

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dexamethason 4 mg/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml soluție injectabilă (1 fiolă) conține fosfat de dexametazonă 4 mg, sub formă de fosfat sodic de dexametazonă 4,37 mg, echivalent cu 3,32 mg dexametazonă.

Excipienți cu efect cunoscut: 1 ml soluție injectabilă conține 0,6 mg sau 0,026 mmol sodiu. Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție transparentă, incoloră sau ușor gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Dexamethason se administrează intravenos sau intramuscular în cazuri urgente sau când tratamentul oral este imposibil.

Afecțiuni endocrine:

- terapie de substituție pentru insuficiența primară și secundară (hipofizară) a corticosuprarenalelor (cu excepția insuficienței suprenale acute, când sunt mai potrivite cortizonul sau hidro cortizonul, datorită acțiunii lor mineralocorticoide puternice),
- hiperplazie suprenală congenitală,
- tiroidită subacută și formele severe de tiroidită prin iradiere.

Afecțiuni reumatice: ca terapie pe perioada în care medicamentul de bază nu este încă eficient și la pacienții la care efectele analgezice și antiinflamatorii ale antiinflamatoarelor nesteroidiene (AINS) au fost nesatisfăcătoare:

- artrită reumatoidă, inclusiv artrită juvenilă cronică, manifestări extraarticulare în artrită reumatoidă (afectări pulmonare, cardiace, oculare, vasculită cutanată);
- afecțiuni sistemice ale țesutului conjunctiv;
- sindroame vasculitice.

Afecțiuni cutanate:

- pemfigus;
- forme severe de eritem multiform (sindrom Stevens-Johnson),
- dermatita exfoliativă;

- dermatită buloasă herpetiformă;
- eritem exsudativ (forme severe);
- eritem nodular;
- dermatită seboreică (formă severă);
- psoriazis (formă severă);
- urticarie (care nu răspunde la tratamentul standard);
- micoză fungoidă;
- dermatomiozită;
- sclerodermie;
- edem Quincke.

Afecțiuni alergice (care nu răspund la tratamentul convențional):

- astm bronșic;
- dermatită de contact;
- dermatită atopică;
- boala serului;
- rinită alergică;
- hipersensibilitate la medicamente;
- urticarie după o transfuzie de sânge.

Afecțiuni oculare:

- tulburări care periclitează vederea (corioretinită centrală acută, nevrita nervului optic);
- reacții alergice (conjunctivită, uveită, sclerită, cheratită, irită);
- afecțiuni sistemice ale sistemului imunitar (sarcoidoză, arteriită temporală);
- modificări proliferative în orbită (oftalmopatie endocrină, pseudotumori);
- oftalmie simpatică;
- tratament imunosupresor în transplant de cornee.

Medicamentul se administrează parenteral sau local (prin administrare subconjunctivală, retrobulbară sau parabolbară).

Afecțiuni gastrointestinale:

- colita ulceroasă (exacerbări severe);
- boala Crohn (exacerbări severe);
- hepatită cronică autoimună;
- reacție de reject după transplant hepatic.

Afecțiuni respiratorii:

- sarcoidoză (simptomatică);
- bronșiolită acută toxică;
- bronșită cronică și astm bronșic (exacerbări acute),
- tuberculoză pulmonară fulminantă sau diseminată (în combinație cu tratament antituberculos adecvat);
- berilioză (inflamație granulomatoasă);
- pneumonie prin iradiere sau aspirare.

Afecțiuni hematologice:

- anemie aplastică congenitală sau dobândită;
- anemie hemolitică autoimună;

- trombocitopenie secundară la adulți;
- eritroblastopenie;
- leucemie limfoblastică acută (tratament de inducție);
- purpură trombocitopenică idiopatică (doar administrarea intravenoasă, administrarea intramusculară este contraindicată).

Afecțiuni renale:

- tratament imunosupresiv în transplant renal;
- inducerea diurezei sau reducerea proteinuriei în sindromul nefrotic idiopatic (fără uremie), precum și insuficiență renală în lupusul eritematos sistemic.

Afecțiuni maligne:

- tratamentul paliativ al leucemiei și limfomului la adulți;
- leucemie acută la copii;
- hipercalcemie în afecțiuni maligne.

Edem cerebral:

- edem cerebral din cauza tumorilor cerebrale primare sau metastatice, craniotomie sau plăgi în regiunea craniană.

Șoc:

- șoc care nu răspunde la tratamentul clasic;
- șoc la pacienții cu insuficiență corticosuprarenală;
- șoc anafilactic (intravenos, după administrarea adrenalinei);
- în perioada preoperatorie pentru prevenirea șocului în insuficiență corticosuprarenală suspectată sau stabilită.

Infectia cu Coronavirus 2019 (COVID -19):

- Dexamethason este indicat în tratamentul infecției coronavirus 2019 (COVID-19) la pacienții adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg) care necesită oxigenoterapie suplimentară.

Alte indicații:

- meningită tuberculoasă cu bloc subarahnoidian (în asociere cu terapia antituberculoasă adecvată);
- trichineloză cu afectare neurologică sau miocardică;
- tumoare chistică a unei aponevroze sau a unui tendon (ganglion).

Indicații pentru administrarea intra-articulară sau în țesuturile moi a dexametazonei:

- artrită reumatoidă (inflamația severă a unei articulații individuale);
- spondilită anchilozantă (atunci când articulațiile inflamate nu răspund la tratamentul convențional);
- artrită psoriazică (de tip oligoarticular și tenosinovită);
- monoartrită (după evacuarea lichidului din articulație);
- osteoartrită articulară (doar în caz de sinovită și prezența exudatului);
- reumatism extra-articular (epicondilită, tenosinovită, bursită).

Administrare locală (injecții intralezionale):

- cheloizi;
- leziuni hipertrofice, inflamate și infiltrate în lichen, psoriazis, granulom inelar, foliculita sclerozantă, lupus discoid și sarcoidoză cutanată;
- alopecie localizată.

4.2 Doze și mod de administrare

Dozele trebuie ajustate pentru fiecare pacient în parte în funcție de boală, durata estimată a tratamentului, toleranța la corticosteroizi și răspunsul la tratament.

Soluția poate fi administrată intravenos (prin injecție sau prin infuzie cu soluție glucoză sau soluție fiziologică), intramuscular și local (intra-articular, în leziuni ale pielii, în țesuturile moi).

Administrarea parenterală

Dexametazona se administrează parenteral, în cazuri urgente, când terapia orală nu este posibilă și în prezența stărilor enumerate la pct. *Indicații terapeutice*.

Soluția se administrează prin injecție intravenoasă sau intramusculară, sau prin perfuzie intravenoasă (cu soluție glucoză sau soluție fiziologică).

Dozele zilnice medii inițiale recomandate pentru administrare intravenoasă sau intramusculară variază de la 0,5 mg la 9 mg, sau mai mult, dacă este necesar. Dozele inițiale de dexametazonă trebuie administrate până când se obține un răspuns clinic, apoi doza trebuie redusă treptat la cel mai mic nivel care manifestă eficacitate clinică. Când se administrează doze mari pentru mai mult de câteva zile, doza trebuie redusă treptat pe parcursul mai multor zile consecutive sau chiar pe o perioadă mai lungă.

Pentru tratamentul COVID-19

Pacienți adulți: 6 mg i.v., o dată pe zi, timp de până la 10 zile.

Populația pediatrică:

Pacienților pediatrici (adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste) li se recomandă administrarea 6 mg / doză i.v. o dată pe zi timp de până la 10 zile.

Durata tratamentului trebuie să fie ghidată de răspunsul clinic și de cerințele individuale ale pacientului.

Vârstnici, insuficiență renală, insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei

Administrare locală

Pentru administrare intra-articulară doza unică recomandată de dexametazonă este de la 0,4 mg la 4 mg. Doza depinde de dimensiunile articulației afectate. Doza uzuală pentru articulațiile mari este de la 2-4 mg dexametazonă și de 0,8-1 mg în cazul articulațiilor mici. Injecțiile intra-articulare pot fi repetate după 3-4 luni. Se recomandă efectuarea a 3-4 injecții într-o articulație individuală pe parcursul vieții și medicamentul nu trebuie administrat în mai mult de 2 articulații în același timp. O administrare mai frecventă poate duce la deteriorarea cartilajului articular și necroză osoasă.

Doza uzuală pentru administrarea intrabursala este 2-3 mg dexametazona, pentru administrare în tecile tendoanelor - 0,4-1 mg, iar pentru fiecare tendon – 1-2 mg.

Pentru injecție intralezională este utilizată aceeași doză de dexametazonă ca și la administrarea intra-articulară. Medicamentul poate fi infiltrat în maximum două leziuni în același timp.

Doza recomandată pentru infiltrarea în țesuturile moi (periarticulară) este de 2-6 mg dexametazonă.

Copii și adolescenți

Doza pentru injecție intramusculară în terapia de substituție este de 0,02 mg/kg greutate corporală sau 0,67 mg/m² suprafață corporală, divizată în 3 doze, administrate la fiecare a treia zi, sau 0,008-0,01 mg/kg greutate corporală, sau 0,2-0,3 mg/m² suprafață corporală zilnic.

Pentru alte indicații, doza recomandată este de 0,02-0,1 mg/kg greutate corporală sau 0,8-5 mg/m² suprafață corporală, administrată o dată la 12-24 ore.

Pacienții vârstnici (cu vârsta peste 65 ani), pacienții cu insuficiență hepatică și renală

Se recomandă precauție specială și supraveghere medicală atentă la pacienții cu vârsta peste 65 de ani, pacienții cu insuficiență hepatică și renală (vezi pct. 4.4).

Dozele echivalente de corticosteroizi

Dexametazonă 0,75 mg	Prednison 5 mg
Cortizon 25 mg	Metilprednisolon 4 mg
Hidrocortizon 20 mg	Triamcinolon 4 mg
Prednisolon 5 mg	Betametazonă 0,75 mg

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Infecții virale, bacteriene și fungice sistemice acute (atunci când nu a fost instituită terapie adecvată).

Sindromul Cushing.

Vaccinarea cu vaccinuri vii.

Administrarea concomitentă a ritodrinei cu dexametazonă în timpul travaliului, deoarece poate cauza deces matern din cauza edemului pulmonar (vezi pct. 4.5).

Administrarea intramusculară este contraindicată pacienților cu tulburări severe ale hemostazei.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În timpul tratamentului parenteral cu corticosteroizi pot să apară (deși rar) reacții de hipersensibilitate. Prin urmare, trebuie luate măsuri corespunzătoare înainte de inițierea tratamentului, ținând cont de această posibilitate (în special, la pacienții cu antecedente de hipersensibilitate la orice medicament).

La pacienții aflați în tratament pe termen lung cu dexametazonă, poate apărea sindrom de suspendare a glucocorticoizilor (de asemenea, fără semne evidente de insuficiență suprarenală) după întreruperea tratamentului (febra, secreții nazale, hiperemia conjunctivei, cefalee, amețală, somnolență sau iritabilitate, dureri musculare și articulare, vărsături, scădere în greutate, slăbiciune, de asemenea, deseori, convulsii). De aceea, doza de dexametazonă trebuie redusă treptat. O suspendare bruscă a medicamentului poate fi fatală.

Dacă un pacient este supus unui stres sever (traumatisme, intervenții chirurgicale sau boli grave) în timpul tratamentului sau în timpul suspendării medicamentului, doza de dexametazonă trebuie majorată sau se va administra hidrocortizon sau cortizon.

În cazul pacienților care au urmat tratament pe termen lung cu dexametazonă și sunt supuși unui stres sever după întreruperea tratamentului, se recomandă reluarea administrării

dexametazonei, deoarece insuficiența suprarenală indusă poate persista timp de mai multe luni după întreruperea tratamentului.

Tratamentul cu dexametazonă sau glucocorticoizi naturali poate masca semnele unei infecții existente sau nou apărute și de perforație intestinală.

Dexametazonă poate exacerba infecțiile fungice sistemice, amebiaza latentă sau tuberculoza pulmonară.

Pacienților cu tuberculoză pulmonară activă dexametazonă trebuie administrată (concomitent cu antituberculoase) doar în caz de tuberculoză pulmonară fulminantă sau diseminată severă. Pacienții cu tuberculoză pulmonară inactivă, care sunt tratați cu dexametazonă sau pacienții cu reacție pozitivă la tuberculină trebuie să administreze chimioprofilaxie.

Se recomandă precauție și monitorizare medicală atentă la pacienții cu osteoporoză, hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă, tuberculoză, glaucom, insuficiență hepatică sau renală, diabet zaharat, ulcer peptic activ, anastomoze intestinale recente, colită ulcerativă și epilepsie. Este necesară prudență la pacienții în primele săptămâni după infarct miocardic, la pacienții cu tromboembolism, miastenia gravis, glaucom, hipotiroidism, psihoză sau psihonevroză și la pacienții cu vârsta peste 65 de ani.

În timpul tratamentului cu dexametazonă poate avea loc exacerbarea diabetului zaharat sau tranziția de la forma latentă la diabet clinic manifest.

Nivelurile potasiului seric trebuie monitorizate pe parcursul tratamentului prelungit.

Vaccinarea cu vaccinuri vii este contraindicată în timpul tratamentului cu dexametazonă (vezi pct. 4.3). Imunizarea cu vaccinuri virale sau bacteriene ucise nu produce creșterea anticipată de anticorpi și nu are efect protector scontat. Dexametazonă nu se administrează, de obicei, timp de 8 săptămâni înainte și 2 săptămâni după vaccinare.

Pacienții care administrează doze mari de dexametazonă pentru o perioadă îndelungată de timp trebuie să evite contactul cu bolnavii de rujeolă; în caz de contact accidental, se recomandă tratament profilactic cu imunoglobulină.

La pacienții cu COVID-19, administrarea corticosteroizilor sistemici nu trebuie întreruptă pentru pacienții care sunt deja tratați cu corticosteroizi sistemici (orali) din alte motive (de exemplu, pacienți cu boală pulmonară obstructivă cronică), dar care nu necesită oxigen suplimentar.

Este necesară prudență la pacienții aflați în perioada de convalescență după intervenții chirurgicale și fracturi osoase recente, deoarece dexametazonă poate întârzia vindecarea plăgilor și fracturilor.

Efectul glucocorticoizilor este potențat la pacienții cu ciroză hepatică sau hipotiroidism.

Administrarea intra-articulară a corticosteroizilor poate produce efecte locale și sistemice. Administrarea frecventă poate duce la deteriorarea cartilajului articular și necroză osoasă.

Înainte de administrare intra-articulară, lichidul sinovial trebuie evacuat din cavitatea articulației și examinat (pentru o posibilă infecție).

Trebuie evitată administrarea corticosteroizilor în articulații infectate. Dacă apare o infecție septică a articulației după injectare, trebuie instituit un tratament antibiotic adecvat.

Pacienții trebuie instruiți să evite presiunea asupra articulațiilor tratate până la rezoluția procesului inflamator.

Trebuie evitată administrarea injecțiilor în articulații instabile.

Glucocorticoizii pot interfera cu testele de hipersensibilitate cutanată.

În experiența de după punerea pe piață, s-a raportat sindromul de liză tumorală (SLT), după utilizarea dexametazonei singură sau în asociere cu alți agenți chimioterapeutici, la pacienții cu afecțiuni hematologice. La pacienții cu risc ridicat de SLT, cum ar fi pacienții cu o rată proliferativă ridicată, o sarcină tumorală ridicată și o sensibilitate ridicată la agenții citotoxici, se recomandă precauție și monitorizare atentă.

Tulburări de vedere

La utilizarea sistemică și topică a corticosteroizilor, pot fi raportate tulburări de vedere. Dacă un pacient prezintă simptome, cum ar fi vedere încețoșată sau alte tulburări de vedere, pacientul trebuie trimis la un oftalmolog, pentru evaluarea posibilelor cauze, care pot include cataractă, glaucom sau boli rare, cum ar fi corioretinopatia seroasă centrală (CSCR), raportată după utilizarea

corticosteroizilor sistemici și topici.

Criză de feocromocitom

După administrarea de corticosteroizi sistemici a fost raportată *criza de feocromocitom*, care poate fi fatală. Corticosteroizii trebuie administrați numai la pacienții cu feocromocitom suspectat sau identificat, după o evaluare adecvată a raportului risc/beneficiu.

Cardiomiopatie hipertrofică

Cardiomiopatie hipertrofică a fost raportată după administrarea sistemică de corticosteroizi, inclusiv dexametazonă, la nou-născuții născuți prematur. În majoritatea cazurilor raportate, aceasta a fost reversibilă la întreruperea tratamentului. La nou-născuții prematuri tratați cu dexametazonă sistemică trebuie efectuată evaluarea diagnostică și monitorizarea funcției și structurii cardiace (pct. 4.8).

Copii și adolescenți

Dexametazona este utilizată la copii și adolescenți numai dacă este strict indicat. În timpul tratamentului este necesară monitorizarea atentă a creșterii și dezvoltării copilului sau adolescentului.

Nou-născuții prematuri. Datele disponibile indică efecte secundare pe termen lung ale dezvoltării sistemului nervos după tratamentul precoce (<96 ore) la copii prematuri cu boală pulmonară cronică în doze inițiale de 0,25 mg / kg de două ori pe zi.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu, mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică, practic nu conține sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă a dexametazonei cu antiinflamatoare nesteroidiene crește riscul de sângerare gastrointestinală și de apariție a ulcerului.

Efectul dexametazonei este redus în cazul administrării concomitente cu medicamente care induc activitatea enzimei CYP 3A4 (de exemplu, fenitoină, fenobarbital, carbamazepină, primidonă, rifabutină, rifampicină) sau care cresc clearance-ul metabolic al glucocorticoizilor (efedrină și aminoglutetimidă); de aceea, în astfel de cazuri doza de dexametazonă trebuie crescută.

Interacțiunile între dexametazonă și medicamentele menționate mai sus pot interfera cu testul de supresie cu dexametazonă. Dacă testul este efectuat în timpul administrării concomitente de dexametazonă și oricare dintre medicamentele menționate mai sus, aceste interacțiuni ar trebui luate în considerare la evaluarea rezultatelor.

Administrarea concomitentă a dexametazonei cu medicamente care inhibă activitatea enzimei CYP 3A4 (de exemplu, ketoconazol, antibiotice macrolide) poate duce la creșterea concentrației plasmatice a dexametazonei.

Dexametazona este un inductor moderat al CYP 3A4. Administrarea concomitentă cu alte medicamente care sunt metabolizate prin intermediul CYP3A4 (de exemplu, indinavir, eritromicină) poate crește clearance-ul acestora, având ca rezultat concentrații serice scăzute. Tratamentul concomitent cu inhibitori de CYP3A, inclusiv produse care conțin cobicistat, pot crește riscul de reacții adverse sistemice. Combinația trebuie evitată, cu excepția cazului în care beneficiul terapeutic depășește riscul crescut de reacții adverse ale corticosteroizilor sistemici, caz în care pacienții trebuie monitorizați pentru efecte corticosteroide sistemice.

Prin inhibarea activității enzimei CYP 3A4, ketoconazolul poate crește nivelul plasmatic de dexametazonă. Pe de altă parte, ketoconazolul poate inhiba sinteza glucocorticoizilor în suprarenale; de aceea, poate apărea insuficiență suprarenală în timpul reducerii dozei de dexametazonă.

Dexametazona reduce efectul terapeutic al medicamentelor antidiabetice, antihipertensive, praziquantel și natriureticelor (doza acestor medicamente trebuie majorată); crește activitatea heparinei, albendazolului și kaliureticelor (doza acestor medicamente trebuie redusă, dacă este necesar).

Dexametazona poate modifica efectul anticoagulantelor cumarinice. Prin urmare, se recomandă monitorizarea mai frecventă a timpului protrombinic în timpul tratamentului concomitent.

Utilizarea concomitentă a dozelor mari de glucocorticoizi și agonști ai beta₂-adrenoreceptorilor crește riscul de hipokaliemie. La pacienții cu hipokaliemie se observă o aritmogenitate și o toxicitate mai mare a glicozidelor cardiace.

Antiacidele reduc absorbția gastrică a dexametazonei. Efectul administrării concomitente a dexametazonei cu alimente sau alcool nu a fost studiat; cu toate acestea, nu este recomandată administrarea concomitentă a medicamentelor și a alimentelor bogate în sodiu. Fumatul nu are nici un efect asupra farmacocineticii dexametazonei.

Glucocorticoizii măresc clearance-ul renal al salicilaților, respectiv, concentrațiile serice terapeutice de salicilați sunt uneori dificil de realizat. Este necesară precauție la pacienții la care doza de corticosteroid este micșorată treptat, deoarece pot să apară o creștere a concentrațiilor serice de salicilat și intoxicație cu salicilați.

Dacă se administrează concomitent cu contraceptive orale, timpul de înjumătățire al glucocorticoizilor poate fi prelungit, ceea ce potențează efectul biologic și crește incidența efectelor secundare ale acestora.

Utilizarea concomitentă a ritodrinei cu dexametazonă este contraindicată în timpul travaliului, deoarece poate provoca moartea mamei din cauza edemului pulmonar.

Administrarea concomitentă de dexametazonă și talidomidă poate provoca necroză epidermică toxică.

Interacțiuni cu beneficiu terapeutic:

Administrarea concomitentă de dexametazonă cu metoclopramidă, difenhidramină, proclorperazină sau antagoniști ai receptorilor 5-HT₃ (serotoninici sau receptorilor 5 hidroxitriptaminei de tip 3, cum ar fi ondansetron sau granisetron) este eficientă în prevenirea grețurilor și vărsăturilor induse de chimioterapie (cisplatină, ciclofosfamidă, metotrexat, fluorouracil).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Influența dăunătoare asupra fătului și nou-născutului nu poate fi exclusă. Medicamentul inhibă creșterea intrauterină a fătului. Dexametazona trebuie prescrisă la femeile gravide doar în cazuri individuale de urgență, în cazul în care beneficiul scontat pentru mamă justifică riscul potențial pentru făt. Se recomandă precauție specială în caz de pre-eclampsie. În conformitate cu recomandările generale privind tratamentul cu glucocorticoizi, în timpul sarcinii trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă necesară controlului bolii de bază. Copiii născuți de la mame care au fost supuse tratamentului pe termen lung cu doze mari de corticosteroizi în timpul sarcinii trebuie monitorizați atent pentru insuficiență suprarenală posibilă.

Glucocorticoizi penetrează bariera placentară și pot atinge concentrații sporite la făt. Dexametazona este metabolizată mai intens în placentă în comparație cu prednison, de exemplu. Prin urmare, la făt pot apărea concentrații serice majorate de dexametazonă. Conform unor date, dozele farmacologice ale glucocorticoizilor pot crește riscul de insuficiență placentară, oligohidramnios, întârziere a creșterii fetale sau deces intrauterin, creșterea numărului de leucocite (neutrofile) la copil, de asemenea, insuficiență suprarenală. La animale au fost observate efecte teratogene. Administrarea corticosteroizilor la animalele gestante poate determina anomalii ale dezvoltării fetale, inclusiv palatoschizis, întârzierea creșterii intrauterine și efectele asupra creșterii și dezvoltării creierului. Nu există dovezi că corticosteroizii duc la o incidență crescută a anomaliilor congenitale, cum ar fi fisura palatină/ labială la om (vezi pct. 5.3).

Se recomandă administrarea dozelor suplimentare de glucocorticoizi în timpul travaliului femeilor care au administrat corticosteroizi în timpul sarcinii. În caz de travaliu prelungit sau planificare a unei operații cezariene, se recomandă administrarea intravenoasă a 100 mg de hidrocortizon la fiecare 8 ore în perioada peripartum.

Studiile au arătat un risc crescut de hipoglicemie neonatală în urma administrării antenatale a unei cure scurte de corticosteroizi, inclusiv dexametazonă, la femeile cu risc de naștere prematură târzie.

Alăptarea

Cantități mici de glucocorticoizi sunt excretate în laptele matern. Prin urmare, alăptarea nu este recomandată pentru mamele tratate cu dexametazonă, în special atunci când sunt utilizate doze suprafiziologice (aproximativ 1 mg), deoarece acest lucru poate conduce la întârzierea creșterii copilului și reducerea secreției de corticosteroizi endogeni.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Dexamethason nu are nici o influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse, care pot să apară în timpul tratamentului cu dexametazonă fosfat, sunt clasificate în următoarele grupe, în ordinea frecvenței:

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$),
- Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$),
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$),
- Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$),
- Foarte rare ($< 1/10.000$),
- Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Frecvența reacțiilor adverse depinde de doza și durata tratamentului.

Reacțiile adverse asociate cu tratamentul pe termen scurt cu dexametazonă sunt enumerate pe sisteme de organe individuale:

Tulburări ale sistemului imunitar

- Mai puțin frecvente: reacții de hipersensibilitate.

Tulburări endocrine

- Frecvente: insuficiență suprarenală tranzitorie.

Tulburări metabolice și de nutriție

- Frecvente: scăderea toleranței la glucide, creșterea poftei de mâncare, creștere în greutate.
- Mai puțin frecvente: hipertrigliceridemie.

Tulburări psihice

- Frecvente: tulburări psihice.

Tulburări gastrointestinale

- Mai puțin frecvente: ulcer peptic și pancreatită acută.

Reacțiile adverse asociate cu tratamentul pe termen lung cu dexametazonă sunt enumerate pe sisteme de organe individuale:

Tulburări ale sistemului imunitar

- Mai puțin frecvente: reducerea răspunsului imun și susceptibilitate crescută la infecții.

Tulburări endocrine

- Frecvente: insuficiență suprarenală pe termen lung, întârzierea creșterii la copii și adolescenți.

Tulburări metabolice și de nutriție

- Frecvente: obezitate de origine centrală.

Afecțiuni oculare

- Mai puțin frecvente: cataractă, glaucom.

Tulburări vasculare

- Mai puțin frecvente: hipertensiune arterială.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

- Frecvente: subțierea și fragilitatea tegumentelor.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

- Frecvente: atrofie musculară, osteoporoză.
- Mai puțin frecvente: necroza osoasă aseptică.

Următoarele reacții adverse asociate cu tratamentul cu dexametazonă pot apărea, de asemenea, în sistemele de organe individuale (acestea sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității):

Tulburări hematologice și limfatice

- Rare: complicații tromboembolice, reducerea numărului de monocite și/sau de limfocite, leucocitoză, eozinofilie (similar altor glucocorticoizi), trombocitopenie și purpură non-trombocitopenică.

Tulburări ale sistemului imunitar

- Rare: erupții cutanate, bronhospasm, reacții anafilactice,
- Foarte rare: angioedem.

Tulburări cardiace

- Foarte rare: extrasistole ventriculare multifocale, bradicardie intermitentă, insuficiență cardiacă, ruptură de miocard după infarct miocardic recent.
- cu frecvență necunoscută: cardiomiopatie hipertrofică la copiii născuți prematur (vezi pct. 4.4).

Tulburări vasculare

- Mai puțin frecvente: encefalopatie hipertensivă.

Tulburări ale sistemului nervos

- Mai puțin frecvente: edem papilar și creșterea tensiunii intracraniene (pseudotumoare cerebrală) după întreruperea tratamentului, amețeli, cefalee.
- Foarte rare: convulsii.

Tulburări psihice

- Mai puțin frecvente: modificări de personalitate și de comportament, care cel mai frecvent se manifestă sub formă de euforie; de asemenea, au fost raportate insomnie, iritabilitate, hiperkinezie și depresie.
- Rare: psihoze.

Tulburări endocrine

- Frecvente: insuficiență și atrofie suprarenală (reacție redusă la stres), sindrom Cushing, tulburări ale ciclului menstrual, hirsutism.

Tulburări metabolice și de nutriție

- Frecvente: trecerea de la forma latentă la diabet clinic manifest, creșterea necesarului de insulină sau de antidiabetice orale la pacienți cu diabet zaharat, retenție de sodiu și apă, pierderi crescute de potasiu.
- Foarte rare: alcaloză hipokaliemică, echilibru azotat negativ din cauza catabolismului proteic.

Tulburări gastrointestinale

- Mai puțin frecvente: greață, sughiț, ulcere peptice gastrice sau duodenale,
- Foarte rare: esofagită, ulcer, perforații și sângerări la nivelul tractului gastrointestinal (hematemeză, melenă), pancreatita, perforarea vezicii biliare și intestinului (în special, la pacienții cu boală inflamatoare intestinală cronică).
- Cu frecvență necunoscută: sughiț.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

- Frecvente: slăbiciune musculară, miopatie indusă de steroizi (slăbiciune musculară indusă de catabolismul mușchilor),
- Foarte rare: fracturi și compresii vertebrale, rupturi ale tendoanelor (în special, în cazul utilizării concomitente a unor chinolone), leziuni ale cartilajului articular și necroză osoasă (la administrare intra-articulară frecventă).

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

- Frecvente: întârzierea vindecării plăgilor, striuri, peteșii și echimoze, transpirație excesivă, acnee, reacții suprimate în testele de hipersensibilitate cutanată.
- Foarte rare: dermatită alergică, urticarie, atrofia pielii și a țesutului subcutanat.

Tulburări oculare

- Mai puțin frecvente: creșterea presiunii intraoculare.
- Foarte rare: exoftalmie.
- Cu frecvență necunoscută: corioretinopatie, vedere încețoșată.

Tulburări ale aparatului genital și sânului

- Rare: impotență.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

- Foarte rare: edem, hiper- sau hipopigmentarea tegumentelor, atrofia pielii sau țesutului subcutanat, abcese sterile și hiperemia tegumentelor.

Simptome și semne ale sindromului de suspendare a glucocorticoizilor

Dacă doza este redusă prea rapid la pacienții tratați cu un glucocorticoid pentru o perioadă îndelungată de timp, pot apărea semne de insuficiență suprarenală, hipotensiune arterială și deces.

În unele cazuri, simptomele sindromului de suspendare pot fi similare cu simptomele și semnele de exacerbare sau reapariție a bolii pentru care a fost tratat pacientul.

În cazul în care apar reacții adverse severe, tratamentul trebuie întrerupt.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceast lucru permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: www.amdm.gov.md sau prin e-mail: farmacovigilenta@amdm.gov.md.

4.9 Supradozaj

Rapoartele privind supradozajul acut sau decesul din cauza supradozajului acut sunt rare.

Simptome

Supradozajul poate induce, de obicei, nu mai devreme decât după câteva săptămâni de administrare, majoritatea efectelor adverse enumerate la pct. 4.8, în primul rând, sindromul Cushing.

Tratament

Nu există antidot specific. Tratamentul este de susținere și simptomatic. Hemodializa nu este eficientă în accelerarea excreției dexametazonei din organism.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: corticosteroizi de uz sistemic, glucocorticoizi; codul ATC: H02AB02.

Dexametazona este un hormon sintetic al cortexului suprarenal (corticosteroid), cu acțiune glucocorticoidă. Posedă acțiune antiinflamatoare și imunosupresoare și acționează, de asemenea, asupra metabolismului energetic, homeostaziei glucozei, și, prin mecanism de feedback negativ - asupra secreției factorului de activare hipotalamic și hormonului trofic din adenohipofiză.

Acțiunea glucocorticoizilor nu a fost complet elucidată încă. În prezent, nu există suficiente dovezi cu privire la mecanismul de acțiune al glucocorticoizilor pentru a demonstra că aceștia acționează la nivel celular. Există două sisteme bine definite de receptori, care se găsesc în citoplasmă celulară. Prin intermediul receptorilor glucocorticoizi, corticosteroizii reglează efectele antiinflamatorii, imunosupresoare și homeostaza glucozei; prin intermediul receptorilor mineralocorticoizi - reglează metabolismul sodiului și potasiului și echilibrul apei și electroliților.

Glucocorticoizii sunt substanțe liposolubile și pătrund cu ușurință în celula-țintă prin membrana celulară. Legarea hormonului de receptor induce o modificare conformațională a receptorului, ducând la mărirea afinității sale față de ADN. Complexul hormon-receptor intră în nucleul celulei și se leagă cu regiunea reglare a moleculei de ADN, de asemenea, cunoscută ca element de răspuns glucocorticoid (GRE). Receptorul activat, legat cu GRE sau genele specifice, reglează transcripția ARNm, pe care o poate crește sau diminua. ARNm nou format este transportat către ribozom, urmat de sinteza de proteine noi. În funcție de celulele-țintă și procesele celulare, sinteza de proteine noi poate fi, de asemenea, accelerată (de exemplu, tirozintransaminaza în celulele hepatice) sau diminuată (de exemplu, IL-2 în limfocite). Odată ce receptorii glucocorticoizilor se găsesc în toate țesuturile, se poate anticipa că vor acționa în cea mai mare parte a celulelor corpului.

Acțiunea asupra metabolismului energetic și homeostaziei glucozei: dexametazona, împreună cu insulina, glucagonul și catecolaminele, reglează depozitarea și consumul de energie. În ficat se accelerează sinteza glucozei din piruvat sau aminoacizi și sinteza de glicogen. În țesuturile periferice, în special mușchi, are loc diminuarea consumului de glucoză și mobilizarea aminoacizilor (din proteine) care sunt un substrat pentru gluconeogeneza în ficat. Efectele directe asupra metabolismului lipidic sunt redistribuirea centripetă a țesutului adipos și un răspuns lipolitic accelerat la catecolamine.

Prin receptorii din tubii proximali renali, dexametazona crește fluxul sanguin renal și filtrarea glomerulară, inhibă sinteza și secreția vasopresinei și îmbunătățește capacitatea rinichilor de a elimina acizii.

Prin creșterea numărului și afinității receptorilor β -adrenergici, care transmit efectele inotrop pozitive ale catecolaminelor, dexametazona crește direct contractilitatea cardiacă și tonusul vascular periferic.

Dacă este utilizată în doze mari, dexametazona inhibă producerea de fibroblaști de tip I, collagen tip III și sinteza de glicozaminoglicani prin inhibarea sintezei collagenului extracelular și a matricii, prin urmare, întârzie vindecarea plăgilor. Administrarea pe termen lung de doze mari induce resorbția osoasă progresivă ca un efect indirect și reduce sinteza țesutului osos ca un efect direct (secreția accelerată a hormonului paratiroidian și secreția diminuată a calcitoninei). În plus, induc un bilanț negativ al calciului - absorbția redusă a calciului în intestin și excreția crescută în urină. Acest lucru duce, de obicei, la hiperparatiroidism secundar și fosfaturie.

Acțiunea asupra hipotalamusului și glandei pituitare: dexametazona are un efect glucocorticoid de 30 de ori mai puternic decât cortizolul. Prin urmare, este un inhibitor mai puternic al CRF și secreției de ACTH, comparativ cu cortizolul endogen. Acest lucru duce la diminuarea secreției de cortizol, iar după o suprimare de lungă durată a CRF și secreției de ACTH, de asemenea, la atrofia suprarenalor. Insuficiența corticosuprarenală poate să apară deja de la administrarea timp de la 5 până la 7 zile de dexametazonă în doze zilnice echivalente cu 20 mg până la 30 mg prednison sau după o terapie cu doze mici timp de 30 de zile. După întreruperea tratamentului pe termen scurt (până la 5 zile) cu doze mari funcția cortexului adrenal poate reveni la normal într-o săptămână; după tratamentul pe termen lung, normalizarea apare mai târziu, de obicei, timp de până la un an. La unii pacienți poate apărea atrofie adrenocorticală ireversibilă.

Acțiunea antiinflamatoare și imunosupresoare a glucocorticoizilor se bazează pe efectele lor moleculare și biochimice. Efectele antiinflamatorii moleculare rezulta din legarea glucocorticoizilor de receptorii pentru glucocorticoizi și din modificarea expresiei unui număr de gene care reglează sinteza unei varietăți de molecule informaționale, proteine și enzime implicate în răspunsul inflamator. Efectele antiinflamatorii biochimice ale glucocorticoizilor rezultă din blocarea sintezei și funcției mediatorilor inflamatori umorali: prostaglandine, tromboxani, citokine și leucotriene. Dexametazona reduce formarea leucotrienelor prin diminuarea eliberării de acid arahidonic din fosfolipidele celulare, care rezultă din inhibarea activității fosfolipazei A2. Acțiunea asupra fosfolipazei nu reprezintă un efect direct, ci rezultă dintr-o creștere a concentrației de lipocortină (macrocortină), care este un inhibitor a fosfolipazei A2. Acțiunea inhibitoare a dexametazonei asupra prostaglandinelor și sintezei tromboxanului este un rezultat al efectului său de diminuare a sintezei unui DNAm specific, și, deci, asupra gradului de sinteză a ciclooxigenazei. În plus, printr-o creștere a concentrațiilor de lipocortină, dexametazona suprimă, de asemenea, sinteza de PAF. Alte efecte biochimice antiinflamatorii includ reducerea sintezei de TNF și IL-1.

Studiul RECUPERARE (Evaluarea Randomizată a Terapiei COVID-19)¹ este un studiu inițiat de investigator, randomizat individual, controlat, deschis, cu platformă adaptivă pentru a evalua efectele tratamentelor potențiale la pacienții spitalizați cu COVID-19.

Studiul fost realizat la 176 de organizații spitalicești din Regatul Unit.

Au fost randomizați 6425 de pacienți cărora le-a fost administrată fie dexametazonă (2104 pacienți), fie medicație obișnuită (4321 pacienți). 89% dintre pacienți au avut o infecție SARS-CoV-2 confirmată probe de laborator.

La randomizare, 16% dintre pacienți au primit ventilație mecanică invazivă sau oxigenare cu membrană extracorporală, 60% au primit doar oxigen (cu sau fără ventilație neinvazivă) și 24% nu au primit nici una din variantele menționate

Vârsta medie a pacienților a fost de 66,1 +/- 15,7 ani. 36% dintre pacienți au fost de sex feminin. 24% dintre pacienți au avut antecedente de diabet zaharat, 27% de boli cardiace și 21% de boli cronice pulmonare.

Obiectiv primar

Mortalitatea la ziua 28 a fost semnificativ mai mică în grupul cu dexametazonă decât în cel cu medicație obișnuită, cu 482 decese raportate din 2104 pacienți (22,9%) și la 1110 din 4321 pacienți (25,7%), respectiv (rata ratio, 0,83; 95% interval de încredere [CI], 0,75-0,93; $P < 0,001$).

În grupul dexametazonă, incidența deceselor a fost mai mică decât cea din grupul medicație obișnuită la pacienții care au primit ventilație mecanică invazivă (29,3% vs de 41,4%; rate ratio, 0,64; 95%, IC ,0,51 la 0,81) și la cei care au primit oxigen suplimentar fără ventilație mecanică invazivă (23,3% vs. 26,2%; rate ratio, 0,82; IC 95%, 0,72 până la 0,94).

Nu a existat un efect clar la dexametazonei la pacienții care nu au primit nici un fel de suport respirator la randomizare (17,8% vs. 14,0%; rate ratio, 1,19; IC 95%, 0,91 până la 1,55).

¹ www.recoverytrial.net

Obiective secundare

Pacienții din grupul dexametazona au avut o durată mai mică de spitalizare decât cei din grupul medicație obișnuită (mediană, 12 zile vs. 13 zile) și o probabilitate mai mare de externare în viață în termen de 28 de zile Obiective secundare

Pacienții din grupul cu dexametazona au avut o durată mai mică de spitalizare decât cei din grupul obișnuit de îngrijire (mediană, 12 zile vs. 13 zile) și o probabilitate mai mare de externare în viață în termen de 28 de zile (rate ratio, 1,10; IC 95%, 1,03-1,17).

În conformitate cu obiectivul primar, cel mai pozitiv efect privind externarea în termen de 28 de zile s-a observat în rândul pacienții care au primit ventilație mecanică invazivă la randomizare (rate ratio 1,48; IC 95% 1,16, 1,90), urmat de cei cărora fost administrat oxigen (rate ratio, 1,15; 95 % CI 1,06-1,24)și fără efect benefic la pacienții care nu primesc oxigen (rate ratio, 0,96; IC 95% 0,85-1,08).

Rezultat	Dexamethason (n = 2104)	Terapie obisnuită (n = 4321)	Rata sau Risk Ratio (95 % CI)*
	no. / no. total pacienți (%)		
Obiectiv primar			
Mortalitate la ziua 28	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0.83 (0,75–0,93)
Obiective secundare			
Externare din spital în 28 zile	1413/2104 (67,2)	2745/4321 (63,5)	1,10 (1,03–1,17)
Ventilare mecanică invazivă sau deces	456/1780 (25,6)	994/3638 (27,3)	0,92 (0,84–1,01)
Ventilare mecanică invazivă	102/1780 (5,7)	285/3638 (7,8)	0,77 (0,62–0,95)
Deces	387/1780 (21,7)	827/3638 (22,7)	0,93 (0,84–1,03)

*Rate ratio au fost ajustate în funcție de vârstă, cu respectarea rezultatelor mortalității în 28 de zile și externare.

Risk ratio au fost ajustate în funcție de vârstă, cu respectarea rezultatelor primirii ventilației mecanice invazive sau deces, și a subcomponentelor acesteia.

†Din această categorie au fost excluși pacienții care au primit ventilație mecanică invazivă la randomizare.

Siguranță

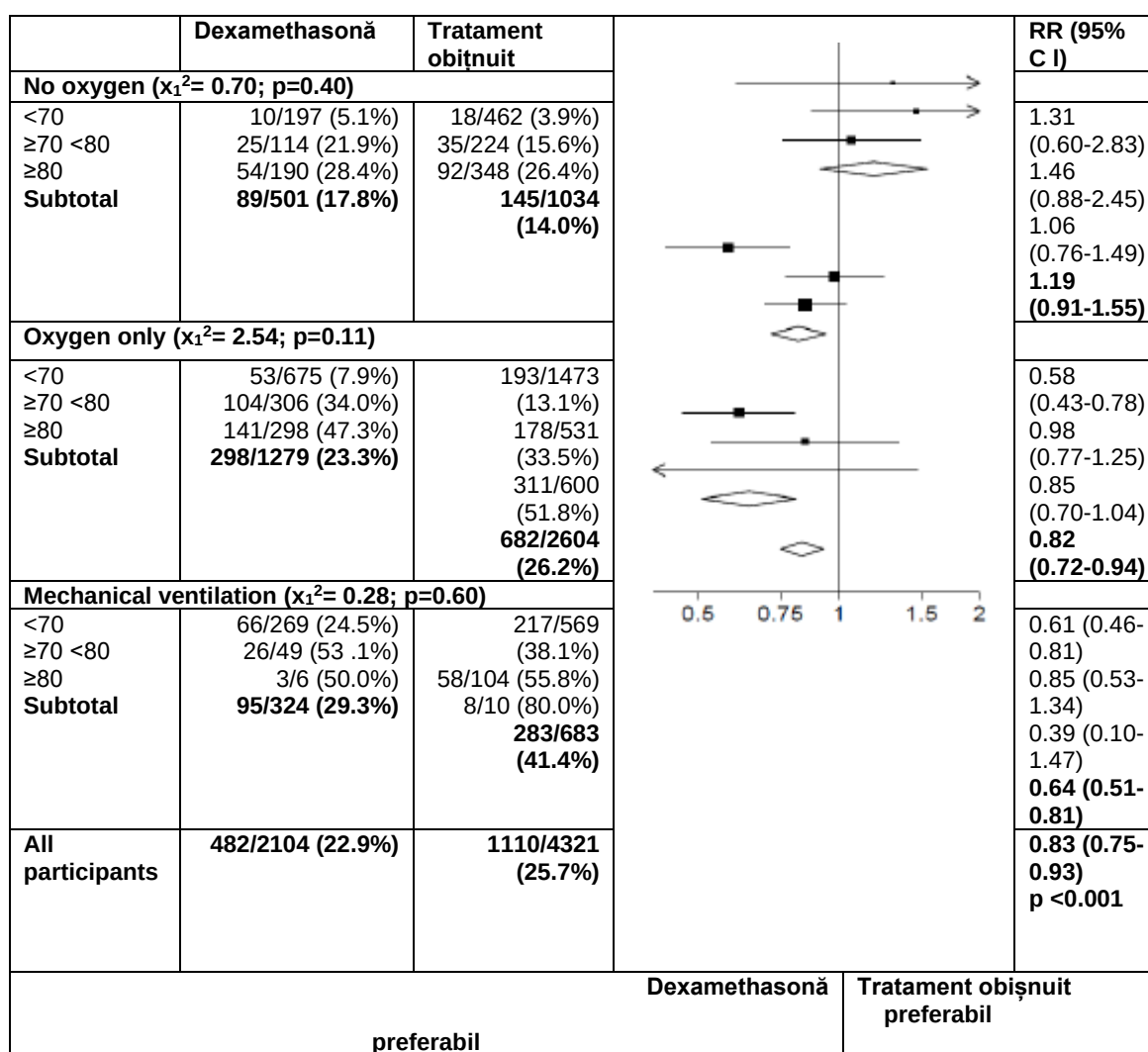
Au fost stabilite patru evenimente adverse grave (EAG) legate de tratamentul de studiu: două EAG de

hiperglicemie, un EAG de psihoză indusă de steroizi și un EAG de sângerare a tractului gastrointestinal superior. Toate evenimentele adverse s-au rezolvat.

Analizele subgrupurilor

Efectele alocării DEXAMETAZONĂ asupra mortalității în 28 de zile, în funcție de vârstă și suportul respirator primit la randomizare²

²(sur e: 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>)



Efectele alocării DEXAMETAZONĂ asupra mortalității în 28 de zile, în funcție de suportul respirator primit la randomizare și istoricul prezenței oricărei patologii cronice²

	Dexamethasonă	Medicație obișnuită	RR (95% C I)
No oxygen ($\chi^2= 0.08$; $p=0.78$)			
Prior disease	65/313 (20.8%)	100/598 (16.7%)	1,22 (0,89–
No prior disease	24/188 (12.8%)	45/436 (10.3%)	1,66)
Subtotal	89/501 (17.8%)	145/1034 (14.0%)	1,12 (0,68–
			1,83)

			0.5 0.75 1 1.5 2	1.19 (0.91-1.55)
Oxygen only ($\chi^2= 2.05$; $p=0.15$)				
Prior disease	221/702 (31.5%)	481/1473 (32.7%)		0,88 (0,75–1,03)
No prior disease	77/577 (13.3%)	201/1131 (17.8%)		0,70 (0,54–0,91)
Subtotal	298/1279 (23.3%)	682/2604 (26.2%)		0.82 (0.72-0.94)
Mechanical ventilation ($\chi^2= 1.52$; $p=0.22$)				
Prior disease	51/159 (32.1 %)	150/346 (43.4 %)	0,75 (0,54–1,02)	0,75 (0,54–1,02)
No prior disease	44/165 (26.7 %)	133/337 (39.5 %)	0,56 (0,40–0,78)	0,56 (0,40–0,78)
Subtotal	95/324 (29.3 %)	283/683 (41.4%)	0.64 (0.51-0.81)	0.64 (0.51-0.81)
All participants	482/2104 (22.9%)	1110/4321 (25.7%)		0.83 (0.75-0.93) p <0.001
preferabil			Dexamethasonă	Medicație obișnuită preferabil

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Dexametazonă fosfat atinge concentrații plasmatice maxime în 5 min. după administrarea intravenoasă și în 1 oră după administrarea intramusculară. La administrarea locală prin injectare în articulații sau țesuturile moi (leziuni), absorbția este mai lentă decât în urma injectării intramusculare. Administrarea intravenoasă este urmată de un debut rapid al acțiunii. După administrare intramusculară efectul clinic apare peste 8 ore după administrare. Acțiunea persistă pentru o perioadă îndelungată de timp -17-28 zile după administrarea intramusculară și 3 zile-3 săptămâni după administrarea locală. Timpul biologic de înjumătățire plasmatică a dexametazonei este de 24-72 ore. În plasmă și lichidul sinovial dexametazonă fosfat este transformată rapid în dexametazonă.

Distribuție

În plasmă, aproximativ 77% din dexametazonă se leagă de proteinele plasmatice, în principal de albumină. Numai o cantitate minimă de dexametazonă se leagă de proteinele care nu

provin din albumină. Dexametazona este o substanță liposolubilă, deci poate pătrunde în spațiile inter- și intracelulare.

Metabolizare

În sistemul nervos central (hipotalamus, glanda pituitara) aceasta își exercită activitatea prin legarea la receptorii membranari. În țesuturile periferice, se leagă și acționează prin receptorii citoplasmatici. Degradarea dexametazonei are loc la locul acțiunii sale, adică în celulă. Metabolizarea are loc în principal în ficat, dar și în rinichi și în alte țesuturi.

Eliminare

Cea mai mare parte este eliminată prin urină.

5.3 Date preclinice de siguranță

Reacții adverse ale dexametazonei cu o posibilă relevanță pentru utilizarea clinică au fost observate la animale, la niveluri de expunere similare cu valorile expunerii clinice.

Studiile de toxicitate acută au indicat o toxicitate scăzută a dexametazonei după administrare orală: valorile LD₅₀ au fost > 3 g/kg la șobolani și 6,5 g/kg la șoareci. Valorile LD₅₀ la administrare intravenoasă și intraperitoneală la șobolani au fost de 54 mg/kg și > 64 mg/kg, respectiv, în timp ce LD₅₀ la administrare intraperitoneală la șoareci a fost de 410 mg/kg. Administrarea subcutanată a dexametazonei la șoareci, șobolani și iepuri a determinat valori ale LD₅₀ de 4400 mg/kg, 14 mg/kg și 7 mg/kg, respectiv. Semnele clinice de toxicitate după o singură doză de dexametazonă au inclus lăcrimare, hipermotilitate, diaree, pierdere în greutate, tremor și convulsii.

Administrarea repetată de dexametazonă la șobolani a produs o reducere a creșterii corpului, modificări ale splinei și greutateii timusului, modificări sanguine, în timp ce la iepuri a cauzat necroză hepatică. Dexametazona a indus hipertrofia miocardului la șobolani nou-născuți.

Dexametazona se atribuie către categoria C de influență asupra sarcinii, conform clasificării FDA. S-a demonstrat, că medicamentul crește incidența malformațiilor congenitale la multe specii de animale experimentale. Studiile privind teratogenitatea au relevat malformații cranio-faciale, defecte cardiace, palatoschizis, greutate fetală redusă, deficit imunitar, structuri suplimentare embrionare.

În studiile efectuate pe animale, palatoschizisul a fost observat la șobolani, șoareci, hamsteri, iepuri, câini și primate; nu la cai și oi. În unele cazuri, aceste divergențe au fost combinate cu defecte ale sistemului nervos central și ale inimii. La primate, efectele în creier au fost observate după expunere. Mai mult, creșterea intrauterină poate fi întârziată. Toate aceste efecte au fost observate la doze mari.

Studiile de genotoxicitate ale dexametazonei cu utilizarea testelor *in vitro* și *in vivo* au demonstrat că medicamentul este capabil de a ataca materialul genetic. Cu toate acestea, testul Ames a fost negativ în detectarea oricărui potențial mutagen.

Rezultatele studiilor preclinice individuale arată că dexametazona inhiba creșterea celulelor canceroase și angiogeneza.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Glicerol (E422)

Edetat disodic

Fosfat disodic dihidrat

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Medicamentul nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 4.2.

A fost observată formarea unui sediment la amestecarea dexametazonei cu clorpromazină, difenhidramină, doxapram, doxorubicină, daunorubicină, idarubicină, hidromorfonă, ondansetron, proclorperazină, azotat de galiu și vancomicină.

Aproximativ 16% din dexametazonă a fost inactivată în soluția glucoză 2,5% și clorură de sodiu 0,9% cu amikacină.

Unele medicamente, de exemplu lorazepam, trebuie amestecate cu dexametazona în recipiente de sticlă și nu în pungi de plastic (concentrația de lorazepam a scăzut sub 90% timp de 3-4 ore când soluția a fost păstrată în pungi de policlorură de vinil la temperatura camerei).

Unele medicamente, de exemplu metaraminol, dezvoltă așa-numita "incompatibilitate dezvoltată lent" de peste 24 de ore, în cazul amestecării cu dexametazona.

Dexametazonă și glicopirilat: pH-ul final al soluției este 6,4, care este în afara limitei de stabilitate.

6.3 Perioada de valabilitate

60 luni.

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt pe responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 ore la 2-8°C, cu excepția cazului când reconstituirea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiole (sticlă de culoare brună, hidrolitică, tip I Ph. Eur): 25 fiole a câte 1 ml soluție injectabilă în cutie.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale pentru eliminare.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Dexametazona trebuie administrată intravenos, prin perfuzie, cu soluție glucoză sau soluție fiziologică. Produsul trebuie utilizat numai dacă soluția este limpede și fără particule vizibile. Înainte de utilizare recipientul trebuie verificat pentru orice semne de deteriorare și nu trebuie să existe semne vizibile de deteriorare. Produsul este de unică folosință.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

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

8. NUMĂRUL (ELE) CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

27487

9. DATA AUTORIZĂRII

26.01.2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

30 octombrie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției
Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amdm.gov.md/>