
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dexamethasone Krka, 4 mg, tabletki

Dexamethasone Krka, 8 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Dexamethasone Krka, 4 mg, tabletki

Każda tabletki zawiera 4 mg deksametazonu.

Dexamethasone Krka, 8 mg, tabletki

Każda tabletki zawiera 8 mg deksametazonu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Dexamethasone Krka, 4 mg, tabletki

Każda tabletki zawiera 77,9 mg laktozy (laktozy jednowodnej).

Dexamethasone Krka, 8 mg, tabletki

Każda tabletki zawiera 155,8 mg laktozy (laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Dexamethasone Krka, 4 mg, tabletki

Białe lub prawie białe, okrągłe tabletki ze ściętymi krawędziami, z linią podziału po jednej stronie (grubość: 2,5-3,5 mm; średnica: 5,7-6,3 mm). Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Dexamethasone Krka, 8 mg, tabletki

Białe lub prawie białe, owalne tabletki z linią podziału po jednej stronie (grubość: 3,5-5,5 mm; długość: 8,7-9,3 mm). Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Choroby neurologiczne

Obrzęk mózgu (wyłącznie z objawami zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego potwierdzonego badaniem przy użyciu tomografii komputerowej) wywołany guzem mózgu, interwencją neurochirurgiczną, ropniem mózgu.

Choroby płuc i dróg oddechowych

Zaostrzenie objawów astmy w przypadkach, w których właściwe jest użycie kortykosteroidów doustnych (OCS – ang. oral corticosteroids), krup.

Choroby dermatologiczne

Początkowy etap leczenia rozległych, poważnych, ostrych chorób skóry wrażliwych na działanie glikokortykosteroidów, np. erytrodermia (złuszczające zapalenie skóry), pęcherzyca zwykła.

Zaburzenia autoimmunologiczne i choroby reumatyczne

Początkowy etap leczenia chorób autoimmunologicznych, takich jak układowy toczeń rumieniowaty. Fazy aktywne układowych zapaleń naczyń, takich jak guzkowe zapalenie tętnic (czas trwania terapii powinien być ograniczony do dwóch tygodni w przypadkach współtowarzyszącego pozytywnego wyniku badania serologicznego wirusowego zapalenia wątroby typu B).

Poważny, postępujący przebieg aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów, np. szybko postępujące destrukcyjne formy choroby i (lub) objawy pozastawowe.

Poważny układowy przebieg młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (choroba Still).

Choroby hematologiczne

Idiopatyczna plamica małopłytkowa u dorosłych.

Choroby zakaźne

Gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wyłącznie w połączeniu z terapią przeciwinfekcyjną.

Dexamethasone Krka, 4 mg, tabletki

Produkt leczniczy Dexamethasone Krka 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.

Choroby onkologiczne

Opieka paliatywna w chorobach nowotworowych.

Profilaktyka i leczenie wymiotów wywołanych przez cytostatyki, chemioterapię emetogenną wraz z innymi środkami przeciwwymiotnymi.

Leczenie objawowego szpiczaka mnogiego, ostrej białaczki limfoblastycznej, choroby Hodgkina i chłoniaka nieziarniczego, w połączeniu z innymi lekami.

Inne choroby

Profilaktyka i leczenie wymiotów pooperacyjnych, w ramach terapii przeciwwymiotnej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Deksametazon jest zwykle podawany w dawkach od 0,5 mg do 10 mg na dobę, w zależności od leczonej choroby. W poważniejszych stanach chorobowych konieczne może być stosowanie dawek powyżej 10 mg na dobę. Dawka powinna być ustalana w zależności od reakcji indywidualnych pacjentów oraz nasilenia choroby. W celu zminimalizowania skutków ubocznych należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

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

Wymienione poniżej zalecenia dotyczące dawkowania mają wyłącznie charakter informacyjny. Początkowe i dobowe dawki należy zawsze określić w oparciu o reakcję indywidualną pacjentów oraz nasilenie choroby.

- **Obrzęk mózgu:** dawka początkowa i czas trwania leczenia w zależności od przyczyn i nasilenia choroby, 6-16 mg (maks. do 24 mg)/dobę doustnie, podzielona na 3-4 dawki pojedyncze.
- **Ostra astma:** dorośli: 16 mg na dobę przez dwa dni; dzieci: 0,6 mg na kilogram masy ciała przez jeden do dwóch dni.
- **Krup:** dzieci: 0,15-0,6 mg/kg masy ciała w pojedynczej dawce.
- **Ostre choroby skóry:** w zależności od rodzaju i stopnia rozległości choroby, dobowe dawki w zakresie 8-40 mg, a w niektórych przypadkach nawet do 100 mg, po czym powinno nastąpić ograniczanie dawki zgodnie z potrzebami klinicznymi.
- **Aktywna faza układowych chorób reumatycznych:** układowy toczeń rumieniowaty 6-16 mg na

dobę.

– **Aktywne reumatoidalne zapalenie stawów o poważnym, postępującym przebiegu:** szybko postępująca destrukcyjna postać choroby 12-16 mg na dobę, z objawami pozastawowymi 6-12 mg na dobę.

– **Idiopatyczna plamica małopłytkowa:** 40 mg przez 4 doby w cyklach.

– **Gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych:** pacjenci z chorobą II lub III fazy otrzymują leczenie produktem dożylnym przez cztery tygodnie (0,4 mg na kilogram na dobę w pierwszym tygodniu, 0,3 mg na kilogram na dobę w drugim tygodniu, 0,2 mg na kilogram na dobę w trzecim tygodniu i 0,1 mg na kilogram na dobę w czwartym tygodniu), a następnie leczenie produktem doustnym przez cztery tygodnie, rozpoczynając od dawki 4 mg na dobę i co tydzień zmniejszając dawkę o 1 mg. Pacjenci z chorobą I fazy otrzymują leczenie produktem dożylnym przez dwa tygodnie (0,3 mg na kilogram na dobę w pierwszym tygodniu i 0,2 mg na kilogram na dobę w drugim tygodniu), a następnie leczenie produktem doustnym przez cztery tygodnie (0,1 mg na kilogram na dobę w trzecim tygodniu leczenia, a w kolejnym tygodniu 3 mg na dobę, co tydzień zmniejszając dawkę o 1 mg).

– **Opieka paliatywna w chorobach nowotworowych:** dawka początkowa i czas trwania leczenia w zależności od przyczyn i nasilenia choroby: 3-20 mg na dobę. W opiece paliatywnej mogą być stosowane także bardzo duże dawki, maksymalnie do 96 mg. Dla optymalnego dawkowania i ograniczenia liczby tabletek można łączyć tabletki o niższej mocy (4 mg i 8 mg) z tabletkami o wyższej mocy (20 mg lub 40 mg).

– **Profilaktyka i leczenie wymiotów wywołanych przez cytostatyki, chemioterapię emetogenną wraz z innymi lekami przeciwwymiotnymi:** 8-20 mg deksametazonu przed chemioterapią, a następnie 4-16 mg na dobę w drugim i trzecim dniu terapii.

– **Profilaktyka i leczenie wymiotów pooperacyjnych wraz z innymi lekami przeciwwymiotnymi:** pojedyncza dawka 8 mg przed zabiegiem.

– **Leczenie objawowego szpiczaka mnogiego, ostrej białaczki limfoblastycznej, choroby Hodgkina i chłoniaka nieziarniczego, w połączeniu z innymi lekami:** zazwyczaj stosowana dawka to 40 mg lub 20 mg raz na dobę.

Dawka i częstość podawania różnią się w zależności od protokołu terapii i innych przyjmowanych leków. Podawanie deksametazonu powinno odbywać się zgodnie z wytycznymi dotyczącymi dawkowania deksametazonu opisanymi w charakterystyce produktu leczniczego innego przyjmowanego leku, jeżeli zostały tam umieszczone. Jeżeli nie, należy postępować zgodnie z krajowymi lub międzynarodowymi protokołami i wytycznymi dawkowania. Lekarz przepisujący lek powinien dokładnie ocenić właściwą dawkę w każdym przypadku, biorąc pod uwagę stan pacjenta i status jego choroby.

Dexamethasone Krka, 4 mg, tabletki

– **Leczenie COVID-19:** u dorosłych pacjentów dawka wynosi 6 mg doustnie raz na dobę, przez maksymalnie 10 dni.

Populacja pediatryczna: u młodzieży (w wieku 12 lat i starszych, o masie ciała co najmniej 40 kg) zaleca się przyjmowanie 6 mg na dawkę doustnie raz na dobę, przez maksymalnie 10 dni.

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

Pacjenci w podeszłym wieku, pacjenci z zaburzeniami czynności nerek, pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: Nie ma konieczności dostosowywania dawki.

Zaburzenia czynności nerek

Pacjenci poddawani regularnym hemodializom mogą wykazywać zwiększony klirens leku w procesie dializy i wobec tego wymagają odpowiedniego dostosowania dawki steroidu.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z poważną chorobą wątroby konieczne może być odpowiednie dostosowanie dawki. U pacjentów z poważną niewydolnością wątroby biologiczne działanie deksametazonu może być spotęgowane przez wolniejszy metabolizm (wydłużony okres półtrwania w osoczu) oraz hipalbuminemię (zwiększone stężenie niezwiązanego leku w osoczu), co może także prowadzić do nasilenia skutków ubocznych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Leczenie osób w podeszłym wieku, zwłaszcza długotrwałe, powinno być planowane z uwzględnieniem poważniejszych konsekwencji powszechnie spotykanych skutków ubocznych działania kortykosteroidów u osób w podeszłym wieku (osteoporoza, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, osłabienie odporności, zmiany psychologiczne). U tego typu pacjentów stężenie deksametazonu w osoczu może być wyższe, a jego wydalanie wolniejsze niż u osób młodszych, w związku z czym należy odpowiednio obniżyć dawkę.

Dzieci i młodzież

Wydalanie deksametazonu jest równoważne u dzieci i dorosłych, jeżeli dawka jest dostosowana do powierzchni ich ciała. Dawkę należy planować, mając na uwadze potencjalny wpływ na wzrost i rozwój dziecka oraz zwracając uwagę na oznaki zahamowania czynności kory nadnerczy.

Leczenie długotrwałe

W przypadku długotrwałego leczenia kilku chorób, po terapii początkowej należy dokonać zmiany glikokortykosteroidu z deksametazonu na prednizon lub prednizolon, w celu ograniczenia hamującego wpływu na korę nadnerczy.

Wstrzymanie leczenia

W przypadku nagłego zakończenia długotrwałej terapii z użyciem dużych dawek glikokortykosteroidów może dojść do ostrej niedoczynności kory nadnerczy. Wobec tego dawkę glikokortykosteroidów należy stopniowo zmniejszać ku końcowi terapii, a leczenia nie należy przerywać gwałtownie, lecz – w razie konieczności – również stopniowo (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Deksametazon należy przyjmować z posiłkiem lub po posiłku w celu zminimalizowania podrażnienia przewodu pokarmowego. Należy unikać spożywania napojów zawierających alkohol lub kofeinę.

Dexamethasone Krka występuje w postaci tabletek 4 mg, 8 mg, 20 mg i 40 mg. Tabletki można podzielić na połowy, co zapewnia dodatkową moc 2 mg i 10 mg oraz pozwala pacjentowi łatwiej połknąć tabletkę.

Gdy schemat leczenia co drugi dzień nie jest możliwy, całą dawkę dobową glikokortykosteroidu zazwyczaj można podać rano jako dawkę pojedynczą; Jednakże, niektórzy pacjenci wymagają podzielenia dobowej dawki glikokortykosteroidów.

4.3 Przeciwwskazania

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

Zakażenie układowe, chyba że zostanie zastosowana specyficzna terapia przeciwinfekcyjna.

Owrzodzenie żołądka lub dwunastnicy.

Wykonywanie szczepień z użyciem szczepionek żywych jest przeciwwskazane w trakcie leczenia dużymi terapeutycznymi dawkami deksametazonu (i innych kortykosteroidów) ze względu na możliwość wystąpienia infekcji wirusowej (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niedoczynność kory nadnerczy

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

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

Leczenie deksametazonem powinno być wdrażane wyłącznie w przypadku najpoważniejszych wskazań i – jeżeli to konieczne – z dodatkowym celowanym leczeniem przeciwniektym w następujących chorobach:

- ostre infekcje wirusowe (*Herpes zoster*, *Herpes simplex*, *Varicella*, opryszczkowe zapalenie rogówki);
- przewlekłe aktywne zapalenie wątroby z obecnością antygenu HbsAG;
- od około 8 tygodni przed do 2 tygodni po szczepieniu z użyciem żywej szczepionki (patrz punkty 4.3 i 4.5);
- układowe mykozy i parazytozy (np. zakażenie mątwikiem);
- choroba Heinego-Medina (polio);
- zapalenie węzłów chłonnych po szczepieniu BCG;
- ostre i przewlekłe zakażenia bakteryjne;
- w przypadku przebytej gruźlicy (ryzyko reaktywacji) stosować tylko pod osłoną leków przeciwgruźliczych;
- zdiagnozowana lub podejrzewana węgorkowica (zakażenie nicieniami); leczenie glikokortykosteroidami może prowadzić do masywnej infekcji węgorkiem, jego rozprzestrzenienia się w organizmie i rozległej migracji larw.

Ponadto leczenie deksametazonem powinno być wdrażane wyłącznie z poważnych wskazań i – jeżeli to konieczne – należy stosować dodatkowe specyficzne sposoby leczenia w przypadku:

- wrzodów żołądka lub jelit;
- poważnej osteoporozy (ponieważ kortykosteroidy mają negatywny wpływ na bilans wapniowy);
- nieuregulowanego nadciśnienia tętniczego;
- nieuregulowanej cukrzycy;
- zaburzeń psychiatrycznych (w tym w wywiadzie);
- jaskry zamkniętego kąta i jaskry otwartego kąta;
- owrzodzenia rogówki i urazów rogówki;
- ciężkiej niewydolności serca.

Reakcja anafilaktyczna

Może dojść do poważnych reakcji anafilaktycznych.

Zapalenie ścięgna

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

Miastenia gravis

Miastenia gravis obecna przed rozpoczęciem leczenia deksametazonem może w początkowej fazie kuracji ulec zaostrzeniu.

Zaburzenia widzenia

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

Długotrwałe stosowanie kortykosteroidów może wywołać zaćmę podtorebkową tylną, jaskrę z

możliwością uszkodzenia nerwu wzrokowego i może zwiększyć ryzyko wtórnych zakażeń oka spowodowanych przez grzyby lub wirusy.
Kortykosteroidy powinny być stosowane ostrożnie u pacjentów z opryszczką oka ze względu na możliwość perforacji rogówki.

Perforacja jelita

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

- poważnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego;
- zapalenia uchyłków;
- zespolenia jelitowo-jelitowego (bezpośrednio po zabiegu).

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

Cukrzyca

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

Choroby układu krążenia

Podczas leczenia deksametazonem konieczna jest regularna kontrola ciśnienia krwi, zwłaszcza podczas podawania większych dawek produktu oraz u pacjentów z nieuregulowanym nadciśnieniem. Ze względu na ryzyko zaostrzenia objawów choroby pacjenci z ciężką niewydolnością serca powinni pozostawać pod uważną obserwacją.

U pacjentów leczonych wysokimi dawkami deksametazonu może wystąpić bradykardia.

Należy zachować ostrożność przy stosowaniu kortykosteroidów u pacjentów, którzy niedawno przebyli zawał serca, ze względu na doniesienia o przypadkach pęknięcia serca.

Zakażenia

Leczenie deksametazonem może maskować objawy istniejącej lub rozwijającej się infekcji, utrudniając przez to diagnozę. Długie stosowanie nawet małych ilości deksametazonu prowadzi do zwiększonego ryzyka zakażenia, również przez mikroorganizmy, które w innych okolicznościach rzadko wywołują infekcje (tak zwane infekcje oportunistyczne).

Podczas leczenia zakażenia COVID-19 nie należy przerywać podawania ogólnoustrojowych kortykosteroidów u pacjentów, którzy są już leczeni ogólnoustrojowymi (doustnymi) kortykosteroidami z innych powodów (np. pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)), ale nie wymagają suplementacji tlenem.

Szczepienia

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

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

Zaburzenia metaboliczne

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

Kortykosteroidy trzeba stosować ostrożnie u pacjentów z migreną, ponieważ mogą one powodować zatrzymanie płynów.

Zmiany psychologiczne

Zmiany psychologiczne przyjmują różne formy, a najczęstszą z nich jest euforia. Mogą także wystąpić depresja, reakcje psychotyczne i skłonności samobójcze.

Powyższe zaburzenia mogą być poważne. Zwykle pojawiają się w ciągu kilku dni lub tygodni od rozpoczęcia przyjmowania leku. Częściej występują po większych dawkach produktu. Większość z tych problemów znika po zmniejszeniu dawki lub zakończeniu terapii. Jednakże, jeżeli tego typu problemy się pojawiają, mogą wymagać leczenia. W kilku przypadkach problemy ze zdrowiem psychicznym wystąpiły po zmniejszeniu dawki lub zakończeniu przyjmowania produktu.

Obrzęk mózgu lub zwiększone ciśnienie śródczaszkowe

Kortykosteroidów nie należy stosować w przypadku urazów głowy, gdyż nie będą raczej w takich przypadkach skuteczne, a mogą być nawet szkodliwe.

Zespołu rozpadu guza

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

Wstrzymanie leczenia

Dawkę glikokortykosteroidów należy zmniejszać stopniowo.

Należy rozważyć następujące zagrożenia związane z przerwaniem lub zaprzestaniem długotrwałego podawania produktu:

- zaostrenie lub nawrót choroby podstawowej, ostra niewydolność nadnerczy, zespół odstawienia kortykosteroidów („zespół odstawienia” może obejmować gorączkę, ból mięśni i stawów, zapalenie błony śluzowej nosa (nieżyt błony śluzowej nosa), utratę masy ciała, świąd skóry i stan zapalny oka (zapalenie spojówek));
- niektóre choroby wirusowe (ospa wietrzna, odra) u pacjentów leczonych glikokortykosteroidami mogą mieć bardzo poważny przebieg;
- szczególnie narażone są dzieci oraz osoby z upośledzonym układem odpornościowym, które nie przeszły jeszcze ospy wietrznej lub odry; jeżeli w trakcie leczenia deksametazonem osoby te będą miały kontakt z osobami chorymi na odrę lub ospę wietrzną, należy – w razie konieczności – zastosować działania profilaktyczne.

Przełom guza chromochłonnego

Po podaniu kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym zgłaszano przełom w przebiegu guza chromochłonnego, niekiedy zakończony zgonem. Kortykosteroidy należy stosować tylko po odpowiedniej ocenie stosunku korzyści do ryzyka w przypadku pacjentów, u których podejrzewa się lub stwierdzono występowanie guza chromochłonnego.

Dzieci i młodzież

Kortykosteroidy powodują, zależne od dawki, zahamowanie wzrostu u niemowląt, dzieci oraz nastolatków, ponieważ mogą wywoływać wcześniejsze zamykanie nasad kości, które może być nieodwracalne. Wobec tego, podczas długotrwałej kuracji deksametazonem, wskazania do stosowania produktu u dzieci muszą być bardzo poważne, a tempo wzrostu dzieci należy regularnie sprawdzać.

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.

Osoby w podeszłym wieku

Skutki uboczne układowego stosowania kortykosteroidów mogą mieć poważne konsekwencje, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, z osteoporozą, nadciśnieniem tętniczym, hipokaliemią, cukrzycą, podatnych na infekcje oraz atrofię skóry. W celu uniknięcia reakcji zagrażających życiu wymagana jest ścisła obserwacja kliniczna.

Wpływ na badania diagnostyczne

Glikokortykosteroidy mogą hamować reakcję skóry na testy alergiczne. Mogą także wpływać na wynik testu redukcji błękitu nitrotetrazoliowego do wykrywania zakażeń bakteryjnych, dając wyniki fałszywie ujemne.

Uwagi na temat dopingu

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Dexamethasone Krka w skojarzeniu z innym produktem leczniczym należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego skojarzonego produktu.

Interakcje farmakodynamiczne

Pacjenci przyjmujący NLPZ powinni być poddawani obserwacji, ponieważ NLPZ mogą zwiększyć częstość występowania i (lub) nasilenie dolegliwości związanych z wrzodami żołądka. W przebiegu hipoprotrombinemii należy uważać podczas stosowania kwasu acetylosalicylowego w połączeniu z kortykosteroidami.

Kortykosteroidy zwiększają klirens nerkowy salicylanów. Wobec tego dawkę salicylanów można obniżyć po zakończeniu podawania steroidów. Odstawienie steroidów może prowadzić do zatrucia salicylanami ze względu na wzrost ich stężenia w surowicy.

Kortykosteroidy osłabiają działanie leków przeciwcukrzycowych, takich jak insulina, sulfonylomocznik i metformina. Sporadycznie może wystąpić hiperglikemia i ketoacydoza cukrzycowa.

Wobec tego u osób z cukrzycą na początku leczenia należy częściej wykonywać badania krwi i moczu.

Wzrasta także hipokaliemiczny wpływ acetazolamidu, diuretyków pętlowych, diuretyków tiazydowych, leków moczopędnych nasilających wydalanie potasu, amfoterycyny B w zastrzykach, gluko-, mineralokortykosteroidów, tetrakozaktydu i leków przeczyszczających. Hipokaliemia zwiększa prawdopodobieństwo zaburzeń rytmu serca, zwłaszcza *torsade de pointes*, oraz zwiększa toksyczność glikozydów nasercowych. Przed rozpoczęciem leczenia kortykosteroidami należy wyrównać niedobór potasu, a pacjentów należy monitorować pod kątem poziomu elektrolitów oraz wykonać badanie EKG. Ponadto istnieją doniesienia, według których równoczesne stosowanie amfoterycyny B i hydrokortyzonu prowadziło do powiększenia i niewydolności serca.

Leki przeciwrzodowe: karbenoksolon zwiększa ryzyko wystąpienia hipokaliemii.

Chlorokina, hydroksychlorokina i meflokina: zwiększone ryzyko miopatii i kardiomiopatii.

Równoczesne podawanie inhibitorów ACE niesie ze sobą zwiększone ryzyko chorób krwi.

Kortykosteroidy mogą osłabiać działanie leków obniżających ciśnienie krwi. W trakcie leczenia deksametazonem konieczne może być dostosowanie dawkowania leków przeciwnadciśnieniowych.

Talidomid: należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego podawania z talidomidem, istnieją doniesienia o przypadkach toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka.

Podczas leczenia deksametazonem może dojść do osłabienia działania szczepionek. Wykonywanie szczepień z użyciem szczepionek żywych jest przeciwwskazane w trakcie leczenia dużymi terapeutycznymi dawkami deksametazonu (i innych kortykosteroidów) ze względu na możliwość wystąpienia infekcji wirusowej. W takim przypadku szczepienie należy odłożyć na co najmniej 3 miesiące po zakończeniu kuracji kortykosteroidami. Stosowanie innych typów immunizacji podczas leczenia dużymi terapeutycznymi dawkami kortykosteroidów może być niebezpieczne ze względu na ryzyko powikłań neurologicznych i ograniczonego lub nieobecnego wzrostu liczby przeciwciał (w porównaniu z oczekiwanymi wartościami), a co za tym idzie – słabszego działania ochronnego. Jednakże pacjenci, którym kortykosteroidy podawano miejscowo (pozajelitowo) lub przez krótki czas (poniżej 2 tygodni) i w mniejszych dawkach, mogą być szczepieni.

Inhibitory cholinesterazy: równoczesne stosowanie inhibitorów cholinesterazy i kortykosteroidów może powodować poważne osłabienie mięśni u pacjentów z *miastenią gravis*. Jeżeli to możliwe, inhibitory cholinesterazy należy odstawić co najmniej 24 godziny przed rozpoczęciem terapii kortykosteroidami.

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

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 kortykosteroidów; w takim przypadku pacjenta należy obserwować w celu wykrycia ogólnoustrojowych działań kortykosteroidów.

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych leków na deksametazon

Deksametazon jest metabolizowany przez cytochrom P450 3A4 (CYP3A4).

Podawanie deksametazonu wraz z induktorami CYP3A4, takimi jak efedryna, barbiturany, ryfabutyna, ryfampicyna, fenytoina i karbamazepina, może prowadzić do zmniejszenia poziomu deksametazonu w osoczu, co oznacza konieczność zwiększenia dawki.

Aminoglutetymid może przyspieszyć eliminację deksametazonu oraz osłabić jego skuteczność. W razie potrzeby należy dostosować dawkę deksametazonu.

Żywnice wiążące kwasy żółciowe, takie jak cholestyramina, mogą ograniczać absorpcję deksametazonu.

Stosowane objawowo leki gastrologiczne, zobojętniające kwas żołądkowy, węgiel aktywny: zaobserwowano zmniejszenie resorpcji glikokortykosteroidów przy równoczesnym podawaniu prednizolonu i deksametazonu. Wobec tego glikokortykosteroidy należy podawać z odpowiednim opóźnieniem po objawowo stosowanych lekach gastrologicznych, zobojętniających kwas żołądkowy, węgla aktywnym (z zachowaniem co najmniej dwóch godzin odstępu).

Podawanie deksametazonu z inhibitorami CYP3A4, takimi jak azole przeciwgrzybicze (np. ketokonazol, itraconazol), inhibitory proteazy HIV (np. ritonawir), a także antybiotykami makrolidowymi (np. erytromycyna), może prowadzić do zwiększonego stężenia w osoczu i zmniejszonego klirensu deksametazonu. Gdy to konieczne, dawkę deksametazonu należy zmniejszyć.

Ketokonazol może nie tylko zwiększyć stężenie deksametazonu w osoczu poprzez hamowanie działania CYP3A4, ale także zahamować syntezę kortykosteroidów w nadnerczach i spowodować niedoczynność kory nadnerczy w momencie zakończenia terapii kortykosteroidami.

Estrogeny, w tym doustne środki antykoncepcyjne, mogą hamować metabolizowanie niektórych kortykosteroidów i przez to wzmocnić ich działanie.

Wpływ deksametazonu na inne leki

Deksametazon to umiarkowany induktor CYP3A4. Podawanie deksametazonu z substancjami metabolizowanymi przez CYP3A4 może prowadzić do zwiększenia klirensu i zmniejszenia stężenia tych substancji w osoczu.

Leki przeciwgruźlicze: przy równoczesnym stosowaniu prednizolonu zaobserwowano obniżenie stężenia izoniazydu w osoczu. Należy prowadzić odpowiednią obserwację pacjentów zażywających izoniazyd.

Cyklosporyna: równoczesne podawanie cyklosporyny i kortykosteroidów może prowadzić do nasilenia działania obydwu substancji. Istnieje zwiększone ryzyko napadów mózgowych.

Prazykwantel: obniżone stężenie prazykwantelu w osoczu powoduje ryzyko niepowodzenia leczenia spowodowanego zwiększonym metabolizmem deksametazonu w wątrobie.

Antykoagulanty doustne (kumaryna): równoczesna terapia kortykosteroidami może wzmacniać lub osłabiać działanie doustnych antykoagulantów. W przypadku dużych dawek lub kuracji trwającej ponad 10 dni istnieje ryzyko krwawienia charakterystycznego dla terapii kortykosteroidowych (z błony śluzowej żołądka, kruchość naczyń). Pacjentów przyjmujących kortykosteroidy w połączeniu z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi należy poddać ścisłej obserwacji (badanie kontrolne w 8. dniu terapii, a następnie co dwa tygodnie w trakcie i po zakończeniu terapii).

Atropina i inne leki antycholinergiczne: podczas podawania wspólnie z deksametazonem można zaobserwować zwiększenie ciśnienia śródocznego.

Niedepolaryzujące środki zwiotczające: zwiotczenie mięśni może trwać dłużej.

Somatotropina: może dojść do osłabienia działania hormonu wzrostu.

Protyrelina: podczas podawania protyreliny można zaobserwować ograniczony wzrost poziomu TSH.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Deksametazon przenika przez łożysko. Podawanie kortykosteroidów ciężarnym zwierzętom może powodować nieprawidłowy rozwój płodu, w tym rozszczep podniebienia, zahamowanie wzrostu wewnątrzmacicznego oraz mieć niekorzystny wpływ na wzrost i rozwój mózgu. Nie ma dowodów na to, że kortykosteroidy zwiększają częstotliwość występowania wad wrodzonych, takich jak rozszczep podniebienia lub wargi u ludzi (patrz punkt 5.3). Długotrwała lub wielokrotna terapia kortykosteroidami zwiększa ryzyko zahamowania wzrostu wewnątrzmacicznego. U noworodków poddawanych działaniu kortykosteroidów w okresie prenatalnym istnieje zwiększone ryzyko niedoczynności kory nadnerczy, która zwykle samoistnie ustępuje po porodzie i rzadko ma znaczenie kliniczne. Deksametazon może być przepisywany podczas ciąży, a zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jedynie jeżeli korzyści przewyższają zagrożenia dla matki i dziecka.

Karmienie piersią

Glikokortykosteroidy przenikają do mleka matki. Nie ma wystarczającej ilości informacji na temat obecności deksametazonu w mleku matki. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków lub niemowląt. Dzieci matek przyjmujących wysokie dawki kortykosteroidów przez dłuższy czas mogą wykazywać pewien stopień upośledzenia kory nadnerczy.

Decyzja dotycząca kontynuacji bądź zaprzestania karmienia piersią lub kontynuacji bądź zaprzestania stosowania deksametazonu powinna zostać podjęta po rozważeniu korzyści karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści stosowania deksametazonu u matki.

Płodność

Deksametazon osłabia biosyntezę testosteronu i wydzielanie endogennego ACTH, które ma wpływ na spermatogenezę oraz cykl jajnikowy.

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.

Deksametazon może powodować stan dezorientacji, halucynacje, zawroty głowy, senność, zmęczenie, omdlenie oraz niewyraźne widzenie (patrz punkt 4.8). Pacjentów, u których występują te objawy, należy poinformować, że nie należy prowadzić pojazdów, obsługiwać maszyn ani wykonywać niebezpiecznych zadań w trakcie przyjmowania deksametazonu.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Częstość występowania przewidywanych skutków ubocznych jest skorelowana ze względną mocą substancji, dawką, porą podania i czasem trwania terapii. Podczas krótkiej kuracji, zgodnej z zalecanym dawkowaniem i połączonej z dokładną obserwacją pacjentów, ryzyko wystąpienia skutków ubocznych jest niskie.

Zwykle występujące skutki uboczne krótkotrwałej kuracji deksametazonem (dni/tygodnie) obejmują przyrost masy ciała, zaburzenia psychologiczne, nietolerancję glukozy oraz przejściową niedoczynność kory nadnerczy. Długotrwałe leczenie deksametazonem (miesiące/lata) zwykle powoduje otyłość brzuszną, wrażliwość skórą, atrofię mięśni, osteoporozę, zahamowanie wzrostu i długotrwałą niewydolność nadnerczy. (Patrz także punkt 4.4 – Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zwiększona podatność na (latentne) infekcje lub ich zaostrzenie* (takie jak posocznica, gruźlica, infekcje oka, ospa wietrzna, odra, zakażenia grzybicze i wirusowe) – którym towarzyszą maskowanie objawów klinicznych, infekcje oportunistyczne.
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukocytoza, limfopenia, eozynopenia, nadkrwistość, zaburzenia krzepliwości.
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne obejmujące anafilaksję, immunosupresję (patrz także „Zakażenia i choroby pasożytnicze”).
Zaburzenia endokrynologiczne	Hamowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej oraz indukcja zespołu Cushinga (typowe objawy: twarz księżycowata, hiperwoleミア, otyłość brzuszną), wtórna niewydolność nadnerczy i przysadki* (zwłaszcza w sytuacjach stresu, takich jak uraz lub zabieg), zahamowanie wzrostu w okresie niemowlęcym, dzieciństwie i okresie dojrzewania, nieregularne miesiączki oraz brak miesiączki, hirsutyzm.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Przyrost masy ciała, ujemny bilans białkowy i wapniowy*, zwiększony apetyt, zatrzymywanie sodu i wody w organizmie*, utrata potasu* (uwaga: zaburzenia rytmu serca), alkalozia hipokaliemiczna, wystąpienie objawów latentnej cukrzycy, upośledzenie tolerancji węglowodanów z zapotrzebowaniem na zwiększoną dawkę leków przeciwcukrzycowych*, hipercholesterolemia, hipertrójglicydemia.
Zaburzenia psychiczne	Uzależnienie psychiczne, depresja, bezsenność, zaostrzona schizofrenia, choroba psychiczna, od euforii do objawowej psychozy.
Zaburzenia układu nerwowego	Zwiększone ciśnienie śródczaszkowe z obrzękiem tarczy nerwu wzrokowego u dzieci (guz rzekomy mózgu) zwykle po zakończeniu leczenia; objawy latentnej epilepsji, większa ilość ataków w czynnej epilepsji, zawroty głowy, ból głowy.
Zaburzenia oka	Podwyższone ciśnienie śródgałkowe, jaskra*, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, zaćma*, głównie podtorebkowa tylna, atrofia rogówki i twardówki, nasilenie wirusowych,

	grzybiczych i bakteryjnych infekcji oka, zaostrzenie objawów związanych z owrzodzeniem rogówki*, centralna retinopatia surowicza, nieostre widzenie (patrz także punkt 4.4).
Zaburzenia serca	Pęknięcie mięśnia sercowego po niedawno przeżytym zawale, zastoinowa niewydolność serca u podatnych pacjentów, dekompensacja serca*.
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie, zapalenie naczyń, nasilona miażdżycza i ryzyko zakrzepicy/choroby zakrzepowo-zatorowej (zwiększenie krzepliwości krwi może prowadzić do powikłań związanych z chorobą zakrzepowo-zatorową).
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Czkawka.
Zaburzenia żołądka i jelit	Dyspepsja, wzdęcia brzucha*, wrzody żołądka z perforacją i krwawieniem, ostre zapalenie trzustki, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej przełyku, drożdżycza przełyku, gazy jelitowe, nudności, wymioty.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Hipertrichoza, atrofia skóry, teleangiektazja, rozstępy, rumień, trądzik steroidowy, wybroczyny, wybroczyny, alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, wypadanie włosów, zaburzenia barwnikowe, zwiększona kruchość naczyń włosowatych, zapalenie skóry okolicy ust, nadmierna potliwość, skłonność do powstawania siniaków.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Przedwczesne zamknięcie nasad kości, osteoporoza, złamania kręgosłupa i kości długich, aseptyczna martwica kości udowych i ramiennych, naderwania ścięgien*, miopatia mięśni proksymalnych, osłabienie mięśni, utrata masy mięśniowej.
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Impotencja.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabiona reakcja na szczepienia i testy skórne. Wolniejsze gojenie się ran, dyskomfort, złe samopoczucie, zespół odstawienia steroidów: zbyt szybkie zmniejszenie dawki kortykosteroidów po długotrwałym leczeniu może prowadzić do ostrej niedoczynności nadnerczy, niedociśnienia i śmierci. Zespół odstawienia może objawiać się gorączką, bólem mięśni, bólem stawów, nieżytem nosa, zapaleniem spojówek, bolesnymi i swędzącymi guzkami na skórze i utratą masy ciała.

* Patrz także punkt 4.4 – Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.

Opis wybranych działań niepożądanych

Niedoczynność kory nadnerczy

Niedoczynność kory nadnerczy, która jest spowodowana leczeniem glikokortykosteroidem, może – w zależności od dawki i czasu trwania leczenia – utrzymywać się przez wiele miesięcy, a w niektórych przypadkach nawet ponad rok od zakończeniu leczenia. (Patrz punkt 4.4 – Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Zmiany psychologiczne

Zmiany psychologiczne przyjmują różne formy, a najczęstszą z nich jest euforia. Mogą także wystąpić depresja, reakcje psychotyczne i skłonności samobójcze. Powyższe zaburzenia mogą być poważne. Zwykle pojawiają się w ciągu kilku dni lub tygodni od rozpoczęcia przyjmowania leku. Częściej występują po wyższych dawkach produktu. Większość z tych problemów znika po zmniejszeniu dawki lub zakończeniu terapii. (Patrz punkt 4.4 – Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Zakażenia

Leczenie deksametazonem może maskować objawy istniejącego lub rozwijającego się zakażenia, co

utrudnia postawienie diagnozy i może prowadzić do większego ryzyka wystąpienia infekcji. (Patrz punkt 4.4 – Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Perforacja jelita

Kortykosteroidy mogą powodować zwiększone ryzyko perforacji jelita grubego w przebiegu poważnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego zagrożonego perforacją, zapalenia uchyłków jelita, zespoleń jelitowo-jelitowego (bezpośrednio po zabiegu).

Oznaki podrażnienia otrzewnej po perforacji żołądkowo-jelitowej mogą nie wystąpić u pacjentów otrzymujących duże dawki glikokortykosteroidów. (Patrz punkt 4.4 – Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Choroby układu krążenia

Bradykardia: może dojść do zaostrzenia poważnej niewydolności serca oraz nieuregulowanego nadciśnienia. Należy zachować ostrożność przy stosowaniu kortykosteroidów u pacjentów, którzy niedawno przeżyli zawał serca, ze względu na doniesienia o przypadkach pęknięcia serca. (Patrz punkt 4.4 – Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Dzieci i młodzież

Kortykosteroidy powodują zależne od dawki zahamowanie wzrostu u niemowląt, dzieci oraz nastolatków, ponieważ mogą one powodować wcześniejsze zamykanie nasad kości, które może być nieodwracalne. (Patrz punkt 4.4 – Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Osoby w podeszłym wieku

Skutki uboczne układowego stosowania kortykosteroidów mogą mieć poważne konsekwencje, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, z osteoporozą, nadciśnieniem tętniczym, hipokaliemią, cukrzycą, podatnych na infekcje oraz atrofię skóry. (Patrz punkt 4.4 – Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Rzadko pojawiają się doniesienia o ostrej toksyczności i (lub) zgonach po przedawkowaniu glikokortykosteroidów.

Przedawkowanie lub długotrwałe stosowanie mogą powodować zaostrzenie skutków ubocznych stosowania glikokortykosteroidów.

Leczenie

Nie istnieje antidotum. Leczenie powinno być objawowe i wspomagające, z powolną redukcją dawki deksametazonu aż do całkowitego zakończenia terapii, tam gdzie to możliwe. Prawdopodobnie nie jest wymagane szczególne postępowanie w przypadku reakcji wywołanych przewlekłym zatruciem, chyba że pacjent ma chorobę, która czyni go niezwykle wrażliwym na niekorzystne skutki stosowania kortykosteroidów. W tym przypadku należy przeprowadzić płukanie żołądka i, w razie potrzeby, zastosować leczenie objawowe. Odczyny anafilaktyczne i uczuleniowe można leczyć

epinefryną (adrenaliną), sztucznym oddychaniem z ciągłym dodatnim ciśnieniem oraz aminofiliną. Pacjent powinien przebywać w ciepłym i cichym otoczeniu. Biologiczny okres półtrwania deksametazonu w osoczu wynosi około 190 minut.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Deksametazon jest bardzo silnym glikokortykosteroidem o długim okresie działania i pomijalnym efekcie zatrzymywania sodu w organizmie, w związku z czym jest szczególnie użyteczny u pacjentów z niewydolnością serca i nadciśnieniem.

Jego działanie przeciwzapalne jest 7 razy silniejsze niż prednizolonu, a ponadto, podobnie jak inne glikokortykosteroidy, deksametazon wykazuje działanie antyalergiczne, przeciwgorączkowe i immunosupresyjne.

Deksametazon charakteryzuje się biologicznym okresem półtrwania wynoszącym 36-54 godzin i dlatego nadaje się do stosowania w leczeniu chorób, w przypadku których wymagane jest ciągłe działanie glikokortykosteroidu.

Badanie RECOVERY (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY)¹ jest zainicjowanym przez badacza, indywidualnie randomizowanym, kontrolowanym, otwartym adaptacyjnym badaniem platformowym prowadzonym w celu oceny skuteczności potencjalnego leczenia u pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19.

Badanie przeprowadzono w 176 szpitalach państwowych w Wielkiej Brytanii.

6425 pacjentów przydzielono losowo do jednej z dwóch grup badania: grupy otrzymującej deksametazon (2104 pacjentów) lub grupy otrzymującej 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% nie otrzymywało żadnego z nich.

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 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).

¹ www.recoverytrial.net

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.

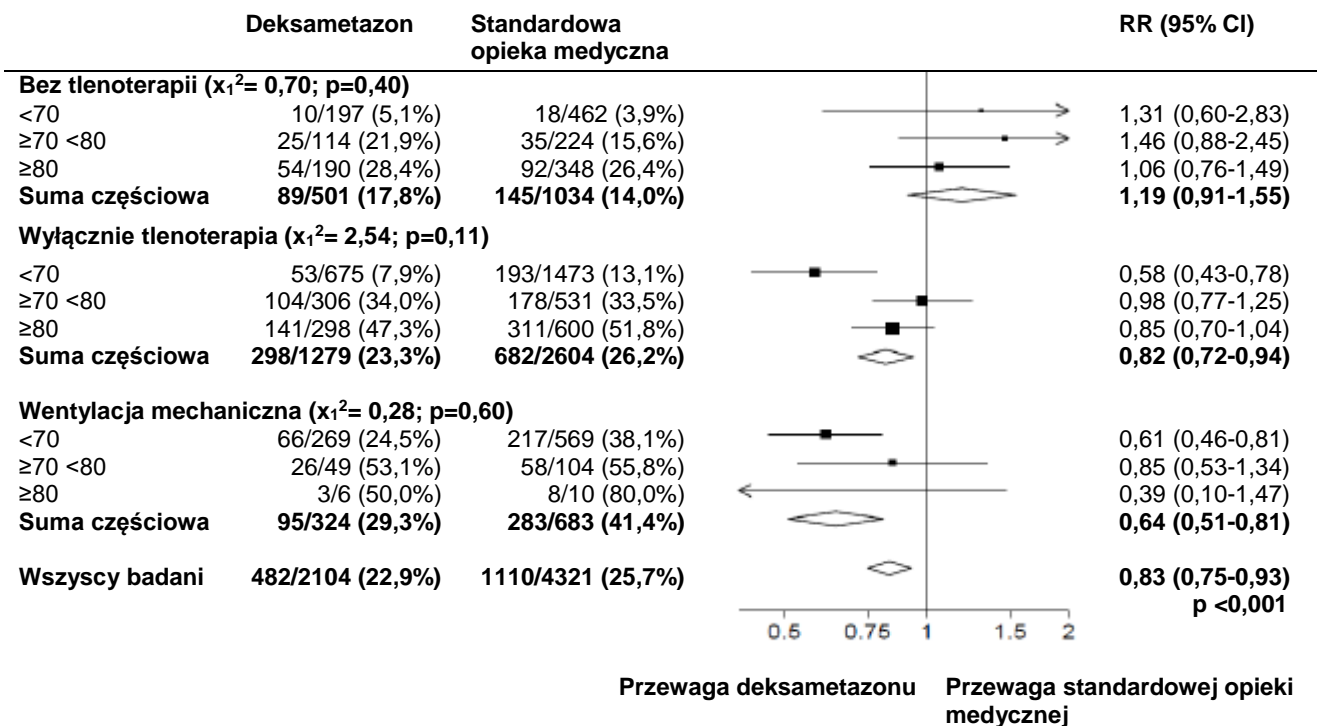
Bezpieczeństwo

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

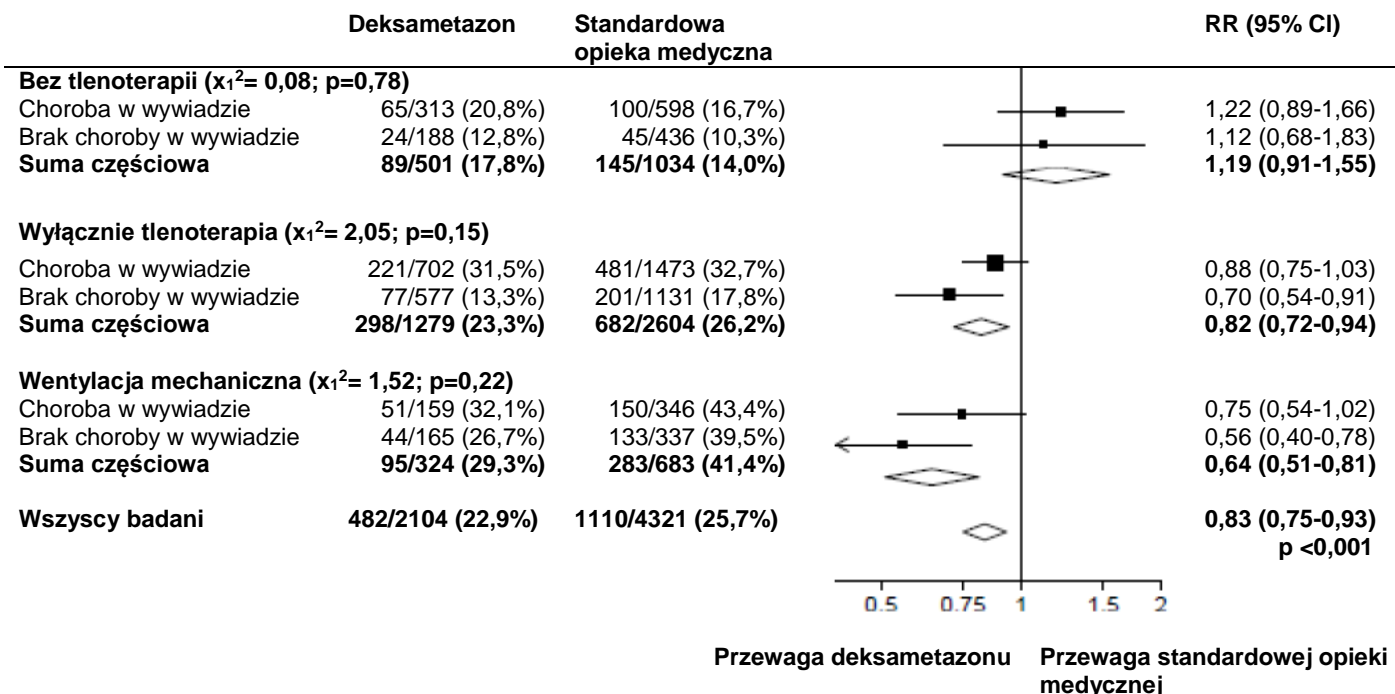
Wpływ alokacji do grupy otrzymującej DEKSAMETAZON na śmiertelność w ciągu 28 dni, w zależności od wieku i wsparcia oddechowego w czasie randomizacji²

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>)



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 wywiadzie²



RR – współczynnik częstości

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Deksametazon jest dobrze wchłaniany w formie doustnej; najwyższe stężenie w osoczu następuje między pierwszą a drugą godziną po spożyciu i charakteryzuje się wysoką zmiennością między

pacjentami. Średni okres półtrwania w osoczu wynosi $3,6 \pm 0,9$ godziny. Deksametazon wiąże się (w około 77%) z białkami osocza, głównie albuminami. Proporcja wiązania deksametazonu z białkami, inaczej niż w przypadku kortyzolu, praktycznie nie ulega zmianom w miarę wzrostu stężenia steroidów. Kortykosteroidy są szybko rozprowadzane do wszystkich tkanek ciała. Przedostają się przez łożysko i mogą w niewielkich ilościach przenikać do mleka matki.

Metabolizm

Deksametazon jest metabolizowany głównie w wątrobie, ale również w nerkach.

Eliminacja

Deksametazon i produkty przemiany są wydalane z moczem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania na zwierzętach wykazały, że glikokortykosteroidy zwiększają ryzyko wystąpienia rozszczepu podniebienia, poronienia i zahamowania wzrostu wewnątrzmacicznego. W niektórych przypadkach te zaburzenia wiązały się z wadami ośrodkowego układu nerwowego oraz serca. U naczelnych, ale nie u ludzi, zaobserwowano nieprawidłowości struktur kostnych czaszki. Opisane skutki uboczne występowały po zastosowaniu dużych dawek deksametazonu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia żelowana, kukurydziana
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

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 światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Dexamethasone Krka, 4 mg, tabletki:

Bliстер OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, w pudełku tekturowym.

Opakowania: 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100, 10 × 1, 20 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 50 × 1, 56 × 1, 60 × 1 i 100 × 1 tabletek.

Dexamethasone Krka, 8 mg, tabletki:

Bliстер OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, w pudełku tekturowym.

Opakowania: 10, 20, 30, 50, 60, 100, 10 × 1, 20 × 1, 30 × 1, 50 × 1, 60 × 1 i 100 × 1 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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Dexamethasone Krka, 4 mg: 23488

Dexamethasone Krka, 8 mg: 23489

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.10.2016 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.10.2021 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

25.04.2022 r.