

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dexamethasone Farmak, 4 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy 1 mL roztworu zawiera deksametazonu sodu fosforan w ilości odpowiadającej 4 mg deksametazonu fosforanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każdy 1 mL roztworu zawiera 4,45 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty, bezbarwny lub żółtawy roztwór, wolny od cząstek.

pH roztworu wynosi od 7,0 do 8,5

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

1. Podanie ogólnoustrojowe

Dexamethasone Farmak jest często używany w następujących nagłych przypadkach, zaczynając od wysokiej dawki:

- Leczenie i profilaktyka obrzęku mózgu wywołanego guzem mózgu (po zabiegu chirurgicznym i po naświetleniu rentgenowskim) oraz po urazie rdzenia kręgowego.
- Wstrząs anafilaktyczny (np. reakcja niepożądana na środek kontrastowy) w połączeniu z adrenaliną, lekami przeciwhistaminowymi i właściwym uzupełnieniem objętości płynów (niewłaściwe mieszanie różnych środków kontrastowych).
- Wstrząs hipowolemiczny lub wstrząs w przebiegu urazu wielonarządowego, który nie reaguje na podanie płynów, tlenu i wyrównanie równowagi kwasowo-zasadowej (profilaktyka płuca wstrząsowego).
- Stan astmatyczny (tylko z jednocześnie stosowanymi sympatykomimetykami).
- Ostre ciężkie dermatozy (np. pęcherzyca zwykła (łac. *pemphigus vulgaris*), erythrodermia (łac. *erythrodermia*), zespół Lyella).
- Ciężkie choroby krwi (np. ostra plamica małopłytkowa, niedokrwistość hemolityczna, jako produkt leczniczy wspomagający w leczeniu białaczki).
- Leczenie drugiego rzutu w przypadku ostrej niewydolności kory nadnerczy (przełom Addisona).

Dexamethasone Farmak jest stosowany w leczeniu COVID-19 u pacjentów dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych, o masie ciała wynoszącej co najmniej 40 kg), którzy wymagają tlenoterapii.

2. Podanie miejscowe

- Wstrzyknięcie okołostawowe i podanie metodą nasączania iniekcyjnego np. w zapaleniu

okołostawowym barku (zespół bolesnego barku), zapaleniu nadkłykcia, zapaleniu kaletki maziowej, zapaleniu pochewek ścięgnistych, zapaleniu wyrostka rylcowatego.

- Wstrzyknięcie dostawowe, np. w reumatoidalnym zapaleniu stawów, jeśli procesem chorobowym zajęte są pojedyncze stawy lub niewystarczająco reagują na leczenie ogólnoustrojowe, w przypadku skojarzonych odczynów zapalnych w chorobie zwyrodnieniowej stawów.
- Wstrzyknięcie podspójówkowe, np. przy zapaleniu spojówek, twardówki i tęczówki oraz ciała rzęskowego (ostrożnie w jaskrze).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie zależy od rodzaju i stopnia nasilenia choroby oraz indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie a w przypadku wstrzyknięcia dostawowego od wielkości stawu.

1. Podanie ogólnoustrojowe

W ostrych postaciach obrzęku mózgu np. po urazach rdzenia kręgowego i w krwotokach wewnątrzczaszkowych: dawka początkowa to 40–100 mg deksametazonu dożylnie (iv.); następnie 4–8 mg deksametazonu dożylnie lub domięśniowo (im.) w odstępach co 2 do 4 godzin przez 8 dni.

W podostrych i przewlekłych postaciach obrzęku mózgu np. w guzach mózgu i uszkodzeniach popromiennych: dawka początkowa to 8-12 mg deksametazonu dożylnie, kontynuacja leczenia dawką 4 mg deksametazonu dożylnie lub domięśniowo w odstępach co 6 godzin.

Wstępne leczenie **wstrząsu anafilaktycznego** (po uprzednim wstrzyknięciu adrenaliny): 100 mg dożylnie u osób dorosłych lub 40 mg dożylnie u dzieci.

Wstrząs w przebiegu urazu wielonarządowego i wstrząs hipowolemiczny (profilaktyka płuca wstrząsowego): 100-200 mg u osób dorosłych lub 40 mg deksametazonu dożylnie u dzieci.

W ciężkich przypadkach należy powtórzyć dawkę początkową po 4-12 godzinach lub podawać 20-40 mg deksametazonu dożylnie co 6 godzin przez 2-3 dni.

W stanie astmatycznym: 8-40 mg dożylnie podane w możliwie najkrótszym czasie. W razie potrzeby podanie można powtórzyć w dawce 8 mg co 4 godziny.

W przypadku ostrej, ciężkiej dermatozy i ciężkich chorób krwi: początkowe leczenie 20-40 mg deksametazonu dożylnie, dalsze leczenie, w zależności od ciężkości przypadku, taką samą dawką dobową lub mniejszymi dawkami w ciągu pierwszych kilku dni i przejście na terapię doustną.

W leczeniu ostrej niewydolności kory nadnerczy (przełom Addisona), rozpoczęcie leczenia 4-8 mg deksametazonu dożylnie.

W leczeniu COVID-19

Pacjenci dorośli: 6 mg dożylnie raz na dobę przez maksymalnie 10 dni.

Dzieci i młodzież

Pacjentom pediatrycznym (młodzież w wieku 12 lat lub starsza o masie ciała co najmniej 40 kg) jest zalecane stosowanie 6 mg deksametazonu fosforanu dożylnie lub w formie doustnej raz na dobę przez maksymalnie 10 dni.

Czas trwania leczenia zależy od odpowiedzi klinicznej i indywidualnych wymagań pacjenta.

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

Nie ma konieczności dostosowywania dawki.

2. Podanie miejscowe

W przypadku podania miejscowego metodą nasączania iniekcyjnego, podania okołostawowego i dostawowego w ściśle aseptycznych warunkach, dawka wynosi 4 mg lub 8 mg deksametazonu.

W przypadku wstrzyknięcia do małego stawu, dawka 2 mg deksametazonu jest wystarczająca. W zależności od ciężkości choroby, nie należy wykonywać więcej niż 3-4 podania metodą nasączenia iniekcyjnego lub 3-4 wstrzyknięcia do danego stawu. Odstęp między wstrzyknięciami nie powinien być krótszy niż 3-4 tygodnie.

Dawka 2 mg deksametazonu sodu fosforanu jest zazwyczaj wystarczająca w przypadku wstrzyknięcia podspojówkowego, w zależności od stopnia ciężkości przypadku, w odstępach od 2 dni do kilku tygodni.

Glikokortykosteroidy należy stosować tylko tak długo i w tak małych dawkach – jak jest to konieczne do osiągnięcia i utrzymania pożądanego efektu terapeutycznego.

Dzieci i młodzież

U dzieci w wieku do 14 lat, ze względu na ryzyko zaburzeń wzrostu, po każdym 3 dniach leczenia należy zastosować 4-dniową przerwę w leczeniu (terapia przerywana).

Sposób podawania

Podanie dożylnie, domięśniowe, dostawowe, podspojówkowe lub miejscowe (nasączenie iniekcyjne). Dexamethasone Farmak jest zwykle podawany dożylnie powoli (2-3 minuty) w ostrych stanach chorobowych. Można go również podawać domięśniowo (tylko w wyjątkowych przypadkach), jako miejscowe nasączenie iniekcyjne, dostawowo oraz podspojówkowo.

4.3 Przeciwwskazania

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

Wstrzyknięcie dostawowe jest przeciwwskazane w przypadkach:

- zakażenia w obrębie lub w bezpośrednim sąsiedztwie stawu wymagającego leczenia;
- bakteryjnego zapalenia stawów;
- niestabilności stawu wymagającego leczenia;
- skłonności do krwawień (samoistna lub spowodowana przez leki przeciwzakrzepowe);
- zwapnienia okołostawowego;
- pozanaczyniowej martwicy kości;
- zerwania ścięgna;
- stawu Charcota.

Podanie metodą nasączenia iniekcyjnego bez dodatkowego leczenia przyczynowego jest przeciwwskazane w przypadku występowania zakażeń w miejscu podania. Podanie podspojówkowe jest przeciwwskazane w wirusowych, bakteryjnych i grzybiczych chorobach oczu, a także przy uszkodzonej lub wrzodzącej rogówce.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nagłe odstawienie produktu leczniczego po około 10 dniach stosowania może prowadzić do ostrej niewydolności kory nadnerczy. Z tego względu, jeśli stosowanie leku ma zostać przerwane, dawkę należy zmniejszać stopniowo. W zależności od dawki i czasu trwania leczenia, niewydolność kory nadnerczy spowodowana terapią glikokortykosteroidami może utrzymywać się przez kilka miesięcy, a w indywidualnych przypadkach nawet przez ponad rok po zakończeniu leczenia.

Podczas leczenia produktem leczniczym Dexamethasone Farmak konieczne może być tymczasowe zwiększenie dawki z powodu szczególnych sytuacji stresu fizycznego (wypadek, zabieg chirurgiczny, poród itp.). Podawanie glikokortykosteroidów może być również wymagane w sytuacjach stresu fizycznego, jeśli niewydolność kory nadnerczy utrzymuje się po zakończeniu leczenia.

Dexametason Farmak podawany dożylnie należy wstrzykiwać powoli (2-3 minuty), ponieważ zbyt szybkie podanie może skutkować krótkotrwałymi, nieszkodliwymi skutkami ubocznymi w postaci nieprzyjemnego mrowienia lub parestezji, które trwają do 3 minut.

Po podaniu miejscowym należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych i interakcji.

Podawanie dostawowe glikokortykosteroidów zwiększa ryzyko zakażenia stawów. Długotrwałe i powtarzane wstrzykiwanie glikokortykosteroidów w obrębie obciążonych stawów może prowadzić do pogorszenia zmian degeneracyjnych stawów. Jedną z możliwych przyczyn jest przeciążenie objętego chorobą stawu po ustąpieniu bólu lub innych objawów.

Leczenie produktem leczniczym Dexamethasone Farmak ze względu na działanie immunosupresyjne może prowadzić do wzrostu ryzyka zakażeń bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych, pasożytniczych i oportunistycznych.

Objawy istniejącego lub rozwijającego się zakażenia mogą być maskowane, co utrudnia diagnozę. Utajone zakażenia, takie jak gruźlica lub wirusowe zapalenie wątroby typu B, mogą ulec wznowieniu.

Nie należy odstawiać kortykosteroidów ogólnoustrojowych u pacjentów, którzy są już leczeni kortykosteroidami ogólnoustrojowymi (doustnymi) z innych powodów (np. pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc), ale nie wymagają dodatkowego tlenu.

Szczególne ostrożność jest wskazana w następujących sytuacjach:

- Ostre i przewlekłe zakażenia bakteryjne: celowana antybiotykoterapia.
- Gruźlica w wywiadzie: stosowanie wyłącznie pod osłoną leków przeciwgruźliczych.
- Grzybnice układowe: jednoczesna terapia przeciwgrzybicza. Kortykosteroidy mogą sprzyjać zakażeniom bakteryjnym i grzybiczym (zakażenia *Candida*).
- Niektóre choroby pasożytnicze (zakażenia amebami, nicieniami): jednoczesna terapia przeciw pasożytnicza. U pacjentów z rozpoznaniem lub podejrzeniem zakażenia nicieniami glikokortykosteroidy mogą prowadzić do aktywacji i rozsiewu zakażenia.
- Od około 8 tygodni przed i do 2 tygodni po szczepieniach z użyciem żywych szczepionek: Przebieg chorób wirusowych może być szczególnie ciężki u pacjentów leczonych deksametazonem. Szczególnie zagrożone są dzieci z upośledzoną odpornością (z obniżoną odpornością), a także osoby, które jeszcze nie chorowały na odrę lub ospę wietrzną. W przypadku kontaktu takich osób z osobami chorymi na odrę lub ospę wietrzną podczas leczenia deksametazonem, należy natychmiast skonsultować się z lekarzem prowadzącym, który w razie potrzeby może zastosować leczenie zapobiegawcze.
- Choroba wrzodowa żołądka lub jelit: jednoczesne leczenie lekami przeciwwrzodowymi i uważna obserwacja (w tym monitorowanie rentgenowskie lub gastroscopia).
- Osteoporoza: W zależności od dawkowania i czasu trwania leczenia należy spodziewać się negatywnego wpływu na metabolizm wapnia dlatego konieczne jest dodatkowe podawanie wapnia i zaleca się witaminę D. Należy rozważyć dodatkowe leczenie u pacjentów z istniejącą wcześniej osteoporozą. U pacjentów z ciężką osteoporozą stosować tylko w sytuacjach zagrażających życiu lub przez krótki okres. U pacjentów w podeszłym wieku należy przeprowadzić szczegółową analizę korzyści/ryzyka oraz trzeba zachować czujność pod kątem wystąpienia działań niepożądanych, takich jak osteoporoza.
- Trudne do kontrolowania wysokie ciśnienie krwi: skojarzone leczenie przeciwnadciśnieniowe i regularne monitorowanie.
- Cukrzyca: nadzór kliniczny i dostosowanie leczenia przeciw cukrzycowego.
- Ostre zakażenia wirusowe (wirusowe zapalenie wątroby typu B, półpasiec (łac. *Herpes zoster*), opryszczka zwykła (łac. *Herpes simplex*), ospa wietrzna (łac. *Varicella*), opryszczkowe zapalenie rogówki).
- Zaburzenia psychiczne w wywiadzie, w tym myśli samobójcze (również w przeszłości): zalecany jest nadzór neurologiczny lub psychiatryczny.
- Jaskra z wąskim kątem i jaskra z otwartym kątem, owrzodzenia i urazy rogówki: zalecana jest jednoczesna terapia i kontrola okulistyczna.

- Niewydolność serca lub nerek: jednoczesna terapia choroby podstawowej i stałe monitorowanie.
- Miastenia (łac. *Myasthenia gravis*): po podaniu kortykosteroidów może dojść do początkowego nasilenia objawów, dlatego konieczny jest ostrożny dobór dawki początkowej.

Ze względu na ryzyko perforacji jelita, Dexamethasone Farmak może być stosowany tylko w razie zdecydowanej konieczności i pod odpowiednim nadzorem w następujących sytuacjach:

- ciężkie wrzodziejące zapalenie jelita grubego z ryzykiem perforacji,
- tworzenie ropni lub zakażenia ropne,
- zapalenie uchyłków (*Diverticulitis*),
- zespoleenie jelitowe (bezpośrednio w okresie pooperacyjnym).

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

Przełom w postaci guza chromochłonnego

Po podaniu kortykosteroidów zgłaszano przełom w postaci guza chromochłonnego, który może być śmiertelny. Kortykosteroidy powinny być podawane wyłącznie pacjentom z podejrzeniem lub rozpoznaniem guza chromochłonnego nadnerczy po przeprowadzeniu odpowiedniej oceny stosunku ryzyka do korzyści.

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

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

Mogą wystąpić ciężkie reakcje anafilaktyczne.

W terapii długotrwałej, wskazane są regularne kontrole lekarskie (w tym kontrole okulistyczne w odstępach trzymiesięcznych). W przypadku stosowania dużych dawek należy zapewnić odpowiednią podaż potasu i ograniczyć ilość sodu przyjmowanego przez pacjenta. Należy monitorować stężenie potasu w surowicy. Wskazana jest również uważna obserwacja pacjentów z ciężką niewydolnością serca.

Kobiety powinny powiadomić lekarza prowadzącego, jeśli są w ciąży lub zajądą w ciążę. W przypadku stosowania dużych dawek deksametazonu może wystąpić bradykardia

Po wprowadzeniu deksametazonu do obrotu obserwowano zespół rozpadu guza (TLS) u 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.

Zaburzenia widzenia

Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy takie jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn; mogą do nich należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, np. centralna chorioretinopatia surowicza (CSC, ang. *central serous chorioretinopathy*), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów oraz inne przyczyny.

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 produktu leczniczego. U niemowląt przedwcześnie urodzonych leczonych ogólnoustrojowo deksametazonem, należy wykonać ocenę diagnostyczną i monitorować czynność i strukturę serca (patrz punkt 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku

W przypadku stosowania u pacjentów w podeszłym wieku, należy dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka oraz zwrócić uwagę na działania niepożądane takie jak osteoporoza.

Dzieci i młodzież

Wcześnieiki: Dostępne dane wskazują na występowanie długotrwałych działań 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. U dzieci i młodzieży w okresie wzrostu wymagane jest rygorystyczne ustalenie wskazań.

Dexamethasone Farmak należy podawać domięśniowo tylko w wyjątkowych przypadkach z następujących powodów:

- możliwa miejscowa nietolerancja i zanik tkanek (zanik tkanki tłuszczowej i mięśni);
- niedokładność w dawkowaniu: początkowo zbyt duża dawka, później niewystarczające działanie;
- niezgodność między czasem trwania pożądanego działania leczniczego a hamującym działaniem na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza.

Substancja czynna o znanym działaniu:

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Glikozydy nasercowe:	Nasilenie działania glikozydów ze względu na niedobór potasu.
Leki moczopędne:	Nasilenie wydalania potasu.
Leki przeciwcukrzycowe:	Oslabienie działania hipoglikemizującego tych leków.
Pochodne kumaryny:	Działanie przeciwzakrzepowe może być osłabione lub nasilone. Podczas jednoczesnego stosowania konieczne jest dostosowanie dawki leku przeciwzakrzepowego.
Efedryna:	Oslabienie działania kortykosteroidów.
Ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina, barbiturany, prymidon i inne leki indukujące CYP3A4:	Oslabienie działania kortykosteroidów.
Ketokonazol, itrakonazol, rytonawir, kobicystat, antybiotyki makrolidowe i inne leki hamujące CYP3A4:	Jednoczesne leczenie inhibitorami CYP3A, w tym produktami zawierającymi kobicystat, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Należy unikać takich połączeń, chyba że korzyści z leczenia przewyższają zwiększone ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów; w takim przypadku pacjenci powinni być poinformowani o ogólnoustrojowych działaniach niepożądanych kortykosteroidów.
Niesteroidowe leki przeciwzapalne/leki przeciwreumatyczne (np. salicylany i indometacyna):	Istnieje zwiększone ryzyko owrzodzenia i krwawienia z przewodu pokarmowego.
Produkty lecznicze antykoncepcyjne zawierające estrogen:	Nasilenie działania kortykosteroidów.
Prazykwantel:	Możliwe zmniejszenie stężenia prazykwantelu we krwi.
Inhibitory ACE:	Zwiększone ryzyko zmian w morfologii krwi.

Chlorochina, hydroksychlorochina, meflochina:	Zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii i kardiomiopatii.
Somatropina:	Oslabienie dzialania somatropiny po dlugotrwalym podawaniu.
Leki przeczyszczajace:	Nasilenie wydalania potasu.
Atropina, inne leki przeciwholinergiczne:	Niewykluczony dodatkowo zwiekszenie cisnienia wewnatrzgalkowego.
Niedepolaryzujace leki zwiotczajace miesnie:	Zwiotczenie miesni moze utrzymywac sie dluzej.
Leki immunosupresyjne (cyklosporyna):	Zwiekszona podatnosc na zakazenia i zaostrzenie lub ujawnienie sie nieaktywnych zakazen. W przypadku cyklosporyny dodatkowo zwieksza sie ryzyko wystapienia drgawek mozgowych.
Bupropion:	Jednoczesne podawanie z ogolnoustrojowymi glikokortykosteroidami moze zwiekszac ryzyko drgawek.
Fluorochinolony:	Zwiekszone ryzyko zaburzen sciegien, zapalenia i zerwania sciegien.

Wplyw na badania diagnostyczne:

Reakcje skorne na testy alergiczne moga byc hamowane.

Protyrelina: Wzrost TSH moze zostac zmniejszony po podaniu protyreliny.

Jeśli leczenie glikokortykosteroidami jest podawane 8 tygodni przed lub do 2 tygodni po szczepieniu z użyciem żywej szczepionki, można spodziewać się osłabienia lub braku immunizacji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Deksametazon przenika przez łożysko. W okresie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, produkt leczniczy należy stosować wyłącznie po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka.

Dexamethasone Farmak należy stosować w okresie ciąży wyłącznie w sytuacjach zagrożenia życia.

Podawanie kortykosteroidów ciężarnym zwierzętom może powodować wady rozwojowe płodu, w tym rozszczep podniebienia, opóźnienie wzrostu płodu oraz może wpływać na wzrost i rozwój mózgu.

Brak danych na temat wpływu kortykosteroidów na zwiększenie liczby wad rozwojowych, takich jak rozszczepy podniebienia i (lub) warg u ludzi (patrz także punkt 5.3). Jeżeli glikokortykosteroidy są podawane pod koniec ciąży, istnieje ryzyko zaniku kory nadnerczy u płodu, co może wymagać zastosowania leczenia substytucyjnego u noworodka, które należy odstawiać stopniowo.

W badaniach wykazano zwiększone ryzyko hipoglikemii u noworodka w wyniku krótkotrwałego stosowania kortykosteroidów, w tym deksametazonu, w okresie przedporodowym u kobiet, u których występuje ryzyko przedwczesnego porodu.

Karmienie piersią

Glikokortykosteroidy przenikają do mleka ludzkiego. Dotychczas nie zgłaszano szkodliwego działania na niemowlę. Niemniej jednak wskazania w okresie karmienia piersią muszą być ściśle określone.

Jeśli konieczne jest zastosowanie dużych dawek, należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących płodności.

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

Podczas krótkotrwałego leczenia deksametazonem ryzyko wystąpienia działań niepożądanych jest małe. Należy jednak zwracać uwagę na możliwość owrzodzeń żołądka i dwunastnicy (często związane ze stresem), które w wyniku leczenia kortykosteroidami może przebiegać bezobjawowo, a także na zmniejszoną tolerancję glukozy i obniżoną odporność na zakażenia.

Szczególnie podczas długotrwałego leczenia (dłuższego niż około 2 tygodnie), mogą wystąpić działania niepożądane glikokortykosteroidów, które jako nasilone oddziaływania hormonalne są podobne do zespołu Cushinga.

Mogą wystąpić następujące działania niepożądane, które są wysoce zależne od dawki i czasu trwania leczenia, a zatem ich częstość jest nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Maskowanie objawów zakażenia, wystąpienie, zaostrzenie lub reaktywacja zakażeń (bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych oraz pasożytniczych i oportunistycznych), aktywacja nicieni (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Zmiany w morfologii krwi (umiarkowana leukocytoza, limfopenia, eozynopenia, policytomia).

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje nadwrażliwości (np. osutka), ciężkie reakcje anafilaktyczne, takie jak arytmie, skurcz oskrzeli, spadek lub wzrost ciśnienia krwi, zapaść krążeniowa, zatrzymanie akcji serca, osłabienie układu odpornościowego.

Zaburzenia endokrynologiczne

Zespół Cushinga (np. twarz jak księżyc w pełni, otyłość brzuszna), inaktywacja lub zahamowanie czynności kory nadnerczy.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Zatrzymanie sodu, któremu towarzyszy powstawanie obrzęków, zwiększone wydalanie potasu (ryzyko arytmii), zwiększenie masy ciała, obniżenie tolerancji glukozy, cukrzyca, zwiększony apetyt, hipercholesterolemia i hipertriglicydemia.

Zaburzenia psychiczne

Psychoza, depresja, drażliwość, euforia, zaburzenia snu, zmiany nastroju, lęk, mania, omamy, przewlekłe zmęczenie.

Zaburzenia układu nerwowego

Guz rzekomy mózgu, objawy padaczki utajonej i zwiększenie skłonności do drgawek w padaczce z objawami.

Zaburzenia oka

Zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe (jaskra), zmętnienie soczewki (zaćma). Nasilenie objawów owrzodzenia rogówki, zaostrzenie wirusowych, grzybiczych i bakteryjnych zakażeń oka, zaostrzenie bakteryjnego zapalenia rogówki, opadanie powiek, rozszerzenie źrenic, chemoza, jatrogenne perforacja twardówki, chorioretinopatia. W bardzo rzadkich przypadkach odwracalny wytrzeszcz gałek ocznych. W przypadku podania podspojówkowego także opryszczkowe zapalenie rogówki, perforacja rogówki przy istniejącym zapaleniu rogówki, niewyraźne widzenie (patrz również 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 (łac. *vasculitis*, także jako zespół odstawienia po długotrwałym leczeniu), zwiększona kruchość naczyń włosowatych.

Zaburzenia żołądka i jelit

Niestrawność, aktywacja i rozwój wrzodów żołądka lub dwunastnicy, zapalenie trzustki (u pacjentów predysponowanych, np. z powodu alkoholizmu), krwawienie z przewodu pokarmowego, ryzyko perforacji we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rozstępy (łac. *striae rubra*), atrofia skóry, punktowe krwawienia pod skórą (wybroczyny), siniaki (ang. *ecchymosis*), trądzik steroidowy, okołoustne zapalenie skóry, teleangiektazje, nadmierne owłosienie, zmiany pigmentacji skóry, zapalenie tkanki podskórnej.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Oslabienie mięśni, zanik mięśni (atrofia), miopatia, zaburzenia ścięgien, zapalenie ścięgna, zerwanie ścięgna, osteoporoza, aseptyczna martwica kości, opóźnienie wzrostu u dzieci, tłuszczakowatość nadtwardówkowa.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Zaburzenia wydzielania hormonów płciowych (brak miesiączki, hirsutyzm, impotencja).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Wolniejsze gojenie się ran.

Podanie miejscowe: Możliwe miejscowe podrażnienie i oznaki nadwrażliwości (uczucie pieczenia, uporczywy ból), szczególnie po podaniu do oka. W przypadku niewłaściwego podania dostawowego (poza jamę stawową) nie można wykluczyć wystąpienia atrofii skóry i tkanki podskórnej w miejscu wstrzyknięcia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzane 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 zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie są znane przypadki ostrego zatrucia deksametazonem. W przypadku przedawkowania można oczekiwać nasilenia działań niepożądanych (patrz punkt 4.8), zwłaszcza zaburzeń endokrynologicznych, metabolizmu i równowagi elektrolitowej. Nie jest znane antidotum.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Kortykosteroidy do stosowania ogólnoustrojowego; kortykosteroidy do stosowania ogólnoustrojowego, zwykle, glikokortykosteroidy, kod ATC: H02AB02.

Deksametazon jest monofluorowanym glikokortykosteroidem o znacznych właściwościach przeciwalergicznym, przeciwzapalnym i stabilizującym błony komórkowe, wpływa również na metabolizm węglowodanów, białek i tłuszczów.

Deksametazon wykazuje działanie glikokortykosteroidowe 7,5-krotnie silniejsze niż prednizolon i prednizon, w porównaniu do hydrokortyzonu jest 30-krotnie 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 między innymi przez czynniki takie jak zmniejszone powstawanie, uwalnianie i aktywność mediatorów zapalnych oraz przez hamowanie czynności i migracji specyficznych komórek zapalnych. Dodatkowo, kortykosteroidy mogą zapobiegać oddziaływaniu aktywowanych limfocytów T i makrofagów na komórki docelowe.

W przypadku konieczności długotrwałego leczenia kortykosteroidami należy uwzględnić możliwość wystąpienia przemijającej niewydolności kory nadnerczy. Zahamowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza zależy również od czynników indywidualnych.

Dawka progowa wywołująca objawy zespołu Cushinga wynosi 1,5 mg na dobę.

Badanie RECOVERY (ang. *Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY*) to inicjowane przez badacza, indywidualnie randomizowane, kontrolowane, otwarte adaptacyjne badanie platformowe, prowadzone w celu oceny wpływu potencjalnych metod leczenia u pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19.

Badanie zostało przeprowadzone w 176 szpitalach w Wielkiej Brytanii.

6425 pacjentów przydzielono losowo do: grupy otrzymującej deksametazon (2104 pacjentów) lub grupy otrzymującej tylko standardową opiekę medyczną (4321 pacjentów). 89% pacjentów miało potwierdzone laboratoryjnie zakażenie wirusem SARS-CoV-2.

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

Średni wiek pacjentów wynosił 66,1 +/- 15,7 lat. Kobiety stanowiły 36% badanych pacjentów. U 24% pacjentów stwierdzono występowanie cukrzycy, u 27% choroby serca, a u 21% przewlekłej choroby płuc, w wywiadzie.

Pierwszorzędowy punkt końcowy

Śmiertelność po 28 dniach była istotnie niższa w grupie leczonej deksametazonem niż w grupie podlegającej standardowej opiece medycznej, odnotowano, odpowiednio, 482 zgonów w grupie 2104 pacjentów (22,9%) i 1110 zgonów w grupie 4321 pacjentów (25,7%) (ryzyko względne, 0,83; 95% przedział ufności [CI], 0,75 do 0,93; $P < 0,001$).

W grupie otrzymującej deksametazon częstość zgonów była niższa w porównaniu do grupy otrzymującej standardową opiekę medyczną wśród pacjentów poddawanych inwazyjnej wentylacji mechanicznej (29,3% vs. 41,4%; ryzyko względne, 0,64; 95% CI, 0,51 do 0,81) oraz otrzymujących tlen bez inwazyjnej wentylacji mechanicznej (23,3% vs. 26,2%; ryzyko względne, 0,82; 95% CI, 0,72 do 0,94).

Brak wyraźnego wpływu deksametazonu u pacjentów, u których nie stosowano wsparcia oddechowego w czasie randomizacji (17,8% vs. 14,0%; ryzyko względne, 1,19; 95% CI, 0,91 do 1,55).

Drugorzędowe punkty końcowe

Pacjenci w grupie otrzymującej deksametazon byli hospitalizowani krócej w porównaniu do pacjentów z grupy otrzymującej standardową opiekę medyczną (mediana, 12 dni vs. 13 dni) i mieli większe prawdopodobieństwo wypisu ze szpitala w ciągu 28 dni (ryzyko względne, 1,10; 95% CI, 1,03 do 1,17).

Zgodnie z pierwszorzędnym punktem końcowym, największy wpływ stosowania deksametazonu na wypisanie ze szpitala w ciągu 28 dni zaobserwowano u pacjentów, których poddawano inwazyjnej wentylacji mechanicznej w czasie randomizacji (ryzyko względne, 1,48; 95% CI, 1,16 do 1,90), a następnie wśród pacjentów otrzymujących tylko tlen (ryzyko względne, 1,15; 95% CI, 1,06-1,24). Nie obserwowano korzyści ze stosowania u pacjentów, których nie poddawano tlenoterapii (ryzyko względne, 0,96; 95% CI, 0,85-1,08).

Wynik	Deksametazon (N=2104)	Standardowa opieka medyczna (N=4321)	Ryzyko względne (95% CI)*
<i>Liczba/całkowita liczba pacjentów (%)</i>			
Pierwszorzędowy wynik			
Śmiertelność po 28 dniach	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75-0,93)
Drugorzędowe wyniki			
Wypisanie 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)

* Ryzyko względne zostało skorygowane względem wieku w odniesieniu do punktów końcowych, takich jak: śmiertelności w ciągu 28 dni, wypis ze szpitala, zastosowanie inwazyjnej wentylacji mechanicznej lub zgonu oraz elementów składowych.

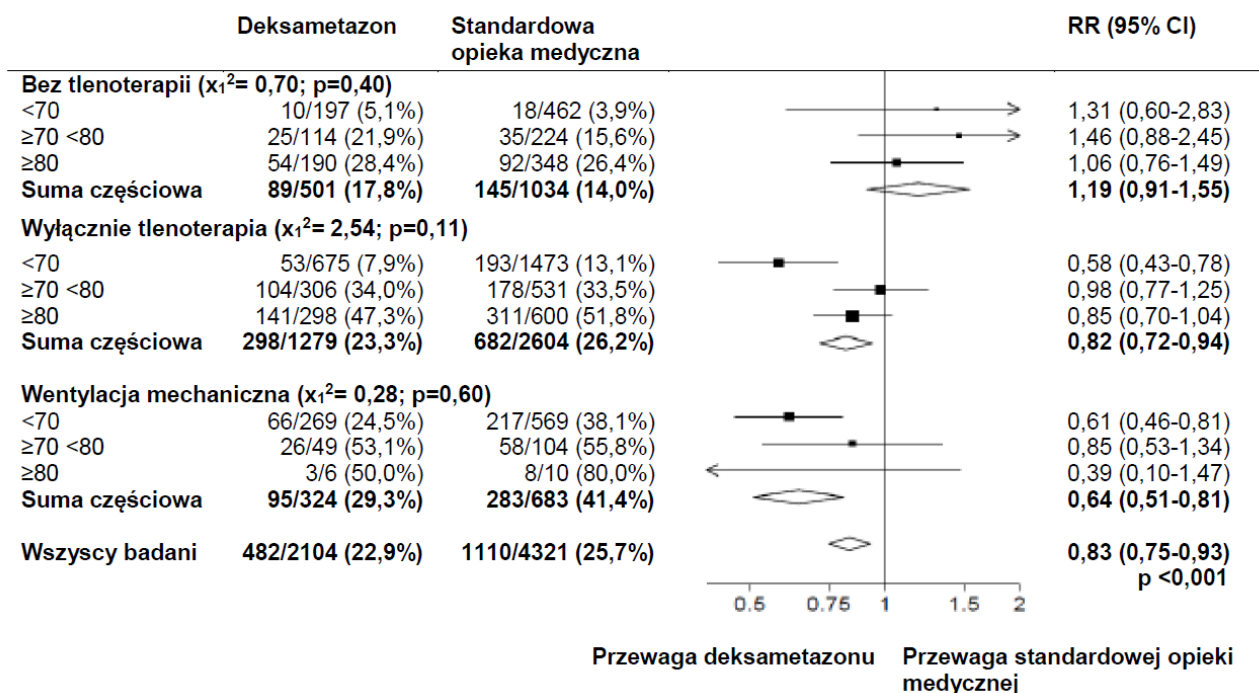
† Z tej kategorii wykluczeni są pacjenci, którzy byli poddawani inwazyjnej wentylacji mechanicznej w trakcie randomizacji.

Bezpieczeństwo

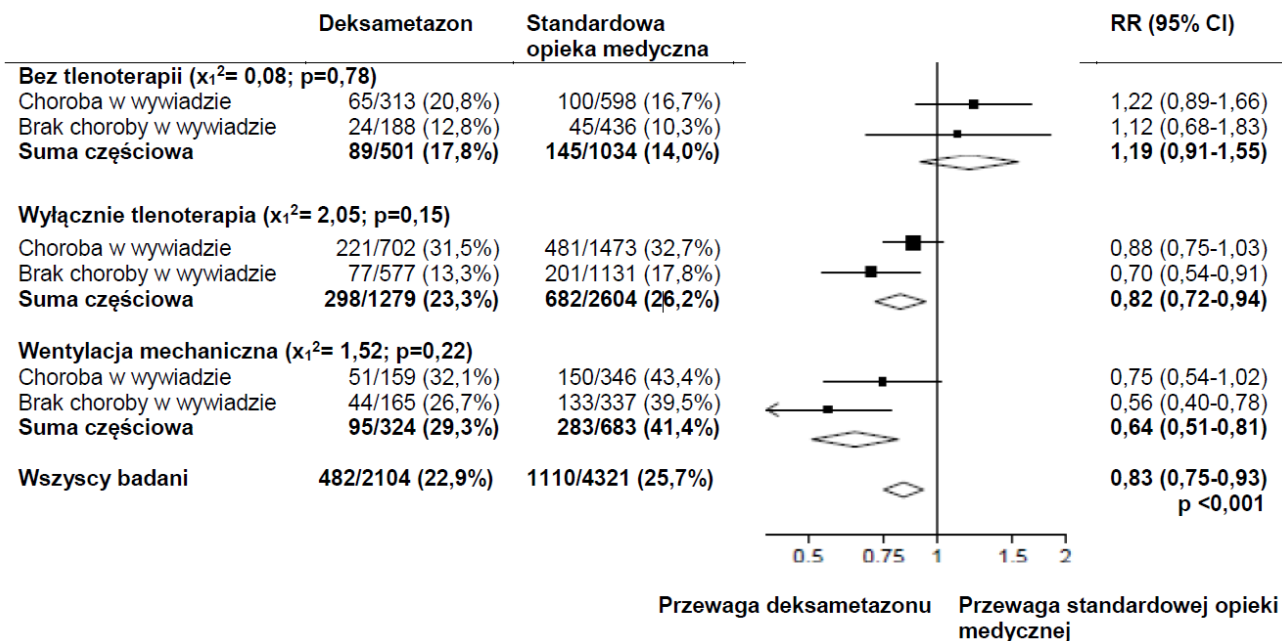
Wystąpiły cztery ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*, SAE) związane z badanym leczeniem: dwa związane z hiperglikemią, jedno związane z psychozą wywołaną steroidami oraz jedno ciężkie zdarzenie niepożądane związane z krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Wszystkie zdarzenia ustąpiły.

Analizy podgrup

Wpływ randomizacji do grupy otrzymującej DEKSAMETAZON na śmiertelność w ciągu 28 dni, w zależności od wieku i wsparcia oddechowego w czasie randomizacji.



Wpływ randomizacji do grupy otrzymującej DEKSAMETAZON na śmiertelność w ciągu 28 dni, w zależności od wsparcia oddechowego w czasie randomizacji i występowania jakiegokolwiek choroby przewlekłej w wywiadzie.



5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Deksametazon wiąże się głównie z albuminami osocza, w zależności od dawki. Po bardzo dużych dawkach, większa frakcja krąży w postaci wolnej we krwi, tj. niezwiązana z białkami. Frakcja niezwiązana (aktywna) kortykosteroidów wzrasta w przypadku hipoalbuminemii. Biologiczny okres półtrwania (czas trwania efektu biologicznego) deksametazonu wynosi 36–72 godziny.

Przenikanie płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF)

U ludzi maksymalne stężenia deksametazonu w płynie mózgowo-rdzeniowym mierzone są cztery

godziny po dożylnym podaniu deksametazonu znakowanego radioaktywnie. Stanowią one około 1/6 jednoczesnego stężenia w osoczu.

Przenikanie przez łożysko

Jak wszystkie glikokortykosteroidy, deksametazon także może przenikać przez barierę łożyskową, ale w przeciwieństwie do większości innych kortykosteroidów nie ulega metabolizmowi podczas tego procesu.

Przenikanie do mleka ludzkiego

Brak danych dotyczących deksametazonu. Niewielkie ilości glikokortykosteroidów przenikają do mleka ludzkiego. Ekspozycja niemowlęcia jest zazwyczaj mniejsza niż 1/100 dawki ogólnoustrojowej przyjmowanej przez karmiącą matkę. Niemniej jednak, w przypadku stosowania większych dawek lub podczas długotrwałego leczenia należy przerwać karmienie piersią.

Metabolizm

Po dożylnym wstrzyknięciu deksametazonu 21-diwodorofosforanu dochodzi do bardzo szybkiego rozszczepienia estru. Maksymalne stężenia wolnego alkoholu deksametazonowego pojawiają się po 10 minutach.

Częściowo metabolizowany jest w wątrobie poprzez sprzężanie z kwasem glukuronowym lub siarkowym, a następnie wydalany głównie przez nerki.

Eliminacja

Okres półtrwania deksametazonu w osoczu w fazie eliminacji u osób dorosłych wynosi od 168 do 324 minut (średnio $4,1 \pm 1,3$ godziny). Deksametazon jest w dużej mierze wydalany przez nerki z moczem w postaci wolnego alkoholu deksametazonowego.

Uszkodzenie czynności nerek nie wpływa znacząco na eliminację deksametazonu. Okres półtrwania glikokortykosteroidów w fazie eliminacji wydłuża się w ciężkich chorobach wątroby, np. zapaleniu wątroby, marskości wątroby, a także w czasie ciąży i podczas podawania estrogenów.

Deksametazonu 21-diwodorofosforan jest u ludzi wydalany głównie w postaci deksametazonu.

W niewielkim stopniu cząsteczki ulegają uwodornieniu lub hydroksylacji, przy czym głównymi metabolitami są 6-hydroksydeksametazon oraz 20-dihydrodeksametazon. U ludzi, 30-40% wydalanego z moczem deksametazonu wiąże się z kwasem glukuronowym lub siarkowym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Glikokortykosteroidy charakteryzują się bardzo niską toksycznością ostrą. Brak danych dotyczących przewlekłej toksyczności u ludzi i zwierząt. Zatrucia wywołane kortykosteroidami nie są znane. Jednakże, w przypadku długotrwałego leczenia dawkami powyżej 1 mg na dobę można spodziewać się nasilonych działań niepożądanych.

W badaniach na zwierzętach obserwowano rozszczepienie podniebienia u szczurów, myszy, chomików, królików, psów i naczelnych, natomiast nie stwierdzono go u koni i owiec. W niektórych przypadkach te wady współwystępowały z wadami ośrodkowego układu nerwowego i serca. U naczelnych po ekspozycji obserwuje się zmiany w obrębie mózgu. Ponadto wzrost płodu może być opóźniony. Wszystkie te efekty były widoczne przy wysokich dawkach.

U ludzi, na podstawie dotychczas opublikowanych przypadków, brak jest przesłanek wskazujących na zwiększone ryzyko wad rozwojowych. Jednak liczba opisanych przypadków jest zbyt mała, aby z całą pewnością wykluczyć takie ryzyko. Dotychczasowe doświadczenie kliniczne ze stosowaniem glikokortykosteroidów w pierwszym trymestrze ciąży nie wskazuje na zwiększone ryzyko działania teratogennego. W przypadku długotrwałej terapii w okresie ciąży nie można wykluczyć zaburzeń wzrostu płodu. Jeśli leczenie jest prowadzone pod koniec ciąży, istnieje ryzyko zaniku kory nadnerczy u płodu, co może wymagać stopniowego odstawiania leczenia substytucyjnego u noworodka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu edetynian
Sodu cytrynian
Kreatynina
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Roztwór do wstrzykiwań jest zawarty w 1 mL lub 2 mL ampułkach z oranżowego szkła typu I, z pierścieniem lub punktem przełamania. Ampułki umieszczone są po 5 lub 10 w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:
5 lub 10 ampułek po 1 mL
5 lub 10 ampułek po 2 mL

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Należy stosować wyłącznie przejrzysty i bezbarwny roztwór, wolny od cząstek. Zawartość ampułek przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Należy wyrzucić wszystkie niewykorzystane pozostałości.

W podanym okresie ważności produktu może wystąpić żółtawe zabarwienie roztworu, co nie wpływa na jego jakość.

Dexamethasone Farmak należy podawać w postaci bezpośredniego wstrzyknięcia dożylnego lub wstrzyknięcia do rurki infuzyjnej. Roztwór do wstrzykiwań wykazuje zgodność z następującymi roztworami do infuzji (250 mL i 500 mL) i przeznaczony jest do zużycia w ciągu 24 godzin:

- 0,9% roztwór chlorku sodu
- płyn Ringera
- 5% roztwór glukozy.

Stabilność chemiczna i fizyczna podczas użycia po otwarciu została potwierdzona przez 24 godzin w temperaturze 25 °C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, rozcieńczony roztwór należy użyć natychmiast. Jeśli roztwór nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada

użytkownik i zwykle nie powinien być on dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2 do 8 °C, chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Podczas łączenia z roztworami do infuzji należy wziąć pod uwagę informacje od odpowiednich wytwórców dotyczące ich roztworów do infuzji, w tym dane dotyczące zgodności, przeciwwskazań, działań niepożądanych i interakcji.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Farmak International Sp. z o.o.
ul. Koszykowa 65
00-667 Warszawa
tel. +48 22 822 93 06
biuro@farmakinternational.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 29647

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO