

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dexaven, 4 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 4 mg deksametazonu fosforanu (*Dexamethasoni phosphas*) w postaci deksametazonu sodu fosforanu (*Dexamethasoni natrii phosphas*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 0,1 mg chlorku benzalkoniowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Bezbarwny lub jasnożółty przezroczysty roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Dexaven jest wskazany do stosowania u osób dorosłych oraz dzieci w wieku od jednego miesiąca w następujących sytuacjach klinicznych:

- Leczenie ostrych stanów zagrożenia życia wymagających podania glikokortykosteroidów (m.in. wstrząs o różnej etiologii, obrzęk mózgu, obrzęk krtani i strun głosowych, ostre odczyny uczuleniowe, ciężkie stany spastyczne oskrzeli, tj. stan astmatyczny, dychawica oskrzelowa w przebiegu zakażenia, przewlekły nieżyt oskrzeli, przełomy w chorobie Addisona.
- Sytuacje kliniczne wymagające zastosowania glikokortykosteroidów celem leczenia i (lub) łagodzenia objawów choroby podstawowej lub jej powikłań.
- Profilaktyka nudności i wymiotów indukowanych chemio- lub radioterapią oraz innych działań niepożądanych i powikłań związanych z prowadzoną terapią przeciwnowotworową, którym można zapobiec lub złagodzić poprzez podanie glikokortykosteroidów.
- Profilaktyka i leczenie powikłań zabiegów chirurgicznych, w tym głównie nudności i wymiotów, którym można zapobiec lub złagodzić poprzez podanie glikokortykosteroidów.

Ponadto produkt leczniczy Dexaven 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), którzy wymagają tlenoterapii.

Uwaga

Ze względu na ciężkie powikłania i działania niepożądane przewlekłej kortykoterapii pozasubstytucyjnej, decyzję o podjęciu takiego leczenia należy każdorazowo rozważyć, uwzględniając zarówno możliwe korzyści dla pacjenta jak i potencjalne zagrożenia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie produktu leczniczego należy indywidualizować w zależności od wskazania, stanu pacjenta i jego reakcji na produkt leczniczy.

Ogólne wytyczne dawkowania

Od 4 do 16 mg na dobę, wyjątkowo do 32 mg na dobę. Zwykle jednorazowa dawka wynosi od 4 do 8 mg. W razie potrzeby dawkę można powtarzać w odpowiednich odstępach kilka razy w ciągu doby. Jednakże w nagłych sytuacjach zagrażających życiu (np. wstrząs anafilaktyczny, ostry atak astmy) mogą być potrzebne znacznie większe dawki. Gdy choroba znajduje się pod kontrolą, należy zmniejszać stopniowo dawkowanie do najmniejszej skutecznej dawki, stale monitorując i obserwując pacjenta.

W leczeniu obrzęku mózgu należy stosować dawkę 10 mg dożylnie, a następnie 4 mg domięśniowo co 6 godzin, aż do ustąpienia objawów. Odpowiedź uzyskuje się zwykle w ciągu 12 – 24 godzin. Następnie, po 2 – 4 dniach dawkowanie może zostać zmniejszone, a po 5 – 7 dniach stopniowo zakończone.

Leczenie polegające na miejscowym wstrzyknięciu i podaniu nasiękowym zazwyczaj wymaga podania dawki od 4 do 8 mg. Dawka 2 mg jest wystarczająca w przypadku wstrzyknięcia do małych stawów.

W profilaktyce nudności i wymiotów indukowanych chemio- lub radioterapią oraz innych działań niepożądanych i powikłań związanych z prowadzoną terapią przeciwnowotworową optymalna dawka deksametazonu nie została ustalona. Zazwyczaj stosuje się od 8-20 mg dożylnie przed podaniem chemioterapii. W niektórych przypadkach dodatkowa dawka dożylna lub doustna deksametazonu była podawana po 24-72 h. Produkt leczniczy powinien być stosowany zgodnie z dawkowaniem określonym w protokołach chemioterapii.

W profilaktyce i leczeniu powikłań zabiegów chirurgicznych, w tym głównie nudności i wymiotów rekomendowana dawka wynosi od 4-5 mg deksametazonu podanego dożylnie. Dawkowanie produktu leczniczego należy indywidualizować w zależności od stanu pacjenta.

Zwykle dawki początkowe są większe, a po uzyskaniu pożądanego efektu terapeutycznego zmniejsza się je do ustalenia najmniejszej dawki umożliwiającej utrzymanie korzystnego efektu terapeutycznego lub aż do odstawienia produktu leczniczego.

Sytuacje stresowe u pacjenta mogą spowodować konieczność zwiększenia dawkowania.

Po długotrwałym stosowaniu, produkt leczniczy należy odstawiać powoli.

Dzieci i młodzież

Wymagania dotyczące dawkowania są różne i mogą być zmieniane w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta. Zazwyczaj od 0,2 – 0,4 mg/kg masy ciała na dobę.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Działania niepożądane występujące po zastosowaniu glikokortykosteroidów mogą mieć cięższy przebieg u osób w podeszłym wieku, szczególnie dotyczy to pacjentów, u których występuje osteoporoza, nadciśnienie tętnicze, hipokaliemia, cukrzyca, podatność na infekcje i ścięczenia skóry. Aby uniknąć reakcji zagrażających życiu, należy otoczyć takich pacjentów szczególną opieką.

Do stosowania w leczeniu Covid-19

W leczeniu choroby COVID-19 należy stosować dawkę 6 mg na dobę, dożylnie, do 10 dni.

Dzieci i młodzież

W populacji pediatrycznej (młodzież w wieku od 12 lat) zaleca się stosowanie dawki 6 mg/dawkę dożylnie raz na dobę przez okres do 10 dni.

Czas trwania leczenia powinien być ustalany na podstawie odpowiedzi klinicznej i indywidualnych wymagań pacjenta.

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

Nie ma konieczności dostosowania dawki.

Sposób podawania

Produkt leczniczy można podawać we wstrzyknięciu dożylnym lub domięśniowym, albo we wlewie kroplowym. Produkt może być również podawany nasiękowo lub dostawowo. Podanie domięśniowe powinno być głębokie, do dużej masy mięśni.

Szybkie dożylne wstrzyknięcie dużych dawek glikokortykosteroidów może czasami spowodować zapaść sercowo-naczyniową, dlatego wstrzyknięcie należy wykonywać powoli.

Niezależnie od drogi podania, należy ściśle przestrzegać aseptycznej techniki przygotowywania i podawania produktu.

Bezpośrednio przed podaniem we wlewie zawartość ampułki należy rozcieńczyć 0,9% roztworem chlorku sodu lub roztworem glukozy 5%. Konieczne jest branie pod uwagę dodatkowej zawartości sodu wchodzącego w skład rozcieńczalnika.

4.3 Przeciwwskazania

W ostrych, groźnych dla życia stanach nie ma żadnych przeciwwskazań do stosowania produktu leczniczego Dexaven, zwłaszcza jeśli przewiduje się stosowanie produktu leczniczego przez krótki czas (24 – 36 godzin).

W innych przypadkach przeciwwskazaniami są:

- nadwrażliwość na substancję czynną, inne kortykosteroidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- układowe zakażenia, o ile nie jest stosowane leczenie przeciwzakaźniowe.

Domięśniowo nie należy stosować u pacjentów z samoistną plamicą małopłytkową.

Wstrzyknięcie dostawowe jest przeciwwskazane w następujących przypadkach:

- zakażenie w obrębie lub w bezpośrednim sąsiedztwie stawu, wymagające leczenia,
- bakteryjne zapalenie stawów,
- niestabilność stawów wymagająca leczenia,
- skaza krwotoczna (samoistna lub spowodowana przez leki przeciwzakrzepowe),
- zwapnienie okołostawowe,
- pozanaczyniowa martwica kości,
- zerwanie ścięgna,
- staw Charcota.

Podanie nasiękowe bez dodatkowego leczenia przyczynowego jest przeciwwskazane w przypadku występowania zakażeń w miejscu podania.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W okresie podawania glikokortykosteroidów nie należy przeprowadzać szczepień, ponieważ reakcje immunologiczne są osłabione i wytwarzanie przeciwciał może być upośledzone. Działania niepożądane występujące po stosowaniu deksametazonu można ograniczyć, stosując tylko konieczną, minimalną dawkę możliwie krótko.

Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy uprzedzić o możliwości wystąpienia ciężkich psychiatrycznych działań niepożądanych (patrz punkt 4.8). Objawy występują zwykle w ciągu kilku dni lub tygodni od rozpoczęcia leczenia. Ryzyko może być większe po dużych dawkach oraz ogólnoustrojowej ekspozycji (patrz punkt 4.5), jednak wielkość dawki nie pozwala przewidzieć rozpoczęcia, ciężkości i długości trwania reakcji. Większość objawów ustępuje po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu deksametazonu, jednak może być konieczne zastosowanie specyficznego leczenia. Należy zachęcić pacjentów i (lub) opiekunów do korzystania z porady lekarskiej, gdy wystąpią objawy psychologiczne, szczególnie w przypadku obniżenia nastroju lub myśli samobójczych. Pacjentów i (lub) opiekunów należy także poinformować o możliwości wystąpienia zaburzeń

psychicznych w trakcie lub zaraz po odstawieniu deksametazonu, mimo iż takie reakcje opisywane są niezbyt często.

Działania niepożądane można zminimalizować poprzez stosowanie najmniejszej skutecznej dawki przez najkrótszy okres i przez stosowanie wymaganej dawki dobowej jako pojedynczej dawki podawanej rano lub jeśli to możliwe jako poranną dawkę co drugi dzień. Aby dobrać odpowiednią dawkę, konieczne jest częste monitorowanie stanu klinicznego pacjenta.

Po pozajelitowym podaniu glikokortykosteroidów mogą wystąpić ciężkie reakcje anafilaktoidalne, takie jak obrzęk głośni, pokrzywka i skurcz oskrzeli, szczególnie u pacjentów z alergią w wywiadzie.

Kortykosteroidy nie powinny być stosowane u pacjentów z urazem głowy lub udarem, ponieważ odniesienie z tego korzyści jest mało prawdopodobne, a nawet może być to szkodliwe.

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.

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

W trakcie długotrwałego stosowania glikokortykosteroidów rozwija się niewydolność kory nadnerczy, która może utrzymywać się przez dłuższy czas po zakończeniu leczenia. Po długotrwałym leczeniu odstawienie glikokortykosteroidów zawsze musi przebiegać stopniowo, aby uniknąć ostrej niewydolności kory nadnerczy. Dawkę należy zmniejszać stopniowo w ciągu kilku tygodni lub miesięcy, zależnie od stosowanej dawki i okresu leczenia.

Pacjent, który otrzymywał dawkę większą niż fizjologiczna (około 1 mg deksametazonu) w okresie dłuższym niż 3 tygodnie, nie powinien nagle odstawić leku. Sposób zmniejszenia dawki glikokortykosteroidów należy w dużej mierze uzależnić od prawdopodobieństwa nawrotu choroby. W trakcie odstawienia konieczna jest kliniczna ocena stanu pacjenta. Jeśli prawdopodobieństwo nawrotu choroby jest małe, ale istnieją wątpliwości dotyczące supresji osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, stosowana dawka może być od razu zmniejszona do dawki fizjologicznej, dalsze zmniejszanie dawki powinno przebiegać wolniej.

Nagłe przerwanie leczenia ogólnoustrojowymi glikokortykosteroidami, które trwało do 3 tygodni, jest właściwe, jeśli uważa się, że nawrót choroby jest mało prawdopodobny. Nagłe przerwanie leczenia w przypadku stosowania deksametazonu w dawce dobowej nie większej niż 6 mg przez 3 tygodnie u większości pacjentów prawdopodobnie nie doprowadzi do klinicznie istotnego zahamowania osi podwzgórze-przysadka-nadnercza.

W przypadku niżej wymienionych grup pacjentów należy rozważyć stopniowe odstawienie glikokortykosteroidów, nawet jeśli deksametazon stosowano krócej niż 3 tygodnie:

- Pacjenci, którzy wcześniej stosowali glikokortykosteroidy, szczególnie w okresie dłuższym niż 3 tygodnie.
- Pacjenci, którym przepisano krótkotrwałe leczenie w ciągu roku od zakończenia długotrwałego leczenia (miesiące lub lata).
- Pacjenci, u których występują czynniki ryzyka niewydolności kory nadnerczy, inne niż terapia glikokortykosteroidami.
- Pacjenci otrzymujący deksametazon w dawce większej niż 6 mg na dobę.
- Pacjenci wielokrotnie przyjmujący dawki produktu leczniczego wieczorem.

Choroby współistniejące, uraz lub zabieg chirurgiczny w przypadku długotrwałego leczenia mogą wymagać czasowego zwiększenia dawki. Jeśli przerwanie stosowania glikokortykosteroidów nastąpi po długotrwałej terapii, może być konieczne okresowe wznowienie leczenia.

W celu zmniejszenia ryzyka związanego ze stosowaniem glikokortykosteroidów pacjenci powinni otrzymać specjalną kartę zawierającą zalecenia lekarza, nazwę stosowanego produktu oraz informacje o sposobie jego stosowania i okresie leczenia.

Działanie przeciwzapalne/immunosupresyjne, zakażenia

Zahamowanie odpowiedzi przeciwzapalnej i czynności układu odpornościowego zwiększa podatność na zakażenia i ich nasilenie. Kortykosteroidy mogą maskować pewne objawy zapalenia lub zakażenia, często objawy mogą być nietypowe, a ciężkie zakażenia, jak posocznica i gruźlica, mogą osiągnąć poważny stopień zaawansowania zanim zostaną zdiagnozowane.

Odpowiednie leczenie przeciwzakaźniowe powinno towarzyszyć terapii glikokortykosteroidami, jeśli to konieczne, np. w gruźlicy, wirusowym i grzybiczym zakażeniu oczu.

Pacjenci leczeni lekami immunosupresyjnymi są bardziej podatni na infekcje niż osoby zdrowe. Ospa wietrzna i odra mogą mieć znacznie poważniejszy przebieg, a nawet doprowadzić do zgonu u pacjentów z upośledzoną odpornością, leczonych kortykosteroidami.

Unikać narażenia powinni szczególnie pacjenci, którzy nie przebyli tych chorób wcześniej. Ryzyko rozwoju zakażenia uogólnionego różni się u poszczególnych osób i może być związane z dawką, drogą i czasem podawania kortykosteroidów oraz chorobą podstawową. Pacjentom stosującym glikokortykosteroidy w chwili narażenia lub pacjentom, którzy stosowali je w czasie ostatnich 3 miesięcy, w ciągu 10 dni po narażeniu na ospę wietrzną, należy profilaktycznie podać immunoglobulinę varicella zoster (VZIG). W przypadku rozwoju ospy wietrznej, pacjent wymaga odpowiedniego leczenia specjalistycznego. Nie należy przerywać leczenia glikokortykosteroidami, ale może zaistnieć konieczność zwiększenia stosowanej dotychczas dawki.

Po narażeniu na odrę, wskazane jest profilaktyczne podawanie immunoglobuliny (IG).

Nie należy stosować żywych szczepionek u osób z osłabioną odpowiedzią immunologiczną. Odpowiedź przeciwciał na inne szczepionki może być zmniejszona.

Specjalne środki ostrożności:

Szczególne ostrożności należy zachować rozważając zastosowanie glikokortykosteroidów u pacjentów, u których występują następujące schorzenia:

- ♦ zakażenie ropne
- ♦ aktywny lub utajony wrzód trawienny
- ♦ osteoporoza (szczególne ryzyko występuje u kobiet w okresie pomenopauzalnym)
- ♦ nadciśnienie tętnicze
- ♦ zastoinowa niewydolność krążenia
- ♦ cukrzyca
- ♦ trwająca lub przebyta ciężka psychoza maniakalno-depresyjną (zwłaszcza z przebyłą psychozą posteroïdową)
- ♦ gruźlica w wywiadzie (glikokortykosteroidy mogą powodować nawrót choroby)
- ♦ jaskra (również w wywiadzie rodzinnym)
- ♦ uszkodzenie lub marskość wątroby
- ♦ niewydolność nerek
- ♦ padaczka
- ♦ owrzodzenie błony śluzowej przewodu pokarmowego
- ♦ świeża anastomoza jelitowa
- ♦ predyspozycja na zakrzepowe zapalenie żył
- ♦ wrzodziejące zapalenie jelita grubego
- ♦ uchyłkowatość jelit
- ♦ miastenia
- ♦ opryszczka oka zagrażającą perforacją rogówki
- ♦ niedoczynnością tarczycy

Przedłużone i powtarzane stosowanie glikokortykosteroidów w obrębie obciążonych stawów może prowadzić do pogorszenia zmian degeneracyjnych stawów i martwicy kości.

W miejscowym leczeniu zapalenia ścięgna lub zapalenia pochewki ścięgna, należy zachować szczególną ostrożność, aby wstrzyknięcie było wykonane w przestrzeń między ścięgnem a pochewką ścięgna.

Zaburzenie 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.

Zespół rozpadu guza (tumor lysis syndrome – TLS)

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

Dzieci i młodzież

Glikokortykosteroidy wywołują zależne od dawki zahamowanie wzrostu u niemowląt, dzieci i młodzieży. Wpływ ten może być nieodwracalny.

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.

Kardiomiopatia przerostowa

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

Pośród pacjentów przyjmujących karbamazepinę odnotowano doniesienia o fałszywie dodatnich wynikach testu z deksametazonem. Test hamowania nadnerczy deksametazonem może być niewiarygodny u osób przyjmujących fenobarbital (a więc także primidon).

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Chlorek benzalkoniowy

Produkt leczniczy zawiera 0,1 mg chlorku benzalkoniowego w każdym 1 ml produktu, co odpowiada 0,1 mg/ml w produkcie Dexaven 4 mg/ml i 0,2 mg/2 ml w produkcie Dexaven 8 mg/2 ml.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ampulkę (1 ml i 2 ml), to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W razie konieczności zastosowania deksametazonu w postaci iniekcji w ostrych stanach zagrożenia życia, zwłaszcza jeżeli przewiduje się stosowanie produktu leczniczego przez krótki czas, interakcje z innymi produktami leczniczymi nie mają znaczenia klinicznego.

Jeżeli deksametazon stosuje się długotrwale, działanie innych produktów leczniczych stosowanych równocześnie może być osłabione lub zwiększone.

Równoczesne stosowanie fenobarbitalu, ryfampicyny, ryfabutyny, karbamazepiny, fenylobutazonu, fenytoiny, prymidonu i aminoglutetimidu lub efedryny może przyspieszać metabolizm deksametazonu zmniejszając jego efekt terapeutyczny.

Siła działania deksametazonu może być zwiększona poprzez równoczesne stosowanie estrogenów lub doustnych leków antykoncepcyjnych.

Pożądane efekty działania leków przeciwcukrzycowych (w tym insuliny), leków przeciwnadciśnieniowych, glikozydów nasercowych i leków moczopędnych mogą zostać zantagonizowane działaniem kortykosteroidów. Z uwagi na wpływ kortykosteroidów na metabolizm węglowodanów, dawki leków przeciwcukrzycowych powinny zostać odpowiednio dostosowane w celu uzyskania odpowiedniego stężenia glukozy we krwi.

Jednoczesne stosowanie kortykosteroidów z acetazolamidem, diuretykami pętlowymi, diuretykami tiazydowymi i karbenoksolonem lub lekami przeczyszczającymi może zwiększyć utratę potasu. Podczas równoczesnego stosowania z glikozydami nasercowymi zwiększa się częstość występowania zaburzeń rytmu serca, a ze steroidami anabolicznymi – ryzyko występowania obrzęków.

Skuteczność kumarynowych leków przeciwzakrzepowych może być zmieniona przez równoczesne leczenie kortykosteroidami. Należy regularnie kontrolować czas protrombinowy u pacjentów otrzymujących jednocześnie kortykosteroidy i kumarynowe leki przeciwzakrzepowe, w celu uniknięcia samoistnego krwawienia. W przypadku jednoczesnego stosowania może być konieczne dostosowanie dawki leku przeciwzakrzepowego.

Kortykosteroidy zwiększają klirens nerkowy salicylanów, dlatego odstawienie steroidów może spowodować zatrucie salicylanami. Może wystąpić interakcja z salicylanami u pacjentów z hipoprotrombinemią. W przypadku stosowania kwasu acetylosalicylowego w dawce przeciwplatekowej nie przewiduje się wystąpienia interakcji.

Produkty lecznicze zawierające substancje hamujące CYP3A4, takie jak ketokonazol i itrakonazol, mogą nasilać działanie deksametazonu.

Jednoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych może zwiększać ryzyko owrzodzenia żołądka i jelit oraz krwawień.

Po stosowaniu kortykosteroidów z protyreliną, wzrost stężenia hormonu tyreotropowego (TSH) może być osłabiony.

Deksametazon hamuje czynność układu immunologicznego i zmniejsza reakcje organizmu na szczepionki i anatoksyny. Podczas leczenia nie wolno szczepić pacjentów szczepionkami zawierającymi żywe bakterie.

Inhibitory CYP3A4 (w tym rytonawir i kobicystat) mogą zmniejszyć klirens deksametazonu, prowadząc do zwiększenia jego działania oraz supresji nadnerczy/zespołu Cushinga. Należy unikać takich połączeń, chyba że korzyść przeważa nad zwiększonym ryzykiem ogólnoustrojowych działań ubocznych kortykosteroidów. W takim przypadku pacjentów należy monitorować pod kątem ogólnoustrojowych działań kortykosteroidów.

Długotrwale stosowanie deksametazonu może spowodować zmniejszenie o połowę stężenia prazykwantelu w osoczu.

Jednoczesne stosowanie z fluorochinolonami może zwiększać ryzyko wystąpienia dolegliwości ze strony ścięgien.

Stosowanie kortykosteroidów może powodować zahamowanie reakcji skórnych w testach alergicznych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Kortykosteroidy w różnym stopniu przenikają przez łożysko. Deksametazon łatwo przenika przez łożysko.

Podanie kortykosteroidów ciężarnym zwierzętom może być przyczyną nieprawidłowości rozwoju płodu, w tym rozszczepów podniebienia, opóźnienia wzrostu płodu oraz wpływa na rozwój mózgu i zahamowanie rozwoju płodu. Brak danych na temat wpływu kortykosteroidów na zwiększenie ilości wad rozwojowych, takich jak rozszczepy podniebienia i (lub) warg u ludzi (patrz punkt 5.3). Jednakże długotrwałe lub częste podawanie kortykosteroidów podczas ciąży może zwiększyć ryzyko opóźnienia rozwoju płodu. U dzieci matek leczonych kortykosteroidami w czasie ciąży teoretycznie może wystąpić niedoczynność kory nadnerczy, która zwykle ustępuje po urodzeniu i rzadko ma znaczenie kliniczne. U kobiet w ciąży produkt leczniczy może być stosowany jedynie w przypadku, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

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

Karmienie piersią

Kortykosteroidy przenikają do mleka kobiet karmiących piersią, choć brak jest danych na temat deksametazonu. U dzieci matek przyjmujących długotrwałe duże dawki kortykosteroidów, może wystąpić zahamowanie czynności kory nadnerczy. Zaleca się zaprzestanie karmienia piersią w okresie przyjmowania dużych dawek deksametazonu.

Wpływ na płodność

W badaniach na zwierzętach wykazano niekorzystny wpływ na płodność u samców. Brak danych dotyczących wpływu deksametazonu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Dexaven nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Produkt leczniczy stosowany krótkotrwale jest dobrze tolerowany i mało prawdopodobne jest wystąpienie działań niepożądanych, które zgłaszano przy długotrwałym leczeniu.

Zawsze należy jednak brać pod uwagę możliwość wystąpienia działań niepożądanych spowodowanych stosowaniem glikokortykosteroidów. Częstość przewidywanych działań niepożądanych obejmujących hamowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza jest związana z siłą działania produktu leczniczego, dawką, porą dnia i czasem trwania leczenia (patrz punkt 4.4).

Kategoria częstości dla każdego działania niepożądanego podana jest na podstawie następującego schematu: Częstość nieznana: (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Częstość nieznana: jałowa martwica głowy kości udowej i ramiennej, osłabienie mięśni, miopatia posteroidea, utrata masy mięśniowej, osteoporoza, samoistne złamania łącznie z kompresyjnymi złamaniami kręgosłupa i patologicznymi złamaniami kości długich.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Częstość nieznana: nudności, wymioty, utrata łaknienia, która może spowodować zmniejszenie masy ciała, zwiększony apetyt, który może doprowadzić do zwiększenia masy ciała, biegunka lub zaparcia, wzdęcie brzucha, podrażnienie żołądka i zapalenie przełyku z owrzodzeniami, wrzód żołądka z możliwością perforacji i krwawienia, perforacja jelita cienkiego i grubego, w szczególności w zapalnych chorobach jelit, zapalenie trzustki.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Częstość nieznana: zaburzone gojenie się ran, ścięczenie skóry, która staje się wrażliwa i podatna na uszkodzenia, wybroczyny i wylewy krwawe, rumień na twarzy, rozstępy skórne, hirsutyzm, wykwyty trądzikopodobne, zmniejszenie reaktywności w testach skórnych, reakcje nadwrażliwości takie jak: alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy.

Leczenie glikokortykosteroidami podawanymi pozajelitowo powoduje hipo- lub hiperpigmentację, bliznowacenie, stwardnienia w obrębie skóry, zmniejszenie odczuwania bólu, zanik skóry lub tkanki podskórnej i ropnie jałowe w miejscu podania.

Zaburzenia układu nerwowego:

Częstość nieznana: napady drgawek, zapalenie nerwów, parestezje, po odstawieniu glikokortykosteroidu może dojść do zwiększenia ciśnienia wewnątrzczaszkowego z tarczą zastoinową (rzekomy guz mózgu).

Zaburzenia endokrynologiczne:

Częstość nieznana: zaburzenia miesiączkowania, objawy zespołu Cushinga, zahamowanie wzrostu u dzieci, wtórne zahamowanie czynności osi przysadkowo-nadnerczowej, zmniejszenie tolerancji węglowodanów; ujawnienie się utajonej cukrzycy i wzrost zapotrzebowania na insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe u chorych na cukrzycę.

Zaburzenia oka:

Częstość nieznana: zwiększone ciśnienie śródgałkowe, jaskra wtórna, wytrzeszcz, uszkodzenie nerwu wzrokowego, zaćma podtorebkowa tylnej części soczewki, centralna retinopatia surowicza, nieostre widzenie (patrz także punkt 4.4), zaostrzenie choroby wirusowej i grzybiczej oka.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Częstość nieznana: ujemny bilans azotowy spowodowany nasilonym katabolizmem białek, retencja sodu, retencja płynów, utrata potasu, alkalozja hipokaliemiczna, hipokalcemia, hiperglikemia.

Zaburzenia psychiczne:

Częstość nieznana: zawroty i bóle głowy, omamy, psychozy, euforia, zmiany nastroju, objawy rzekomego guza mózgu spowodowane zwiększeniem ciśnienia wewnątrzczaszkowego i wystąpieniem tarczy zastoinowej.

Zaburzenia naczyniowe:

Częstość nieznana: zakrzepy z zatorami, zatory tłuszczowe, hipercholesterolemia, przyspieszona miażdżycza naczyń; martwicze zapalenie naczyń, zakrzepowe zapalenie żył.

Zaburzenia serca:

Częstość nieznana: arytmie lub zmiany EKG związane z niedoborem potasu, omdlenia, nasilenie nadciśnienia tętniczego, pęknięcie serca jako konsekwencja niedawno przebytego zawału serca, nagłe zatrzymanie krążenia, zastoinowa niewydolność krążenia, nadciśnienie tętnicze, kardiomiopatia przerostowa u niemowląt przedwcześnie urodzonych (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Częstość nieznana: leukocytoza, małopłytkowość, limfopenia.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Częstość nieznana: nasilenie lub maskowanie objawów zakażenia, bezsenność, reakcje anafilaktyczne, pieczenie i mrowienie, które mogą wystąpić po dożylnym podaniu glikokortykosteroidów.

Zespół z odstawienia

Występuje po nagłym przerwaniu stosowania deksametazonu po długotrwałym stosowaniu. Spowodowany jest ostrą niewydolnością nadnerczy i może powodować zagrożenie życia. W zespole z odstawienia mogą również wystąpić: bóle mięśniowe, bóle stawów, gorączka, zapalenie śluzówki nosa, zapalenie spojówek, bolesne guzki skóry i utrata masy ciała.

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, fax: +48 22 49-21-309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Ostre przedawkowanie wstrzyknąć rzadko jest problemem klinicznym.

Długotrwałe stosowanie dużych dawek wymaga ostrożnego zmniejszania dawkowania w celu zapobiegania wystąpieniu ostrej niewydolności kory nadnerczy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: glikokortykosteroidy; kod ATC: H02AB02.

Deksametazon jest syntetycznym glikokortykosteroidem o bardzo silnym i długotrwałym działaniu przeciwzapalnym, przeciwalergicznym i immunosupresyjnym, praktycznie nie wykazującym działania mineralokortykoidowego. Siła działania przeciwzapalnego deksametazonu jest około 7,5 razy większa niż prednizolonu czy prednizonu i 30 razy większa w porównaniu do hydrokortyzonu.

W produkcie leczniczym Dexaven deksametazon występuje w postaci dobrze rozpuszczalnego w wodzie i płynach ustrojowych deksametazonu sodu fosforanu.

Działanie farmakodynamiczne

Deksametazon przenika przez błonę komórkową i wiąże się ze swoistymi receptorami występującymi w cytoplazmie komórki. Kompleks glikokortykosteroid – receptor przenika do jądra komórkowego, łączy się z DNA, pobudza ekspresję genów regulowanych przez te hormony oraz swoje procesy transkrypcji i translacji, warunkuje syntezę swoistych białek i enzymów regulujących przebieg procesów metabolicznych. Hamując fosfolipazę A2 nie dopuszcza do uwolnienia kwasu arachidonowego, co zwalnia syntezę leukotrienów i prostaglandyn. Zmniejsza liczbę limfocytów, monocytów i granulocytów kwasochłonnych. Blokuje zależne od IgE wydzielanie histaminy. Hamuje syntezę i uwalnianie cytokin: interferonu γ , czynnika TNF- α i GMF-CSF, interleukin IL-1, -2, -3, -6. Blokuje wydzielanie ACTH przez przysadkę, co prowadzi do rozwoju niewydolności kory nadnerczy. Deksametazon hamując działanie hialuronidazy, zmniejsza przepuszczalność naczyń włosowatych i zmniejsza obrzęk, zwiększa stężenie glukozy we krwi, przyspiesza rozpad i hamuje syntezę białek oraz osłabia odporność organizmu na zakażenia. Nasila resorpcję wapnia z kości, powoduje rozwój osteoporozy. Zmniejsza wchłanianie jonów wapniowych z przewodu pokarmowego jednocześnie zwiększając wydalanie wapnia z moczem, hamuje wzrost u dzieci.

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

Badanie przeprowadzono w 176 szpitalach w Wielkiej Brytanii.

6425 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej deksametazon (2104 pacjentów) lub tylko standardową opiekę (4321 pacjentów). U 89% pacjentów laboratoryjnie potwierdzono 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 $\pm$ 15,7 lat. 36% pacjentów stanowiły kobiety. U 24% pacjentów w wywiadzie stwierdzono cukrzycę, u 27% - choroby serca, a u 21% pacjentów - przewlekłą chorobę płuc.

