

Rezumatul caracteristicilor produsului

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

Dexametazonă fosfat hameln 4 mg/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml soluție conține dexametazonă fosfat 4,00 mg (sub formă de fosfat sodic de dexametazonă 4,37 mg).

2 ml de soluție conțin dexametazonă fosfat 8,00 mg (sub formă de fosfat sodic de dexametazonă 8,74 mg).

Excipient cu efect cunoscut:

Acest medicament conține propilenglicol 20 mg per 1 ml - vezi pct. 4.2, 4.4, 4.6 și 4.8.

Acest medicament conține sodiu 0,42 mg per 1 ml - vezi pct. 4.4.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție)

Soluție limpede și incoloră, fără particule vizibile.
pH 7,5 – 8,7

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**Administrare sistemică**Administrare intravenoasă sau intramusculară**

Dexametazonă fosfat hameln este recomandat pentru administrare sistemică prin injecție intravenoasă sau intramusculară atunci când terapia orală nu este posibilă sau de dorit în următoarele condiții:

- *Edem cerebral* determinat de tumoră cerebrală, intervenții neurochirurgicale, abces cerebral, meningită bacteriană
- *Șoc posttraumatic* și profilaxia *sindromului de detresă respiratorie acută posttraumatică* (SDRA)
- *Boala Coronavirus 2019 (COVID-19)*

Tratamentul pacienților adulți și adolescenți cu boală coronavirus 2019 (COVID-19) (cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg) care necesită terapie cu oxigen suplimentar.

- *Șoc anafilactic* (după injectarea inițială cu epinefrină)
- *Criză severă de astm bronșic*
- 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
- *Boli infecțioase severe*, cu stări toxice (de exemplu, tuberculoză, febră tifoidă, bruceloză), numai în asocieră cu un tratament antibiotic adecvat.
- *Tratamentul paliativ* al tumorilor maligne
- Profilaxia și tratamentul *vărsăturilor post-operatorii sau provocate de citostatice*, în cadrul unei scheme terapeutice care cuprinde medicamente antiemetice.

Administrare subcutanată

- *Tratamentul paliativ* al tumorilor maligne și profilaxia și tratamentul *greței și vărsăturilor provocate de citostatice (CINV)*

În îngrijirea paliativă, pacienților cărora li se administrează corticosteroizi pentru simptome precum fatigabilitate, anorexie, greață și vărsături refractare sau ca tratament adjuvant al analgeziei și tratament simptomatic al compresiei coloanei sau a presiunii intracraniene crescute, Dexametazonă fosfat poate fi administrat subcutanat (vezi pct. 4.2) ca tratament alternativ la administrarea orală atunci când aceasta din urmă este inacceptabilă sau nu mai este adecvată.

Administrare locală

- Injecții intraarticulare pentru inflamație persistentă a unei 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): tendovaginite și bursite non-bacteriene, periartrită, tendinopatie inserțională.

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.

Se recomandă următoarele scheme de dozare:

Administrare sistemică

Administrare intravenoasă sau intramusculară

Adulți

- *Edem cerebral*

Doza inițială 8-10 mg (până la 80 mg)/zi, i.v., urmată de 16-24 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 hameln, pe o perioadă mai îndelungată, în decursul tratamentului cu radiatii 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.

- *Șoc post-traumatic/profilaxia insuficienței respiratorii acute post-traumatice SDRA*

O doză inițială de 40-100 mg i.v., urmată de repetarea acesteia după 12 ore. Alternativ 16-40 mg la interval de 6 ore, timp de 2-3 zile.

- *Tratamentul COVID-19*

6 mg i.v., o dată pe zi timp de până la 10 zile. Durata tratamentului trebuie să fie ghidată de răspunsul terapeutic și necesitățile clinice pentru fiecare pacient. La vârstnici, pacienți cu insuficiență renală, insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozei.

- *Șoc anafilactic*

40-100 mg i.v. după o injecție inițială cu epinefrină intravenoasă. Doza poate fi repetată dacă este necesar.

- *Criză severă de astm bronșic*

8-20 mg i.v., cât mai rapid posibil. Injecția poate fi repetată dacă este necesar, la o doză de 8 mg la fiecare 4 ore. Suplimentar, poate fi administrată aminofilină intravenos.

- *Afecțiuni dermatologice acute*

Doze zilnice de 8-40 mg i.v., în cazuri selecționate doze de până la 100 mg urmate de un tratament oral cu doze scăzute progresiv.

- *Fazele active ale afecțiunilor reumatice sistemice cum este lupusul eritematos sistemic*

Doze de 6-16 mg/zi.

- *Poliartrită reumatoidă activă cu evoluție severă, progresivă*

Pentru abordarea terapeutică a formelor rapid distructive se recomandă doze de 12-16 mg/zi. În manifestările extraarticulare se recomandă doze de 6 mg-12 mg/zi.

- *Boli infecțioase severe, cu stări toxice (de exemplu tuberculoză, febră tifoidă) numai ca adjuvant la terapia anti-infecțioasă*

Doze de 4-20 mg i.v./zi. În cazuri selecționate (de exemplu febră tifoidă) inițial până la 200 mg.

- *Tratamentul paliativ al tumorilor maligne*

Inițial 8-16 mg/zi, în cazul unor tratamente prelungite, 4-12 mg/zi.

- *Profilaxia și tratamentul vărsăturilor provocate de citostatice, în cadrul unui tratament antiemetic*

10-20 mg i.v. înainte de începerea chimioterapiei, apoi, 4-8 mg de 2 până la de 3 ori pe zi, timp de 1-3 zile, în funcție de necesitate (chimioterapie moderat emetogenă), sau timp de până la 6 zile (chimioterapie puternic emetogenă).

- *Profilaxia și tratamentul vărsăturilor post-operatorii*
O doză unică de 8-20 mg i.v. înainte de începerea intervenției chirurgicale.

Administrare subcutanată

- *Tratamentul paliativ al tumorilor maligne și prevenirea și tratamentul greței și vărsăturilor provocate de citostatice (CINV)*

În îngrijirea paliativă, Dexametazonă fosfat hameln poate fi administrat subcutanat prin injecție sau perfuzie subcutanată continuă (PSCC). Dozele variază în general între 4,8 mg și 19,3 mg pe parcursul a 24 de ore, luând în considerare ghidurile clinice locale și trebuie ajustate în funcție de răspunsul terapeutic.

Copii și adolescenți

- *Edem cerebral cauzat de meningita bacteriană*
La copii 0,4 mg/kg greutate corporală la fiecare 12 ore pe parcursul a 2 zile, începând înainte de prima administrare de antibiotice.
- *Șoc posttraumatic și profilaxia SDRA post-traumatic*
La copii inițial 40 mg i.v., urmată de repetarea dozei după 12 ore.
- *Tratamentul COVID-19*
Adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste se recomandă să se administreze o doză de 6 mg i.v., o dată pe zi timp de până la 10 zile. Durata tratamentului trebuie să fie ghidată de răspunsul clinic și necesitățile individuale ale pacientului.
- *Șoc anafilactic*
La copii 40 mg i.v. după o injecție inițială cu epinefrină intravenoasă, doza poate fi repetată dacă este necesar.
- *Criză astmatică acută, severă*
0,15-0,3 mg/kg greutate corporală i.v. sau 1,2 mg/kg greutate corporală în bolus, apoi urmat de 0,3 mg/kg greutate corporală la fiecare 4-6 ore. Suplimentar, poate fi administrată aminofilină intravenos .
- *Profilaxia și tratamentul vărsăturilor post-operatorii*
0,15-0,5mg/kg cu o doză maximă de 16mg la copii cu vârsta mai mare de 2 ani.

Dexametazonă fosfat hameln nu este, în general, recomandat pentru utilizarea la nou-născuții prematuri sau la termen (vezi și pct. 4.4).

Dexametazonă fosfat hameln conține propilenglicol (E 1520) (20 mg per ml), prin urmare trebuie utilizat cu **precauție** la sugari și copii cu vârsta sub 5 ani, mai ales dacă sunt necesare doze mari sau dacă este luat în considerare tratamentul de lungă durată (vezi și pct. 4.4).

Administrare locală

Infiltrațiile locale și tratamentul injectabil se realizează în general cu doze de 4-8 mg. O doză mai mică de 2 mg este suficientă dacă este injectată într-o articulație mică.

Administrarea la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală

Datorită conținutului de propilenglicol al medicamentului, este necesară monitorizarea medicală la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală (vezi și pct. 4.4).

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

Mod de administrare

Durata tratamentului depinde de indicația terapeutică.

Dexametazonă fosfat hameln poate fi administrat fără a fi amestecat sau diluat.

Injectie intravenoasă, intramusculară, intraarticulară sau infiltrație.

Alternativ, Dexametazonă fosfat hameln poate fi adăugat, fără pierderea potenței, la clorură de sodiu 0,9%, glucoză 5% sau soluție Ringer și administrat prin perfuzie intravenoasă:

- continuu sau intermitent sau prin perfuzie prin picurare la adulți
- peste 15 - 20 de minute la copii.

În îngrijirea paliativă, Dexametazonă fosfat hameln poate fi diluat cu soluție de clorură de sodiu 0,9% și administrat prin Perfuzie Subcutanată Continuă (PSCC).

Amestecurile perfuzabile trebuie utilizate în decurs de 24 de ore și trebuie respectate tehnicile aseptice obișnuite pentru injecții.

Administrarea prin injecție intraarticulară trebuie 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.

Infiltrația locală trebuie efectuată în regiunea cea mai dureroasă sau la inserția tendonului în condiții aseptice riguroase. Trebuie avut grijă să nu se administreze injecția direct în tendon. Administrarea la intervale scurte de timp trebuie evitată.

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

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Pentru injecția intraarticulară: infecție în articulația care urmează a fi tratată sau în imediata vecinătate a acesteia, artrita bacteriană, instabilitate a articulației, tulburări de sângerare (spontană sau indusă de terapia anticoagulantă), calcificare periarticulară, necroză avasculară osoasă, ruptură de tendon, artropatia Charcot.
- Pentru infiltrații locale: infecție la locul de administrare netratată anteriorcu antibiotice.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În cursul tratamentului cu Dexametazonă fosfat hameln, au fost observate cazuri izolate de reacții anafilactice severe, cu colaps circulator, stop cardiac, aritmii, bronhospasm și/sau hipotensiune arterială ori hipertensiune arterială.

Deoarece induce imunosupresie, tratamentul cu Dexametazonă fosfat hameln 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, cum 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 hameln poate fi necesară o creștere temporară a dozei.

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

Precauții speciale:

Tratamentul cu Dexametazonă fosfat hameln 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
- Infecții fungice sistemice
- 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

Tratamentul cu Dexametazonă fosfat hameln 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 tendințe suicidale. Se recomandă monitorizare neurologică sau psihiatrică.
- Glaucom cu unghi închis sau deschis. Se recomandă monitorizare oftalmologică și terapie adăugată.
- Ulcerații 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. Acestea 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 hameln trebuie utilizat numai în indicații de urgență și cu monitorizare adecvată în cazul în care există concomitent următoarele afecțiuni:

- 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 hameln la pacienții cu diabet zaharat trebuie luată în considerare creșterea nevoii de insulină sau medicamente antidiabetice orale.

În timpul tratamentului cu Dexametazonă fosfat hameln 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.

De asemenea poate apărea o reacție anafilactică gravă.

La pacienții cărora li se administrează glucocorticoizi concomitent cu fluorochinolone crește riscul de afecțiuni ale tendonului, tendinită și ruptură de tendon.

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

Vaccinarea cu viruși 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 corticosteroizi.

Dacă se utilizează doze mari de glucocorticoizi, trebuie asigurat un aport adecvat de potasiu și poate fi necesar asocierea unei diete cu restricție de sodiu. Trebuie monitorizată kaliemia.

Este de așteptat ca tratamentul concomitent cu inhibitori ai CYP3A, inclusiv medicamente care conțin cobicistat, să crească riscul de apariție a reacțiilor adverse sistemice. Asocierea trebuie evitată cu excepția cazului în care beneficiul depășește riscul crescut de reacții adverse ale glucocorticoizilor sistemici, caz în care pacienții trebuie monitorizați pentru apariția reacțiilor adverse la glucocorticoizi cu administrare sistemică.

Întreruperea bruscă a tratamentului după aproximativ 10 zile poate duce la exacerbarea sau recurența afecțiunii de bază și insuficiență corticosuprarenală acută /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 cărora li se administrează glucocorticoizi. Persoanele imunodeprimare 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 hameln, trebuie inițiat un tratament preventiv, dacă este necesar.

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 mare și hipersensibilitate la substanțe citotoxice, trebuie atent monitorizați și trebuie luate măsurile de precauție adecvate.

Administrarea intravenoasă trebuie să se realizeze prin injecție lentă, timp de 2-3 minute. Deoarece, în cazul injecției prea rapide pot apărea scurte și reacții adverse precum înțepături neplăcute sau parestezie ce pot dura până la 3 minute.

Dexametazonă fosfat hameln este destinat administrării de scurtă durată. În cazul administrării de lungă durată trebuie avute în vedere atenționările și precauțiile suplimentare specifice administrării de lungă durată a medicamentelor ce conțin glucocorticoizi.

După administrarea locală trebuie avută în vedere posibilitatea apariției reacțiilor adverse sistemice și a interacțiunilor medicamentoase.

Administrarea intraarticulară de glucocorticoizi crește riscul apariției de infecții ale articulațiilor. Administrarea îndelungată sau repetată a glucocorticoizilor în articulațiile de suport a greutateii 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.

Copii și adolescenți

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

Nou-născuții prematur

Dovezile disponibile sugerează afectarea pe termen lung a neurodezvoltării născuților prematur 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.

Conținutul de propilen glicol

Datorită conținutului de propilenglicol al medicamentului (20 mg pe ml), trebuie acordată atenție atunci când se utilizează doze mari de Dexametazonă fosfat hameln la sugari și copii cu vârsta sub 5 ani și/sau pentru o perioadă prelungită de timp (vezi secțiunile 2 și 4.2). Următoarele grupe de populație pediatrică prezintă un risc special de a dezvolta toxicitate provocată de propilenglicol:

- *Nou-născuți (nou-născuți cu vârsta mai mică de 4 săptămâni)*

Dexametazonă fosfat hameln nu este recomandat pentru utilizare la nou-născuții prematur sau la termen. Cu toate acestea, în urma unei evaluări individuale atente, produsul ar putea fi luat în considerare pentru un nou-născut dacă, în opinia medicului/la recomandarea unui medic, beneficiile utilizării produsului depășesc riscurile potențiale.

Atunci când la nou-născuți sunt necesare doze mai mari de 0,05 ml/kg/zi de Dexametazonă fosfat hameln, doza corespunzătoare de propilenglicol poate depăși pragul de siguranță de 1 mg/kg/zi. Depășirea acestui prag de siguranță la nou-născuți poate provoca reacții adverse grave atunci când este administrat concomitent cu orice substrat pentru alcool dehidrogenază, cum este alcoolul etilic, mai ales dacă se administrează alte medicamente care conțin propilenglicol sau alcool. Este necesară o monitorizare medicală atentă pentru orice semn de toxicitate.

- *Sugari (copii cu vârsta peste 4 săptămâni) și copii cu vârsta sub 5 ani*

Când sunt necesare doze mai mari de 2,5 ml/kg/zi de Dexametazonă fosfat hameln, doza corespunzătoare de propilenglicol poate depăși pragul de siguranță de 50 mg/kg/zi. Administrarea concomitentă de propilenglicol în doze de 50 mg/kg/zi sau mai mari cu orice substrat pentru alcool dehidrogenază (cum este alcoolul etilic) poate induce reacții adverse grave la sugari și copii cu vârsta sub 5 ani, în special dacăli se administrează alte medicamente care conțin propilenglicol sau alcool. Prin urmare, Dexametazonă fosfat hameln trebuie utilizat cu precauție la acest grup de vârstă.

Este necesară o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc privind administrarea Dexametazonă fosfat hameln în perioada de creștere la copii.

Vârstnici

Deoarece vârstnicii prezintă un risc crescut de osteoporoză, este necesară o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc privind administrarea Dexametazonă fosfat hameln la acest grup de vârstă.

Insuficiență hepatică și renală

Datorită conținutului de propilenglicol al medicamentului, este necesară o monitorizarea frecventă la pacienții cu insuficiență renală sau cu insuficiență hepatică, deoarece au fost raportate diferite reacții adverse atribuite propilenglicolului, cum sunt disfuncție renală (necroză tubulară acută), insuficiență renală acută și disfuncție hepatică (vezi pct. 2 și 4.2). Expunerea zilnică la propilenglicol a acestor pacienți nu trebuie să depășească 50 mg/kg, ceea ce corespunde la 2,5 ml/kg/zi de Dexametazonă fosfat hameln.

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

Sodiu

Acest medicament conține sodiu până la 1,9 mmol (43 mg) per doză unică maximă a medicamentului (350 mg pentru o persoană cu greutatea corporală de 70 kg) echivalent cu 2,15% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Crește riscul de ulcere și sângerări gastrointestinale la administrarea în asociere cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), salicilați și indometacin.

Estrogenii (de exemplu, inhibitori de ovulație) pot prelungi timpul de înjumătățire plasmatică a glucocorticoizilor și astfel le potențează efectul.

Medicamentele cu efect inductor CYP3A4, cum sunt fenitoina, barbituricele, carbamazepina, primidona, rifampicina pot crește clearance-ul metabolic al glucocorticoizilor, rezultând o scădere a concentrațiilor plasmatice și efect fiziologic redus, făcând posibilă necesitatea ajustării dozei.

Inhibitorii CYP3A4 (de exemplu ketoconazol, itraconazol și cobicistat) pot să scadă clearance-ul dexametazonei, având ca rezultat o creștere a efectului acesteia și supresie a glandelor suprarenale/sindrom Cushing. Trebuie evitată administrarea în asociere, exceptând cazurile în care beneficiile tratamentului depășesc riscurile unor eventuale reacții adverse sistemice la glucocorticoizi. În acest caz este necesară monitorizarea pacienților în vederea apariției reacțiilor adverse.

Efedrina poate accelera metabolizarea glucocorticoizilor și astfel le reduce eficacitatea.

Terapia concomitentă cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) crește riscul de modificări ale numărului elementelor figurate ale sângelui.

Digoxin (glicozide cardiace): toxicitatea poate fi precipitată de glucocorticoizi prin efectul dezechilibrului electrolitic (deficit de potasiu).

Pacienții cărora li se administrează glucocorticoizi concomitent cu diuretice sau laxative, care pot scădea kaliemia, trebuie monitorizați cu atenție pentru detectarea hipokaliemiei datorită excreției crescute de potasiu.

Este posibil ca eficacitatea anticoagulantelor cumarinice să se modifice prin tratamentul concomitent cu glucocorticoizi. Timpul de protrombină trebuie verificat frecvent la pacienții care primesc glucocorticoizi concomitent cu anticoagulante cumarinice, pentru a evita sângerările spontane. O ajustare a dozei de anticoagulant poate fi necesară în cazul utilizării concomitente.

Reacțiile adverse ale medicamentelor hipoglicemizante (inclusiv insulina) sunt antagonizate de glucocorticoizi.

În cazul administrării glucocorticoizilor în asocieri cu atropină sau alte anticolinergice, presiunea intraoculară poate crește.

Relaxarea musculară prelungită poate apărea atunci când relaxantele musculare nedepolarizante sunt administrate în asociere cu glucocorticoizii.

