare creșterea nevoii de insulină sau medicamente antidiabetice orale.

În timpul tratamentului cu Dexametazonă fosfat Krka este necesară monitorizarea regulată a tensiunii arteriale, în special în cazul administrării unor doze mari și în cazul pacienților cu dificultăți în controlul hipertensiunii arteriale.

Din cauza riscului de agravare, pacienții cu insuficiență cardiacă severă trebuie monitorizați cu atenție.

La pacienții tratați cu doze mari de dexametazonă poate apărea bradicardie.

Poate apărea o reacție anafilactică gravă.

La pacienții tratați concomitent cu glucocorticoizi și fluorochinolone crește riscul de afecțiuni ale tendonului, tendinită și ruptură de tendon.

La începutul tratamentului cu Dexametazonă fosfat Krka, poate avea loc o agravare clinică a miasteniei gravis.

Vaccinarea cu germeni inactivați este în general posibilă. Cu toate acestea, trebuie luat în considerare faptul că răspunsul imunitar și succesul imunizării pot fi afectate de dozele mari de corticoizi.

La doze mari, trebuie asigurat un aport adecvat de potasiu și o reducere a aportului de sodiu, și se impune monitorizarea potasemiei.

Înteruperea bruscă a tratamentului după aproximativ 10 zile poate duce la exacerbarea sau recurența

afecțiunii de bază și insuficiență acută corticosuprarenală/sindrom de întrerupere la corticosteroizi; ca urmare, dacă se dorește întreruperea tratamentului, dozele trebuie reduse treptat.

Anumite boli infecțioase (varicela, rujeola) pot fi foarte severe la pacienții tratați cu glucocorticoizi. Persoanele cu imunosupresie care nu au avut varicelă sau rujeolă prezintă un risc crescut. Dacă acești pacienți vin în contact cu persoane cu varicelă sau rujeolă în timpul tratamentului cu Dexametazonă fosfat Krka, trebuie inițiat un tratament preventiv, dacă este necesar.

În cazul pacienților cu COVID-19, nu trebuie oprită utilizarea corticosteroizilor cu acțiune sistemică la pacienții aflați deja în tratament cu corticosteroizi cu acțiune sistemică (cu administrare orală) pentru alte afecțiuni (de exemplu, pacienți cu boală pulmonară obstructivă cronică), dar care nu necesită aport suplimentar de oxigen.

În experiența de după punerea pe piață, a fost raportat sindromul de liză tumorală (SLT) la pacienții cu neoplazii hematologice după utilizarea dexametazonei în monoterapie sau în asociere cu alte substanțe chimioterapeutice. 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.

Administrarea intravenoasă trebuie să se realizeze prin injecție lentă (pe parcursul a 2-3 minute), deoarece, în cazul injectării prea rapide pot apărea reacții adverse precum înțepături neplăcute sau parestezie.

Dexametazonă fosfat Krka este destinat administrării pe termen scurt. În cazul administrării inadecvate pe termen lung trebuie avute în vedere atenționările și precauțiile suplimentare specifice administrării pe termen lung a medicamentelor ce conțin glucocorticoizi.

După administrarea locală trebuie avută în vedere posibilitatea apariției de reacții adverse sistemice și interacțiuni.

Administrarea intraarticulară de glucocorticoizi crește riscul apariției de infecții ale articulațiilor. Administrarea îndelungată sau repetată a glucocorticoizilor în articulațiile de suport a greutatei corporale, poate duce la deteriorarea cartilajului articular. Acest lucru este determinat probabil de suprasolicitarea articulației afectate, după ce se obține reducerea durerii și a celorlalte simptome.

Criză de feocromocitom

Tratamentul sistemic cu corticosteroizi poate provoca o criză de feocromocitom, care poate fi letală. Corticosteroizii trebuie administrați la pacienții cu feocromocitom suspectat sau identificat numai după o evaluare adecvată a raportului beneficiu/risc.

Cardiomiopatie hipertrofică

S-a raportat cardiomiopatie hipertrofică la sugarii născuți prematur, după administrarea sistemică de corticosteroizi, de exemplu dexametazonă. În majoritatea cazurilor raportate, acest lucru a fost reversibil după întreruperea tratamentului. La sugarii prematuri tratați sistemic cu dexametazonă trebuie stabilit diagnosticul și trebuie monitorizate funcția și structura cardiacă (vezi pct. 4.8).

Utilizarea oftalmică locală

În cursul tratamentelor cu doze mari sau de lungă durată, din cauza absorbției sistemice a dexametazonei de la nivel oftalmic, poate apărea sindromul Cushing și/sau supresia suprarenală la pacienții predispuși, inclusiv copii și pacienți tratați cu inhibitori ai enzimei CYP3A4 (de exemplu, ritonavir și cobicistat). În aceste cazuri tratamentul trebuie sistat gradual.

Se recomandă prudență la administrarea subconjunctivală a steroizilor, deoarece acest lucru poate fi asociat cu un risc potențial de subțiere sclerală sau topire sclerală.

Copii și adolescenți

Nou-născuții prematuri:

Dovezile disponibile sugerează afectarea pe termen lung a neurodezvoltării născuților prematuri cu boli pulmonare cronice, după tratament precoce (<96 ore), la doze inițiale de 0,25 mg per kg greutate corporală, de două ori pe zi.

Este necesară o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc în ceea ce privește administrarea Dexametazonă fosfat Krka în perioada de creștere la copii.

Vârstnici

Deoarece vârstnicii prezintă un risc crescut de osteoporoză, este necesară o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc în ceea ce privește administrarea Dexametazonă fosfat Krka la această categorie de vârstă.

Utilizarea Dexametazonă fosfat Krka poate determina rezultate fals pozitive ale testelor anti-doping.

Informații importante cu privire la anumiți excipienți:

Dexametazonă fosfat Krka 4 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă

Acest medicament conține sodiu 3 mg per fiolă, echivalent cu 0,15% din doza maximă zilnică de 2 g sodiu recomandată de OMS pentru un adult.

Dexametazonă fosfat Krka 8 mg/2 ml soluție injectabilă/perfuzabilă

Acest medicament conține sodiu 6 mg per fiolă, echivalent cu 0,3% din doza maximă zilnică de 2 g sodiu recomandată de OMS pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Estrogeni (de exemplu, contraceptivele orale): pot prelungi timpul de înjumătățire plasmatică a glucocorticoizilor și astfel le pot potența efectul.

Inductori CYP3A4, cum sunt rifampicina, fenitoina, carbamazepina, barbituricele și primidona: pot reduce efectul corticoizilor.

Inhibitori CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, ritonavir și cobicistat) pot reduce clearance-ului dexametazonei, determinând o creștere a efectului acesteia și supresie suprarenală/sindrom Cushing. Utilizarea concomitentă trebuie evitată, exceptând cazurile în care beneficiile tratamentului depășesc riscurile unor eventuale reacții adverse sistemice la corticosteroizi. În acest caz este necesară monitorizarea pacienților în vederea depistării reacțiilor adverse.

Efedrină: poate accelera metabolizarea glucocorticoizilor și astfel le reduce eficacitatea.

Inhibitori ECA: crește riscul de modificări ale numărului elementelor figurate ale sângelui.

Glicozide cardiace: efectul glicozidelor poate fi potențat de hipotasemie.

Saluretice/laxative: eliminarea potasiului poate fi crescută.

Antidiabetice: efectul hipoglicemiant poate fi redus.

Derivați cumarinici: tratamentul concomitent cu corticosteroid poate potența sau diminua efectul acestora. La administrarea concomitentă poate fi necesară ajustarea dozei de anticoagulant.

Anti-inflamatoare nesteroidiene (AINS), salicilați și indometacin: crește riscul de ulcere și sângerări gastrointestinale.

Relaxante musculare non-depolarizante: efectul relaxant asupra mușculaturii poate fi prelungit.

Atropină și alte anticolinergice: la administrarea concomitentă a dexametazonei se poate observa creșterea presiunii intraoculare.

Praziquantel: corticosteroidii pot determina scăderea concentrațiilor plasmaticice de praziquantel.

Clorochină, hidroxiclорochină și meflochină: risc crescut de miopatii și cardiomiopatii.

Protirelină: la administrarea concomitentă a protirelinei, se poate observa reducerea concentrației de TSH.

Agenți imunosupresori: creștere a susceptibilității la infecții și posibila agravare sau manifestare a infecțiilor latente. În plus, pentru ciclosporină: creștere a concentrației plasmaticice a ciclosporinei, cu creșterea riscului de apariție a convulsiilor.

Fluorochinolonele pot crește riscului de afecțiuni ale tendoanelor.

Efecte asupra metodelor de investigație:

Glucocorticoizii pot inhiba reacția cutanată la testele alergologice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Dexametazona traversează placentă. Dexametazona poate fi prescrisă în timpul sarcinii și, în special în primul trimestru, numai dacă beneficiile așteptate depășesc riscurile pentru mamă și făt.

În tratamentul îndelungat cu glucocorticoizi în timpul sarcinii, nu poate fi exclus riscul unor tulburări de dezvoltare fetală.

Administrarea de corticosteroidi la animalele gestante poate provoca tulburări ale dezvoltării fetale, inclusiv palatoschizis, întârziere a creșterii intrauterine și efecte asupra creșterii și dezvoltării cerebrale. Nu există dovezi că utilizarea corticosteroidilor poate determina creșterea incidenței malformațiilor congenitale la om, cum ar fi palatoschizisul/cheiloschizisul (vezi pct. 5.3).

În cazul administrării glucocorticoizilor către finalul sarcinii, există un risc de atrofie a cortexului suprarenal fetal, care poate necesita tratament de înlocuire hormonală la nou-născut, cu doze ce trebuie reduse treptat.

Studiile au demonstrat un risc mare de hipoglicemie neonatală în urma administrării prenatale a unui ciclu scurt de corticosteroidi, inclusiv dexametazonă, la femeile cu risc de naștere prematură tardivă.

Alăptarea

Dexametazona se excretă în laptele matern. Nu se cunosc cazuri de efecte dăunătoare asupra sugarului. Cu toate acestea, utilizarea în timpul alăptării se va face numai în indicații de strictă necesitate. Dacă afecțiunea necesită creșterea dozelor, alăptarea trebuie întreruptă.

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

Nu există indicii că Dexametazonă fosfat Krka afectează capacitatea de a conduce vehicule sau a folosi utilaje; acest lucru se aplică și în cazul muncilor efectuate fără echipament de siguranță.

4.8 Reacții adverse

Riscul de reacții adverse este scăzut în cazul tratamentului de scurtă durată cu dexametazonă, exceptând terapia parenterală de scurtă durată cu doze mari, caz în care pot apărea modificări ale electroliților, edeme, creștere a tensiunii arteriale, stop cardiac, modificări ale ritmului cardiac sau

convulsii, și pot fi observate semne clinice de infecție. Trebuie acordată atenție posibilelor ulcerații gastrice sau intestinale (adesea induse de stres), deoarece tratamentul cu corticoizi poate reduce simptomele acestora și, de asemenea, se va avea în vedere reducerea toleranței la glucoză.

Pot să apară următoarele reacții adverse; incidența acestora se corelează în proporție foarte mare cu doza și durata tratamentului, drept urmare frecvența nu poate fi estimată:

Infecții și infestări

Mascarea simptomelor clinice de infecție, manifestarea și exacerbarea infecțiilor virale, fungice, bacteriene, parazitare și infecțiilor cu germeni oportuniști, activarea strongilidozei (vezi și pct. 4.4).

Tulburări hematologice și limfatice

Leucocitoză moderată, limfopenie, eozinopenie, policitemie.

Tulburări ale sistemului imunitar

Reacții de hipersensibilitate (de exemplu, exantem medicamentos), reacție anafilactică severă cu manifestări cum sunt aritmie, bronhospasm, hipotensiune arterială sau hipertensiune arterială, colaps circulator, stop cardiac, imunodeprimare.

Tulburări endocrine

Sindrom Cushing (simptome tipice: față de lună plină, obezitate tronculară și pletoră), supresie suprarenală (vezi și pct. 4.4).

Tulburări metabolice și de nutriție

Retenție de sodiu cu edeme, creștere a eliminării potasiului (risc de aritmii), creștere a greutateii corporale, toleranță redusă la glucoză, diabet zaharat, hipercolesterolemie și hipertrigliceridemie, creștere a apetitului alimentar.

Tulburări psihice

Depresie, iritabilitate, euforie, impulsul de a face lucruri, psihoze, manii, halucinații, instabilitate emoțională, anxietate, tulburări de somn, intenții suicidale.

Tulburări ale sistemului nervos

Creștere a presiunii intracraniene (pseudotumor cerebri), manifestări ale unei epilepsii latente, creștere a numărului de convulsii în epilepsia manifestă.

Tulburări oculare

Cataractă, în special cu opacitate subcapsulară posterioară, glaucom, agravare a simptomelor asociate ulcerelor corneene, creștere a numărului de infecții oftalmice virale, fungice și bacteriene, agravare a infecțiilor bacteriene ale corneei, ptoză palpebrală, midriază, chemoză, perforație iatrogenă a sclerei, corioretinopatie. În cazuri rare exoftalmie reversibilă și, după administrare subconjunctivală, cheratită cu virus herpes simplex, perforație corneeană pe fondul unei cheratite preexistente, vedere încețoșată (vezi, de asemenea, pct. 4.4).

Tulburări cardiace

Cardiomiopatie hipertrofică la sugarii născuți prematur (vezi pct. 4.4).

Tulburări vasculare

Hipertensiune arterială, creștere a riscului de ateroscleroză și tromboză, vasculită (de asemenea ca simptom de întrerupere după tratamentul îndelungat), creștere a fragilității capilare.

Tulburări gastro-intestinale

Ulcere gastrointestinale, sângerări gastrointestinale, pancreatită, disconfort stomacal, sughiț.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Vergeturii roșii, atrofie cutanată, telangiectazii, peteșii, echimoze, hipertricoză, acnee indusă de

corticosteroizi, dermatită periorală de tip acnee rozacee, modificări ale pigmentării cutanate.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Miopatie, slăbiciune și atrofie musculară, osteoporoză (dependentă de doză, posibilă și la administrarea pe termen scurt), necroză aseptică a oaselor, afecțiuni ale tendonului, tendinită, ruptură de tendon, lipomatoză epidurală, inhibare a creșterii la copii.

Tulburări ale aparatului genital și sâmului

Tulburări ale secreției de hormoni sexuali (prin urmare, menstruație neregulată până la amenoree, hirsutism, impotență).

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Întârziere a vindecării leziunilor.

Administrare locală: sunt posibile iritație locală și reacții de intoleranță (senzație de încălzire, durere prelungită), în special la utilizare oftalmică. Dacă nu se efectuează administrarea atentă a corticoizilor în cavitatea articulară, pot apărea atrofia cutanată și subcutanată la locul de administrare.

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 intoxicație acută cu dexametazonă. În caz de supradozaj cronic, este de așteptat o creștere a reacțiilor adverse (vezi pct. 4.8), în special endocrine, metabolice și electrolitice.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: corticosteroizi de uz sistemic, glucocorticoizi, codul ATC: H02AB02.

Dexametazona este un glucocorticoid mono-fluorinat, cu o potentă acțiune antialergică, antiinflamatoare și de stabilizare a membranelor. Dexametazona are și efecte asupra metabolismului carbohidraților, proteinelor și grăsimilor. Dexametazona are o acțiune de aproximativ 7,5 ori mai mare decât cea a prednisolonului și prednisonului, și este de 30 de ori mai eficientă decât hidrocortizonul, fără a avea efecte mineralocorticoide.

Glucocorticoizii, cum este dexametazona, își exercită efectele biologice prin activarea transcripției genelor sensibile la corticosteroizi. Efectele antiinflamatoare, imunosupresoare și antiproliferative sunt date de reducerea formării, eliberării și activității mediatorilor inflamației, prin inhibarea funcțiilor specifice și migrarea celulelor inflamatorii. În plus, efectele limfocitelor T și macrofagelor sensibilizate asupra celulelor țintă pot fi prevenite de corticosteroizi.

Când este necesar tratamentul de lungă durată, trebuie avută în vedere posibilitatea de apariție a insuficienței corticosuprenale tranzitorii. Supresia axului hipotalamo-hipofizo-suprarenal depinde și de factori individuali.

Studiul RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 thERapY (Evaluarea randomizată a tratamentului împotriva COVID-19))¹ este un studiu clinic adaptativ, deschis, controlat, randomizat individual, inițiat de investigator, care evaluează efectele posibilelor tratamente la pacienții spitalizați cu COVID-19.

Studiul s-a desfășurat în 176 de spitale din Regatul Unit.

6425 de pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie dexametazonă (2104 pacienți) fie doar îngrijiri medicale obișnuite (4321 pacienți). 89% dintre pacienți au prezentat infecție SARS-CoV-2 confirmată prin teste de laborator.

La randomizare, 16% dintre pacienți utilizau ventilație mecanică invazivă sau oxigenare extracorporală cu membrană, 60% utilizau numai oxigen (cu sau fără ventilație non-invazivă) și 24% nu utilizau niciuna dintre acestea.

Media de vârstă a pacienților a fost de 66,1±15,7 ani. 36% dintre pacienți au fost femei. 24% dintre pacienți aveau istoric medical de diabet, 27% de afecțiuni cardiace și 21% de afecțiuni pulmonare cronice.

Criteriul de evaluare principal

Mortalitatea la 28 de zile a fost semnificativ mai mică în grupul tratat cu dexametazonă decât în grupul care a primit îngrijiri medicale obișnuite, cu decese raportate pentru 482 din 2104 pacienți (22,9%) și respectiv pentru 1110 din 4321 pacienți (25,7%) (rată de raport, 0,83; interval de încredere [ÎÎ] 95%, 0,75 - 0,93; P<0,001).

În grupul tratat cu dexametazonă, incidența decesului a fost mai mică decât în grupul care a primit îngrijiri medicale obișnuite, la pacienții care au utilizat ventilație mecanică invazivă (29,3% comparativ cu 41,4%; risc relativ 0,64; ÎÎ 95%, 0,51 - 0,81) și la pacienții care au utilizat oxigen fără ventilație mecanică invazivă (23,3% comparativ cu 26,2%; risc relativ 0,82; ÎÎ 95%, 0,72 - 0,94). Nu s-a constatat niciun efect clar al dexametazonei la pacienții care nu utilizau niciun fel de suport respirator la randomizare (17,8% comparativ cu 14,0%; risc relativ 1,19; ÎÎ 95%, 0,91 - 1,55).

Criteriile de evaluare secundare

Pacienții tratați cu dexametazonă au avut o durată de spitalizare mai mică decât cei din grupul care a primit îngrijiri medicale obișnuite (în medie, 12 zile comparativ cu 13 zile) și o probabilitate mai mare de a fi externati în viață după primele 28 de zile (risc relativ 1,10; ÎÎ 95%, 1,03 - 1,17).

În concordanță cu criteriul de evaluare principal, cel mai mare efect în ceea ce privește externarea în decurs de 28 de zile a fost observat la pacienții care au utilizat ventilație mecanică invazivă la randomizare (risc relativ 1,48; ÎÎ 95%, 1,16-1,90), urmat de pacienții care au utilizat numai oxigen (risc relativ 1,15; ÎÎ 95%, 1,06-1,24), fără a observa efecte benefice la pacienții care nu au utilizat oxigen (risc relativ 0,96; ÎÎ 95%, 0,85 - 1,08).

Rezultatele studiului	Dexametazonă (N = 2104)	Îngrijiri obișnuite (N = 4321)	Rata de raport sau Rata de risc (ÎÎ 95%)*
	numărul/numărul total de pacienți (%)		
Criteriul de evaluare principal			
Mortalitatea la 28 de zile	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75-0,93)
Criteriile de evaluare secundare			
Externare 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)	0,92 (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)
* Ratele de raport au fost ajustate pe vârste ținând seama de rezultatul mortalității la 28 de zile și a externării din spital. Ratele de risc au fost ajustate pe vârste ținând seama de folosirea ventilației mecanice sau deces în cazul subcomponentelor săi. † Au fost excluși din aceste categorii pacienții care primeau ventilației mecanică invazivă la randomizare.			

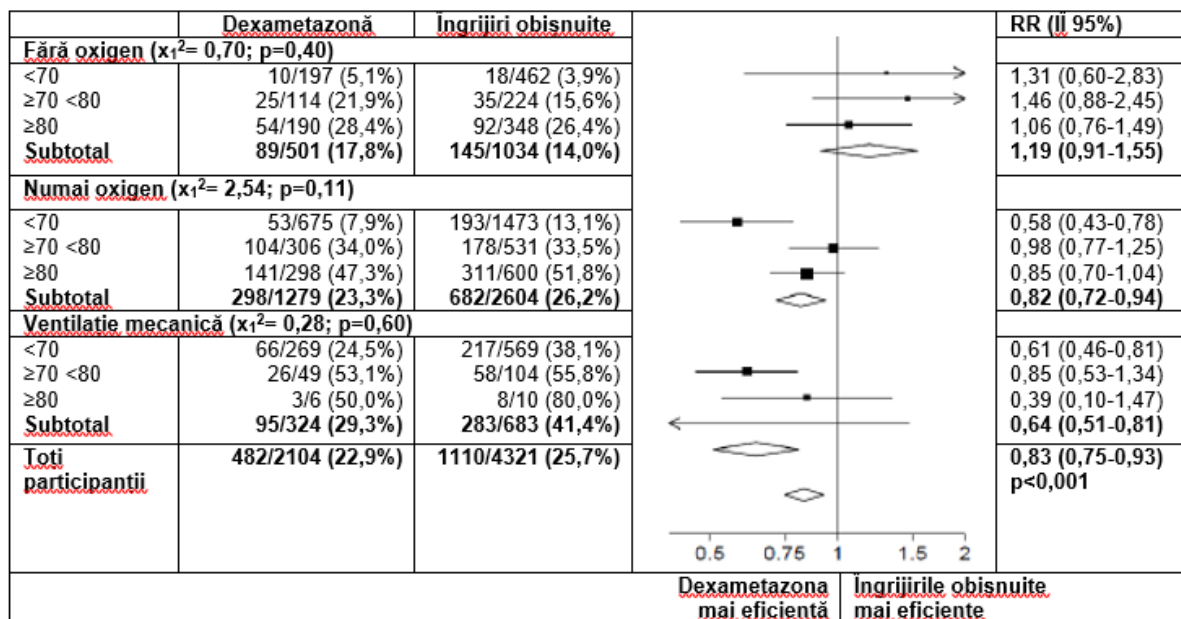
Siguranță

Au existat patru evenimente adverse grave (EAG) corelate cu tratamentul studiat: două EAG de hiperglicemie, un EAG de psihoză indusă de steroizi și un EAG de sângerare la nivel gastro-intestinal superior. Toate evenimentele au fost vindecate.

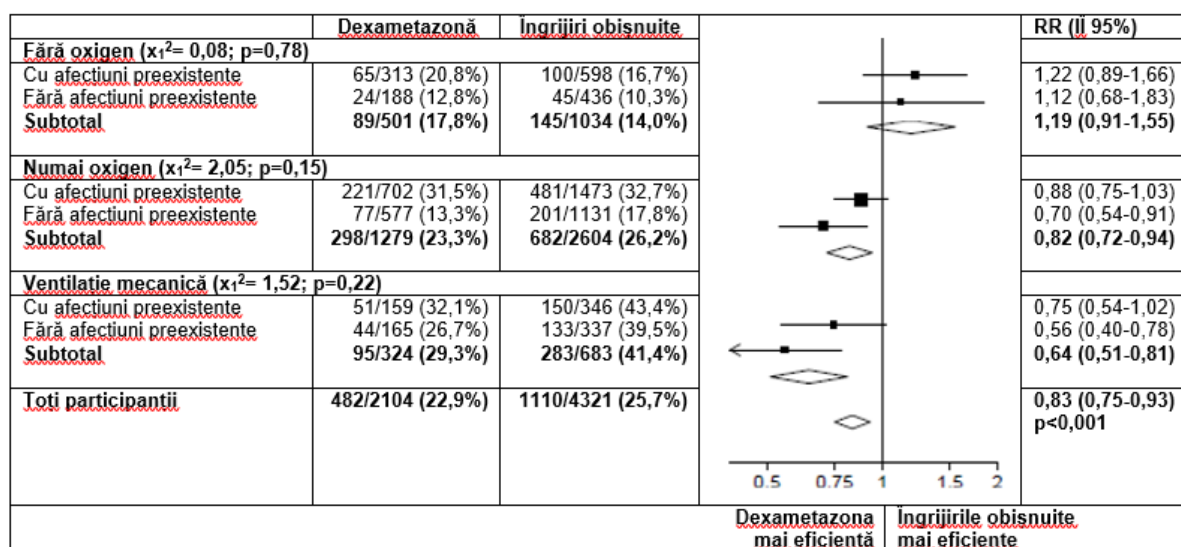
Analize de subgrup

¹ www.recoverytrial.net

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



Efectele alocării la tratamentul cu DEXAMETAZONĂ asupra mortalității la 28 de zile, în funcție de suportul respirator utilizat la randomizare și istoricul de boli cronice²



5.2 Proprietăți farmacocinetice

Dexametazona se leagă dependent de doză de albuminele plasmatice. La doze foarte mari, cea mai mare parte circulă liberă în sânge. În caz de hipoalbuminemie crește proporția de corticoizi nelegați (activi). La om, la patru ore după administrarea intravenoasă de dexametazonă marcată radioactiv, concentrația maximă de dexametazonă în lichidul cefalorahidian este aproximativ 1/6 din concentrația sa plasmatică. Dexametazona are un timp de înjumătățire prin eliminare mai mare de 36 ore, drept urmare este un glucocorticoid cu acțiune prelungită. Pe baza acțiunii prelungite pot apărea acumularea și supradozajul în cazul administrării zilnice, continue.

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>)

La adulți, timpul de înjumătățire mediu plasmatic prin eliminare este de aproximativ 250 minute (+ 80 de minute). Se excretă predominant pe cale renală sub formă de fracție alcoolică liberă. Dexametazona este parțial metabolizată. Metaboliții săi, glucuronați sau sulfați, sunt, de asemenea, excretați predominant renal. Disfuncția renală nu afectează substanțial excreția dexametazonei. Timpul de înjumătățire prin eliminare este mai mare în bolile renale severe.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile la animale au arătat că utilizarea glucocorticoizilor crește incidența palatoschizisului, la șobolani, șoareci, hamsteri, iepuri, câini și primat; dar nu și la cai sau oi. În unele cazuri, s-au adăugat afectări ale sistemului nervos central și ale inimii. La primat, în urma expunerii au fost observate efecte asupra creierului. Mai mult decât atât, dezvoltarea intrauterină a fost întârziată. Toate aceste efecte au fost observate după utilizarea unor doze mari de dexametazonă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Edetat disodic
Creatinină
Citrat de sodiu anhidru
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente cu excepția celor menționate în secțiunea 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

24 luni

După diluare:

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru o perioadă de 48 ore la 15-25°C.

Din punct de vedere microbiologic medicamentul trebuie utilizat imediat, cu excepția cazului când metoda de diluare exclude riscul contaminării microbiene.

Dacă nu se utilizează imediat după diluare, timpul și condițiile de păstrare devin responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare după diluarea medicamentului, vezi pct 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Dexametazonă fosfat Krka 4 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă

Fiolă marcată cu un punct alb și un inel galben (sticlă brună, clasă hidrolitică I): 1, 3, 5, 10, 20, 25, 50 și 100 fiole cu 1 ml de soluție injectabilă/perfuzabilă, ambalate în blistere din PVC/aluminiu, într-o cutie.

Dexametazonă fosfat Krka 8 mg/2 ml soluție injectabilă/perfuzabilă

Fiolă marcată cu un punct alb și două inele roșii (sticlă brună, clasă hidrolitică I): 1, 3, 5, 10, 20, 25, 50 și 100 fiole cu 2 ml de soluție injectabilă/perfuzabilă, ambalate în blistere din PVC/aluminiu, într-o cutie.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Dexametazonă fosfat Krka 4 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă și Dexametazonă fosfat Krka 8 mg/2 ml soluție injectabilă/perfuzabilă se administrează preferabil prin injecție intravenoasă directă sau direct în perfuzor. Soluția injectabilă/perfuzabilă este compatibilă cu următoarele soluții perfuzabile (câte 250 și 500 ml de fiecare dată) și destinată utilizării în decurs de 48 ore:

- soluție salină izotonă
- soluție Ringer
- soluție de glucoză 5%
- soluție de glucoză 10%

La utilizarea împreună cu soluții perfuzabile, trebuie luate în considerare informațiile oferite de fiecare producător referitoare la compatibilitate, contraindicații, efecte adverse și interacțiuni.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA d.d. Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12975/2020/01-08

12976/2020/01-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Februarie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2023