

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Dexametasona Pharmakern 4 mg/ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Dexametasona Pharmakern 4 mg/mL solução injetável:
Composição por 1 mL (por ampola de solução injetável):
Fosfato de dexametasona.....4 mg
(na forma de fosfato sódico de dexametasona 4,37 mg)

Excipientes com efeito conhecido: Contém 3,13 mg (0,136 mmol) de sódio, ver secção 4.4.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.
Solução transparente e incolor, isenta de partículas visíveis.
pH: 7 – 8,5

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Por via intravenosa ou intramuscular:

- Tratamento do edema cerebral secundário a tumores cerebrais, traumatismo cranioencefálico, neurocirurgia, abscessos cerebrais ou meningite bacteriana.
- Tratamento de choque traumático.
- Tratamento da asma aguda grave ou estado asmático.
- Tratamento parentérico inicial de doenças dermatológicas extensas agudas graves como eritrodermia, pênfigo vulgar ou eczema agudo.
- Tratamento parentérico inicial das fases ativas de colagenose como lúpus eritematoso sistémico, particularmente formas viscerais.
- Tratamento de doenças infecciosas graves (p. ex. febre tifoide, brucelose, tuberculose), apenas como terapêutica adjuvante ao tratamento anti-infeccioso apropriado.
- Profilaxia e tratamento de náuseas e vômitos induzidos por citostáticos e depois de intervenções cirúrgicas no contexto de regimes antieméticos.
- Tratamento coadjuvante, a curto prazo, durante os episódios agudos ou exacerbações de doenças reumáticas.

Por via intravenosa:

- Dexametasona Pharmakern está indicado no tratamento da doença causada por coronavírus 2019 (COVID-19) em doentes adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos e peso corporal de pelo menos 40 kg), que necessitem de terapêutica suplementar de oxigénio.

Por via intra-articular:

- Injeções intra-articulares: inflamação persistente ao nível de uma ou várias articulações após o tratamento sistémico de inflamação articular crónica, artrose ativada, formas agudas de periartropatia umeroescapular.

Infiltração:

- Tratamento por infiltração (apenas se for justificado): tenossinovite e bursite não bacterianas, periartropatia, tendinopatia.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

O tratamento farmacológico com glucocorticoides, em geral, é iniciado com doses altas que habitualmente são administradas por via intravenosa ou intramuscular em tratamento de emergência. Dependendo da indicação e da gravidade do doente, a dose inicial é continuada durante alguns dias, sendo diminuída gradualmente ou reduzida para a dose de manutenção necessária, que pode ser administrada por via oral posteriormente.

Deve ser tido em conta que os requisitos posológicos são variáveis e devem ser individualizados com base na doença e na resposta do doente.

São recomendados os seguintes regimes posológicos:

Via intravenosa ou intramuscular:

- Edema cerebral: inicialmente administrar 8 mg de fosfato de dexametasona por via intravenosa (i.v.); posteriormente, passar para uma dose de 4 mg a cada 6 horas por via intramuscular (i.m.) até que os sintomas do edema cerebral tenham desaparecido. A resposta é obtida normalmente às 12–24 horas e a posologia pode ser reduzida após 2–4 dias e retirada gradualmente num período de 5–7 dias.

- Abscesso cerebral: doses diárias de 4–8 mg de fosfato de dexametasona, 4–6 vezes por dia, diminuindo paulatinamente a dose em tratamentos de longa duração.

- Meningite bacteriana: administrar, previamente à administração da primeira dose de antibióticos, 0,15 mg/kg de fosfato de dexametasona e continuar com esta dose 4 vezes por dia, durante os primeiros dias de tratamento.

- Choque traumático: iniciar o tratamento com 40–100 mg de fosfato de dexametasona i.v. Repetir esta dose após 12 horas ou administrar 16–40 mg a cada 6 horas durante 2–3 dias.

- Choque anafilático: após a injeção de epinefrina i.v., administrar 100 mg de fosfato de dexametasona i.v. Pode ser necessário repetir as injeções. Posteriormente, perfundir expansores de plasma e utilizar respiração assistida.

- Asma aguda grave, estado asmático: assim que possível, administrar 8–20 mg de fosfato de dexametasona por via intravenosa. Caso necessário, repetir uma dose de

8 mg a cada 4 horas. Também pode ser realizada a administração de aminofilina e fármacos secretolíticos.

- Doenças dermatológicas agudas graves e colagenose: dependendo da natureza e extensão da doença, administrar doses diárias de 0,5–9 mg de fosfato de dexametasona i.v. ou i.m. e ajustar em função da resposta do doente.

- Doenças infecciosas graves: administrar 4–20 mg de fosfato de dexametasona i.v. diariamente ou dexametasona por via oral durante alguns dias, apenas após ter administrado um tratamento anti-infeccioso apropriado; em casos pontuais (p. ex. febre tifoide), pode ser necessário iniciar o tratamento com até 200 mg de dexametasona por via intravenosa (p. ex. mediante perfusão intravenosa lenta durante 30 minutos).

- Profilaxia e tratamento de náuseas e vômitos pós-cirúrgicos: administrar uma dose única de 8–20 mg de fosfato de dexametasona por via i.v. antes de realizar a intervenção cirúrgica.

- Profilaxia e tratamento de náuseas e vômitos induzidos por citostáticos: 10–20 mg de fosfato de dexametasona i.v. ou tratamento com dexametasona por via oral antes de iniciar a quimioterapia; posteriormente, se necessário, administrar 4–8 mg, 2–3 vezes por dia, via oral ou parentérica durante 1–3 dias (quimioterapia moderadamente emetogénica) ou até 6 dias (quimioterapia altamente emetogénica).

- Tratamento coadjuvante, a curto prazo, durante os episódios agudos ou exacerbações de doenças reumáticas: A dose inicial de dexametasona varia entre 0,5 e 9 mg por dia, dependendo da doença a ser tratada. Nos processos menos graves, podem ser suficientes doses mais baixas do que 0,5 mg, enquanto nas doenças mais graves pode ser necessário mais do que 9 mg. A dose inicial deve ser mantida ou ajustada até que a resposta do doente seja satisfatória e, se depois de um período de tempo razoável não for obtida uma resposta clínica adequada, o tratamento do doente deve ser suspenso e trocado.

Via intravenosa:

- Tratamento da Covid-19: em doentes adultos, 6 mg IV, uma vez por dia, por um período máximo de 10 dias.

Insuficiência renal e hepática

Embora a dexametasona seja excretada principalmente por via renal na forma de álcool de dexametasona livre, não é necessário nenhum ajuste de dose específico para doentes com insuficiência renal.

Nos doentes com insuficiência hepática, podem ser suficientes doses comparativamente inferiores ou pode ser necessário reduzir a dose (ver secção 5.2). No tratamento da Covid-19, não é necessário fazer nenhum ajuste de dose específico para doentes com insuficiência renal ou hepática.

População pediátrica

A dose depende do tipo e da gravidade da doença e da resposta individual do doente ao tratamento. Em geral, no início do tratamento são administradas doses relativamente altas que têm de ser acentuadamente mais altas em tratamentos agudos e graves do que em doenças crónicas.

Em geral, a dose diária recomendada em crianças é de 0,08–0,3 mg/kg.

No tratamento da Covid-19 recomenda-se que os doentes pediátricos (adolescentes com 12 anos de idade ou mais) recebam por via intravenosa 6 mg/dose IV uma vez por dia, por um período máximo de 10 dias. A duração do tratamento deve ser orientada pela resposta clínica e pelas necessidades individuais do doente.

População idosa:

No tratamento da Covid-19, não é necessário fazer nenhum ajuste de dose.

Via intra-articular e tratamento por infiltração:

As injeções ou infiltrações locais são habitualmente administradas a doses de 0,2–6 mg de dexametasona, dependendo do tamanho das articulações.

Modo de administração e duração do tratamento

Administração intravenosa (ou intramuscular)

Dexametasona Pharmakern 4 mg/mL solução injetável é administrado lentamente (2–3 minutos) por via intravenosa, mas também pode ser administrado por via intramuscular.

Dexametasona Pharmakern 4 mg/mL solução injetável também pode ser administrado, dependendo da indicação, por via intra-articular ou através de infiltrações (ver secção 4.4). A duração do tratamento depende da indicação.

Depois de obter uma resposta inicial favorável, deve ser estabelecida a dose de manutenção adequada; para isso, a dose inicial deve ser diminuída de forma paulatina até alcançar a dose mínima com a qual seja mantida a resposta terapêutica desejada. Os doentes serão observados atentamente com vista a detetar sinais que possam exigir ajustes posológicos. A redução da dose deve ser realizada progressivamente. Igualmente, a suspensão do tratamento deve ser realizada sempre de forma progressiva.

A retirada repentina da medicação depois de mais de 10 dias de tratamento pode provocar insuficiência adrenocortical aguda; portanto, a administração deste fármaco deve ser suspensa gradualmente.

Injeção intra-articular

As injeções intra-articulares são consideradas cirurgias abertas de articulações e devem ser realizadas sob condições assépticas estritas. Normalmente, uma única injeção intra-articular é suficiente para aliviar os sintomas. Caso seja considerado necessário administrar uma dose adicional, esta não deve ser administrada antes de terem decorrido 3 ou 4 semanas, no mínimo, desde a primeira dose. O número de injeções por articulação deve ser limitado a 3 ou 4, no máximo. É recomendado o seguimento médico da articulação, particularmente no caso de injeções repetidas.

Infiltração

Dexametasona Pharmakern 4 mg/mL solução injetável deve ser infiltrado dentro da área onde a dor seja mais intensa ou na inserção dos tendões. Devem ser evitadas as injeções em intervalos curtos e devem ser tomadas precauções assépticas estritas. Deve ser tida especial precaução para não realizar infiltrações dentro do tendão.

4.3 Contraindicações

Dexametasona Pharmakern 4 mg/mL solução injetável é contraindicado em doentes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

A injeção intravenosa está contraindicada em caso de infeções sistémicas, exceto se for utilizado tratamento anti-infecioso específico.

As injeções intra-articulares estão contraindicadas nos seguintes casos:

- Infeções na articulação a tratar ou muito perto desta
- Artrite bacteriana
- Instabilidade da articulação a tratar
- Tendência para sangrar (espontaneamente ou devido a anticoagulantes)
- Calcificação periarticular
- Osteonecrose avascular
- Rotura de um tendão
- Doença de Charcot

A infiltração sem tratamento causal adicional está contraindicada quando há infeção no local de administração.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Riscos relacionados com a indução de insuficiência adrenocortical

A administração de glucocorticoides pode induzir insuficiência adrenocortical, particularmente caso sejam administradas doses altas durante um tempo prolongado.

Dependendo das doses e da duração do tratamento, a insuficiência adrenocortical induzida pelos glucocorticoides pode persistir durante meses e, em casos específicos, até um ano depois de suspender o tratamento.

A insuficiência adrenocortical aguda induzida pela terapêutica pode ser minimizada por uma redução lenta da dose caso a retirada seja planeada.

Quando um tratamento de longa duração com glucocorticoides é finalizado ou descontinuado, devem ser consideradas as seguintes situações de risco: exacerbação ou recaída da doença subjacente, insuficiência adrenocortical aguda e síndrome de abstinência de cortisona.

Em determinadas situações especiais de stress físico durante o tratamento com Dexametasona (p. ex. transtornos febris, acidentes, operações, partos), pode ser necessário um incremento temporário da dose diária de corticoide.

Riscos relacionados com a imunossupressão

Devido à imunossupressão, o tratamento com Dexametasona pode incrementar o risco de infeções bacterianas, virais, fúngicas ou parasitárias e infeções oportunistas. Os sintomas de infeções manifestas ou em desenvolvimento podem ser mascarados, dificultando deste modo o diagnóstico das mesmas. As infeções latentes, incluindo tuberculose ou hepatite B, podem ser reativadas.

Dever ser dada atenção especial nas seguintes situações:

- Infeções bacterianas agudas e crónicas: utilizar tratamento antibiótico específico. Em doentes com antecedentes de tuberculose, administrar apenas sob a proteção de fármacos antituberculosos.
 - Linfadenite pós-vacinação com BCG.
- Antigénio HBsAg positivo, hepatite crónica.

- Infecções virais agudas (p. ex. hepatite B, herpes-zóster, herpes simplex, varicela, poliomielite, queratite herpética, sarampo).

É recomendada especial precaução em doentes com o sistema imunitário suprimido ou em doentes que não tenham tido sarampo ou varicela e que estejam em contacto com pessoas com sarampo ou varicela. Estas doenças virais podem apresentar um curso particularmente grave em pessoas tratadas com glucocorticoides.

- Parasitose e micose sistémica (p. ex. nemátodos, infeção amebiana): tratamento concomitante antimicótico e antiparasitário. Em doentes com conhecimento ou suspeita de infestação estrongiloide, os glucocorticoides podem provocar ativação e disseminação.

- Aproximadamente entre 8 semanas antes e 2 semanas depois da vacinação profilática com uma vacina com organismos vivos.

Por outro lado, deve ser tido em conta que a administração de vacinas inativadas é, em princípio, possível. No entanto, deve ser tido em consideração que a reação imune e, por conseguinte, o resultado da vacinação, podem ser comprometidos quando são administradas doses altas de glucocorticoides.

Interferência com análises laboratoriais

Este medicamento pode alterar os valores em:

- Análises de sangue: aumento do colesterol e da glicose e diminuição do cálcio, do potássio e das hormonas tiroideias.

- Análises de urina: aumento da glicose.

- Testes cutâneos: tuberculina e reações dérmicas aos testes de alergia.

- Testes imunológicos modulados (p. ex. teste de alergia): os resultados podem mostrar falsos negativos.

Alterações do equilíbrio eletrolítico e da glicose

Diabetes mellitus de difícil controle: recomenda-se o monitoramento clínico e o ajuste do tratamento antidiabético.

Doses altas de dexametasona exigem suplementos de potássio adequados e restrições de sódio na dieta, devendo ser realizada uma monitorização dos níveis plasmáticos de potássio.

Riscos relacionados com lesões gastrointestinais

Úlcera péptica: é recomendado tratamento concomitante com medicamentos antiulcerosos.

Devido ao risco de perfuração intestinal, a dexametasona apenas será administrada em casos estritamente necessários e devidamente monitorizados em situações tais como:

- Colite ulcerosa grave com risco de perfuração sem irritação peritoneal

- Diverticulite

- Enteroanastomose (imediatamente depois da cirurgia).

Os sintomas de irritação peritoneal posteriores à perfuração gastrointestinal podem não ser manifestados em doentes tratados com altas doses de glucocorticoides.

Riscos relacionados com o impacto no sistema musculoesquelético

Osteoporose: dependendo da duração e da posologia do tratamento, é esperado um impacto negativo sobre o metabolismo do cálcio. É recomendado administrar concomitantemente cálcio e, caso necessário, vitamina D. Em doentes com osteoporose preexistente, deve ser considerada a necessidade de utilizar tratamento adicional. Nos casos de osteoporose grave, o tratamento com Dexametasona só deve ser considerado em situações que comprometam a vida do doente ou por curtos períodos de tempo.

A utilização repetida e a longo prazo de glucocorticoides em articulações que suportam o peso do corpo pode provocar a deterioração das mesmas por desgaste devido à excessiva tensão na articulação afetada depois de a dor ou outros sintomas desaparecerem.

Ao administrar concomitantemente fluoroquinolonas e corticosteroides, aumenta o risco de sofrer alterações no tendão, tendinite e roturas tendinosas (ver secção 4.5).

Riscos cardíacos e vasculares

Insuficiência cardíaca grave: monitorização exaustiva.

Hipertensão de difícil controlo: é recomendado tratamento combinando anti-hipertensivo e monitorização do doente em intervalos regulares.

A administração de altas doses de dexametasona pode causar bradicardia em alguns doentes.

Outros riscos

Doença psiquiátrica, incluindo risco de suicídio (também incluído no histórico psiquiátrico do doente): é recomendado seguimento neurológico e psiquiátrico do doente.

Alterações visuais

Podem ocorrer alterações visuais com a utilização sistémica e tópica de corticosteroides. Se um doente apresenta sintomas como visão turva ou outras alterações visuais, deve consultar um oftalmologista para que avalie as possíveis causas, que podem ser cataratas, glaucoma ou doenças raras como coriorretinopatia serosa central (CRSC), que foi notificada após a utilização de corticosteroides sistémicos e tópicos.

Podem ocorrer reações anafiláticas graves.

Uma miastenia gravis concomitante pode inicialmente ser exacerbada durante o tratamento com Dexametasona.

No caso de administração intravenosa, Dexametasona deve ser administrado lentamente (em 2–3 minutos), uma vez que, no caso de administração demasiado rápida do medicamento, podem ocorrer efeitos adversos indolores, mas desagradáveis, como sensação de formigueiro ou parestesia, e que podem durar até 3 minutos.

Ao administrar Dexametasona localmente (p. ex. administração via intra-articular, intramuscular, infiltrações), há que ter em conta a possibilidade de aparecimento de eventuais interações e efeitos indesejados sistémicos.

No caso da administração parentérica, não existe necessariamente correlação com a velocidade ou a duração da administração.

A administração intra-articular de glucocorticoides aumenta o risco de infecção na articulação.

Na experiência pós-comercialização, foi notificada síndrome de lise tumoral (SLT) em doentes com processo hematológico maligno após a utilização de dexametasona em monoterapia ou em combinação com outros agentes quimioterapêuticos. Os doentes com alto risco de SLT, como os doentes com alta taxa de proliferação, alta carga tumoral e alta sensibilidade aos agentes citotóxicos, devem ser controlados atentamente, devendo ser tomadas as precauções apropriadas.

Prevê-se que o tratamento concomitante com inibidores da CYP3A, incluindo medicamentos que contêm cobicistate, aumente o risco de reações adversas sistêmicas. Esta associação deve ser evitada, a menos que o benefício compense o aumento do risco de reações adversas sistêmicas relacionadas aos corticosteróides, caso em que os doentes devem ser seguidos por reações sistêmicas de corticosteroides (ver seção 4.5).

Doentes com COVID-19: o tratamento com corticosteroides sistêmicos não deve ser interrompido em doentes que já estão a ser tratados com corticosteroides sistêmicos (orais) por outras razões (por exemplo, doentes com doença pulmonar obstrutiva crônica), mas que não requerem oxigénio suplementar.

Populações especiais

População pediátrica:

Devido ao risco de supressão adrenal e atraso do crescimento, a utilização de Dexametasona durante a fase de crescimento em crianças deve estar estritamente indicada, após avaliação da relação benefício-risco. Recém-nascidos prematuros: As evidências disponíveis sugerem efeitos adversos neurológicos a longo prazo depois do tratamento precoce (< 96 horas) de lactentes prematuros com doença pulmonar crônica em doses iniciais de 0,25 mg/hg duas vezes por dia.

Idosos:

Devido ao elevado risco dos doentes com mais de 65 anos de apresentarem osteoporose, Dexametasona apenas deve ser administrado nestes casos se a relação benefício-risco deste tratamento para o doente tiver sido estritamente avaliada.

Utilização em desportistas:

Os doentes devem ser advertidos relativamente a que este medicamento contém dexametasona, que pode produzir um resultado positivo nos testes de controlo de dopagem.

Em mulheres pós-menopáusicas, Dexametasona pode incrementar o risco de osteoporose.

Advertências sobre excipientes:

Dexametasona Pharmakern solução injetável contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por ampola, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

- AINEs: os fármacos anti-inflamatórios não esteroides (p. ex. indometacina, salicilatos) incrementam o risco de úlcera e hemorragia gastrointestinal.
- Antidiabéticos orais, insulina: o efeito de redução da glicose no sangue pode diminuir.
- Indutores enzimáticos CYP3A4 como a rifampicina, fenitoína, carbamazepina, barbitúricos e primidona: podem reduzir o efeito dos corticoides.
- Inibidores enzimáticos CYP3A4 como cetoconazol, itraconazol e certos medicamentos antirretrovirais (como ritonavir, cobicistate): podem intensificar o efeito dos corticoides.
- Efedrina: o metabolismo dos glucocorticoides pode ser alterado, reduzindo a sua eficácia.
- Derivados cumarínicos (anticoagulantes orais): o efeito anticoagulante pode reduzir ou aumentar. A administração concomitante pode exigir o ajuste da dose do anticoagulante.
- Estrogénios (p. ex. contraceptivos): pode prolongar a vida média dos glucocorticoides. Portanto, o efeito clínico dos glucocorticoides é intensificado.
- Atropina e outros medicamentos anticolinérgicos: pode ocorrer um incremento da pressão intraocular.
- Glicosídeos cardíacos: o efeito do glicosídeo pode ser intensificado como resultado da deficiência de potássio.
- Saluréticos/laxantes: a utilização concomitante pode intensificar a excreção de potássio.
- Praziquantel: os glucocorticoides podem provocar uma diminuição dos níveis de praziquantel no sangue.
- Inibidores da ECA: a utilização concomitante incrementa o risco de alterações nos parâmetros hematológicos.
- Cloroquina, hidroxicloroquina, mefloquina: existe um aumento do risco de miopatia, cardiomiopatia.
- Substâncias imunossupressoras: aumento da suscetibilidade à infecção e potencial exacerbação ou manifestação de infecções latentes (por exemplo, infecções virais, bacterianas, fúngicas, parasitárias e oportunistas). Adicionalmente, no caso da ciclosporina: os níveis de ciclosporina no sangue podem aumentar, o que provoca um alto risco de ter convulsões cerebrais.
- Relaxantes musculares não despolarizantes: o relaxamento muscular pode ser prolongado.
- Protirelina: a administração de glucocorticoides pode reduzir o aumento de TSH.
- Fluoroquinolonas: pode incrementar o risco de alterações do tendão.
- Anfotericina B: pode aumentar o risco de hipopotassemia.
- Albendazol: a utilização simultânea pode aumentar os níveis plasmáticos do metabolito ativo do albendazol.
- Vacinas: a utilização concomitante pode originar uma resposta imunológica inadequada à vacina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A dexametasona atravessa a barreira placentária. Na gravidez, particularmente durante o primeiro trimestre, apenas deve ser iniciado o tratamento depois de avaliar a relação benefício-risco do mesmo. A semivida de eliminação da dexametasona pode ser prolongada.

Em estudos com animais, observou-se que a dexametasona pode causar anomalias no desenvolvimento, incluindo fenda palatina, atraso no crescimento intrauterino e efeitos no crescimento e desenvolvimento do cérebro (ver secção 5.3). Não há evidências de que os corticosteroides provoquem uma maior incidência de anomalias congénitas, como lábio leporino e fenda palatina em humanos.

Não podem ser descartadas alterações do crescimento fetal em tratamentos de longa duração com glucocorticoides durante a gravidez. Se o tratamento com glucocorticoides for realizado no final da gravidez, existe um risco de atrofia do córtex adrenal do feto que pode exigir uma terapêutica de substituição de redução gradual no recém-nascido.

Amamentação

Os glucocorticoides são excretados no leite materno. Até ao momento, não se sabe se a dexametasona produz algum dano na criança amamentada com leite materno. No entanto, é recomendado prescrever este medicamento durante o período de amamentação unicamente nos casos em que seja considerado imprescindível. Se o tratamento exigir altas doses de dexametasona, o lactente deve realizar o desmame.

Fertilidade

Os efeitos de Dexametasona na fertilidade não foram estudados.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não há evidências sobre a influência de Dexametasona sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Seguem-se as reações adversas segundo a classificação MedDRA de órgãos e sistemas.

A terminologia de frequência das reações adversas é ajustada às seguintes definições: Muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raras ($< 1/10.000$), desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Devido à ampla gama de utilizações terapêuticas, de posologias e de durações de tratamento, a frequência das reações adversas de este medicamento não é conhecida.

Doenças do sangue e do sistema linfático:

Leucocitose moderada, linfopenia, eosinopenia e policitemia.

Doenças endócrinas:

Supressão adrenal e indução de sintomas parecidos com a síndrome de Cushing (cara de lua cheia, adiposidade troncular).

Afeções oculares:

Glaucoma, cataratas (particularmente em conjunção com opacidade subcapsular posterior), exacerbação dos sintomas de úlceras corneanas; infeções oculares

fúngicas (*Candida albicans*), virais e bacterianas, agravamento de infecções bacterianas da córnea, ptose, midríase, quemose, perfuração iatrogénica esclerótica, em casos raros exoftalmos reversíveis.

Frequência desconhecida: Coriorretinopatia, visão turva (ver também secção 4.4).

Doenças gastrointestinais:

Desconforto gástrico, úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal, pancreatite.

Doenças do sistema imunitário:

Reações de hipersensibilidade (p. ex. exantema), reações anafiláticas graves tais como: arritmia, broncoespasmo, diminuição ou aumento da pressão arterial, falha circulatória, paragem cardíaca.

Infeções e infestações:

Ocultação de infeções, manifestação, exacerbação ou reativação de infeções (bacterianas, virais, fúngicas, parasitárias e infeções oportunistas), ativação de *Strongiloides* (ver secção 4.4.).

Doenças do metabolismo e da nutrição:

Retenção de sódio com edema, incremento da excreção de potássio (que pode provocar arritmias), aumento de peso, diminuição da tolerância à glicose, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, aumento do apetite.

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

Atrofia muscular e fraqueza, miopatia, alterações tendíneas, tendinite, ruptura de tendão, osteoporose, osteonecrose asséptica, retardo de crescimento em crianças, lipomatose epidural.

Nota: A diminuição excessivamente rápida da dose depois de um tratamento de longa duração pode causar sintomas como dores musculares e articulares.

Doenças do sistema nervoso:

Pseudotumor cerebral, manifestação e exacerbação de epilepsia (convulsões).

Perturbações do foro psiquiátrico:

Psicose, mania, depressão, alucinações, instabilidade emocional, irritabilidade, aumento da atividade, euforia, ansiedade, transtornos do sono, tentativas de suicídio (ver secção 4.4).

Doenças dos órgãos genitais e da mama:

Alteração da secreção de hormonas sexuais (amenorreia, hirsutismo, impotência).

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Acne induzido por esteroides, dermatite perioral, estrias vermelhas, atrofia da pele, petéquias, telangiectasias, equimose, hipertrichose, alterações na pigmentação da pele.

Cardiopatias:

Insuficiência cardíaca.

Vasculopatias:

Hipertensão, maior risco de aterosclerose e trombose, vasculite (também como sintoma de abstinência depois de tratamento de longa duração), fragilidade capilar.

Perturbações gerais e alterações no local de administração:
Atraso na cicatrização das feridas, soluços.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas directamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não são conhecidas intoxicações agudas com dexametasona. Nos casos de sobredosagem crónica, pode aparecer uma intensificação das reações adversas descritas (ver secção 4.8), particularmente as relacionadas com o sistema endócrino, o metabolismo e o equilíbrio eletrolítico.

Não é conhecido nenhum antídoto para a dexametasona.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 8.2.2 - Hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas. Corticosteroides. Glucocorticoides - código ATC: H02AB02

Mecanismo de ação

A dexametasona possui uma duração de ação longa e um efeito glucocorticoide 7,5 vezes maior do que o da prednisolona e da prednisona e 30 vezes maior do que o da hidrocortisona. No entanto, não possui atividade mineralocorticóide.

Os glucocorticoides como a dexametasona exercem a sua ação biológica mediante a ativação da transcrição dos genes sensíveis a corticoides. Os efeitos anti-inflamatórios, imunossupressores e antiproliferativos são induzidos, entre outros, através da reduzida formação, libertação e atividade dos mediadores anti-inflamatórios e através da inibição de funções específicas e da migração das células inflamatórias. Adicionalmente, os corticoides podem inibir os efeitos de linfócitos T e macrófagos sensibilizados sobre as células-alvo.

Efeitos farmacodinâmicos

A dexametasona é um glucocorticoide monofluorado com um amplo espectro de ação. Possui elevadas propriedades anti-inflamatórias, antialérgicas, estabilizadoras da membrana, melhorando o metabolismo dos hidratos de carbono, proteínas e lípidos.

Eficácia e segurança clínicas

Em tratamentos de longa duração com corticoides, é necessário ter em conta a potencial indução de falha adrenocortical transitória. Devido ao efeito de longa duração (semivida biológica de 36 horas), a administração continuada pode originar uma supressão adrenocortical permanente e, em última instância, atrofia.

Estudo Recovery

O estudo RECOVERY (Randomized Evaluation of COVid-19 thERapY,¹) é um ensaio de plataforma adaptativa, randomizado, controlado e aberto, iniciado por um investigador independente para avaliar os efeitos de potenciais tratamentos em doentes hospitalizados com COVID-19.

O ensaio foi conduzido em 176 organizações hospitalares no Reino Unido.

Participaram 6425 doentes, randomizados para receber dexametasona (2104 doentes) ou apenas o tratamento habitual (4321 doentes). 89% dos doentes tiveram infeção por SARS-CoV-2 confirmada em laboratório.

Na randomização, 16% dos doentes estavam a receber ventilação mecânica invasiva ou oxigenação por membrana extracorpórea, 60% estavam a receber apenas oxigénio (com ou sem ventilação não invasiva) e 24% não estavam a receber nenhum suporte de ventilação.

A idade média dos doentes era de 66,1 +/- 15,7 anos. 36% dos doentes eram mulheres. 24% dos doentes tinham história de diabetes, 27% de doença cardíaca e 21% de doença pulmonar crónica.

Endpoint primário

A mortalidade em 28 dias foi significativamente menor no grupo tratado com dexametasona do que no grupo com o tratamento habitual, com mortes relatadas em 482 de 2104 doentes (22,9%) e em 1110 de 4321 doentes (25,7%), respetivamente (taxa de incidência, 0,83; intervalo de confiança [IC] de 95%, 0,75 a 0,93; $p < 0,001$).

No grupo da dexametasona a incidência de morte foi menor do que no grupo do tratamento habitual, entre os doentes que receberam ventilação mecânica invasiva (29,3% vs. 41,4%; taxa de incidência, 0,64; IC 95%, 0,51 a 0,81) e aqueles que receberam terapia suplementar com oxigénio sem ventilação mecânica invasiva (23,3% vs. 26,2%; taxa de incidência, 0,82; IC de 95%, 0,72 a 0,94).

Não houve um efeito claro da dexametasona entre os doentes que não estavam a receber suporte de ventilação na randomização (17,8% vs. 14,0%; taxa de incidência, 1,19; IC de 95%, 0,91 a 1,55).

Endpoints secundários

Os doentes do grupo da dexametasona tiveram uma duração de hospitalização mais curta do que os do grupo do tratamento habitual (mediana, 12 dias vs. 13 dias) e uma maior probabilidade de receberem alta vivos em 28 dias (taxa de incidência, 1,10; IC de 95%, 1,03 a 1,17).

De acordo com o endpoint primário, o maior efeito em relação à alta em 28 dias foi observado entre os doentes que estavam a receber ventilação mecânica invasiva na randomização (taxa de incidência, 1,48; IC de 95% 1,16, 1,90), seguido por oxigénio apenas (taxa de incidência, 1,15; IC de 95%, 1,06-1,24), sem nenhum efeito benéfico em doentes que não receberam oxigénio (taxa de incidência, 0,96; IC de 95% 0,85-1,08).

Resultado	Dexametasona (n=2104)	Tratamento habitual (n=4321) Nº/Nº total de pacientes (%)	Taxa de incidência ou de risco (IC de 95%)*
Resultado primário			
Mortalidade em 28 dias	482/2104 (22.9)	1110/4321 (25.7)	0.83 (0.75-0.93)
Resultado secundário			
Alta hospitalar em 28 dias	1413/2104 (67.2)	2745/4321 (63.5)	1.10 (1.03-1.17)
Ventilação mecânica invasiva ou morte**	456/1780 (25.6)	994/3638 (27.3)	0.92 (0.84-1.01)
Ventilação mecânica invasiva	102/1780 (5.7)	285/3638 (7.8)	0.77 (0.62-0.95)
Morte	387/1780 (21.7)	827/3638 (22.7)	0.93 (0.84-1.03)

*As taxas de incidência foram ajustadas para a idade em relação aos resultados da mortalidade em 28 dias e alta hospitalar. As taxas de risco foram ajustadas para a idade em relação ao resultado do recebimento de ventilação mecânica invasiva ou morte e seus subcomponentes.

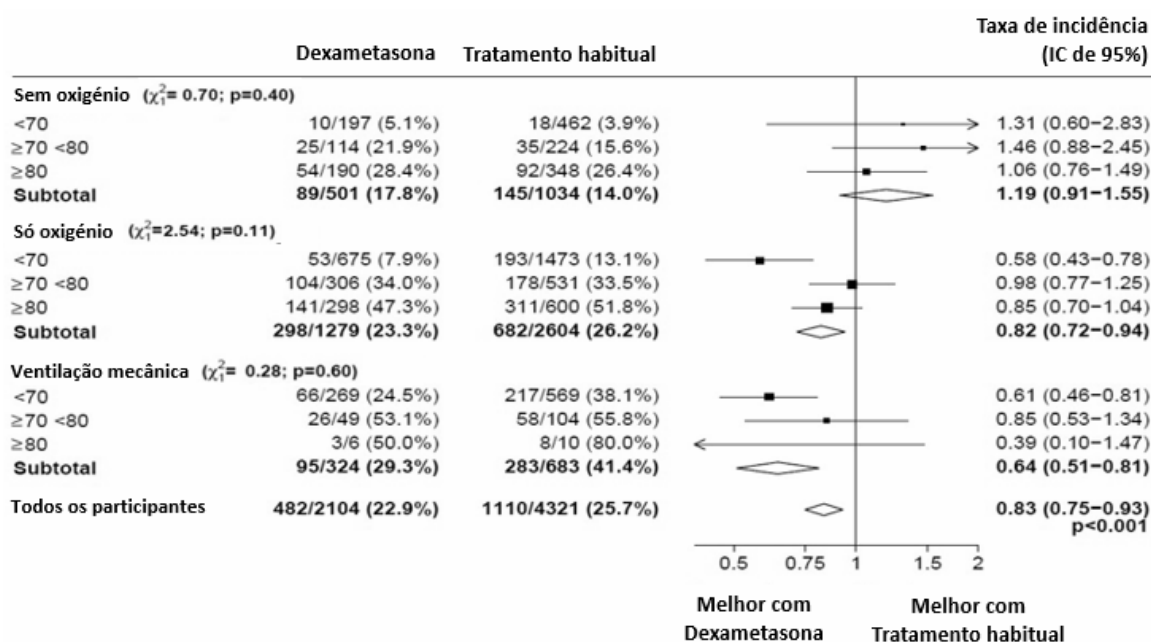
**Desta categoria foram excluídos os doentes que estavam a receber ventilação mecânica invasiva na randomização.

Segurança

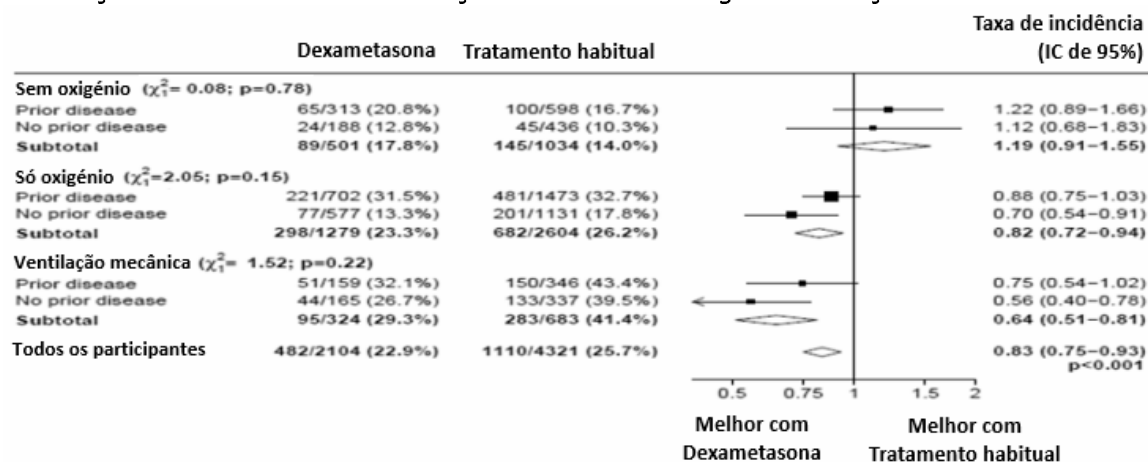
Houve quatro eventos adversos graves (EAGs) relacionados com o tratamento em estudo: dois EAGs de hiperglicemia, um EAG de psicose induzida por esteroides e um EAG de hemorragia gastrointestinal superior. Todos os eventos foram resolvidos.

Análise de subgrupos

Efeitos da alocação para DEXAMETASONA na mortalidade em 28 dias, por idade e suporte de ventilação recebido na randomização *1



Efeitos da alocação para DEXAMETASONA na mortalidade em 28 dias, por suporte de ventilação recebido na randomização e historial de alguma doença crónica *2



*1, *2 (Fonte: 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 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a injeção de fosfato de dexametasona por via intravenosa, a hidrólise do éster ocorre muito rapidamente. Em seres humanos, os níveis sanguíneos do álcool de dexametasona livre alcançam os valores máximos após 10 minutos desde a injeção do éster. Um total de 90 % de fosfato de dexametasona é convertido em álcool livre.

Com uma circulação sanguínea normal, o fosfato de dexametasona injetado via intramuscular é rápida e quase completamente absorvido, com níveis máximos sanguíneos de dexametasona 60 minutos depois da administração intramuscular.

Distribuição

Essencialmente, a dexametasona liga-se à albumina plasmática de uma forma dependente da dose. Em doses muito altas, a maioria circula livremente no plasma sanguíneo, ou seja, sem estabelecer uma ligação a proteínas.

Os níveis máximos de dexametasona no líquido cefalorraquidiano são alcançados 4 horas depois da administração intravenosa de dexametasona radiomarcada e eleva-se até aproximadamente 1/6 da concentração plasmática medida nesse momento. A concentração de dexametasona no líquido cefalorraquidiano diminui lentamente, continuando presente até 2/3 da concentração máxima 24 horas depois da injeção.

Biotransformação

O metabolismo da dexametasona ocorre no fígado em determinada medida. A CYP3A4 está implicada no metabolismo oxidativo da dexametasona in vitro.

Eliminação

A dexametasona é excretada principalmente por via renal na forma de álcool de dexametasona livre. Após a conjugação com ácido glucurónico ou ácido sulfúrico no fígado, os metabolitos são excretados principalmente por via renal na forma de glucuronatos ou sulfatos. A semivida de eliminação sérica da dexametasona em adultos é de aproximadamente 4 horas. Devido ao facto de a semivida biológica superar 36 horas, a administração diária continuada de dexametasona pode provocar acumulação e sobredosagem.

Farmacocinética em doentes especiais

Insuficiência renal

A insuficiência renal não afeta significativamente a excreção de dexametasona.

Insuficiência hepática

Em transtornos graves da função hepática, p. ex. hepatite ou cirrose hepática, a semivida de eliminação dos glucocorticoides é aumentada (ver secção 4.2).

Em caso de hipoalbuminemia, a proporção de corticoide não ligado a proteínas (ativo) aumenta.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A toxicidade aguda da dexametasona por via oral é muito baixa. A dose terapêutica humana alta de 20 mg é inferior a 1/1000 da DL50 oral determinada em ratinhos, ratos e coelhos. Igualmente, na administração subcutânea (s.c.) ou intraperitoneal (i.p.), foi determinada uma toxicidade aguda baixa durante os primeiros 7 dias, com uma DL50 de cerca de 600 mg/kg de peso corporal (s.c.) e 410 mg/kg de peso

corporal (i.p.) em ratinho e 216 mg/kg de peso corporal (s.c.) e 54 mg/kg de peso corporal (i.p.) em ratos.

Em estudos em animais, foi observada fenda palatina em ratos, ratinhos, hámsteres, coelhos, cães e primatas, mas não em cavalos e ovelhas. Em alguns casos, esta alteração foi combinada com defeitos do sistema nervoso central e do coração. Nos primatas, os efeitos no cérebro foram observados após exposição a dexametasona no começo do último mês de gestação. Adicionalmente, o crescimento intrauterino pode atrasar. Todos estes efeitos foram observados em doses altas.

Não se considera que os glucocorticoides, incluindo a dexametasona, possuam atividade mutagénica ou carcinogénica clinicamente relevante.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Edetato dissódico
Citrato de sódio
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Embalagem fechada: 30 meses.

Deve ser administrado imediatamente após a sua abertura (ver secção 6.6).

Utilização em soluções para perfusão:

As soluções de dexametasona para perfusão são física e quimicamente estáveis durante 24 horas a 5°C e 25°C.

Do ponto de vista microbiológico, a solução para perfusão deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, o tempo e as condições de conservação até à sua utilização são da responsabilidade do utilizador, e normalmente não devem exceder as 24 horas entre 2°C e 8°C, a menos que a diluição tenha ocorrido sob condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Dexametasona Pharmakern 4 mg/ml solução injectável é sensível ao calor, e portanto não deve ser submetida a autoclavagem.

Não congelar.

Conservar a uma temperatura inferior a 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem contendo 3 ou 10 ampolas de vidro tipo I contendo 1 ml de solução injetável (4 mg de fosfato de dexametasona).

Outra apresentação: embalagem para uso clínico contendo 100 ampolas de vidro tipo I contendo 1 ml de solução injetável (4 mg de fosfato de dexametasona).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Dexametasona Pharmakern 4 mg/ml solução injetável é compatível com as seguintes soluções para perfusão (250 ml cada uma) e tem que ser utilizada num prazo de 24 horas:

Cloreto de Sódio 0,9%

Glucose 5%

Ringer

Este medicamento é para utilização única. Rejeitar qualquer solução remanescente não utilizada.

Apenas soluções transparentes e livres de turbidez e partículas devem ser utilizadas.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

PharmaKERN Portugal - Produtos Farmacêuticos, Sociedade Unipessoal, Lda.
Av. do Forte, n.º 3, Edif. Suécia I, Piso 0, salas 1.04 e 1.29
2794-038 Carnaxide

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 5786405 - 3 ampolas de solução injetável, 4 mg/ml, vidro tipo I

N.º de registo: 5786371 - 10 ampolas de solução injetável, 4 mg/ml, vidro tipo I

N.º de registo: 5786363 - 100 ampolas de solução injetável, 4 mg/ml, vidro tipo I

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 11 de dezembro de 2019

APROVADO EM 01-04-2021 INFARMED

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO