

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Demezón, 8 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml produktu zawiera 8,74 mg deksametazonu sodu fosforanu, co odpowiada 8 mg deksametazonu fosforanu (*Dexamethasoni phosphas*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
sodu edetynian, glikol propylenowy w ilości 90 mg/ml, sodu wodorotlenek.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.
Przezroczysty, bezbarwny lub prawie bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Podanie ogólnoustrojowe:

- Obrzęk mózgu wywołany guzem mózgu;
- Wstrząs pourazowy/ profilaktyka pourazowego płuca wstrząsowego;
- Wstrząs anafilaktyczny (po początkowym wstrzyknięciu adrenaliny).
- 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.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie zależy od rodzaju i stopnia nasilenia choroby oraz indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie. Zazwyczaj stosuje się stosunkowo duże dawki początkowe. W ciężkich ostrych stanach chorobowych dawka jest znacznie większa niż w przypadku chorób przewlekłych.

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

Podanie ogólnoustrojowe:

- Obrzęk mózgu:
Dorośli: 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 dożylnie, podzielone na 3-4 (do 6) dawki pojedyncze przez 4-8 dni. W przypadku naświetlań lub leczenia zachowawczego

nieoperacyjnego guza mózgu może być potrzebne dłuższe podawanie mniejszych dawek produktu leczniczego Demezón

- Wstrząs pourazowy/profilaktyka pourazowego płuca wstrząsowego: dawka początkowa to 40 do 100 mg (u dzieci: 40 mg) dożylnie, powtórzona po 12 godzinach lub 16-40 mg co 6 godzin przez 2-3 dni.
- Wstrząs anafilaktyczny: po początkowym dożylnym podaniu adrenaliny 40 do 100 mg (dzieci: 40 mg) dożylnie, powtórzyć iniekcję, jeśli konieczne.
- Leczenie COVID-19:
Dorośli: 6 mg dożylnie 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/dawkę dożylnie 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.

Sposób podawania

Produkt należy podawać w powolnym (trwającym 2-3 minuty) wstrzyknięciu dożylnym lub infuzji, ale można też podać domięśniowo, gdy wystąpią trudności z dostępem do żyły, a krążenie krwi jest prawidłowe.

Czas trwania leczenia zależy od wskazań.

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

Wskazówki dotyczące przydatności roztworu

Tylko przezroczysty roztwór może zostać zastosowany. Zawartość ampułki jest przeznaczona tylko do jednorazowego użytku. Jakąkolwiek ilość roztworu pozostałego po wstrzyknięciu należy usunąć.

Bezpośrednio przed podaniem we wlewie zawartość ampułki rozcieńcza się w izotonicznym roztworze chlorku sodowego lub 5% roztworze glukozy.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

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

W pojedynczych przypadkach podczas stosowania produktu leczniczego Demezón obserwowano ciężkie reakcje anafilaktyczne z zapaścią krążeniową, zatrzymaniem pracy serca, zaburzeniem rytmu serca, skurczem oskrzeli i (lub) niedociśnieniem lub nadciśnieniem tętniczym.

W wyniku immunosupresji, leczenie produktem leczniczym Demezón może prowadzić do wzrostu ryzyka zakażeń bakteryjnych, wirusowych, pasożytniczych, oportunistycznych i grzybiczych. Mogą być maskowane objawy istniejącego lub rozwijającego się zakażenia, co utrudnia diagnozę.

Nieaktywne zakażenia, takie jak gruźlica czy wirusowe zapalenie wątroby typu B mogą ulec wznowieniu.

Podczas leczenia produktem leczniczym Demezon konieczne może być tymczasowe zwiększenie dawki z powodu szczególnych sytuacji stresu fizycznego (uraz, zabieg, poród, itp.).

Leczenie produktem leczniczym Demezon należy stosować wyłącznie, jeśli jest ono bezwzględnie wskazane oraz, jeżeli to konieczne, z dodatkowym celowanym leczeniem przeciwiinfekcyjnym w następujących okolicznościach:

- ostre zakażenia wirusowe (wirusowe zapalenie wątroby typu B, półpasiec, opryszczka, ospa wietrzna, 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 grzybice i zakażenia pasożytnicze (np. zarażenia nicieniami),
- u pacjentów z podejrzeniem lub potwierdzoną strongyloidozą (choroba pasożytnicza wywołana przez nicienia węgorka jelitowego), leczenie glikokortykosteroidami może prowadzić do aktywacji i masywnego namnażania tych pasożytów,
- poliomyelitis (choroba Heinego-Medina),
- zapalenie węzłów chłonnych po szczepieniu przeciw gruźlicy,
- ostre i przewlekłe zakażenia bakteryjne,
- gruźlica w wywiadzie (uwaga: reaktywacja). Produkt wolno stosować jedynie łącznie z lekami chroniącymi przed gruźlicą.

Ponadto leczenie produktem leczniczym Demezon należy rozpoczynać, jeśli jest ono bezwzględnie wskazane, i jeżeli to konieczne, należy stosować dodatkowe specyficzne sposoby leczenia w przypadku:

- wrzodów żołądka lub jelit,
- osteoporozy,
- ciężkiej niewydolności serca,
- nieuregulowanego nadciśnienia tętniczego,
- nieuregulowanej cukrzycy,
- zaburzeń psychicznych (także w wywiadzie), w tym myśli samobójczych: zalecany jest nadzór neurologa lub psychiatry,
- jaskra z wąskim i z otwartym kątem przesączania: zalecana jednoczesna terapia i kontrola okulistyczna,
- owrzodzeń i uszkodzeń rogówki: zalecana jest jednoczesna terapia i kontrola okulistyczna).

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.

Ze względu na ryzyko perforacji jelita produkt można stosować, jeśli jest to bezwzględnie wskazane i pod odpowiednią kontrolą w przypadku:

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

Oznaki podrażnienia otrzewnej po perforacji żołądkowo-jelitowej mogą nie wystąpić u pacjentów

otrzymujących duże dawki glikokortykosteroidów.

Podczas podawania produktu leczniczego Demezón pacjentom z cukrzycą należy wziąć pod uwagę większe zapotrzebowanie na insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe.

Podczas leczenia produktem leczniczym Demezón konieczna jest regularna kontrola ciśnienia krwi, zwłaszcza podczas podawania dużych dawek 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.

Mogą wystąpić ciężkie reakcje anafilaktyczne.

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

Myasthenia gravis obecna przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Demezón może początkowo ulec zaostrzeniu.

Zasadniczo można wykonywać szczepienia z użyciem szczepionek inaktywowanych. Jednakże należy pamiętać, że w przypadku podawania wyższych dawek kortykosteroidów odpowiedź immunologiczna i w konsekwencji skuteczność szczepionki może być osłabiona.

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

Nagle odstawienie produktu leczniczego po około 10 dniach stosowania może prowadzić do zaostrzenia lub nawrotu choroby podstawowej, ostrej niewydolności kory nadnerczy i (lub) zespołu odstawienia kortyzonu. Z tego względu, jeśli stosowanie leku ma zostać przerwane, dawkę należy zmniejszać stopniowo.

U pacjentów leczonych glikokortykosteroidami przebieg niektórych chorób wirusowych (ospa wietrznej, odry) może być cięższy. Na szczególne ryzyko narażeni są pacjenci z obniżoną opornością, którzy nie przechodzili ospy wietrznej lub odry. Jeśli podczas leczenia produktem leczniczym Demezón pacjenci tacy mają kontakt z osobami chorymi na ospę wietrzną lub odrę, należy zastosować u nich leczenie zapobiegawcze, jeśli konieczne.

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 dużego ryzyka zespołu rozpadu guza, do której należą pacjenci z wysokim indeksem proliferacyjnym, dużym rozmiarem guza oraz o dużej wrażliwości na leki cytotoksyczne.

Kardiomiopatia przerostowa

Występowanie kardiomiopatii przerostowej notowano po ogólnoustrojowym podaniu niemowlętom przedwcześnie urodzonym kortykosteroidów, w tym deksametazonu. W większości zgłoszonych przypadków było to działanie przemijające po odstawieniu leku. U niemowląt przedwcześnie urodzonych leczonych ogólnoustrojowo deksametazonem, należy wykonać ocenę diagnostyczną i monitorować czynność i strukturę serca (patrz punkt 4.8).

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 glikokortykosteroidów. 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 glikokortykosteroidów.

Ze względu na możliwość wystąpienia przejściowych działań niepożądanych podczas zbyt szybkiego podawania produktu leczniczego, takich jak nieprzyjemne mrowienie lub parestezje, które same w sobie są nieszkodliwe i trwają do 3 minut, wstrzyknięcie dożylnie należy wykonywać powoli (w ciągu 2-3 minut).

Produkt leczniczy Demezón jest przeznaczony do krótkotrwałego stosowania. W przypadku niewłaściwego stosowania produktu przez długi czas, należy zapoznać się z dodatkowymi ostrzeżeniami i środkami ostrożności dotyczącymi długotrwałej terapii produktami leczniczymi zawierającymi glikokortykosteroidy.

Dzieci i młodzież

Wczesniaki

Dostępne dane wskazują na występowanie długotrwałych zdarzeń niepożądanych wpływających na rozwój neurologiczny wczesniaków 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 stosowania u dzieci w fazie wzrostu, należy dokładnie ocenić stosunek korzyści i ryzyka wynikających z leczenia produktem leczniczym Demezón.

Pacjenci w podeszłym wieku

W przypadku stosowania u pacjentów w podeszłym wieku, należy dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka wynikającego z leczenia produktem leczniczym Demezón, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia osteoporozy.

Stosowanie produktu leczniczego Demezón może skutkować pozytywnym wynikiem testu antydopingowego.

Produkt leczniczy Demezón zawiera sód

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ampułkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Produkt leczniczy Demezón zawiera glikol propylenowy

Demezón zawiera 450 mg glikolu propylenowego w ampułce zawierającej 5 ml roztworu oraz 225 mg glikolu propylenowego w ampułce zawierającej 2,5 ml roztworu, co odpowiada 90 mg/ml.

Jednoczesne podawanie z innymi substratami dehydrogenazy alkoholowej, takimi jak etanol, może powodować działania niepożądane u dzieci w wieku poniżej 5 lat.

Chociaż nie wykazano toksycznego wpływu glikolu propylenowego na rozród i rozwój potomstwa, może on przenikać do płodu i do mleka matki. Dlatego też podanie glikolu propylenowego pacjentce w ciąży należy rozważyć w każdym przypadku indywidualnie.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby powinni pozostawać pod kontrolą lekarza z powodu różnych działań niepożądanych przypisywanych glikolowi propylenowemu, takich jak

zaburzenia czynności nerek (ostra martwica kanalików nerkowych), ostra niewydolność nerek i zaburzenia czynności wątroby.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Estrogeny (np. doustne leki antykoncepcyjne):

Okres półtrwania glikokortykosteroidów może być wydłużony, przez to ich działanie może być nasilone.

Produkty lecznicze indukujące CYP3A4, takie jak ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina, barbiturany i prymidon:

Działanie kortykosteroidów może być osłabienie.

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 takiego połączenia, chyba że korzyści z leczenia przewyższają zwiększone ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów. W takim przypadku należy obserwować, czy u pacjenta nie występują ogólnoustrojowe działania niepożądane kortykosteroidów.

Adrenalina:

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

Inhibitory konwertazy angiotensyny:

Występuje zwiększone ryzyko zmian w morfologii krwi.

Glikozydy nasercowe:

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

Leki moczopędne oraz leki przeczyszczające:

Nasilenia wydalania potasu.

Leki przeciwcukrzycowe:

Oslabienie działania hipoglikemicznego tych leków.

Pochodne kumaryny:

Działanie przeciwzakrzepowe może być osłabione lub nasilone. Podczas jednoczesnego stosowania konieczne może być dostosowanie dawki leku przeciwzakrzepowego.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)/ przeciwreumatyczne, salicylany i indometacyna:

Zwiększenie ryzyka wystąpienia owrzodzenia i krwawienia z przewodu pokarmowego.

Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie:

Rozluźnienie mięśni może utrzymywać się dłużej.

Atropina, inne leki przeciwcholinergiczne:

Może wystąpić dalsze zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego podczas równoczesnego stosowania.

Prazykwantel:

Kortykosteroidy mogą spowodować zmniejszenie stężenia prazykwantelu we krwi.

Chlorochina, hydroksychlorochina, meflochina:

Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii i kardiomiopatii.

Protyrelina:

Oslabione jest zwiększenie aktywności TSH po podaniu protyreliny .

Leki immunosupresyjne:

Zwiększona podatność na zakażenia i możliwe zaostrzenie lub ujawnienie się nieaktywnych zakażeń.

Dodatkowo dla cyklosporyny:

Następuje zwiększenie stężenia cyklosporyny we krwi. Przez to dochodzi do zwiększenia ryzyka napadów drgawek.

Fluorochinolony mogą zwiększyć ryzyko tendinopatii.

Wpływ na wyniki badań diagnostycznych:

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 trymestrze, produkt leczniczy wolno stosować jedynie po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka.

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

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

W badaniach wykazano zwiększone ryzyko hipoglikemii u noworodka, występujące po krótkim cyklu leczenia przed porodem kortykosteroidami, w tym deksametazonem, kobiet narażonych na wystąpienie późnego przedwczesnego porodu.

Jeżeli glikokortykosteroidy są podawane pod koniec ciąży, istnieje ryzyko zaniku kory nadnerczy u płodu, co wymaga zastosowania leczenia substytucyjnego u noworodka. Leczenie substytucyjne należy stopniowo odstawiać

Karmienie piersią

Deksametazon przenika do mleka ludzkiego. Dotychczas nie zgłaszano szkodliwego wpływu na niemowlę. Jednakże obowiązuje ściśle ustalenie wskazań do stosowania produktu leczniczego podczas karmienia piersią. Jeśli konieczne jest zastosowanie dużych dawek, należy przerwać karmienie piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Dotychczas brak danych wskazujących na to, że produkt leczniczy Demezoon ma wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, a także wykonywania prac w warunkach wymagających zachowania równowagi

4.8 Działania niepożądane

Podczas krótkotrwałego leczenia deksametazonem ryzyko wystąpienia działań niepożądanych jest małe. Jedyne wyjątki stanowią pozajelitowe leczenie dużymi dawkami, które wymaga kontroli zmian elektrolitowych, powstawania obrzęku, możliwego zwiększenia ciśnienia krwi, niewydolności serca, zaburzeń rytmu pracy serca (arytmii) lub drgawek oraz należy spodziewać się wystąpienia objawów klinicznych infekcji nawet podczas krótkotrwałego stosowania.

Wymagane jest również monitorowanie w kierunku zmniejszenia tolerancji glukozy jak również wystąpienia wrzodów żołądka i dwunastnicy (często związanych ze stresem), które w wyniku leczenia kortykosteroidami mogą objawiać się w mniejszym stopniu.

Mogą wystąpić następujące działania niepożądane, które są znacząco zależne od dawki i czasu trwania leczenia; nie jest więc możliwe określenie częstości ich występowania:

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Maskowanie zakażeń, wystąpienie lub pogorszenie zakażeń wirusowych, grzybiczych, bakteryjnych, pasożytniczych oraz zakażeń patogenami oportunistycznymi, pobudzenie strongyloidozy (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Umiarkowana leukocytoza, limfopenia, eozynopenia, policytymia.

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje nadwrażliwości (np. wysypka polekowa), ciężkie reakcje anafilaktyczne, takie jak zaburzenia rytmu serca (arytmie), skurcz oskrzeli, obniżenie lub podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi, zapaść krążeniowa, zatrzymanie akcji serca, osłabienie układu odpornościowego.

Zaburzenia endokrynologiczne

Zahamowanie czynności nadnerczy i wywołanie zespołu Cushinga (typowe objawy: twarz księżycowata, otyłość tułowia i nadmiar płynów ustrojowych) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Zatrzymanie sodu, któremu towarzyszy powstawanie obrzęków, zwiększenie wydalania potasu (należy zwrócić uwagę na ryzyko arytmii), zwiększenie masy ciała, obniżenie tolerancji glukozy, cukrzyca, hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia, zwiększenie apetytu.

Zaburzenia psychiczne

Depresja, drażliwość, euforia, zwiększenie napędu, psychoza, mania, omamy, zmiany nastroju, lęk, zaburzenia snu, myśli samobójcze.

Zaburzenia układu nerwowego

Rzekomy guz mózgu, pojawienie się objawów ukrytej padaczki, zwiększenie skłonności do drgawek w padaczce z objawami.

Zaburzenia oka

Zaćma (szczególnie zaćma tylna podtorebkowa), jaskra, pogorszenie objawów wrzodu rogówki, nasilenie wirusowych, grzybiczych i bakteryjnych zapaleń oka, pogorszenie bakteryjnego zapalenia rogówki, opadanie powieki, rozszerzenie źrenicy (mydriaza), obrzęk spojówek, jatrogenne perforacja twardówki, centralna retinopatia surowicza, w rzadkich przypadkach odwracalny wytrzeszcz, nieostre widzenie (patrz także punkt 4.4.).

Zaburzenia serca

Kardiomiopatia przerostowa u niemowląt przedwcześnie urodzonych (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia naczyniowe

Nadciśnienie tętnicze, zwiększone ryzyko miażdżycy i zakrzepicy, zapalenie naczyń (także jako zespół odstawienia po długotrwałym leczeniu), zwiększona łamliwość naczyń włosowatych.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Czkawka

Zaburzenia żołądka i jelit

Wrzody żołądka i jelit, krwawienie z żołądka lub jelit, zapalenie trzustki, dolegliwości w nadbrzuszu.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rozstępy, zanik, teleangiektazja, wybroczyny, wylewy krwi, nadmierne owłosienie, trądzik steroidowy, zapalenie skóry podobne do trądziku różowatego (wokół ust), zmiany pigmentacji skóry.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Miopatia, zanik i osłabienie mięśni, osteoporoza (zależne od dawki, możliwe także podczas krótkotrwałego stosowania), jałowe martwice kości, zaburzenia w obrębie ścięgien, zapalenie ścięgna, zerwanie ścięgna, tłuszczakowatość nadtwardówkowa, zahamowanie wzrostu u dzieci.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Zaburzenia wydzielania hormonów płciowych (skutkujące pojawieniem się nieregularnych krwawień miesięczkowych, w tym brakiem krwawień miesięczkowych, hirsutyzmem, impotencją).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Opóźnienie gojenia 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 i 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:

Nie jest znany żaden przypadek ostrego zatrucia deksametazonem. W przypadkach przewlekłego przedawkowania można spodziewać się zwiększenia częstości i nasilenia działań niepożądanych (patrz punkt 4.8), szczególnie dotyczących układu endokrynologicznego, metabolizmu i równowagi elektrolitowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: glikokortykosteroidy

kod ATC: H02AB02

Deksametazon jest monofluorowanym glikokortykosteroidem o silnych właściwościach przeciwalergicznym, przeciwzapalnym oraz stabilizującym błonę komórkową, jak również wpływającym na metabolizm węglowodanów, białek i lipidów.

Deksametazon jest 7,5-krotnie silniejszym glikokortykosteroidem od prednizolonu i prednizonu.

W porównaniu z hydrokortyzonem jego działanie jest 30-krotnie silniejsze. Praktycznie nie wykazuje działania mineralokortykoidowego.

Glikokortykosteroidy, takie jak deksametazon, wywierają biologiczne działanie przez aktywację transkrypcji genów zależnych od kortykosteroidów. Działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne i antyproliferacyjne są 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.

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 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 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).

¹ www.recoverytrial.net

Zgodnie z pierwszorzędownym 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 (%)		
Wynik główny			
Śmiertelność w ciągu 28 dni	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75–0,93)
Wyniki dodatkowe			
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.

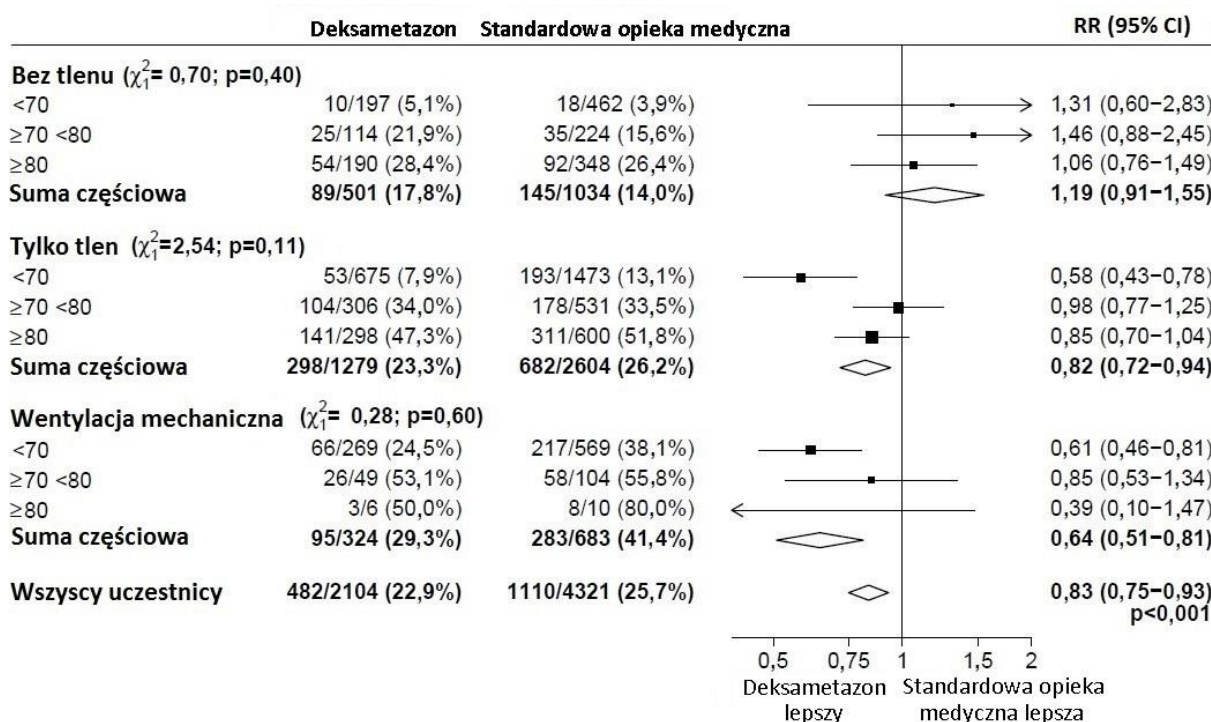
† Z tej kategorii wykluczeni są pacjenci, którzy byli poddawani inwazyjnej wentylacji mechanicznej w trakcie randomizacji.

Bezpieczeństwo

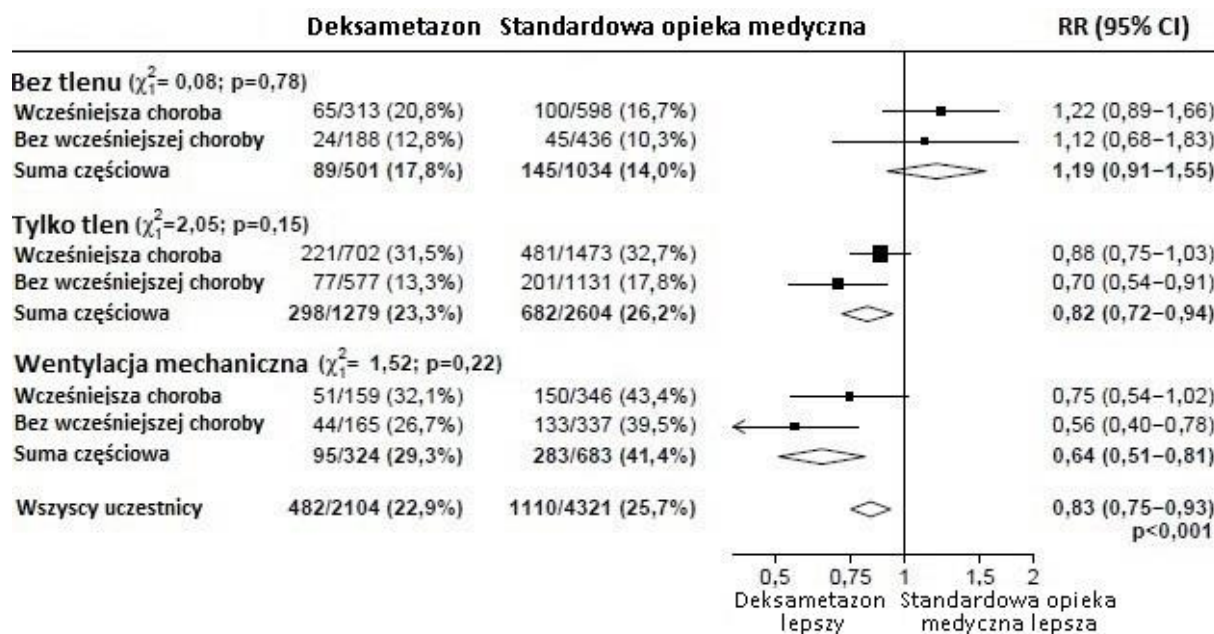
Wystąpiły cztery ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. SAE - serious adverse event) związane z badanym leczeniem: dwa SAE w postaci hiperglikemii, jeden SAE jako psychoza indukowana steroidami oraz jeden SAE jako krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Wszystkie zdarzenia ustąpiły.

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

Deksametazon jest wiązany z albuminami w zależności od dawki. W przypadku podawania bardzo dużych dawek, większa frakcja krąży w postaci wolnej we krwi. W przypadku hipalbuminemii, frakcja niezwiązanego (czynnego) glikokortykosteroidu wzrasta. Po dożylnym podaniu radioaktywnie znakowanego deksametazonu, maksymalne stężenia deksametazonu w płynie mózgowo-rdzeniowym zmierzone po 4 godzinach stanowiło około 1/6 stężenia w osoczu.

Ze względu na biologiczny okres półtrwania wynoszący więcej niż 36 godzin, deksametazon zaliczany jest do grupy długo działających glikokortykosteroidów. Ze względu na długi czas działania, może dochodzić do kumulacji i przedawkowania deksametazonu w wyniku codziennego nieprzerwanego podawania.

Średni okres półtrwania deksametazonu (w osoczu) w fazie eliminacji u osób dorosłych wynosi około 250 minut (\pm 80 minut). Wydalanie odbywa się w dużym stopniu przez nerki w postaci wolnej. 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 po podaniu jednorazowym

Po podaniu pojedynczej dawki LD₅₀ dla deksametazonu w ciągu pierwszych 7 dni wynosi 16 g/kg mc. u myszy oraz ponad 3 g/kg mc. u szczurów. Po jednorazowym podaniu podskórnym LD₅₀ wynosi więcej niż 700 mg/kg mc. u myszy oraz około 120 mg/kg mc. 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 infekcyjnych 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 deksametazon indukuje powstawanie rozszczenia podniebienia oraz, w nieznacznym zakresie – innych wad rozwojowych u myszy, szczurów, świnek morskich, królików, psów oraz naczelnych, ale nie u koni i owiec. W niektórych przypadkach wady te połączone były z wadami ośrodkowego układu nerwowego i serca. U naczelnych obserwowano po narażeniu wpływ na mózg. Ponadto obserwowano wewnątrzmaciczne zaburzenia wzrostu. Wszystkie te skutki obserwowano po dużych dawkach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu edetynian
Glikol propylenowy
Sodu wodorotlenek

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niegodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po pierwszym otwarciu: zużyć natychmiast.

Po rozcieńczeniu w płynach infuzyjnych (patrz punkt 6.6) wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 25 °C. Nie przechowywać w lodówce. Z przyczyn mikrobiologicznych produkt należy zużyć natychmiast, chyba że metoda otwierania/rozcieńczania zapobiega możliwości zanieczyszczenia drobnoustrojami. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

Nie należy stosować po upływie terminu ważności.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z bezbarwnego szkła typu I zawierające 2,5 ml lub 5 ml roztworu do wstrzykiwań w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań produktu:

1 ampłka po 2,5 ml roztworu.

1 lub 5 ampulek po 5 ml roztworu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Jeśli to możliwe, Demezón należy podawać bezpośrednio we wstrzyknięciu dożylnym lub we wlewie. Roztwór do wstrzykiwań jest zgodny z następującymi roztworami do infuzji:

- izotoniczny roztwór chlorku sodu,
- 5% roztwór glukozy.

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 POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 21999

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.07.2014

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16.05.2019

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**