Glucocorticoizii pot scădea concentrația plasmatică a praziquantelului.

Dacă dexametazona este administrată concomitent cu clorochină, hidroxiclorochină și mefloquină, există un risc crescut de miopatii și cardiomiopatii.

La administrarea concomitentă a protirelinei, se poate observa scăderea concentrației plasmatice a hormonului stimulator al tiroidei (TSH).

Când se administrează concomitent cu alte imunosupresoare, crește susceptibilitatea la infecții și posibilă agravare sau manifestare a infecțiilor latente. În plus, în asocieri cu ciclosporină, crește concentrația plasmatică a ciclosporinei și crește și riscul de apariție a convulsiilor cerebrale.

Administrarea concomitentă cu fluorochinolone poate crește riscul de afecțiuni ale tendoanelor.

Reacțiile cutanate la testele alergologice pot fi inhibitate.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Dexametazona traversează placentă.

În timpul sarcinii, în special în primul trimestru, dexametazona poate fi luată în considerare pentru utilizare numai după o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc. Corticosteroizii trebuie prescriși numai atunci când beneficiile așteptate depășesc riscurile pentru mamă și făt.

În tratamentul îndelungat sau repetat din timpul sarcinii, glucocorticoizii pot crește riscul de întârziere a creșterii intrauterine.

Administrarea de glucocorticoizi 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 glucocorticoizilor poate determina creșterea incidenței malformațiilor congenitale la om, cum ar fi palatoschizisul/cheiloschizisul (vezi pct. 5.3).

În cazul administrării glucocorticoizilor în ultimul trimestru al sarcinii, există un risc de atrofie a cortexului suprarenal fetal, care poate determina necesitatea tratamentului de substituție hormonală la nou-născut, cu doze ce trebuie scăzute treptat.

Dexametazonă fosfat hameln conține propilenglicol. Deși nu s-a dovedit că propilenglicolul provoacă toxicitate asupra funcției de reproducere sau asupra dezvoltării, la animale sau om,

acesta poate ajunge la făt. Dexametazonă fosfat hameln trebuie utilizat cu precauție în timpul sarcinii. O evaluare atentă a beneficiilor potențiale și a riscurilor asociate ale tratamentului cu steroizi și administrarea de propilenglicol trebuie făcută individual.

Alăptarea

Dexametazona se excretă în laptele matern. Nu se cunosc cazuri de efecte dăunătoare asupra sugarului.

Dexametazonă fosfat hameln trebuie utilizat cu precauție în timpul alăptării și numai în indicații de strictă necesitate. O evaluare atentă a beneficiilor potențiale și a riscurilor asociate ale tratamentului trebuie făcută individual.

Dacă sunt necesare doze mai mari pentru tratamentul unei afecțiuni, alăptarea trebuie întreruptă.

Dexametazonă fosfat hameln conține propilenglicol care a fost detectat și în laptele matern. Deși nu s-a demonstrat că propilenglicolul produce toxicitate asupra funcției de reproducere sau asupra dezvoltării la animale sau la om, Dexametazonă fosfat hameln trebuie utilizat cu precauție de către femeile care alăptează. O evaluare atentă a beneficiilor potențiale și a riscurilor asociate ale tratamentului cu steroizi și administrarea de propilenglicol trebuie făcută individual.

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

Dexametazonă fosfat hameln nu are nicio influență, sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje; acest lucru se aplică și în cazul muncii efectuate în condiții periculoase.

4.8 Reacții adverse

Riscul de reacții adverse este scăzut în cazul tratamentului de scurtă durată cu dexametazonă. Cu toate acestea, este de anticipat că în terapia parenterală de scurtă durată cu doze mari, pot apărea modificări ale electrolitilor, 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 ulceratii 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.

Incidența reacțiilor adverse previzibile, inclusiv supresia axului hipotalamo-hipofizo-suprarenal, se corelează cu potența relativă a medicamentului, doza, momentul administrării și durata tratamentului (vezi pct. 4.4).

Frecvența reacțiilor adverse este prezentată în conformitate cu următoarea convenție:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse
Infecții și infestări	Cu frecvență necunoscută	Mascarea simptomelor clinice de infecție, manifestarea și exacerbarea infecțiilor virale, fungice, bacteriene, parazitare și infecțiilor cu germeni oportuniști, activarea strongiloidozei

		(vezi pct. 4.4).
Tulburări hematologice și limfatice	Cu frecvență necunoscută	Leucocitoză moderată, limfopenie, eozinopenie, policitemie.
Tulburări ale sistemului imunitar	Cu frecvență necunoscută	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	Cu frecvență necunoscută	Sindrom Cushing (simptome tipice: față de lună plină, obezitate tronculară și pletoară), supresie suprarenală (vezi și pct. 4.4).
Tulburări metabolice și de nutriție	Cu frecvență necunoscută	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	Cu frecvență necunoscută	Depresie, iritabilitate, euforie, impulsul de a face lucruri, psihoze, manii, halucinații, instabilitate emoțională, anxietate, tulburări de somn, intenții suicidale.
Tulburări ale sistemului nervos	Cu frecvență necunoscută	Creștere a presiunii intracraniene (pseudotumor cerebri), manifestări ale unei epilepsii latente, creștere a numărului de convulsii în epilepsia manifestă.
Tulburări oculare	Cu frecvență necunoscută	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 corneană pe fondul unei cheratite preexistente, vedere încețoșată (vezi, de asemenea, pct. 4.4).
Tulburări vasculare	Cu frecvență necunoscută	Hipertensiune arterială, creștere a riscului de ateroscleroză și tromboză, vasculită (de asemenea ca simptom de întrerupere după tratamentul îndelungat), creștere a fragilității capilare.
Tulburări gastrointestinale	Cu frecvență necunoscută	Ulcere gastrointestinale, sângerări gastrointestinale, pancreatită, disconfort stomacal, sughiț.
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Cu frecvență necunoscută	Vergeturi 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	Cu frecvență necunoscută	Miopatie, slăbiciune și atrofie musculară, osteoporoză (dependentă de doză, posibilă și la administrarea pe termen scurt), necroză aseptică

		a oaselor, afecțiuni ale tendonului, tendinită, rupturi de tendon, lipomatoză epidurală, inhibare a creșterii la copii.
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Cu frecvență necunoscută	Tulburări ale secreției de hormoni sexuali (prin urmare, menstruație neregulată până la amenoree, hirsutism, impotență).
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Cu frecvență necunoscută	Întârziere a vindecării leziunilor.

Administrare locală:

Sunt posibile iritație locală și reacții de intoleranță (senzație de încălzire, durere prelungită). 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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

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

Simptome:

Nu au fost raportate niciodată cazuri de intoxicație acută cu dexametazonă. În caz de supradozaj cronic, este de așteptat o intensificare a reacțiilor adverse (vezi pct. 4.8), în special endocrine, metabolice și electrolitice.

Nu este disponibil niciun antidot. Tratamentul nu este probabil indicat pentru reacțiile cauzate de otrăvirea cronică, cu excepția cazului în care pacientul are o afecțiune care ar face ca pacientul să fie neobișnuit de susceptibil să prezinte efecte adverse din corticosteroizi. În acest caz, tratamentul simptomatic trebuie instituit după cum este necesar.

Reacțiile anafilactice și de hipersensibilitate pot fi tratate cu adrenalină, ventilație cu presiune pozitivă și aminofilină.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Efecte farmacodinamice

Dexametazona este un glucocorticoid mono-fluorinat, cu o potentă acțiune antialergică, antiflogistică și de stabilizare a membranelor. Dexametazona are și efecte asupra metabolismului carbohidraților, proteinelor și grăsimilor.

Dexametazona posedă acțiunile și efectele și a altor glucocorticoizi de bază și se numără printre cei mai activi membri ai clasei sale.

Dexametazona are o acțiune de aproximativ 7,5 ori mai mare decât cea a prednisonului 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 corticosuprarenale tranzitorii. Supresia axului hipotalamo-hipofizo-suprarenal depinde și de factori individuali.

Siguranța și eficacitatea clinică – COVID-19

Eficacitatea clinică

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

Studiul a fost derulat în 176 de unități spitalicești din Marea Britanie.

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

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

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

Criteriul final de evaluare principal

În grupul tratat cu dexametazonă mortalitatea la 28 de zile a fost semnificativ mai mică decât în grupul cu îngrijirea obișnuită, cu decese raportate la 482 din 2104 pacienți (22,9%) și 1110 din 4321 pacienți (25,7%), respectiv, (un raport al ratei de 0,83; interval de încredere [ÎÎ] 95%, 0,75-0,93; P <0,001).

În grupul de tratament cu dexametazonă, incidența decesului a fost mai mică decât cea din grupul de tratament prin îngrijire obișnuită, din rândul pacienților care au primit ventilație mecanică invazivă (29,3% față de 41,4%; un raport al ratei de 0,64; ÎÎ 95%, 0,51 până la 0,81) și la cei care au primit oxigen suplimentar fără ventilație mecanică invazivă (23,3% față de 26,2%; un raport al ratei de 0,82; ÎÎ 95%, 0,72 până la 0,94).

¹ www.recoverytrial.net

Nu s-a observat niciun efect clar al dexametazonei la pacienții care nu necesitau oxigen suplimentar la randomizare (17,8% față de 14,0%; raport al ratei, 1,19; ÎI 95%, 0,91 până la 1,55).

Criterii finale de evaluare secundare

Pacienții din grupul cu tratament cu dexametazonă au necesitat o perioadă mai scurtă de spitalizare decât cei din grupul cu îngrijire obișnuită (mediană, 12 zile față de 13 zile) și o probabilitate mai mare de externare în viață în termen de 28 de zile (raport al ratei, 1,10; ÎI 95%, 1,03 până la 1.17).

În conformitate cu criteriul final de evaluare principal, 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 al ratei 1,48; ÎI 95% 1,16, 1,90), urmat doar de oxigen (raport al ratei, 1,15; 95 % ÎI 1,06-1,24) fără efecte benefice la pacienții care nu primesc oxigen suplimentar (raport al ratei, 0,96; ÎI 95% 0,85-1,08).

Rezultat	Dexametazonă (N = 2104)	Îngrijire obișnuită (N = 4321)	Rata sau Rata Riscului (95% ÎI)*
		nr./nr. total de pacienți (%)	
Rezultate primare			
Mortalitatea la 28 zile	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75–0,93)
Rezultate secundare			
Externat din spital în termen de 28 de 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)

* Raportul ratei a fost ajustat în funcție de vârsta în raport cu rezultatele mortalității la 28 de zile și externarea din spital. Raportul de risc a fost ajustat în funcție de vârsta în raport cu rezultatul ventilației mecanice invazive sau a decesului și a subcomponentelor sale.

† Sunt excluși din această categorie pacienții care au primit ventilație mecanică invazivă de la randomizare.

Siguranță

Au existat patru reacții adverse grave (RAG) asociate cu tratamentul de studiu: două RAG de hiperglicemie, o RAG de psihoză indusă de steroizi și o RAG de hemoragie gastrointestinală superioară. Toate evenimentele au fost rezolvate.

Analiza subgrupului

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

	Dexametazonă	Îngrijire obișnuită		RR (ÎI 95%)	
Fără oxigen suplimentar ($x_1^2 = 0,70$; $p = 0,40$)					
< 70	10/197 (5,1%)	18/462 (3,9%)		1,31 (0,60–2,83)	
≥ 70 < 80	25/114 (21,9%)	35/224 (15,6%)		1,46 (0,88–2,45)	
≥ 80	54/190 (28,4%)	92/348 (26,4%)		1,06 (0,76–1,49)	
Subtotal	89/501 (17,8%)	145/1034 (14,0%)		1,19 (0,91–1,55)	
Doar oxigen ($x_1^2 = 2,54$; $p = 0,11$)					
< 70	53/675 (7,9%)	193/1473 (13,1%)		0,58 (0,43–0,78)	
≥ 70 < 80	104/306 (34,0%)	178/531 (33,5%)		0,98 (0,77–1,25)	
≥ 80	141/298 (47,3%)	311/600 (51,8%)		0,85 (0,70–1,04)	
Subtotal	298/1279 (23,3%)	682/2604 (26,2%)		0,82 (0,72–0,94)	
Ventilație mecanică ($x_1^2 = 0,28$; $p = 0,60$)					
< 70	66/269 (24,5%)	217/569 (38,1%)	0,61 (0,46–0,81)		
≥ 70 < 80	26/49 (53,1%)	58/104 (55,8%)	0,85 (0,53–1,34)		
≥ 80	3/6 (50,0%)	8/10 (80,0%)	0,39 (0,10–1,47)		
Subtotal	95/324 (29,3%)	283/683 (41,4%)	0,64 (0,51–0,81)		
Toți participanții	482/2104 (22,9%)	1110/4321 (25,7%)	0,83 (0,75–0,93)		
$p < 0,001$					
			Dexametazonă mai bine	Îngrijire obișnuită mai bine	

Efectele alocării la DEXAMETHASONE asupra mortalității la 28 de zile, prin suport respirator primit la randomizare și istoricul oricărei boli cronice³

	Dexametazonă	Îngrijire obișnuită		RR (ÎI 95%)	
Fără oxigen suplimentar ($x_1^2 = 0,08$; $p = 0,78$)					
Comorbidități	65/313 (20,8%)	100/598 (16,7%)		1,22 (0,89–1,66)	
Fără comorbidități	24/188 (12,8%)	45/436 (10,3%)		1,12 (0,68–1,83)	
Subtotal	89/501 (17,8%)	145/1034 (14,0%)		1,19 (0,91–1,55)	
Doar oxigen ($x_1^2 = 2,05$; $p = 0,15$)					
Comorbidități	221/702 (31,5%)	481/1473 (32,7%)		0,88 (0,75–1,03)	
Fără comorbidități	77/577 (13,3%)	201/1131 (17,8%)		0,70 (0,54–0,91)	
Subtotal	298/1279 (23,3%)	682/2604 (26,2%)		0,82 (0,72–0,94)	
Ventilație mecanică ($x_1^2 = 1,52$; $p = 0,22$)					
$p < 0,001$					

^{2 3} (sursă: 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>)

Comorbidități	51/159 (32,1%)	150/346 (43,4%)		0,75 (0,54–1,02)
Fără comorbidități	44/165 (26,7%)	133/337 (39,5%)		0,56 (0,40–0,78)
Subtotal	95/324 (29,3%)	283/683 (41,4%)		0,64 (0,51–0,81)
Toți participanții	482/2104 (22,9%)	1110/4321 (25,7%)		0,83 (0,75–0,93) p < 0,001
			Dexametazonă mai bine	Îngrijire obișnuită mai bine

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distribuire

Legarea dexametazonei de proteinele plasmatică este mai mică față de majoritatea celorlalți corticosteroizi și se estimează a fi de aproximativ 77%. Dexametazona se leagă dependent de doză de albuminele plasmatică. 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. Timpul de înjumătățire plasmatic al dexametazonei este de aproximativ 190 de minute.

Cu un timp de înjumătățire prin eliminare mai mare de 36 ore, dexametazona este unul dintre glucocorticoizii cu acțiune prelungită. Pe baza acțiunii prelungite pot apărea acumularea și supradozajul în cazul administrării zilnice, continue.

Eliminare

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, și metaboliții săi, glucuronați sau sulfați, sunt de asemenea excretați predominant renal. Până la 65% din doză este excretată în urină în 24 de ore. Disfuncția renală nu afectează substanțial excreția dexametazonei. Pe de altă parte, timpul de înjumătățire prin eliminare este mai mare în bolile renale severe.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate acută:

La șoareci și șobolani, DL₅₀ pentru dexametazonă după o doză orală unică este de 16 g/kg greutate corporală și, respectiv, de peste 3 g/ kg greutate corporală, în primele 7 zile. După administrarea subcutanată a unei doze unice, DL₅₀ la șoareci este mai mare de 700 mg/kg greutate corporală și de aproximativ 120 mg/kg greutate corporală la șobolani, în primele 7 zile. Într-o perioadă de 21 de zile, aceste valori scad, ceea ce este interpretat ca o consecință a bolilor infecțioase grave provocate de imunosupresia indusă de hormoni.

Toxicitate cronică:

Nu există date privind toxicitatea cronică la oameni și la animale. Nu s-au înregistrat intoxicații induse de corticoizi. În cazul tratamentului pe termen lung, cu doze mai mari de 1,5 mg pe zi, se pot aștepta reacții adverse pronunțate (vezi pct. 4.8).

Potențialul mutagen și carcinogen

Datele disponibile din studiile cu glucocorticoizi nu prezintă nici o dovadă relevantă din punct de vedere clinic privind proprietățile genotoxice.

Toxicitate reproductivă:

Studiile la animale au arătat că utilizarea glucocorticoizilor crește incidența palatoschizisului, la șobolani, șoareci, hamsteri, iepuri, câini și primare; dar nu și la cai sau oi. În unele cazuri, s-au adăugat afectări ale sistemului nervos central și ale inimii. La primare, 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 administrarea unor doze mari.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Propilenglicol
Edetat disodic
Hidroxid de sodiu (ca soluție 1 M)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Dexametazona este incompatibilă fizic cu daunorubicina, doxorubicina, vancomicina, difenhidramina (cu lorazepam și metoclopramidă) și bitartratul de metaraminol și nu trebuie amestecată cu soluții care conțin aceste medicamente. Este, de asemenea, incompatibilă în seringă cu doxapram și glicopirilat și în tubul de perfuzare în Y cu ciprofloxacina, idarubicina și midazolam (amestec 1: 1).

Informații despre compatibilitatea dexametazonei administrate s.c. continuu timp de 24 de ore prin intermediul seringii pompă:

- Compatibilă cu metoclopramidă și morfină
- Posibilă incompatibilitate cu octreotida (analogul somatostatinei)
- Precipită cu următoarele: ciclizină, midazolam, haloperidol, levomepromazină

6.3 Perioada de valabilitate

Perioada de valabilitate: 2 ani

Valabilitate după deschiderea fiolei: Medicamentul trebuie utilizat imediat după deschidere.

Valabilitate după reconstituire/diluare: Stabilitate chimică și fizică a soluțiilor diluate a fost demonstrată pentru 24 ore la 25 °C. Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, condițiile și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 de ore la 2 - 8°C, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25 °C. A nu se congela.
A se păstra fiolele în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere sau diluare vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiole de sticlă incoloră tip I cu un punct de tăiere, care conțin 1 ml soluție

Fiole de sticlă incoloră tip I cu un punct de tăiere, care conțin 2 ml soluție

Mărimea ambalajului:

Cutii cu 5 fiole x 1 ml, cutii cu 10 fiole x 1 ml

Cutii cu 5 fiole x 2 ml, cutii cu 10 fiole x 2 ml

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Atunci când Dexametazonă fosfat hameln este administrat prin perfuzie intravenoasă, se recomandă ca diluanți soluția de glucoză 5%, clorură de sodiu 0,9% și soluția Ringer lactat. Concentrația exactă de dexametazonă per recipient de perfuzare trebuie determinată de doza dorită, de aportul de lichid al pacientului și de rata de perfuzare necesară.

În îngrijirea paliativă, Dexametazonă fosfat hameln poate fi diluată cu clorură de sodiu și administrat prin perfuzie subcutanată continuă (PSCC).

Soluția trebuie inspectată vizual înaintea administrării. Se vor administra doar soluțiile limpezi, fără particule vizibile.

Doar pentru o singură utilizare.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Germania

8. NUMĂRUL/NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14031/2021/01-02-03-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări – Iulie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2021