Pierwszorzędowy punkt końcowy

Śmiertelność po 28 dniach była istotnie niższa w grupie otrzymującej deksametazon niż w grupie otrzymującej standardową opiekę medyczną, przy czym zgony wystąpiły odpowiednio u 482 z 2104 pacjentów (22,9%) i u 1110 z 4321 pacjentów (25,7%) (wskaźnik częstości: 0,83; 95% przedział ufności [CI], 0,75 do 0,93; $p < 0,001$).

W grupie leczonej deksametazonem częstość zgonów była niższa niż w grupie otrzymującej standardową opiekę medyczną wśród pacjentów poddawanych inwazyjnej wentylacji mechanicznej (29,3% vs. z 41,4%; współczynnik częstości: 0,64; 95% CI: 0,51 do 0,81) oraz u osób otrzymujących tlen bez inwazyjnej wentylacji mechanicznej (23,3% vs. 26,2%; współczynnik częstości: 0,82; 95% CI: 0,72 do 0,94).

Nie stwierdzono wyraźnego wpływu leczenia deksametazonem u pacjentów, którzy nie otrzymywali żadnego wspomaganie oddychania w trakcie 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 krócej hospitalizowani niż pacjenci w grupie otrzymującej standardową opiekę medyczną (mediana: 12 dni vs. 13 dni) oraz prawdopodobieństwo wypisu ze szpitala przy życiu w ciągu 28 dni było wśród nich większe (wskaźnik częstości: 1,10; 95% CI: 1,03 do 1,17).

Zgodnie z pierwszorzędnym punktem końcowym największy wpływ na wypis w ciągu 28 dni zaobserwowano u pacjentów, u których stosowano inwazyjną wentylację mechaniczną podczas randomizacji (wskaźnik częstości 1,48; 95% CI 1,16, 1,90), a następnie wśród pacjentów otrzymujących tylko tlen (wskaźnik częstości 1,15; 95% CI 1,06-1,24) bez korzystnego wpływu u pacjentów, którzy nie otrzymywali tlenu (wskaźnik częstości 0,96; 95% CI 0,85-1,08).

Wynik	Deksametazon (N=2104)	Opieka standardowa (N=4321)	Ryzyko względne lub współczynnik ryzyka (95% CI)*
	liczba/całkowita liczba pacjentów (%)		
Wynik główny			
Śmiertelność w ciągu 28 dni	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75–0,93)
Wyniki dodatkowe			
Wypis ze szpitala w ciągu 28 dni	1413/2104 (67,2)	2745/4321 (63,5)	1,10 (1,03–1,17)

¹ www.recoverytrial.net

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

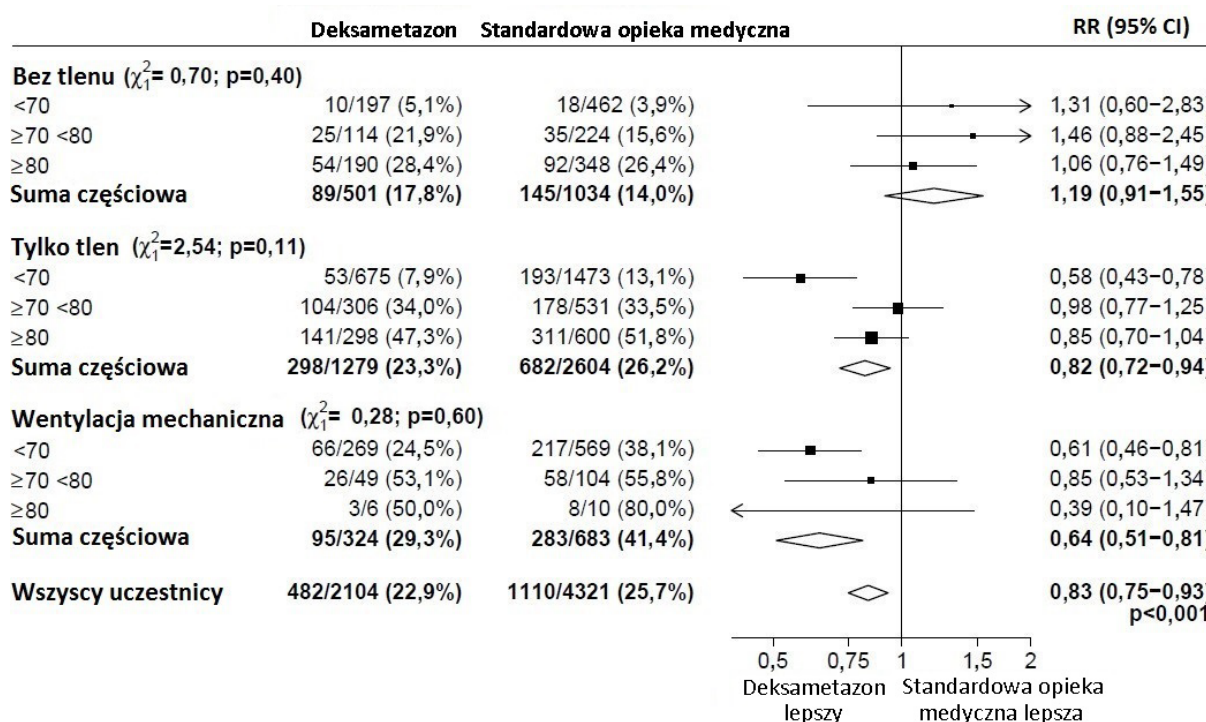
† Z tej kategorii wykluczeni są pacjenci, którzy byli poddawani inwazyjnej wentylacji mechanicznej w trakcie randomizacji.

Bezpieczeństwo

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

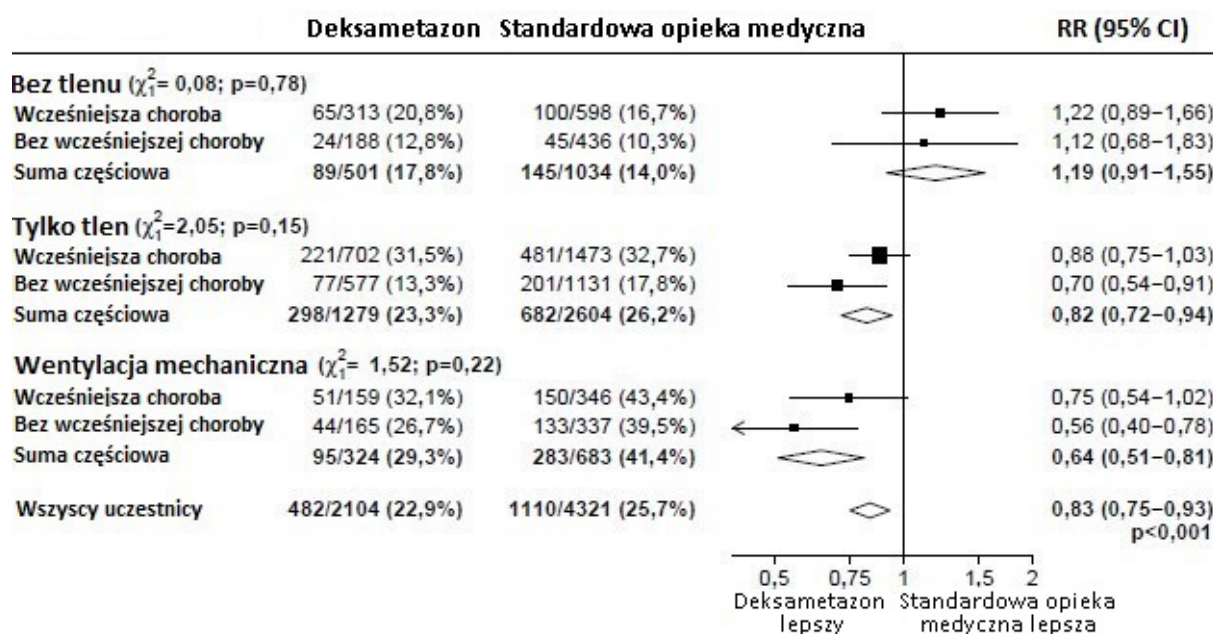
Analizy podgrup

Wpływ przydziału do grupy otrzymującej DEKSAMETAZON na śmiertelność w ciągu 28 dni, według wieku i zastosowanego wspomagania oddechowego stosowanego podczas randomizacji²



Wpływ przydziału do grupy otrzymującej DEKSAMETAZON na śmiertelność w ciągu 28 dni, według zastosowanego wspomagania oddychania w trakcie randomizacji i obecności jakiejkolwiek choroby przewlekłej w wywiadzie.³

^{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

Wchłanianie

Deksametazon podany dożylnie maksymalne stężenie we krwi osiąga po 10 – 30 minutach; po podaniu domięśniowym – w ciągu 60 minut. Maksymalne stężenie w płynie mózgowo – rdzeniowym, odpowiadające 1/6 stężenia w surowicy, osiąga w 4 godziny po podaniu dożylnym. Okres półtrwania w surowicy krwi ($t_{1/2}$) wynosi 2,2 – 3,8 godziny.

Dystrybucja

We krwi deksametazon łączy się ze swoistymi białkami warunkującymi transport hormonów kory nadnerczy.

Metabolizm

Deksametazon metabolizowany jest głównie w wątrobie i wydalaný głównie z żółcią.

Eliminacja

Przez nerki wydalone jest 2,6% dawki w postaci niezmięnionej. Deksametazon przechodzi przez łożysko oraz przenika do mleka ludzkiego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Potencjalna genotoksyczność i rakotwórczość

Nie przeprowadzono długotrwałych badań fosforanu deksametazonu w kierunku działania rakotwórczego, mutagennego i wpływu na płodność.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

W badaniach na zwierzętach rozszczipienie podniebienia obserwowano u szczurów, myszy, chomików, królików, psów i naczelných, ale nie u koni i owiec. W niektórych przypadkach te wady rozwojowe połączone były z wadami ośrodkowego układu nerwowego i serca. U naczelných wpływ na mózg widoczny był po narażeniu. Obserwowano wewnątrzmaciczne zaburzenia wzrostu. Wszystkie wymienione skutki obserwowano po zastosowaniu dużych dawek.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Benzalkoniowy chlorek
Disodu edetynian
Disodu fosforan dwunastowodny
Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Woda do wstrzykiwań
Azot

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

2 lata

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

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

Ampułki ze szkła oranżowego, klasy hydrolitycznej I.
5 ampulek po 1 ml
10 ampulek po 1 ml
10 ampulek 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

Bezpośrednio przed podaniem we wlewie zawartość ampułki należy rozcieńczyć izotonicznym roztworem chlorku sodu lub roztworem glukozy 5%.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/1077

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 sierpnia 1990 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 grudnia 2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO