

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dexamethasone Zentiva, 8 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 8 mg deksametazonu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki zawiera 268 mg laktozy (jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Biała lub prawie biała, okrągła, płaska tabletki ze ściętymi krawędziami i średnicy około 9,5 mm, z wytłoczonym napisem 'DX' po jednej stronie i '8' po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dexamethasone Zentiva jest wskazany w leczeniu:

- obrzęku mózgu spowodowanego guzem mózgu, interwencją neurochirurgiczną, bakteryjnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, ropniem mózgu.
- ciężkiego ostrego napadu astmy.
- początkowego doustnego etapu leczenia rozległych, ciężkich chorób skóry o ostrym przebiegu, wrażliwych na działanie glikokortykosteroidów, np. erytrodermia, pęcherzyca zwykła, ostra egzema.
- początkowego doustnego etapu leczenia chorób autoimmunologicznych, takich jak układowy toczeń rumieniowaty (zwłaszcza jego postaci trzewne).
- ciężkiego postępującego przebiegu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów, np. szybko postępujące destrukcyjne postaci choroby i (lub) objawy pozastawowe.
- ciężkich chorób zakaźnych ze stanami toksycznymi (np. gruźlica, dur brzuszny; wyłącznie w skojarzeniu z terapią przeciwinfekcyjną).
- leczenia paliatywnego nowotworów złośliwych.
- choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19) u pacjentów dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych, o masie ciała wynoszącej co najmniej 40 kg), wymagających tlenoterapii.
- profilaktyki i leczenia wymiotów pooperacyjnych lub wywołanych cytostatykami w ramach terapii przeciwwymiotnej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Deksametazon Zentiva nie jest odpowiedni dla wszystkich dawek opisanych poniżej. W

przypadku tych dawek należy stosować inne produkty lecznicze zawierające deksametazon. Wielkość dawki zależy od rodzaju i nasilenia choroby oraz indywidualnej reakcji pacjenta na terapię. Na ogół stosuje się stosunkowo wysokie dawki początkowe, które w ostrych i ciężkich przebiegach choroby muszą być znacznie wyższe niż w chorobach przewlekłych.

Wybór odpowiedniej mocy dawki zależy od wielkości dawki początkowej i liczby dawek, które mają być podane w ciągu dnia.

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

- Obrzęk mózgu
Dawka początkowa w zależności od przyczyny i nasilenia choroby 8 - 10 mg (do 80 mg) deksametazonu w postaci do podawania dożylnego, następnie 16 - 24 mg (do 48 mg)/dobę produktu leczniczego Dexamethasone Zentiva doustnie, podzielona na 3 - 4 (do 6) pojedyncze dawki w ciągu 4 - 8 dni. Dłuższe podawanie mniejszych dawek produktu leczniczego Dexamethasone Zentiva może być konieczne podczas radioterapii oraz w leczeniu zachowawczym nieoperacyjnych guzów 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, rozpoczynając przed podaniem pierwszej dawki antybiotyku.
- Ciężki ostry napad astmy
Dorośli: 8 - 20 mg, następnie w razie konieczności 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. Następnie należy kontynuować leczenie w zmniejszających się dawkach.
- Aktywne fazy układowych chorób reumatycznych
Układowy toczeń rumieniowaty: 6 - 16 mg na dobę.
- Aktywne reumatoidalne zapalenie stawów o ciężkim, postępującym przebiegu, np. szybko postępująca destrukcyjna postać i (lub) postać z objawami pozastawowymi: 6 - 12 mg/dobę.
- Ciężkie choroby zakaźne ze stanami toksycznymi (np. gruźlica, dur brzuszny)
4 - 20 mg na dobę przez kilka dni, wyłącznie z odpowiednią terapią przeciwnieinfekcyjną.
- Leczenie paliatywne nowotworów złośliwych
Początkowo 8 - 16 mg/dobę, przy dłuższej terapii 4 - 12 mg/dobę.
- Leczenie COVID-19
Dorośli: 6 mg leku Dexamethasone Zentiva doustnie lub w postaci do podawania dożylnego raz na dobę, przez okres do 10 dni.
Młodzież w wieku od 12 lat: zaleca się podawanie 6 mg leku Dexamethasone Zentiva na dawkę doustnie lub w postaci do podawania dożylnego 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.
- Profilaktyka i leczenie wymiotów podczas terapii cytostatykami w ramach planowania

leczenia przeciwwymiotnego

10 - 20 mg przed rozpoczęciem chemioterapii, następnie 4 - 8 mg 2 do 3 razy na dobę przez 1 - 3 dni (chemioterapia o umiarkowanym działaniu wymiotnym) lub do 6 dni (chemioterapia o silnym działaniu wymiotnym), jeśli to konieczne.

- Profilaktyka i leczenie wymiotów po zabiegach chirurgicznych
Pojedyncza dawka 8 - 20 mg przed rozpoczęciem zabiegu chirurgicznego
Dzieci w wieku od 2 lat i starsze: 0,15 - 0,5 mg/kg masy ciała (maksymalnie 16 mg).

Sposób podawania

Tabletki należy połykać w całości podczas posiłku lub po posiłku, popijając dużą ilością płynu. W miarę możliwości w trakcie leczenia całą dawkę dobową należy podawać rano jako dawkę pojedynczą (terapia dobową). Jednak u pacjentów wymagających leczenia dużymi dawkami, podzielenie dobowej dawki na kilka dawek może dać lepszy wynik leczenia.

W zależności od przebiegu choroby, objawów klinicznych i odpowiedzi na leczenie, dawkę można w różnym tempie zmniejszać i zakończyć leczenie lub zastosować u pacjenta najmniejszą możliwą dawkę podtrzymującą, a w razie konieczności kontrolować czynność nadnerczy.

Dawka i czas trwania leczenia powinny być zasadniczo utrzymywane na tak wysokim lub długim poziomie, jak to konieczne, ale jednocześnie powinny być możliwie najniższe lub najkrótsze. Wszelkie zmniejszanie dawki tego leku będzie następować stopniowo.

Jeśli po leczeniu początkowym konieczne jest leczenie długotrwałe, należy przejść na prednizon/prednizolon, ponieważ powoduje to mniejsze zahamowanie czynności kory nadnerczy.

W przypadku niedoczynności tarczycy lub marskości wątroby mogą być wystarczające stosunkowo niższe dawki lub konieczne może być 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, w zależności od dawki i czasu trwania leczenia, może utrzymywać się przez wiele miesięcy, a w niektórych przypadkach nawet ponad rok od zakończenia leczenia. Jeśli pacjent doświadcza szczególnie silnego stresu fizycznego (uraz, zabieg chirurgiczny, poród itp.), podczas leczenia Dexamethasone Zentiva, konieczne może być tymczasowe zwiększenie dawki. Ze względu na potencjalne ryzyko mogące wystąpić w sytuacjach stresowych, pacjentów poddawanych długotrwałej terapii produktem leczniczym Dexamethasone Zentiva należy wyposażyć w kartę informującą o zażywaniu kortykosteroidów, którą pacjent powinien mieć zawsze przy sobie. Nawet w przypadkach wydłużonej niedoczynności kory nadnerczy po zakończeniu leczenia podawanie glikokortykosteroidów może być konieczne w sytuacjach związanych ze stresem fizycznym (np. gruźlica, dur brzuszny). Ostra postać niedoczynności kory nadnerczy wywołanej terapią może zostać zminimalizowana dzięki łagodnemu zmniejszaniu dawki do momentu planowanego zakończenia leczenia.

Ze względu na działanie immunosupresyjne, leczenie produktem Dexamethasone Zentiva, może prowadzić do zwiększonego ryzyka zakażeń bakteryjnych, wirusowych, pasożytniczych, oportunistycznych i grzybiczych. Objawy istniejącej lub rozwijającej się infekcji mogą być zamaskowane, co utrudnia postawienie diagnozy. Utajone infekcje, takie jak gruźlica lub

wirusowe zapalenie wątroby typu B, mogą również ulec wznowieniu.

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

Leczenie produktem Dexamethasone Zentiva należy rozważyć wyłącznie w oparciu o spełnione najsurowsze kryteria diagnostyczne, i jeśli to konieczne, z dodatkowym celowanym leczeniem przeciwniekcyjnym w następujących przypadkach:

- ostre infekcje wirusowe (zapalenie wątroby typu B, półpasiec, opryszczka zwykła, ospa wietrzna, opryszczkowe zapalenie rogówki);
- przewlekłe czynne zapalenie wątroby z obecnością antygenu HbsAg;
- od około 8 tygodni przed szczepieniem lub do 2 tygodni po szczepieniu szczepionkami zawierającymi żywe drobnoustroje;
- układowe grzybice i zakażenia pasożytnicze (np. wywołane przez nicienie);
- u pacjentów z podejrzeniem lub potwierdzonym zakażeniem nicieniami karłowatymi (strongyloidozą) glikokortykosteroidy mogą prowadzić do aktywacji i masowego namnażania się pasożytów;
- choroba Heinego-Medina (polio);
- zapalenie węzłów chłonnych po szczepieniu przeciw gruźlicy;
- ostre i przewlekłe infekcje bakteryjne;
- w przypadku przebytej gruźlicy stosować wyłącznie pod osłoną leków przeciwgruźliczych.

Ponadto leczenie deksametazonem powinno być prowadzone tylko w przypadku bezwzględnych wskazań medycznych, w razie konieczności z zastosowaniem dodatkowego swoistego leczenia w przypadku:

- wrzodów żołądka i jelit;
- osteoporozy;
- ciężkiej niewydolności serca;
- trudnego do wyrównania nadciśnienia tętniczego;
- trudnej do wyrównania cukrzycy;
- chorób psychicznych (także w wywiadzie), w tym myśli samobójczych: zalecany jest nadzór neurologiczny lub psychiatryczny;
- jaskry z wąskim i szerokim kątem przesączania: zalecany jest nadzór okulistyczny i leczenie towarzyszące;
- owrzodzeń i uszkodzeń rogówki: zalecany jest nadzór okulistyczny i leczenie towarzyszące.

Przełom w przebiegu guza chromochłonnego

Po podaniu kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym zgłaszano przypadki wystąpienia przełomu guza chromochłonnego, który może spowodować zgon. Kortykosteroidy należy podawać pacjentom z podejrzeniem lub rozpoznaniem guza chromochłonnego po odpowiedniej ocenie stosunku korzyści do ryzyka.

Zaburzenie widzenia

Zaburzenie widzenia może 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 retinopatia surowicza (ang. *central serous chorioretinopathy*, CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

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

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

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

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

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

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

U pacjentów leczonych dużymi dawkami deksametazonu może wystąpić bradykardia.

Mogą wystąpić ciężkie reakcje anafilaktyczne.

Ryzyko bólu w obrębie ścięgien, zapalenia ścięgna i zerwania ścięgna jest zwiększone w przypadku jednoczesnego podawania fluorochinolonów i glikokortykosteroidów.

Współistniejąca miastenia może początkowo nasilić się podczas leczenia produktem Dexamethasone Zentiva.

Zasadniczo możliwe jest szczepienie szczepionkami z zabitych drobnoustrojów. Należy jednak zauważyć, że odpowiedź immunologiczna, a tym samym odpowiedź na szczepienie, może być osłabiona przy większych dawkach kortykosteroidów.

Podczas długotrwałej kuracji Dexamethasone Zentiva zalecane są regularne kontrolne wizyty lekarskie (obejmujące badania wzroku raz na trzy miesiące).

Podczas stosowania dużych dawek pacjentów należy kontrolować, aby upewnić się że pacjent przyjmuje wystarczającą ilość potasu i ograniczył spożycie sodu; należy ponadto kontrolować stężenie potasu.

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

W trakcie zakończenia długotrwałego leczenia glikokortykosteroidami należy rozważyć ryzyko wystąpienia następujących sytuacji: zaostrzenie lub nawrót choroby podstawowej, ostra niewydolność kory nadnerczy, zespół odstawienia kortyzonu.

Szczególnie choroby wirusowe (ospa wietrzna, odra) mogą mieć szczególnie ciężki przebieg u pacjentów leczonych glikokortykosteroidami. Zagrożeni są zwłaszcza pacjenci z obniżoną odpornością oraz pacjenci, którzy nigdy wcześniej nie chorowali na ospę wietrzną lub odrę. Jeśli ci pacjenci mają kontakt z innymi osobami zakażonymi odra lub ospą wietrzną podczas leczenia produktem Dexamethasone Zentiva, należy rozważyć rozpoczęcie leczenia zapobiegawczego.

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

Dzieci i młodzież

Niemowlęta urodzone przedwcześnie

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.

U dzieci będących w fazie wzrostu należy dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka leczenia produktem Dexamethasone Zentiva.

Leczenie powinno być ograniczone w czasie lub naprzemienne w przypadku terapii długotrwałej.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Ponieważ pacjenci w podeszłym wieku narażeni są na większe ryzyko osteoporozy, należy dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka związanego z leczeniem produktem Dexamethasone Zentiva.

Uwaga:

Stosowanie tabletek Dexamethasone Zentiva może prowadzić do pozytywnych wyników testów na obecność narkotyków.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Ten produkt leczniczy zawiera sól. Każda tabletką tego leku zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Estrogeny (np. hamujące owulację)

Okres półtrwania glikokortykosteroidów może być wydłużony. Z tego powodu działanie kortykosteroidów może być nasilone.

Leki zobojętniające kwas solny w żołądku

Jednoczesne podawanie wodorotlenku glinu lub wodorotlenku magnezu może prowadzić do zmniejszenia wchłaniania glikokortykosteroidów i zmniejszonej skuteczności produktu Dexamethasone Zentiva. Należy zachować przerwę czasową (2 godziny) między przyjęciem takich leków.

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

Działanie kortykosteroidów może być osłabione.

Produkty lecznicze hamujące CYP3A4 (w tym ketokonazol, itrakonazol, rytonawir i kobicystat)

Spodziewane jest, że jednoczesne podawanie inhibitorów CYP3A, w tym produktów zawierających kobicystat, zwiększy ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Należy unikać łączenia 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.

Efedryna

W wyniku przyspieszonego metabolizmu, skuteczność glikokortykosteroidów może być zmniejszona.

Inhibitory ACE

Zwiększone ryzyko wystąpienia zmian w morfologii krwi.

Glikozydy nasercowe

Działanie glikozydów może zostać nasilone na skutek niedoboru potasu.

Leki moczopędne nasilające wydalanie sodu oraz leki przeczyszczające

Wydalanie potasu może być zwiększone.

Leki przeciwcukrzycowe

Działanie obniżające stężenie glukozy we krwi może być osłabione.

Pochodne kumaryny

Działanie leków przeciwzakrzepowych może być osłabione lub nasilone. Podczas jednoczesnego stosowania może być konieczne dostosowanie dawki antykoagulantu.

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

Ryzyko owrzodzeń żołądka i jelit oraz krwawień z przewodu pokarmowego jest zwiększone.

Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie prądkowane

Zwiotczenie mięśni może być wydłużone.

Atropina, inne leki przeciwcholinergiczne

Podczas jednoczesnego stosowania możliwe jest dodatkowe zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Prażykwantel

Leczenie kortykosteroidami może spowodować zmniejszenie stężenia prażykwantelu we krwi.

Chlorochina, hydroksychlorochina, meflochina

Istnieje zwiększone ryzyko miopatii i kardiomiopatii.

Somatotropina

Podczas długotrwałego stosowania może dojść do osłabienia działania somatropiny.

Protyrelina

Zwiększenie stężenia TSH po podaniu protyreliny może być obniżone.

Leki immunosupresyjne

Zwiększenie podatności na zakażenia oraz możliwe zaostrzenie lub pojawienie się objawów zakażeń utajonych. Dodatkowo dla cyklosporyny: Stężenie cyklosporyny we krwi może być zwiększone; istnieje zwiększone ryzyko drgawek mózgowych.

Fluorochinolony

Fluorochinolony mogą zwiększać ryzyko uszkodzeń ścięgien.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Reakcje skórne podczas testów alergicznych mogą być zahamowane.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Deksametazon przenika przez łożysko. Podczas ciąży, a zwłaszcza w pierwszym trymestrze produkt leczniczy może być stosowany wyłącznie po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka.

Nie można wykluczyć wystąpienia zaburzeń wzrostu płodu podczas długotrwałego stosowania glikokortykosteroidów w trakcie ciąży.

Podawanie kortykosteroidów ciężarnym samicom zwierząt może powodować nieprawidłowości w rozwoju płodu, w tym rozszczep podniebienia, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu oraz wpływ na wzrost i rozwój mózgu. Nie ma dowodów na to, że kortykosteroidy powodują zwiększoną częstość występowania wad wrodzonych, takich jak rozszczep podniebienia/wargi u ludzi (patrz także punkt 5.3).

Jeśli glikokortykosteroidy są podawane kobiecie pod koniec ciąży, istnieje ryzyko wystąpienia niewydolności kory nadnerczy u płodów, co może wymagać stopniowo ograniczającej terapii substytucyjnej noworodka.

Karmienie piersią

Deksametazon może przenikać do mleka kobiet karmiących piersią. Nie zgłoszono przypadków szkodliwego działania na noworodki. Niemniej jednak należy dokładnie ocenić wskazanie do stosowania u pacjentek w czasie ciąży. Jeśli wymagane jest stosowanie większych dawek ze względu na chorobę, karmienie piersią powinno zostać przerwane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Hormonalna terapia zastępcza:

Istnieje małe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych po zastosowaniu zalecanych dawek.

Farmakoterapia:

Mogą wystąpić następujące działania niepożądane, które w dużym stopniu zależą od dawki i czasu trwania leczenia i dlatego też częstość ich występowania nie może być określona.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Maskowanie zakażeń, wystąpienie, pogorszenie lub reaktywacja zakażeń wirusowych, grzybiczych, bakteryjnych, pasożytniczych oraz zakażeń patogenami oportunistycznymi,

aktywacja strongyloidozy (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Umiarkowana leukocytoza, limfopenia, eozynopenia, policytomia.

Zaburzenia układu immunologicznego

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

Zaburzenia endokrynologiczne

Zespół Cushinga (typowe objawy: twarz księżycowata, otyłość tułowia i nadmiar płynów ustrojowych), zahamowanie czynności kory nadnerczy (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

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

Zaburzenia psychiczne

Depresja, drażliwość, euforia, zwiększenie napędu, psychoza, mania, omamy, chwiejność emocjonalna, lęk, zaburzenia snu, skłonności samobójcze.

Zaburzenia układu nerwowego

Rzekomy guz mózgu, pojawienie się objawów padaczki utajonej i zwiększenie skłonności do drgawek w padaczce.

Zaburzenia oka

Zaćma, zwłaszcza zaćma tylna podtorebkowa, jaskra, nasilenie objawów owrzodzenia rogówki, nasilenie wirusowego, grzybiczego i bakteryjnego zapalenia oka, nasilenie bakteryjnego zapalenia rogówki, opadanie powiek, rozszerzenie źrenic, masywny obrzęk spojówek (chemoza), jatrogenna perforacja twardówki, centralna retinopatia surowicza, nieostre widzenie (patrz także punkt 4.4).

Zaburzenia naczyniowe

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

Zaburzenia żołądka i jelit

Wrzody żołądka i jelit, krwawienie z żołądka lub jelit, zapalenie trzustki, niestrawność.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rozstępy (postać czerwona), zanik skóry, teleangiektazje, wybroczyny, wylewy krwi, nadmierne owłosienie, trądzik steroidowy, zapalenie skóry (wokół ust) podobne do trądziku różowatego, zmiany pigmentacyjne 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.

Uwaga: Zbyt szybkie zmniejszenie stosowanej dawki może spowodować wystąpienie objawów, takich jak bóle mięśni i stawów.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Zaburzenia wydzielania hormonów płciowych (skutkujące nieregularnym krwawieniem miesiączkowym aż do jego braku, hirsutyzmem, impotencją).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Opóźnione 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 zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Nie są znane przypadki ostrego zatrucia deksametazonem. W przypadku długotrwałego przedawkowania można spodziewać się nasilenia się działań niepożądanych (patrz punkt 4.8), a szczególnie tych dotyczących układu dokrewnego, metabolizmu i równowagi elektrolitowej.

Leczenie

Antidotum na deksametazon nie jest znane.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: kortykosteroidy do stosowania ogólnoustrojowego, 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 wykazuje działanie glikokortykosteroidowe 7,5 razy silniejsze od prednizolonu i prednizonu, w porównaniu z hydrokortyzonem jego działanie jest 30 razy skuteczniejsze, nie wykazuje działania mineralokortykoidowego.

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

Jeśli konieczne jest długotrwałe leczenie glikokortykosteroidami, należy rozważyć możliwe

wystąpienie przejściowej niewydolności kory nadnerczy. Zahamowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza zależy również 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 skutków 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 grupy otrzymującej standardową opiekę medyczną (4321 pacjentów). 89% pacjentów miało potwierdzoną laboratoryjnie infekcję SARS-CoV-2.

W trakcie randomizacji 16% pacjentów poddawanych było inwazyjnej wentylacji mechanicznej lub pozaustrojowemu utlenowaniu krwi, 60% otrzymywało tylko tlen (z wentylacją nieinwazyjną lub bez niej), a 24% nie otrzymywało żadnego z nich.

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 po 28 dniach była istotnie niższa w grupie leczonej deksametazonem niż w grupie podlegającej standardowej opiece medycznej, odnotowano odpowiednio 482 zgony w grupie 2104 pacjentów (22,9%) i 1110 zgonów w grupie 4321 pacjentów (25,7%) (współczynnik częstości, 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%; współczynnik częstości, 0,64; 95% CI, 0,51 do 0,81) oraz otrzymujących tlen bez inwazyjnej wentylacji mechanicznej (23,3% vs. 26,2%; współczynnik częstości, 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%; współczynnik częstości, 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 przy życiu w ciągu 28 dni (współczynnik częstości, 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 (współczynnik częstości, 1,48; 95% CI, 1,16, 1,90), a następnie wśród pacjentów otrzymujących tylko tlen (współczynnik częstości, 1,15; 95% CI, 1,06-1,24). Nie obserwowano korzyści ze stosowania deksametazonu u pacjentów, których nie poddawano tlenoterapii (współczynnik częstości, 0,96; 95% CI, 0,85-1,08).

Wynik	Deksametazon (N=2104)	Standardowa opieka medyczna (N=4321)	Współczynnik częstości lub ryzyka (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)

* Współczynniki częstości skorygowano o wiek w odniesieniu do wyników śmiertelności w ciągu 28 dni i wypisu ze szpitala. Współczynniki ryzyka skorygowano o wiek w odniesieniu do wyników stosowania inwazyjnej wentylacji mechanicznej lub zgonu i ich składowych.

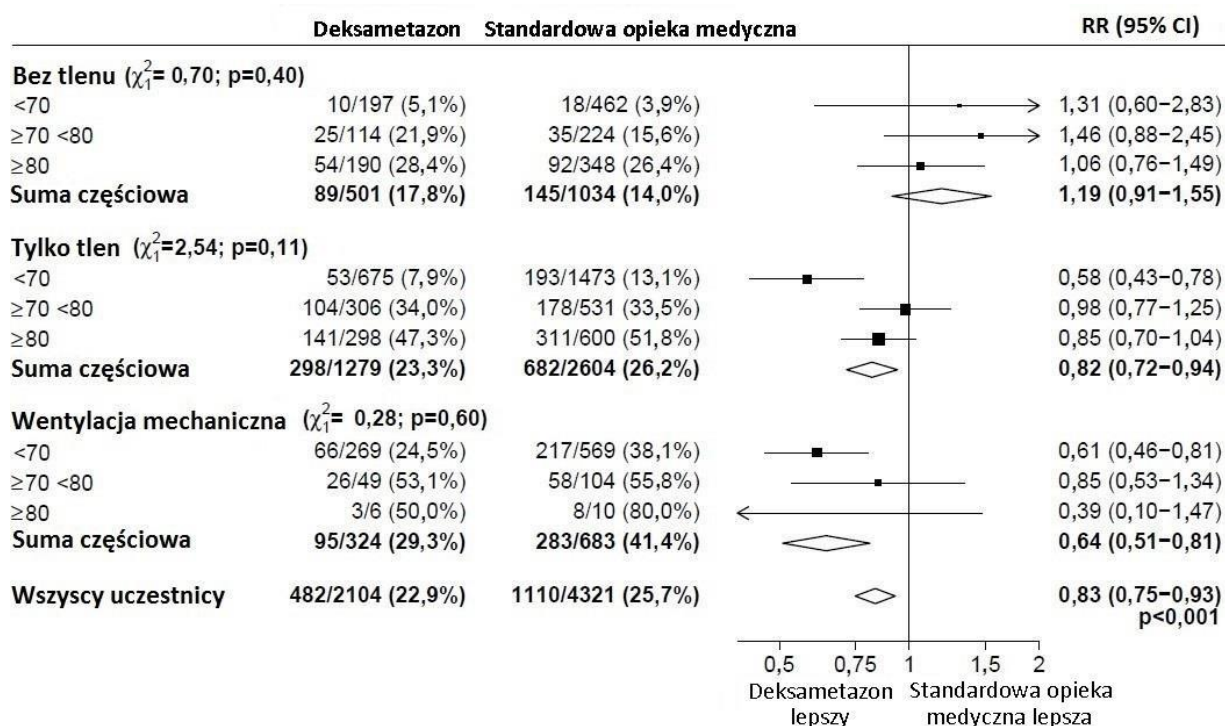
[†] Z tej kategorii wykluczono pacjentów, których poddano inwazyjnej wentylacji mechanicznej w czasie randomizacji.

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

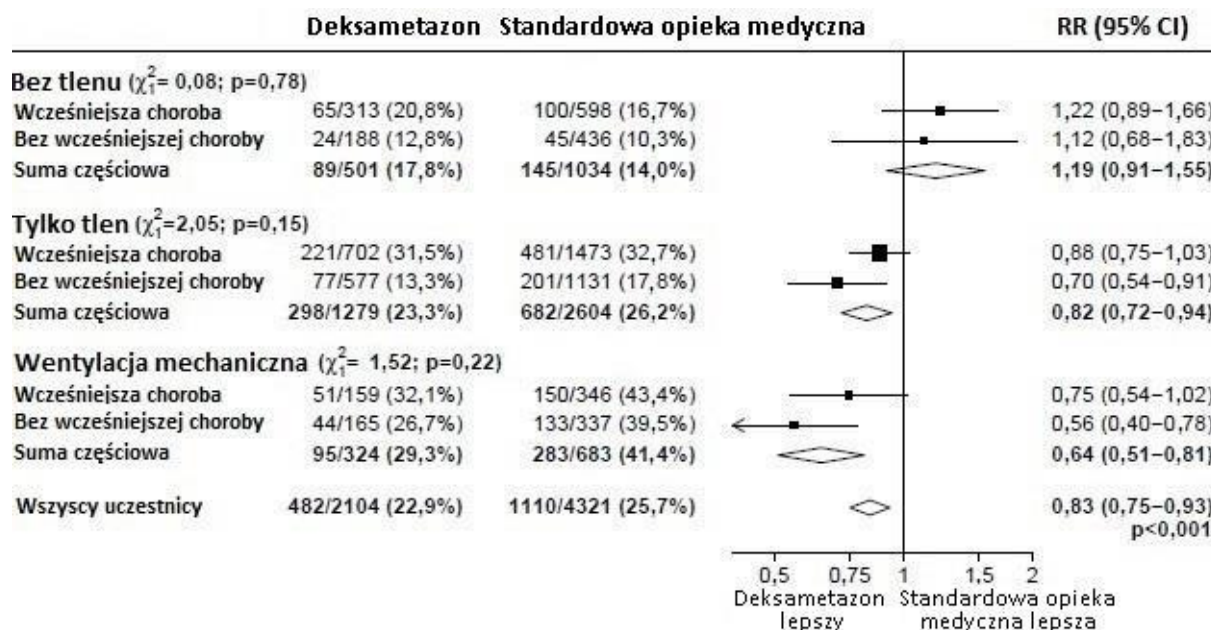
Wpływ alokacji do grupy otrzymującej DEKSAMETAZON na śmiertelność w ciągu 28 dni, w zależności od wieku i wsparcia oddechowego w czasie randomizacji²



RR – współczynnik częstości

Wpływ alokacji do grupy otrzymującej DEKSAMETAZON na śmiertelność w ciągu 28 dni, w

zależności od wsparcia oddechowego w czasie randomizacji i występowania jakiegokolwiek choroby przewlekłej w wywiadzie³



RR – współczynnik częstości

¹ www.recoverytrial.net

^{2,3} (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 prawie całkowicie absorbowany w żołądku i jelicie cienkim. Jego biodostępność wynosi 80 - 90%. Maksymalne stężenie we krwi osiąga pomiędzy 60 a 120 minutą. Deksametazon wiąże się z białkami osocza w sposób zależny od dawki.

Przy bardzo dużych dawkach największa część leku krąży niezwiązana we krwi. W przypadku hypoalbuminemii odsetek niezwiązanego (aktywnego) kortykosteroidu wzrasta.

Średni okres półtrwania deksametazonu (w surowicy) w fazie eliminacji u osób dorosłych wynosi około 250 minut (± 80 minut). Ze względu na długi biologiczny okres półtrwania wynoszący więcej niż 36 godzin, stałe codzienne stosowanie deksametazonu może prowadzić do jego kumulacji i przedawkowania.

Wydalanie odbywa się głównie przez nerki w postaci wolnego deksametazonu alkoholu. Występuje częściowy metabolizm; metabolity są wydalone również w postaci glukuronianów lub siarczanów, głównie przez nerki. Zaburzenia czynności nerek nie mają istotnego wpływu na wydalenie deksametazonu. Natomiast okres półtrwania w fazie eliminacji jest wydłużony w przypadku ciężkich chorób wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ostra toksyczność:

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, co interpretuje się jako konsekwencję 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 na jakiegokolwiek klinicznie znaczące właściwości genotoksyczne.

Toksyczny wpływ na reprodukcję:

W badaniach na zwierzętach rozszczęp podniebienia obserwowano u szczurów, myszy, chomików, królików, psów i naczelnych; ale nie u koni i owiec. W niektórych przypadkach te wady rozwojowe połączone były z wadami ośrodkowego układu nerwowego i serca. U naczelnych wpływ na mózg widoczny był po narażeniu. Ponadto może nastąpić opóźnienie wewnątrzmacicznego wzrostu płodu. Wszystkie wymienione skutki obserwowano po zastosowaniu dużych dawek.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed dostępem światła.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Biały blister z folii Aluminium/PVC/PVDC, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 10, 20, 30, 50, 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
Dolní Měcholupy
102 37 Praga 10
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

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