

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dexametazonă Medochemie 4 mg/ ml soluție injectabilă/ perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare fiolă de 1 ml conține dexametazonă fosfat 4 mg (sub formă de fosfat sodic de dexametazonă).
Fiecare fiolă de 2 ml conține dexametazonă fosfat 8 mg (sub formă de fosfat sodic de dexametazonă).

Excipient cu efect cunoscut: sodiu.

Fiecare fiolă de 1 ml conține sodiu aproximativ 3,12 mg.

Fiecare fiolă de 2 ml conține sodiu aproximativ 6,24 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă/ perfuzabilă

Soluție limpede, incoloră până la slab gălbuie, pH 7,0 până la 8,5.

Osmolalitate: 160 până la 230 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Administrare sistemică:

- edem cerebral determinat de tumoră cerebrală, intervenție neurochirurgicală, abces cerebral, meningită bacteriană
- 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
- boli infecțioase severe, cu stări toxice (de exemplu, tuberculoză, febră tifoidă, bruceleză), numai în asociere cu un tratament antibiotic adecvat

- tratamentul paliativ al tumorilor maligne
- profilaxia și tratamentul vărsăturilor post-operatorii sau provocate de citostatice, în cadrul unui tratament antiemetic.
- Dexametazonă Medochemie este indicat în tratamentul bolii coronavirus 2019 (COVID-19) la pacienții adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste cu greutate corporală de cel puțin 40 kg) care necesită oxigenoterapie suplimentară.

Administrare locală:

- *Injecții intraarticulare:* inflamație persistentă a uneia sau a mai multor articulații după abordarea terapeutică generală a inflamației articulare cronice, artroză în puseu activ, forme acute de periartrită scapulo-humerală
- *Infiltrație (sub indicație strictă):* tenosinovite și bursite non-bacteriene, periartrită, tendinopatie inserțională
- *Oftalmologie:* administrare subconjunctivală în cheratoconjunctivita non-infecțioasă, sclerită (cu excepția scleritei necrozante), 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.

Când sunt necesare doze mari într-un singur tratament, trebuie luată în considerare administrarea de medicamente care conțin dexametazonă într-o concentrație/cantitate mai mare.

În lipsa altor recomandări, se utilizează următoarele doze:

Administrare sistemică:

Edem cerebral

În funcție de cauza și severitatea edemului cerebral, doza inițială este de 8 mg - 10 mg (până la 80 mg)/zi, administrată intravenos (i.v.), urmată de doza de 16 mg- 24 mg (până la 48 mg)/zi, i.v., divizată în 3-4 (până la 6) prize individuale, timp de 4-8 zile. În timpul iradierii și în tratamentul conservator al tumorilor cerebrale inoperabile, poate fi necesară administrarea Dexametazonă Medochemie pe termen lung, în doze mai mici.

Edem cerebral determinat de meningite bacteriene

- 0,15 mg/kg greutate corporală la interval de 6 ore, timp de 4 zile, la copii: 0,4 mg/kg greutate corporală la interval de 12 ore, timp de 2 zile; administrarea trebuie inițiată înainte de prima utilizare a antibioticului.

Șoc politraumatic/profilaxia insuficienței respiratorii acute post-traumatice

- adulți: doză inițială de 40 mg-100 mg, urmată de repetarea acesteia după 12 ore, sau 16 mg-40 mg la interval de 6 ore, timp de 2-3 zile
- copii: doză inițială de 40 mg, 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, și dacă este necesar, o altă doză de 8 mg repetată la interval de 4 ore
- copii: 0,15 mg-0,3mg/kg greutate corporală i.v., ca un bolus initial, apoi 0,3 mg/kg la interval de 4-

6 ore.

Aminofilina și secretoliticele pot fi administrate suplimentar.

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 bolilor reumatismale sistemice

- Lupus eritematos sistemic: 6 -16 mg/zi.

Poliartrită reumatoidă activă cu evoluție severă, progresivă

- formele care duc rapid la distrugerea articulațiilor: 12 mg- 16 mg/zi, în manifestările extraarticulare: 6 mg-12 mg/zi.

Boli infecțioase severe în status toxic (de exemplu, tuberculoză, febră tifoidă; numai cu terapie antiinfecțioasă concomitentă)

- 4-20 mg i.v. zilnic, timp de câteva zile, numai în asociere cu terapia antiinfecțioasă adecvată; în cazuri individuale (de exemplu, în caz de febră tifoidă) doze inițiale de până la 200 mg i.v., apoi reduse treptat.

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

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

Profilaxia și tratamentul vărsăturilor post-operatorii

- adulți: doză unică de 8 mg- 20 mg i.v. înainte de începerea intervenției chirurgicale;
- copii (copii peste 2 ani): 0,15 – 0,5 mg/kg greutate corporală (până la maximum 16 mg)

Tratamentul Covid-19

- Pacienți *adulți* 7,2 mg i.v. de dexametazonă fosfat (echivalent cu 6 mg dexametazonă i.v.) o dată pe zi, timp de până la 10 zile.
- *Adolescenți (adolescenți cu vârsta de 12 ani sau peste)*: se recomandă administrarea a 7,2 mg dexametazonă fosfat/ doză i.v. (echivalent cu 6 mg dexametazonă) o dată pe zi, timp de până la 10 zile. Durata tratamentului trebuie să fie ghidată de răspunsul clinic și de cerințele individuale ale pacientului.
- *Vârșnici, 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 Medochemie 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 Medochemie se poate administra și prin infiltrație 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 la nivelul unei singure articulații. Este necesar un control medical al articulației, în special după injectarea repetată.

Infiltrație: se administrează Dexametazonă Medochemie în regiunea cea mai dureroasă sau în inserția tendonului. Atenție, a nu se injecta în tendon! Injectarea frecventă trebuie evitată și trebuie menținute condiții aseptice stricte.

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. 6.6.

4.3 Contraindicații

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

Injecția intraarticulară este contraindicată:

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

Sunt contraindicate infiltrațiile fără tratament etiologic 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 ulceratii 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 Medochemie 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 Medochemie poate fi necesară o creștere temporară a dozei.

Administrarea sistemică de corticosteroizi nu trebuie oprită la pacienții care sunt deja tratați cu corticosteroizi sistemici (administrare orală) din alte motive (de exemplu, pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică), dar care nu necesită oxigen suplimentar.

Tratamentul cu Dexametazonă Medochemie 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
- cu aproximativ 8 săptămâni înainte de și la 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 Medochemie 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 psihice (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

Din cauza riscului de perforație intestinală, Dexametazonă Medochemie 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 Medochemie la pacienții cu diabet zaharat trebuie luată în considerare creșterea necesarului de insulină sau medicamente antidiabetice orale.

În timpul tratamentului cu Dexametazonă Medochemie 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 severă.

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

La începutul tratamentului cu Dexametazonă Medochemie poate să apară o agravare clinică a miasteniei gravis.

Administrare de vaccinuri 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.

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 intenționează 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 Medochemie, 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 ridicată și hipersensibilitate la substanțe citotoxice, trebuie monitorizați cu atenție și trebuie luate măsurile adecvate de precauție.

Criza de feocromocitom

Criza de feocromocitom, care poate fi letală, a fost raportată după administrarea de corticosteroizi sistemici. Corticosteroizii trebuie administrați la pacienții cu feocromocitom suspectat sau identificat numai după o evaluare adecvată a raportului risc/beneficiu.

Tulburări de vedere

Pot fi raportate tulburări de vedere în cazul utilizării sistemice și topice de corticosteroizi. Dacă un pacient prezintă simptome precum vedere încețoșată sau alte tulburări de vedere, trebuie luată în considerare trimiterea acestuia la un oftalmolog pentru evaluarea cauzelor posibile care pot include cataractă, glaucom sau boli rare, cum ar fi corioretinopatia seroasă centrală (CSCR), care au fost raportate după utilizarea corticosteroizilor sistemici și topici.

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

Dexametazonă Medochemie 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 la nivelul articulațiilor. Administrarea îndelungată sau repetată a glucocorticoizilor în articulațiile de suport a greutății 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.

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.

Copii și adolescenți

Nou-născuții prematuri

Dovezile disponibile sugerează afectarea pe termen lung a neurodezvoltării la nou-născuții prematuri cu boli pulmonare cronice, după tratament precoce (<96 ore), cu 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 Medochemie în perioada de creștere la copii.

Cardiomiopatie hipertropică

Cardiomiopatia hipertrofică a fost raportată după administrarea sistemică de corticosteroizi, inclusiv dexametazonă, la copiii născuți prematur. În majoritatea cazurilor raportate, aceasta a fost reversibilă la întreruperea tratamentului. La sugarii prematuri tratați cu dexametazonă cu administrare sistemică trebuie efectuată evaluarea diagnostică și monitorizarea funcției și structurii cardiace (punctul 4.8).

Vârstnici

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

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

Dexametazonă Medochemie 4 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă conține sodiu

Acest medicament conține sodiu 3,12 mg per fiolă de 1 ml, echivalent cu 0,15% din doza maximă zilnică de 2 g sodiu recomandată de OMS pentru un adult.

Acest medicament conține sodiu 6,24 mg per fiolă de 2 ml, 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)

Timpul de înjumătățire plasmatică a glucocorticoizilor poate fi prelungit. Ca urmare, efectul glucocorticoizilor poate fi potențat.

Inductori CYP3A4, cum sunt: rifampicina, fenitoina, carbamazepina, barbituricele și primidonele

Efectul corticoizilor poate fi redus.

Inhibitorii CYP3A4 (de exemplu: ketoconazol, itraconazol, ritonavir și cobicistat) pot reduce clearance-ul 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 efectelor sistemice ale corticoizilor.

Efedrină

Metabolizarea glucocorticoizilor poate fi accelerată și astfel eficacitatea acestora este redusă.

Inhibitori ECA

Crește riscul de modificări ale numărului elementelor figurate ale sângelui.

Glicozide cardiace

Efectul glicozidelor poate fi potențat de deficitul de potasiu.

Saluretice/laxative

Eliminarea potasiului poate fi crescută.

Antidiabetice

Efectul hipoglicemiant poate fi redus.

Derivați cumarinici

Efectul anticoagulant poate fi diminuat sau potențat. La administrarea concomitentă poate fi necesară ajustarea dozei de anticoagulant.

Anti-inflamatoare nesteroidiene (AINS), salicilați și indometacin

Riscul de ulcere și sângerări gastrointestinale este crescut.

Relaxante musculare non-depolarizante

Efectul relaxant asupra musculaturii poate fi prelungit.

Atropină, alte anticolinergice

Presiunea intraoculară poate fi crescută suplimentar în timpul administrării concomitente.

Praziquantel

Corticosteroizii pot determina scăderea marcată a concentrațiilor plasmatice de praziquantel.

Clorochină, hidroxiclrochină și meflochină

Risc crescut de miopatii, cardiomiopatii.

Protirelină

În cazul administrării concomitente a protirelinei, se poate observa reducerea creșterii concentrației de TSH.

Medicamente imunosupresoare

Creștere a susceptibilității la infecții și posibilă agravare sau manifestare a infecțiilor latente. În plus, pentru ciclosporină: creștere a concentrației plasmatice a ciclosporinei, cu creșterea riscului de apariție a convulsiilor.

Pot crește riscul de afecțiuni ale tendoanelor.

Efecte asupra metodelor de investigație

Reacțiile cutanate la testele alergologice pot fi supresate.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Dexametazona traversează placentă. Acest medicament poate fi administrat în timpul sarcinii și, în special în primul trimestru, numai după o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc.

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

Administrarea de corticosteroizi 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 corticosteroizilor poate determina creșterea incidenței malformațiilor congenitale la om, cum ar fi palatoschizis/cheiloschizis (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 substituție hormonală la nou-născut, cu doze ce trebuie reduse treptat.

Studiile au arătat un risc crescut de hipoglicemie neonatală în urma administrării prenatale a unei scheme terapeutice de scurtă durată cu corticosteroizi, inclusiv dexametazonă, la femeile cu risc de naștere prematură, dar aproape de termen.

Alăptarea

Dexametazona se excretă în laptele matern. Nu se cunosc cazuri de efecte dăunătoare asupra sugarului. Cu toate acestea, medicamentul trebuie administrat numai cu indicații de strictă necesitate în timpul. Dacă afecțiunea necesită doze mai mari, alăptarea trebuie întreruptă.

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

Nu există indicii că Dexametazonă Medochemie 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 posibilă a tensiunii arteriale, stop cardiac, modificări ale ritmului cardiac sau convulsii, și pot fi observate și 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, activare a strongiloidozei (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 susceptibilității de episoade convulsive 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 corneană pe fondul unei cheratite preexistente, vedere încețoșată (vezi, de asemenea, pct. 4.4).

Tulburări cardiace

Cardiomiopatie hipertrofică la copiii 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

Vergeturi roșii, atrofie cutanată, telangiectazii, peteșii, echimoze, hipertricoză, acnee indusă de corticosteroizi, dermatită periorală de tip acnee rozacee, modificări ale pigmentării pielii.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

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

Tulburări ale aparatului genital și sânului

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 direct la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

website: www.anm.ro.

4.9 Supradozaj

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: glucocorticoizi pentru uz sistemic, codul ATC: H02AB02.

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

Dexametazona are un efect glucocorticoid de aproximativ 7,5 ori mai mare decât cea a prednisolonului și prednisonului și, comparativ cu hidrocortizonul, este de 30 de ori mai eficientă, 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 a migrării 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.

Eficacitate și siguranță clinică în tratamentul infecției cu coronavirus 2019 (COVID-19)

Studiul RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 thERapY) 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 realizat în cadrul a 176 de spitale din Regatul Unit.

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

La randomizare, la 16% dintre pacienți s-a utilizat ventilație mecanică invazivă sau oxigenare prin membrană extracorporală, iar 60% au utilizat doar oxigen (cu sau fără ventilație neinvazivă) și 24% nu au utilizat nici una dintre cele precizate mai sus.

Vârsta medie a pacienților a fost de $66,1 \pm 15,7$ ani. 36% dintre pacienți erau de sex feminin. 24% dintre pacienți aveau antecedente de diabet zaharat, 27% aveau antecedente de boli cardiace și 21% aveau antecedente de boli pulmonare cronice.

Criteriu principal

Mortalitatea la 28 de zile a fost semnificativ mai mică în grupul de tratament cu dexametazonă decât în grupul cu standard uzual de îngrijire, cu decese raportate la 482 din 2104 pacienți (22,9%) și, respectiv, la 1110 din 4321 pacienți (25,7%) (RR, 0,83; ÎI 95% 0,75-0,93; $p < 0,001$).

În grupul de tratament cu dexametazonă, incidența decesului a fost mai mică decât cea din grupul cu de tratament la pacienții la care s-a utilizat ventilație mecanică invazivă (29,3% față de 41,4%; RR 0,64; ÎI 95% 0,51 până la 0,81) și la cei care au utilizat suplimentar oxigen, fără ventilație mecanică invazivă (23,3% față de 26,2%; RR, 0,82; ÎI 95% 0,72 până la 0,94).

Nu a existat un efect clar al dexametazonei la pacienții la care nu s-a utilizat niciun suport respirator la randomizare (17,8% față de 14,0%; RR 1,19; ÎI 95% 0,91 până la 1,55).

Criterii secundare

Pacienții din grupul de tratament cu dexametazonă au avut o durată mai mică de spitalizare decât cei din grupul cu standard uzual de îngrijire (în medie, 12 zile față de 13 zile) și o probabilitate mai mare de externare în viață în decurs de 28 de zile (RR 1,10; ÎI 95% 1,03-1,17).

În conformitate cu criteriul principal, cel mai mare efect în ceea ce privește externarea în decurs de 28 de zile a fost observat în rândul pacienților la care s-a utilizat ventilație mecanică invazivă la randomizare (RR 1,48; ÎI 95% 1,16, 1,90), urmată doar de administrarea de oxigen (RR 1,15; ÎI 95% 1,06-1,24) fără efect benefic la pacienții la care nu s-a administrat oxigen (RR 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

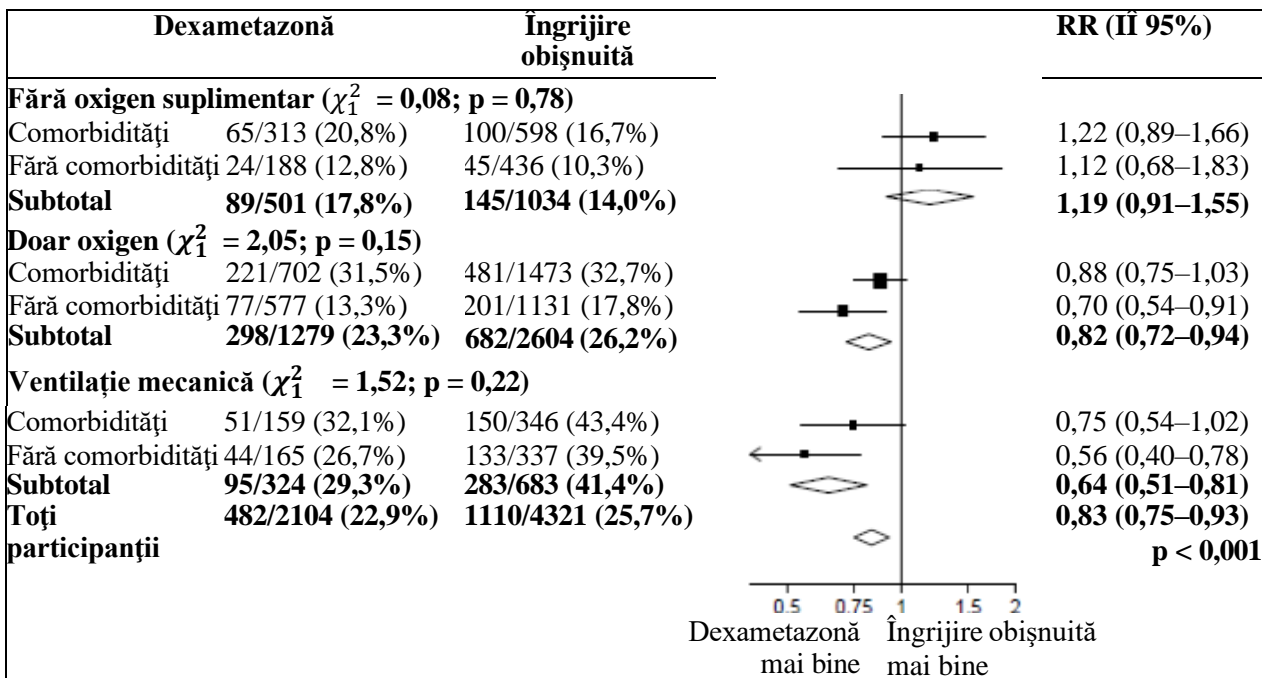
Au existat patru reacții adverse grave legate de tratamentul de studiu: două evenimente adverse grave de hiperglicemie, un eveniment advers grav de psihoză indusă de steroizi și un eveniment advers grav al unei sângerări gastro-intestinale superioare. Toate evenimentele s-au rezolvat.

Analize subgrup

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

Dexametazonă		Îngrijire obișnuită	RR (ÎI 95%)
Fără oxigen suplimentar ($\chi^2_1 = 0,70$; $p = 0,40$)			
< 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 ($\chi^2_1 = 2,54$; $p = 0,11$)			
< 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 ($\chi^2_1 = 0,28$; $p = 0,60$)			
< 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 DEXAMETAZONEI asupra mortalității la 28 de zile, în funcție de suportul respirator utilizat la randomizare și de istoricul oricărei boli cronice



5.2 Proprietăți farmacocinetice

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.

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.

La adulți, timpul de înjumătățire mediu plasmatic prin eliminare este de aproximativ 250 de 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 prelungit în bolile hepatice severe.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate acută

DL50 pentru dexametazonă după o singură aplicare orală în primele 7 zile este de 16 g/kg greutate corporală la șoarece și de peste 3 g/kg greutate corporală la șobolan. După o singură aplicare subcutanată, DL50 la șoarece este mai mare de 700 mg/kg greutate corporală și la șobolan de aproximativ 120 mg/kg greutate corporală, în primele 7 zile. Observate pe o perioadă de 21 de zile, aceste valori variază în intervale mai mici, ceea ce este interpretat ca o consecință a bolilor infecțioase severe cauzate de imunosupresia indusă de hormoni.

Toxicitate cronică

Nu există informații despre toxicitatea cronică la oameni sau animale. Manifestările de intoxicație induse de corticoizi nu au fost niciodată raportate. În cazul terapiei de lungă durată cu doze peste 1,5 mg/zi, trebuie anticipate reacții adverse marcate (vezi pct. 4.8).

Potențial mutagen și carcinogen

Rezultatele studiilor disponibile pentru glucocorticoizi nu evidențiază nicio dovadă a proprietăților genotoxice relevante clinic.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

În studiile la animale, s-a observat palatoschizis la șobolani, șoareci, hamsteri, iepuri, câini și primat, dar nu la cai și oi. În unele cazuri, aceste divergențe au fost combinate cu defecte ale sistemului nervos central și ale inimii. La primat, efectele asupra creierului au fost observate după expunere. Mai mult, creșterea intrauterină poate fi întârziată. Toate aceste efecte au fost observate la doze mari.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Citrat de sodiu (E331)
Edetat disodic (E386)
Creatinină
Apă pentru preparate injectabile
Hidroxid de sodiu (E 524) (pentru ajustarea pH-ului)
Acid clorhidric concentrat (E 507) (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

4 mg/ml: 18 luni
8 mg/2 ml: 2 ani

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru o perioadă de 24 ore la 25 °C și 2-8 °C. Din punct de vedere microbiologic medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de depozitare în timpul utilizării, înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 de ore la 2-8 °C, cu excepția cazului în care reconstituirea/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 se păstra fiolele în ambalajul secundar pentru a fi protejate de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiolă din sticlă, tip I, cu capacitate de 2 ml.

Dexametazonă Medochemie este disponibil în cutii cu 5, 10 sau 100 fiole.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Dexametazonă Medochemie 4 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă se administrează de preferință prin injecție intravenoasă directă sau se injectează în tubul de perfuzie. Soluția injectabilă/perfuzabilă este compatibilă cu următoarele soluții perfuzabile și este destinată a fi utilizată în decurs de 24 de ore:

- soluție salină izotonă
- Soluție Ringer
- Glucoză 5%
- Glucoză 10%
- Dextroză 5%

Atunci când se utilizează în combinație cu soluții perfuzabile, trebuie luate în considerare informațiile fiecărui furnizor cu privire la soluțiile sale perfuzabile, inclusiv informații despre compatibilitate, contraindicații, reacții adverse și interacțiuni.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Medochemie România S.R.L.

Str. Prof. Dr. I. Cantacuzino nr. 5, sector 1, București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15080/2023/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Iulie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2023