

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Demezón, 1 mg, tabletki

Demezón, 4 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Substancja czynna: deksametazon (*Dexamethasonum*)

Demezón, 1 mg: każda tabletkę zawiera 1 mg deksametazonu

Demezón, 4 mg: każda tabletkę zawiera 4 mg deksametazonu

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletkę 1 mg zawiera 73 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletkę 4 mg zawiera 70 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę

Demezón, 1 mg: białe do prawie białych, okrągłe, obustronnie płaskie tabletkę ze ściętymi krawędziami, o średnicy ok. 7 mm, z linią podziału i wytłoczonym napisem D1 po jednej stronie.

Demezón, 4 mg: białe do prawie białych, okrągłe, obustronnie płaskie tabletkę ze ściętymi krawędziami, o średnicy ok. 7 mm, z linią podziału i wytłoczonym napisem D4 po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Obrzęk mózgu wywołany guzem mózgu, interwencją neurochirurgiczną, bakteryjnym zapaleniem opon mózgowych, ropniem mózgu.
- Ciężki ostry napad astmy.
- Początkowy etap leczenia rozległych, ciężkich chorób skóry o ostrym przebiegu wrażliwych na działanie glikokortykosteroidów, np. erythrodermia, pęcherzyca zwykła, ostra egzema.
- Początkowy etap leczenia chorób autoimmunologicznych, takich jak układowy toczeń rumieniowaty (zwłaszcza jego trzewne formy).
- Ciężki postępujący przebieg aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów np. szybko postępujące destrukcyjne formy choroby i (lub) objawy pozastawowe.
- Ciężkie choroby zakaźne z objawami toksycznymi (np. gruźlica, dur brzuszny; wyłącznie w połączeniu z terapią przeciwniektoryjną).
- Leczenie paliatywne nowotworów złośliwych.
- Produkt leczniczy Demezón jest wskazany w leczeniu COVID-19 u pacjentów dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych o masie ciała wynoszącej co najmniej 40 kg), wymagających tlenoterapii.

Dodatkowo dla Demezolu, 4 mg, tabletki:

- Profilaktyka i leczenie wymiotów pooperacyjnych, lub wywołanych leczeniem cytostatykami w ramach terapii przeciwwymiotnej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawaniaDawkowanie

Dawka powinna być ustalana w zależności od reakcji indywidualnych pacjentów oraz nasilenia choroby. Najczęściej dawka początkowa jest duża. W poważnych ostrych i postępujących stanach chorobowych dawka jest większa niż w przypadku chorób przewlekłych.

Demezol jest dostępny w postaci tabletek zawierających 1 mg lub 4 mg deksametazonu. Wybór mocy zależy od wielkości dawki początkowej i wielkości dawki dobowej.

Jeżeli lekarz nie zaleci inaczej, wskazane jest stosowanie następujących dawek:

- Obrzęk mózgu: w zależności od przyczyny i nasilenia choroby, dawka początkowa to 8 – 10 mg (do 80 mg) dożylnie, następnie podaje się 16 – 24 mg (do 48 mg) na dobę doustnie podzielone na 3 – 4 (do 6) dawki pojedyncze przez 4 – 8 dni. Długotrwałe podawanie mniejszych dawek produktu leczniczego Demezolu może mieć miejsce w przypadku naświetlań lub leczenia zachowawczego nieoperacyjnego guza mózgu.
- Obrzęk mózgu wywołany bakteryjnym zapaleniem opon mózgowych: 0,15 mg/kg masy ciała co 6 godzin, przez 4 dni. Dzieci: 0,4 mg/kg masy ciała co 12 godzin, przez 2 dni, zaczynając przed podaniem pierwszej dawki antybiotyku.
- Ciężki ostry napad astmy: dorośli: 8 – 20 mg, następnie w razie potrzeby 8 mg co 4 godziny. Dzieci: 0,15 – 0,3 mg/kg masy ciała.
- Ostre choroby skóry: w zależności od rodzaju i stopnia rozległości choroby, dobowe dawki w zakresie 8 – 40 mg, a w niektórych przypadkach nawet do 100 mg, po czym powinno nastąpić ograniczanie dawki zgodnie z potrzebami klinicznymi.
- Aktywna faza układowych chorób reumatycznych: układowy toczeń rumieniowaty 6 – 16 mg na dobę.
- Aktywne reumatoidalne zapalenie stawów o ciężkim, postępującym przebiegu: szybko postępująca destrukcyjna postać choroby: 12 – 16 mg na dobę, z objawami pozastawowymi: 6 – 12 mg na dobę.
- Ciężkie choroby zakaźne z objawami zatrucia (np. gruźlica, tyfus): 4 – 20 mg na dobę przez kilka dni, wyłącznie w połączeniu z terapią przeciwinfekcyjną.
- Leczenie paliatywne nowotworów złośliwych: początkowo 8 – 16 mg na dobę; 4 – 12 mg na dobę w przypadku długotrwałej terapii.
- Leczenie COVID-19:
Dorośli: 6 mg doustnie raz na dobę przez okres do 10 dni.

Populacja pediatryczna

W populacji pediatrycznej (u młodzieży w wieku od 12 lat) zaleca się przyjmowanie 6 mg na dawkę doustnie raz na dobę przez okres do 10 dni.

Czas trwania leczenia powinien być uzależniony od odpowiedzi klinicznej i indywidualnych wymagań pacjenta.

Pacjenci w podeszłym wieku, pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki.

Dodatkowo dla Demezolu, 4 mg, tabletki:

- Profilaktyka i leczenie wymiotów wywołanych leczeniem cytostatykami w ramach terapii przeciwwymiotnej: 10 – 20 mg deksametazonu przed chemioterapią, a następnie w razie potrzeby 4 – 8 mg, 2 – 3 razy na dobę przez 1 – 3 dni (umiarkowanie emetogenna chemioterapia) lub do 6 dni (wysokie emetogenna chemioterapia).

- Profilaktyka i leczenie wymiotów pooperacyjnych: dawka pojedyncza 8 – 20 mg przed operacją; dzieci w wieku od 2 lat: 0,15 – 0,5 mg/kg masy ciała (maksymalnie 16 mg).

Sposób podawania

Tabletki należy przyjmować w całości (nie żuć) z posiłkiem lub po posiłku popijając odpowiednią ilością płynu. Całą dawkę dobową można podać rano jako dawkę pojedynczą. Jednakże u pacjentów wymagających leczenia dużymi dawkami podzielenie dobowej dawki na kilka dawek może dać lepszy wynik leczenia.

W zależności od choroby, objawów klinicznych i odpowiedzi na leczenie, dawkę można zmniejszyć, przerwać leczenie lub pacjent może zacząć przyjmować najmniejszą dawkę podtrzymującą. Jeżeli jest to konieczne, należy monitorować pracę osi nadnerczy. Zasadniczo, dawka i czas trwania leczenia powinny być tak wysokie, i trwać tak długo, jak to jest konieczne, ale również jeżeli to możliwe należy podawać jak najniższą dawkę przez jak najkrótszy czas. Dawka powinna być zmniejszana powoli.

Po terapii początkowej, jeśli terapia długoterminowa zostanie uznana za konieczną, należy zmienić substancję leczniczą na prednizon lub prednizolon, ponieważ powoduje on mniejsze zahamowanie kory nadnerczy.

W przypadku niedoczynności tarczycy lub marskości wątroby, stosunkowo małe dawki mogą okazać się wystarczające lub może być wymagane zmniejszenie dawki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niedoczynność kory nadnerczy, która jest spowodowana leczeniem glikokortykosteroidem, może – w zależności od dawki i czasu trwania leczenia – utrzymywać się przez wiele miesięcy, a w niektórych przypadkach nawet ponad rok od zakończenia leczenia. Podczas leczenia deksametazonem z powodu szczególnych warunków stresu fizycznego (uraz, zabieg, poród itp.) konieczne może być tymczasowe zwiększenie dawki. Ze względu na potencjalne ryzyko w warunkach związanych ze stresem należy oznaczyć poziom kortyzolu we krwi pacjentów poddawanych długotrwałej terapii.

Nawet w przypadkach wydłużonej niedoczynności kory nadnerczy po zakończeniu leczenia podawanie glikokortykosteroidów może być konieczne w sytuacjach związanych ze stresem fizycznym. Ostra postać niedoczynności kory nadnerczy wywołanej terapią może zostać zminimalizowana dzięki łagodnemu zmniejszaniu dawki do momentu planowanego zakończenia leczenia.

W wyniku immunosupresji, leczenie produktem leczniczym Demezom może prowadzić do wzrostu ryzyka zakażeń bakteryjnych, wirusowych, pasożytniczych, oportunistycznych i grzybiczych. Kortykosteroidy mogą maskować pewne objawy zakażenia, co utrudnia diagnozę. Nieaktywne zakażenia, takie jak gruźlica czy wirusowe zapalenie wątroby B mogą ulec wznowieniu.

Leczenie COVID-19

Nie należy przerywać leczenia kortykosteroidami podawanymi ogólnoustrojowo u pacjentów, którzy są już leczeni kortykosteroidami działającymi ogólnoustrojowo (podawanymi doustnie) z innych przyczyn (np. pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc), ale nie wymagają tlenoterapii.

Deksametazonu nie należy podawać w chorobie COVID-19 u pacjentów, którzy nie wymagają podawania tlenu lub wentylacji mechanicznej, ze względu na brak korzyści terapeutycznych i ryzyko pogorszenia stanu zdrowia w tej grupie pacjentów.

Leczenie produktem leczniczym Demezom należy stosować wyłącznie, kiedy jest ono bezwzględnie

wskazane oraz, jeżeli to konieczne, z dodatkowym celowanym leczeniem przeciwnieinfekcyjnym w następujących chorobach:

- ostre infekcje wirusowe (wirusowe zapalenie wątroby B, *Herpes zoster*, *Herpes simplex*, *Varicella*, opryszczkowe zapalenie rogówki);
- przewlekłe aktywne zapalenie wątroby z obecnością antygenu HbsAg;
- od około 8 tygodni przed i do 2 tygodni po szczepieniu z użyciem żywej szczepionki;
- układowe mykozy i pasożytozy (np. zakażenie nicieniami);
- zdiagnozowana lub podejrzewana węgoreczka (zakażenie nicieniami); leczenie glikokortykosteroidami może prowadzić do masywnej infekcji węgorciem, jego rozprzestrzenienia się w organizmie i rozległej migracji larw;
- poliomyelitis (choroba Heinego Medina);
- zapalenie węzłów chłonnych po szczepieniu BCG;
- ostre i przewlekłe zakażenia bakteryjne;
- w przypadku przebytej gruźlicy (ryzyko reaktywacji) stosować tylko pod osłoną leków przeciwgruźliczych.

Ponadto leczenie produktem leczniczym Demezon powinno być wdrażane wyłącznie z poważnych wskazań i, jeżeli to konieczne, należy stosować dodatkowe specyficzne sposoby leczenia w przypadku:

- wrzodów żołądka lub jelit;
- osteoporozy;
- ciężkiej niewydolność serca;
- nieuregulowanego nadciśnienia tętniczego;
- nieuregulowanej cukrzycy;
- zaburzeń psychiatrycznych (w tym w wywiadzie), w tym myśli samobójczych: zalecany jest nadzór neurologa lub psychiatry;
- jaskry zamkniętego kąta i jaskry otwartego kąta; zalecana jest jednoczesna terapia i kontrola okulistyczna;
- owrzodzenia rogówki i urazów rogówki; zalecana jest jednoczesna terapia i kontrola okulistyczna.

Przełom w przebiegu guza chromochłonnego

Po podaniu glikokortykosteroidów zgłaszano przypadki wystąpienia przełomu w przebiegu guza chromochłonnego nadnerczy (*Pheochromocytoma crisis*), który może prowadzić do śmierci.

W przypadku pacjentów z podejrzeniem lub diagnozą guza chromochłonnego nadnerczy glikokortykosteroidy należy podawać wyłącznie po odpowiedniej ocenie stosunku korzyści do ryzyka.

Zaburzenia widzenia

Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

Ze względu na ryzyko perforacji jelita Demezon musi być stosowany wyłącznie z nagłych wskazań i pod odpowiednią kontrolą w przypadku:

- ciężkiego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego z ryzykiem perforacji, możliwego nawet bez podrażnienia otrzewnej,
- zapalenia uchyłków,
- zespoleń jelitowo-jelitowego (bezpośrednio po zabiegu).

Oznaki podrażnienia otrzewnej po perforacji żołądkowo-jelitowej mogą nie wystąpić u pacjentów otrzymujących wysokie dawki glikokortykosteroidów.

Podczas podawania produktu Demezon osobom chorym na cukrzycę należy wziąć pod uwagę większe zapotrzebowanie na insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe.

Podczas leczenia deksametazonem konieczna jest regularna kontrola ciśnienia krwi, zwłaszcza podczas podawania dużych dawek produktu oraz u pacjentów z nieuregulowanym nadciśnieniem tętniczym.

Ze względu na ryzyko zaostrzenia objawów choroby pacjenci z ciężką niewydolnością serca muszą pozostawać pod uważną obserwacją.

U pacjentów leczonych dużymi dawkami deksametazonu może wystąpić bradykardia. Może dojść do ciężkich reakcji anafilaktycznych.

Ryzyko wystąpienia tendinopatii, zapalenia ścięgna i zerwania ścięgna zwiększa się u pacjentów leczonych jednocześnie glikokortykosteroidami i fluorochinolonami.

Myasthenia gravis obecna przed rozpoczęciem leczenia produktem Demezon może w początkowej fazie kuracji ulec zaostrzeniu.

Szczepienia szczepionkami nieaktywnymi można wykonywać w każdym momencie. Jednakże należy pamiętać, że reakcja odpornościowa i w konsekwencji skuteczność szczepionki, może być osłabiona w przypadku większych dawek glikokortykosteroidów.

Podczas długotrwałej terapii produktem Demezon należy regularnie monitorować stan zdrowia pacjenta (dotyczy to również badań okulistycznych wykonywanych co trzy miesiące).

W przypadku stosowania dużych dawek produktu Demezon należy zapewnić odpowiednią podaż potasu i ograniczyć ilość sodu przyjmowanego przez pacjenta. Należy monitorować stężenie potasu w surowicy.

W zależności od czasu trwania terapii oraz przyjmowanej dawki można oczekiwać negatywnego wpływu na metabolizm wapnia, co oznacza potrzebę wprowadzenia profilaktyki osteoporozy. Dotyczy to przede wszystkim pacjentów ze współistniejącymi czynnikami ryzyka, takimi jak predyspozycje genetyczne, podeszły wiek, po menopauzie, niedobór białek i wapnia w diecie, nałogowe palenie tytoniu, nadmierne spożycie alkoholu, a także zbyt mała aktywność fizyczna. Profilaktyka obejmuje spożywanie właściwej ilości wapnia i witaminy D oraz aktywność fizyczną. Należy rozważyć zastosowanie dodatkowego leczenia w przypadku zdiagnozowanej wcześniej osteoporozy.

Jeżeli wymagane jest zakończenie długotrwałej terapii glikokortykosteroidami należy wziąć pod uwagę: zaostrzenie lub nawrót leczonej choroby, możliwość wystąpienia ostrej niewydolności kory nadnerczy lub kortyzoнового zespołu odstawienia.

Przebieg niektórych chorób wirusowych (ospy wietrznej, odry) może być cięższy u pacjentów leczonych glikokortykosteroidami. Na szczególne ryzyko narażeni są pacjenci leczeni lekami osłabiającymi odporność (immunosupresantami), którzy nie przechodzili ospy wietrznej lub odry. Jeśli podczas leczenia lekiem Demezon pacjenci tacy mają kontakt z osobami chorymi na ospę wietrzną lub odrę, należy zastosować u nich leczenie zapobiegawcze.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki zespołu rozpadu guza, dotyczyło to pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego, leczonych deksametazonem w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami. Należy podjąć odpowiednie środki ostrożności i ściśle kontrolować pacjentów z grupy wysokiego ryzyka zespołu rozpadu guza, do której należą pacjenci z wysokim indeksem proliferacyjnym, dużym rozmiarem guza oraz o dużej wrażliwości na leki cytotoksyczne.

Dzieci i młodzież

Wcześnieiki

Dostępne dane wskazują na występowanie długotrwałych zdarzeń niepożądanych wpływających na rozwój neurologiczny wcześniaków z przewlekłą chorobą płuc po rozpoczęciu wczesnego leczenia (<96 godzin) w dawce początkowej 0,25 mg/kg masy ciała dwa razy na dobę.

W przypadku leczenia dzieci w fazie wzrostu należy dokładnie ocenić współczynnik korzyści do ryzyka. Leczenie powinno trwać krótko. Długotrwałe leczenie powinno uwzględniać dawkowanie produktu leczniczego co drugi dzień.

Pacjenci w podeszłym wieku

W przypadku leczenia osób w podeszłym wieku produktem Demezón należy ocenić współczynnik korzyści do ryzyka ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia osteoporozy.

Uwaga

Wykonywanie testów dopingowych w trakcie przyjmowania deksametazonu może skutkować wynikiem pozytywnym.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jedną tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Estrogeny (np. doustne leki antykoncepcyjne): Okres półtrwania kortykosteroidów może być wydłużony. Przez to ich działanie jest mocniejsze.

Leki zobojętniające kwas żołądkowy: po jednoczesnym podaniu glinu wodorotlenku lub magnezu wodorotlenku możliwe jest zmniejszenie absorpcji glikokortykosteroidów i zmniejszenie skuteczności produktu Demezón. Dlatego glikokortykosteroidy należy podawać z odpowiednim opóźnieniem po lekach zobojętniających kwas żołądkowy (2 godziny).

Induktory CYP3A4, takie jak ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina, barbiturany i prymidon: działanie kortykosteroidów może być osłabione.

Inhibitory CYP3A4, (w tym ketokonazol, itrakonazol, rytonawir i kobicystat) mogą zmniejszać klirens deksametazonu, co może spowodować nasilenie działania i zahamowanie czynności nadnerczy (wystąpienie zespołu Cushinga). Należy unikać łączenia tych leków, chyba że korzyść przewyższa zwiększone ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem glikokortykosteroidów; w takim przypadku pacjenta należy obserwować w celu wykrycia ogólnoustrojowych działań glikokortykosteroidów.

Adrenalina: Może nastąpić przyspieszenie metabolizmu glikokortykosteroidów, co może zmniejszyć ich skuteczność.

Inhibitory konwertazy angiotensyny: Występuje zwiększone ryzyko zaburzeń składu krwi.

Glikozydy nasercowe: Ze względu na niedobór potasu może dojść do nasilenia ich działania.

Leki moczopędne i przeczyszczające: Nasilenie wydalania potasu.

Leki przeciwcukrzycowe: Osłabienie działania hipoglikemicznego tych leków.

Pochodne kumaryny: Działanie przeciwzakrzepowe może być osłabione lub nasilone. Podczas jednoczesnego stosowania z produktem Demezom konieczne może być dostosowanie dawki leku przeciwzakrzepowego.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne (NLPZ), salicylany i indometacyna: Zwiększenie ryzyka wystąpienia owrzodzenia lub krwawienia z przewodu pokarmowego.

Niedepolaryzujące leki zwiotczające: Rozluźnienie mięśni może utrzymywać się dłużej.

Atropina i inne leki przeciwcholinergiczne: Może wystąpić dalsze zwiększenie ciśnienia śródgałkowego podczas równoczesnego przyjmowania produktu leczniczego Demezom.

Przykwantel: Kortykosteroidy mogą spowodować zmniejszenie stężenia przykwantelu we krwi.

Chlorochina, hydroksychlorochina, meflochina: Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia chorób mięśni lub chorób mięśnia sercowego.

Somatotropina: Podczas długotrwałej terapii może wystąpić osłabienie działania somatotropiny.

Protyrelina: Osłabione jest zwiększenie stężenia hormonu pobudzającego tarczycę (tyreotropiny, TSH) po podaniu protyreliny.

Immunosupresanty: Zwiększona podatność na zakażenia i możliwe zaostrzenie lub ujawnienie się nieaktywnych infekcji. Dodatkowo dla cyklosporyny: następuje zwiększenie stężenia cyklosporyny we krwi. Przez to dochodzi do zwiększenia ryzyka napadów drgawek.

Fluorochinolony mogą zwiększyć ryzyko tendinopatii (chorób ścięgien).

Wpływ na badania diagnostyczne

Reakcje skórne na testy alergiczne mogą być hamowane.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Deksametazon przenika przez łożysko.

W okresie ciąży, zwłaszcza w pierwszym tryestrze, produkt wolno stosować jedynie po starannym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka.

Po długotrwałym leczeniu kortykosteroidami podczas ciąży nie można wykluczyć zaburzeń wzrostu płodu.

Podanie kortykosteroidów ciężarnym zwierzętom może być przyczyną nieprawidłowości rozwoju płodu, w tym rozszczepów podniebienia i opóźnienia wzrostu płodu, oraz wpływa na rozwój mózgu i zahamowanie rozwoju płodu. Brak danych na temat wpływu kortykosteroidów na zwiększenie ilości wad rozwojowych takich jak rozszczepy podniebienia i (lub) warg u ludzi (patrz punkt 5.3).

Jeżeli glikokortykosteroidy są podawane pod koniec ciąży, istnieje ryzyko zaniku kory nadnerczy u płodu, co może wymagać stopniowego leczenia substytucyjnego u noworodka.

Karmienie piersią

Deksametazon przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Dotychczas nie zgłaszano szkodliwego wpływu na niemowlę. Jednakże obowiązuje ściśle ustalenie wskazań do stosowania produktu leczniczego podczas karmienia piersią. Po zastosowaniu dużych dawek zaleca się przerwanie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Hormonalna terapia zastępcza:

Jeżeli przestrzegane jest zalecane dawkowanie, ryzyko działań niepożądanych jest niskie.

Farmakoterapia:

Mogą wystąpić niżej wymienione działania niepożądane, które są zależne od wielkości dawki i czasu trwania terapii. Częstość ich występowania jest nieznana.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Maskowanie objawów infekcji, ujawnianie, nasilenie lub wznowienie infekcji wirusowych, grzybiczych, bakteryjnych, pasożytniczych i oportunistycznych, aktywacja węgorzycy (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Umiarkowana leukocytoza, limfopenia, eozynopenia, nadkrwistość.

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje nadwrażliwości (np. osutka wywołana lekami), ciężkie reakcje anafilaktyczne takie jak arytmie, skurcze oskrzeli, zbyt niskie ciśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, zapaść krążeniowa, zatrzymanie akcji serca, osłabienie układu odpornościowego.

Zaburzenia endokrynologiczne

Zahamowanie czynności nadnerczy oraz indukcja zespołu Cushinga (typowe objawy: twarz księżycowata, otyłość brzuszna, zaczerwienienie twarzy).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Zatrzymywanie sodu z towarzyszącym obrzękiem, utrata potasu (uwaga: zaburzenia rytmu serca), przyrost masy ciała, upośledzenie tolerancji węglowodanów, cukrzyca, hipercholesterolemia i hipertrójglicydemia, zwiększony apetyt.

Zaburzenia psychiczne

Depresja, drażliwość, euforia, zwiększony napęd psychoruchowy, psychozy, mania, omamy, chwiejność emocjonalna, niepokój, zaburzenia snu, myśli samobójcze.

Zaburzenia układu nerwowego

Guz rzekomy mózgu, objawy padaczki utajonej, większa ilość napadów padaczki.

Zaburzenia oka

Zaćma, głównie podtorebkowa tylna, jaskra, zaostrzenie objawów związanych z owrzodzeniem rogówki, nasilenie wirusowych, grzybiczych i bakteryjnych zapaleń oka, nasilenie bakteryjnego zapalenia rogówki, opadanie powieki, rozszerzenie źrenic, obrzęk spojówki, jatrogena perforacja twardówki, centralna retinopatia surowicza, nieostre widzenie (patrz także punkt 4.4).

Zaburzenia naczyniowe

Nadciśnienie, nasilone ryzyko miażdżycy i zakrzepicy, zapalenie naczyń (może wystąpić również jako efekt odstawienia produktu Demezón po długotrwałej terapii), zwiększona kruchość naczyń włosowatych.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Czkawka

Zaburzenia żołądka i jelit

Wrzody żołądka i jelit, krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie trzustki, niestrawność.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rozstępy, atrofia skóry, teleangiektazja, wybroczyny, wylewy krwi, hipertrichoza, trądzik steroidowy, zapalenie skóry (wokół ust) podobne do trądziku różowatego, zaburzenia barwnikowe.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Miopatia, osłabienie mięśni, utrata masy mięśniowej, osteoporoza (zależna od dawki, możliwa również po krótkotrwałym stosowaniu), aseptyczna martwica kości, choroby ścięgien, zapalenie ścięgna, zerwanie ścięgna, lipomatoza nadtwardówkowa, zahamowanie wzrostu u dzieci.

Uwaga:

Jeżeli po długotrwałym leczeniu dawka będzie zmniejszana zbyt szybko, mogą się pojawić bóle mięśni i stawów.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Zaburzenia wydzielania hormonów płciowych (w wyniku czego mogą wystąpić: nieregularne miesiączki, brak miesiączki, hirsutyzm, impotencja).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Wolniejsze gojenie się ran.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy:

Rzadko pojawiają się doniesienia o ostrej toksyczności po przedawkowaniu glikokortykosteroidów. Długotrwałe stosowanie może spowodować zaostrenie skutków ubocznych (patrz punkt 4.8) stosowania glikokortykosteroidów, zwłaszcza zaburzeń endokrynologicznych, metabolizmu i równowagi elektrolitowej.

Leczenie:

Nie istnieje antidotum na deksametazon.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: glikokortykosteroidy
Kod ATC: H02AB02.

Deksametazon jest niefluorowanym glikokortykosteroidem o właściwościach antyalergicznym, przeciwzapalnym i stabilizującym błony komórkowe. Wpływa również na metabolizm węglowodanów, białek i tłuszczów.

Deksametazon wykazuje działanie glikokortykosteroidowe 7,5 razy silniejsze niż prednizolon i prednizon. W porównaniu do hydrokortyzonu jest 30 razy silniejszy. Nie wykazuje działania mineralokortykosteroidowego.

Glikokortykosteroidy, takie jak deksametazon, wywierają biologiczne działanie przez aktywację transkrypcji genów zależnych od kortykosteroidów. Działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne i antyproliferacyjne jest spowodowane przez różne czynniki, w tym zmniejszone powstawanie, uwalnianie i aktywność mediatorów zapalnych oraz przez hamowanie czynności i migracji specyficznych komórek zapalnych. Dodatkowo, wpływ uczulających limfocytów T i makrofagów na komórki docelowe jest prawdopodobnie hamowany przez glikokortykosteroidy.

Jeśli konieczne jest długotrwałe leczenie glikokortykosteroidami, należy rozważyć możliwe spowodowanie przejściowej niewydolności kory nadnerczy. Zahamowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza zależy, między innymi, od indywidualnych czynników.

Leczenie COVID-19

Badanie RECOVERY (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY,¹) to inicjowane przez badacza, randomizowane, kontrolowane, otwarte adaptacyjne badanie platformowe, mające na celu ocenę efektów potencjalnego leczenia u pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19.

Badanie zostało przeprowadzone w 176 szpitalach w Wielkiej Brytanii.

6425 pacjentów zakwalifikowano losowo do grupy otrzymującej deksametazon (2104 pacjentów) lub opiekę standardową (4321 pacjentów). 89% pacjentów miało potwierdzoną laboratoryjnie infekcję SARS-CoV-2.

W trakcie randomizacji 16% pacjentów poddawanych było inwazyjnej wentylacji mechanicznej lub pozaustrojowej oksygenacji przezbłonowej, 60% otrzymywało tylko tlen (z lub bez wentylacji nieinwazyjnej), a u 24% w żaden sposób nie wspomagano oddychania.

Średni wiek pacjentów wynosił $66,1 \pm 15,7$ lat. 36% pacjentów stanowiły kobiety. 24% pacjentów miało w wywiadzie cukrzycę, 27% - choroby serca, a 21% - przewlekłą chorobę płuc.

Pierwszorzędowy punkt końcowy

Śmiertelność w ciągu 28 dni była istotnie niższa w grupie otrzymującej deksametazon niż w grupie otrzymującej standardową opiekę medyczną, ze zgonami odnotowanymi odpowiednio u 482 z 2104 pacjentów (22,9%) i 1110 z 4321 pacjentów (25,7%) (wskaźnik częstości 0,83; 95% przedział ufności [CI], 0,75 do 0,93; $P < 0,001$).

W grupie otrzymującej deksametazon częstość zgonów była niższa niż w grupie otrzymującej standardową opiekę medyczną wśród pacjentów poddawanych inwazyjnej wentylacji mechanicznej (29,3% vs. 41,4%; wskaźnik częstości 0,64; 95% CI, 0,51 do 0,81) oraz otrzymujących tlen bez

¹ www.recoverytrial.net

inwazyjnej wentylacji mechanicznej (23,3% vs. 26,2%; wskaźnik częstości 0,82; 95% CI, 0,72 do 0,94).

Nie stwierdzono wyraźnego wpływu deksametazonu u pacjentów, którzy nie otrzymywali żadnego wspomaganie oddychania w trakcie randomizacji (17,8% vs. 14,0%; wskaźnik częstości 1,19; 95% CI, 0,91 do 1,55).

Drugorzędowe punkty końcowe

Pacjenci z grupy otrzymującej deksametazon byli hospitalizowani przez krótszy okres czasu niż pacjenci w grupie otrzymującej standardową opiekę medyczną (mediana 12 dni vs. 13 dni) i mieli większe prawdopodobieństwo wypisu ze szpitala przy życiu w ciągu 28 dni (wskaźnik częstości 1,10; 95% CI, 1,03 do 1,17).

Zgodnie z pierwszorzędnym punktem końcowym, największy wpływ na wypis ze szpitala w ciągu 28 dni obserwowano u pacjentów, którzy byli poddawani inwazyjnej wentylacji mechanicznej podczas randomizacji (wskaźnik częstości 1,48; 95% CI, 1,16, 1,90), a następnie u pacjentów otrzymujących tylko tlen (wskaźnik częstości 1,15; 95% CI, 1,06-1,24), bez korzystnego wpływu u pacjentów, którzy nie otrzymywali tlenu (ryzyko względne 0,96; 95% CI, 0,85-1,08).

Wynik	Deksametazon (N=2104)	Standardowa opieka medyczna (N=4321)	Wskaźnik częstości lub współczynnik ryzyka (95% CI)*
	liczba/całkowita liczba pacjentów (%)		
Pierwszorzędowy punkt końcowy			
Śmiertelność w ciągu 28 dni	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75–0,93)
Drugorzędowe punkty końcowe			
Wypis ze szpitala w ciągu 28 dni	1413/2104 (67,2)	2745/4321 (63,5)	1,10 (1,03–1,17)
Inwazyjna wentylacja mechaniczna lub zgon†	456/1780 (25,6)	994/3638 (27,3)	0,92 (0,84–1,01)
Inwazyjna wentylacja mechaniczna	102/1780 (5,7)	285/3638 (7,8)	0,77 (0,62–0,95)
Zgon	387/1780 (21,7)	827/3638 (22,7)	0,93 (0,84–1,03)

* Wskaźniki częstości zostały dostosowane do wieku w odniesieniu do wyników śmiertelności w ciągu 28 dni i wypisu ze szpitala. Współczynniki ryzyka zostały dostosowane do wieku w odniesieniu do wyniku zastosowania inwazyjnej wentylacji mechanicznej lub zgonu i jej elementów składowych.

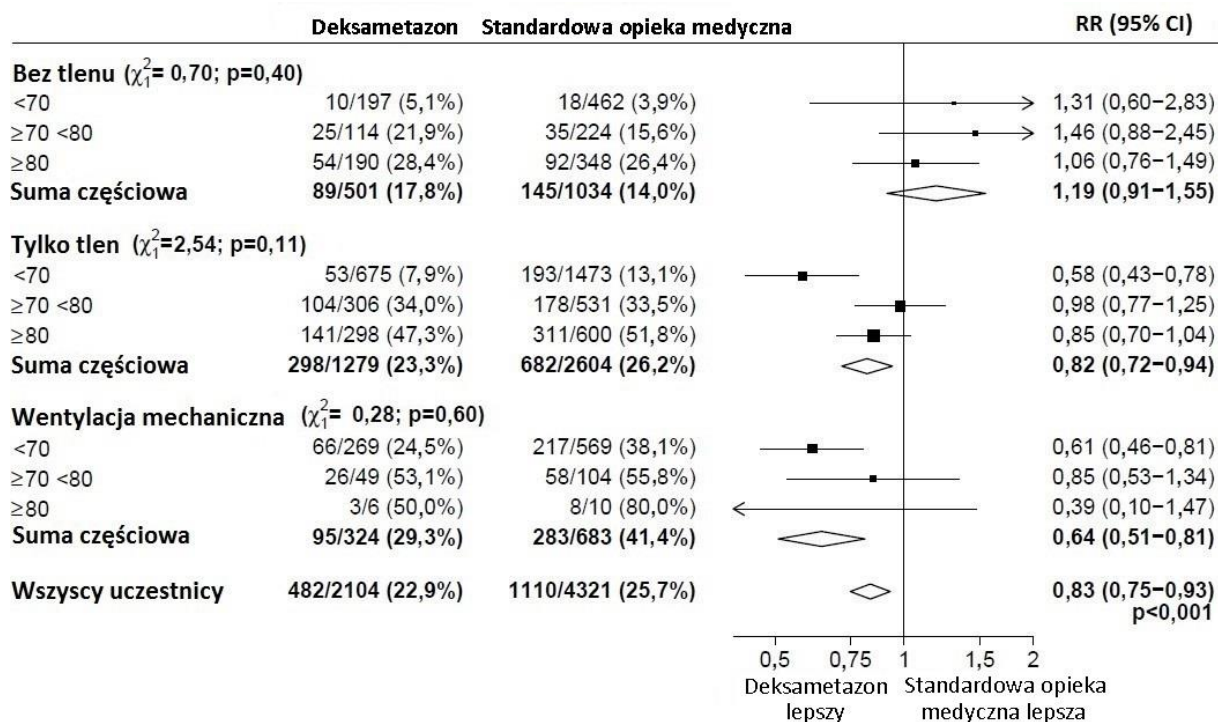
† Z tej kategorii wykluczeni są pacjenci, którzy byli poddawani inwazyjnej wentylacji mechanicznej w trakcie randomizacji.

Bezpieczeństwo

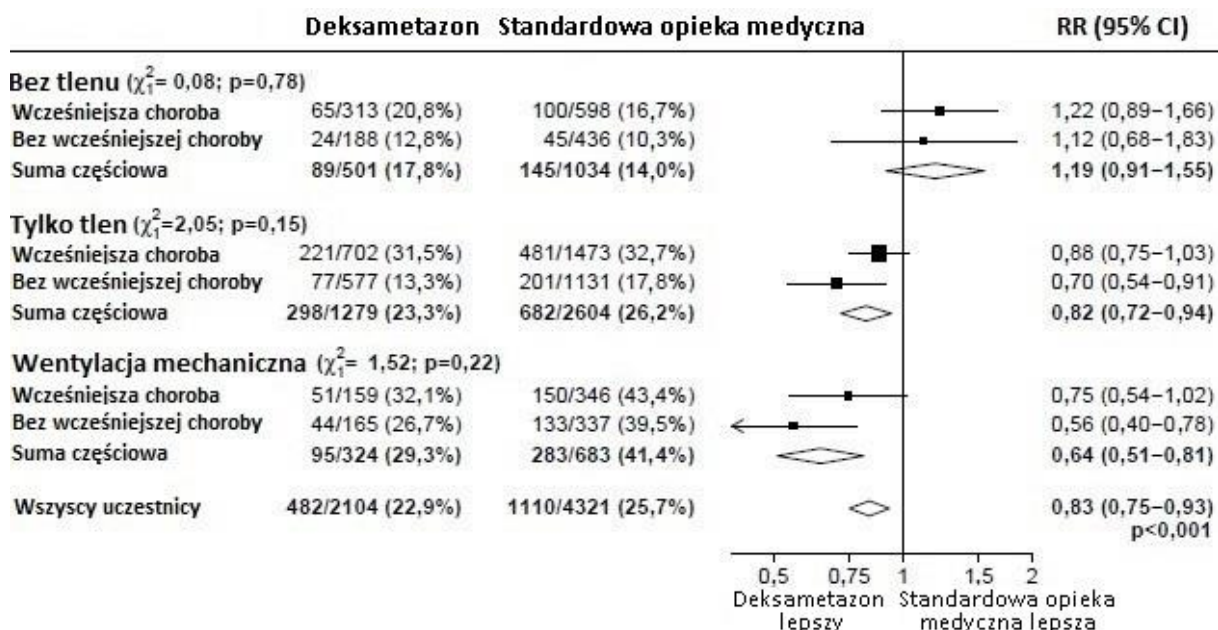
Wystąpiły cztery ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. SAE - serious adverse event) związane z badanym leczeniem: dwa w postaci hiperglikemii, jedno jako psychoza indukowana steroidami oraz jedno jako krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Wszystkie zdarzenia ustąpiły.

Analizy podgrup

Wpływ przydziału do grupy otrzymującej DEKSAMETAZON na śmiertelność w ciągu 28 dni, według wieku i zastosowanego wspomaganie oddychania w trakcie randomizacji²



Wpływ przydziału do grupy otrzymującej DEKSAMETAZON na śmiertelność w ciągu 28 dni, według zastosowanego wspomaganie oddychania w trakcie randomizacji i jakiegokolwiek choroby przewlekłej w wywiadzie³



² (źródło: 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>)

³ (źródło: 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>)

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym, deksametazon jest szybko i niemalże całkowicie wchłaniany w żołądku i jelicie cienkim. Biodostępność wynosi 80-90%. Maksymalne stężenie we krwi osiąga po 60 do 120 minutach.

Deksametazon jest wiązany z albuminami w osoczu w zależności od dawki. Po zastosowaniu bardzo dużych dawek, większa część krąży swobodnie we krwi. Frakcja niezwiązana (aktywna) kortykosteroidów wzrasta w przypadku hypoalbuminemii.

Średni okres półtrwania deksametazonu (w osoczu) w fazie eliminacji u osób dorosłych wynosi około 250 minut (+ 80 minut). Z powodu długiego biologicznego okresu półtrwania wynoszącego ponad 36 godzin, codzienne stosowanie deksametazonu może prowadzić do jego kumulacji i przedawkowania.

Wydalanie odbywa się w dużym stopniu przez nerki w wolnej postaci alkoholu deksametazonowego. Deksametazon jest częściowo metabolizowany. Metabolity są głównie wydalone przez nerki w postaci glukuronianów lub siarczanów. Uszkodzenie czynności nerek nie wpływa znacząco na wydzielanie deksametazonu. Jednakże okres półtrwania w fazie eliminacji jest wydłużony u pacjentów z ciężkimi chorobami wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra:

Po podaniu pojedynczej dawki LD50 dla deksametazonu w ciągu pierwszych 7 dni wynosi 16 g/kg u myszy oraz ponad 3 g/kg u szczurów. Po jednorazowym podaniu podskórnym LD50 wynosi więcej niż 700 mg/kg u myszy oraz około 120 mg/kg u szczurów w ciągu pierwszych 7 dni.

Wartości te uległy zmniejszeniu w ciągu 21-dniowego okresu obserwacji. Uważa się, że takie zmiany są wynikiem ciężkich chorób zakaźnych spowodowanych immunosupresją hormonalną.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym:

Brak danych w odniesieniu do toksyczności po podaniu wielokrotnym u ludzi i zwierząt. Nie są znane objawy zatrucia związanego z glikokortykosteroidami. Podczas długotrwałego leczenia z użyciem dawek powyżej 1,5 mg/dobę należy spodziewać się znaczących działań niepożądanych (patrz punkt 4.8).

Potencjalna genotoksyczność i rakotwórczość:

Dostępne wyniki badań z zastosowaniem glikokortykosteroidów nie wskazują jakichkolwiek klinicznie znaczących właściwości genotoksycznych.

Toksyczny wpływ na reprodukcję:

W badaniach na zwierzętach obserwowano rozszczip podniebienia u myszy, szczurów, chomików, królików, psów i naczelnych, ale nie u koni i owiec. W niektórych przypadkach te odchylenia łączyły się z defektami ośrodkowego układu nerwowego i serca. U naczelnych obserwowano zmiany w obszarze mózgu po ekspozycji. Ponadto wzrost wewnątrzmaciczny może być zaburzony. Wszystkie te skutki obserwowano przy zastosowaniu dużych dawek.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Demezón, 1 mg, tabletki

Wielkości opakowań: 20, 40, 100 tabletek

Demezón, 4 mg, tabletki

Wielkości opakowań: 10, 20, 40 tabletek

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SUN-FARM Sp. z o.o.

ul. Dolna 21

05-092 Łomianki

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 25034 – Demezón, 1 mg

Pozwolenie nr 25035 – Demezón, 4 mg

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 grudnia 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO