

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Dexametasona Basi 4 mg/ml solução injetável ou para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada 1 ml de solução injetável ou para perfusão contém 4,0 mg de fosfato de dexametasona (sob a forma de fosfato sódico de dexametasona).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável ou para perfusão.

Solução límpida, incolor a quase incolor, isenta de partículas visíveis.

pH: 7,0-8,5

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Utilização sistémica

Administração intravenosa ou intramuscular

Dexametasona Basi é recomendado para administração sistémica por injeção intravenosa ou intramuscular quando a terapêutica oral não é viável ou desejável nas seguintes condições:

- Edema cerebral causado por tumor cerebral, intervenções neurocirúrgicas, abscesso cerebral, meningite bacteriana;
- Choque pós-traumático e prevenção da síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA) pós-traumática;
- Doença 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 oxigenoterapia suplementar;
- Choque anafilático (após injeção inicial de epinefrina);
- Ataque asmático agudo grave;
- Tratamento parentérico inicial de doenças cutâneas extensas, agudas, graves, como eritrodermia, pénfigo vulgar, eczema agudo;
- Doenças do sangue graves (por ex., púrpura trombocitopénica aguda, anemia hemolítica, como medicação concomitante nos tratamentos da leucemia);
- Tratamento parentérico inicial de doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistémico (em especial as formas viscerais);
- Artrite reumatoide ativa com uma evolução progressiva grave, por exemplo, formas rapidamente destrutivas e/ou com manifestações extra-articulares;
- Doenças infecciosas graves com estados tóxicos (por exemplo, tuberculose, tifo, brucelose) apenas com terapêutica anti-infecciosa adequada;
- Terapêutica paliativa de tumores malignos;
- Profilaxia e terapêutica do vômito pós-operatório ou induzido por citostáticos no contexto de regimes antieméticos.

Administração local

- Injeções intra-articulares e periarticulares para inflamação persistente de uma ou várias articulações após tratamento geral de doença articular inflamatória crónica, artrose ativada,

- formas agudas de periartropatia umeroscapularis;
- Terapêutica de infiltração (apenas quando estritamente indicado) para tendovaginite e bursite não bacterianas, periartropatia, tendinopatia insercional.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose deve ser individualizada dependendo da doença, da gravidade da doença e da resposta individual do doente ao tratamento. Em geral, devem ser utilizadas doses iniciais relativamente elevadas, sendo necessárias doses significativamente mais elevadas para o tratamento de doenças agudas graves do que para doenças crónicas.

São recomendados os seguintes esquemas posológicos:

Uso sistémico

Administração intravenosa ou intramuscular

Adultos

- *Edema cerebral*

Inicialmente 8-10 mg (até 80 mg) IV, depois 16-24 mg (até 48 mg)/dia IV em 3-4 (6) doses individuais durante 4-8 dias. Pode ser necessária uma administração prolongada de Dexametasona Basi em doses mais baixas durante a irradiação e como parte da terapêutica conservadora de tumores cerebrais inoperáveis.

Edema cerebral devido a meningite bacteriana: 0,15 mg/kg de peso corporal a cada 6 horas durante 4 dias.

- *Choque pós-traumático e prevenção de SDRA pós-traumática*

Inicialmente 40-100 mg IV repetidos após 12h. Em alternativa, 16 - 40 mg a cada 6 horas durante 2 - 3 dias.

- *Tratamento da COVID-19*

6 mg IV uma vez por dia durante até 10 dias. A duração do tratamento deve ser orientada pela resposta clínica e pelas necessidades individuais do doente.

- *Choque anafilático*

40-100 mg IV após uma injeção intravenosa inicial de epinefrina. A dose pode ser repetida se necessário.

- *Ataque asmático agudo grave*

8-20 mg IV tão cedo quanto possível. A injeção pode ser repetida, se necessário, numa dose de 8 mg a cada 4 horas. Adicionalmente, pode ser administrada aminofilina intravenosa.

- *Doenças cutâneas agudas*

Doses diárias de 8-40 mg IV, em casos individuais até 100 mg, seguidas de tratamento oral em doses decrescentes.

- *Doenças do sangue graves (por ex., púrpura trombocitopénica aguda, anemia hemolítica, como medicação concomitante nos tratamentos da leucemia)*

Tratamento inicial com 20-40 mg de dexametasona IV e, dependendo da gravidade do caso, tratamento subsequente com a mesma dose diária ou doses mais baixas nos primeiros dias e mudança para terapêutica oral.

- *Fases ativas da doença reumática sistémica, como o lúpus eritematoso sistémico*

Doses diárias de 6-16 mg.

- *Artrite reumatoide ativa com uma evolução progressiva grave*

Doses diárias de 12-16 mg para o tratamento da doença de progressão rápida. São recomendadas doses diárias de 6-12 mg em caso de manifestações extra-articulares.

- *Doença infecciosa grave com estados tóxicos (por exemplo, tuberculose, tifo) apenas como adjuvante da terapêutica anti-infecciosa)*

Doses diárias de 4-20 mg IV. Em casos individuais (por exemplo, tifo), inicialmente até 200 mg.

- *Tratamento paliativo dos tumores malignos*

Inicialmente 8-16 mg/dia, em caso de tratamento prolongado, 4-12 mg/dia.

- *Profilaxia e tratamento dos vômitos induzidos por citostáticos no contexto de regimes antieméticos*

10-20 mg IV antes do início da quimioterapia, depois, se necessário, 2 a 3 vezes por dia 4-8 mg durante 1-3 dias (terapêutica moderadamente emetogénica) ou até 6 dias (quimioterapia altamente emetogénica).

- *Profilaxia e tratamento do vômito pós-operatório*

Dose individual de 8-20 mg IV antes do início da operação.

Populações especiais

População pediátrica

- *Edema cerebral devido a meningite bacteriana*

0,4 mg/kg de peso corporal em crianças a cada 12 horas durante 2 dias, começando antes da primeira administração de antibióticos.

- *Choque pós-traumático e prevenção da SDRA pós-traumática*

Inicialmente 40 mg IV em crianças, repetido após 12h.

- *Tratamento da COVID-19*

Recomenda-se a administração de 6 mg/dose IV a adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, uma vez por dia, durante um máximo de 10 dias. A duração do tratamento deve ser orientada pela resposta clínica e pelas necessidades individuais do doente.

- *Choque anafilático*

40 mg IV em crianças após uma injeção intravenosa inicial de epinefrina, a dose pode ser repetida se necessário.

- *Ataque asmático agudo grave*

0,15-0,3 mg/kg de peso corporal IV ou 1,2 mg/kg de peso corporal em bólus, seguido de 0,3 mg/kg a cada 4-6 horas. Adicionalmente, pode ser administrada aminofilina intravenosa.

- *Profilaxia e terapêutica do vômito pós-operatório*

0,15-0,5 mg/kg de peso corporal em crianças com mais de 2 anos de idade, com uma dose máxima de 16 mg.

Dexametasona Basi não é geralmente recomendado para utilização em recém-nascidos pré-termo ou a termo (ver secção 4.4).

A duração do tratamento depende da resposta clínica e das necessidades individuais do doente.

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso da função renal (ver também secção 5.2).

Compromisso hepático

Em doentes com doença hepática grave, pode ser necessário um ajuste da dose (ver também secção 5.2).

Utilização em idosos

O tratamento de doentes idosos, sobretudo a longo prazo, deve ser planeado tendo em conta as consequências mais graves dos efeitos indesejáveis frequentes dos corticosteroides na velhice, especialmente osteoporose, diabetes, hipertensão, hipocaliemia, suscetibilidade a infeções e perda de espessura da pele. É necessária uma supervisão clínica rigorosa para evitar reações potencialmente fatais (ver secção 4.4).

Utilização local

A dose habitual recomendada para infiltração local ou administração intra-articular é de 4-8 mg. Se for injetada em pequenas articulações, é suficiente uma dose mais baixa de 2 mg de fosfato de dexametasona.

Modo de administração

Via intravenosa, intramuscular, intra-articular, subconjuntival ou local (infiltração).

Dexametasona Basi é normalmente administrado lentamente (2-3 minutos) por via intravenosa em caso de doenças agudas.

Contudo, também pode ser aplicado por via intramuscular (apenas em casos excecionais), local infiltrativa, intra-articular ou subconjuntival.

A injeção intra-articular deve ser administrada em condições de assepsia rigorosas. Em geral, uma única injeção intra-articular é suficiente para aliviar com êxito os sintomas. Se for considerada necessária uma nova injeção, esta deve ser administrada, no mínimo, 3-4 semanas mais tarde. O número de injeções por articulação deve ser limitado a 3-4. Em especial, após cada injeção consecutiva, é indicado um exame médico da articulação.

A infiltração local deve ser efetuada em condições de assepsia rigorosas na zona de dor mais intensa ou nas ligações tendinosas. Deve tomar-se cuidado para não administrar a injeção diretamente no tendão. Deve evitar-se a administração em intervalos curtos.

Caso sejam necessárias doses elevadas para um único tratamento, deve ser considerada a utilização de medicamentos com dexametasona com dosagens/volumes mais elevados.

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

A injeção intra-articular é contraindicada em

- infeções na ou na proximidade da articulação a ser tratada;
- artrite bacteriana;
- instabilidade da articulação a ser tratada;
- tendência hemorrágica (espontânea ou devido a anticoagulantes);
- calcificação periarticular;
- necrose óssea não vascularizada;
- rutura de tendão;
- articulação de Charcot.

A infiltração sem tratamento adicional causal é contraindicada em infeções na área de aplicação.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A descontinuação abrupta deste medicamento, quando administrado por mais de 10 dias, pode resultar em insuficiência suprarrenal aguda. Assim, em caso de descontinuação programada, a dose deve ser reduzida lentamente. A insuficiência cortical suprarrenal, causada pela terapêutica glucocorticoide, pode persistir, dependendo da dose e da duração do tratamento, durante vários meses e em alguns casos mais de um ano após descontinuação da terapêutica.

Em caso de situações especiais de stress físico (acidente, cirurgia, parto, etc.) durante o tratamento com Dexametasona Basi, poderá ser necessário um aumento temporário da dose. Podem também ser necessários glucocorticoides em situações de stress físico em caso de insuficiência cortical suprarrenal persistente após o final do tratamento.

Dexametasona Basi deve ser injetado lentamente (2-3 minutos) quando utilizado por via intravenosa, uma vez que podem ocorrer efeitos indesejáveis intrinsecamente inofensivos de curta duração, com duração até 3 minutos, sob a forma de formigues ou parestesia desagradáveis (normalmente quando a injeção é realizada muito rapidamente).

Quando aplicado localmente, devem considerar-se possíveis efeitos indesejáveis sistémicos e interações. A administração intra-articular de glucocorticoides aumenta o risco de infeção da articulação. A aplicação a longo prazo e repetida de glucocorticoides nas articulações que suportam o peso pode levar ao agravamento das alterações relacionadas com o desgaste na articulação. Isto pode dever-se à sobrecarga da articulação afetada após uma diminuição da dor ou outros sintomas.

O tratamento com Dexametasona Basi pode aumentar o risco de infeções bacterianas, virais, fúngicas, parasitárias e oportunistas devido ao seu efeito imunossupressor.

Os sintomas de uma infeção manifesta ou em desenvolvimento podem ser mascarados, tornando o diagnóstico mais difícil. Infeções latentes como tuberculose ou hepatite B podem ser reativadas.

Os corticosteroides sistémicos não devem ser descontinuados em doentes que já estejam a ser tratados com corticosteroides sistémicos (orais) por outras razões (por ex., doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica), mas que não necessitam de oxigénio adicional.

Deve tomar-se especial precaução nos seguintes casos:

- Infeções bacterianas agudas e crónicas: antibioterapia dirigida.
- Em caso de antecedentes de tuberculose, utilizar apenas sob proteção com medicamentos tuberculostáticos.
- Micoses sistémicas: terapêutica antimicótica simultânea. Os corticosteroides podem promover infeções bacterianas e infeções fúngicas (infeções por *Candida*).
- Certas parasitoses (infeção por *Amoeba*, nematoides): terapêutica antiparasitária simultânea. Os glucocorticoides podem causar ativação e disseminação em doentes com suspeita ou confirmação de infestação por nematoides.
- Aproximadamente 8 semanas antes a 2 semanas após vacinação com vacinas vivas: doenças virais podem ser particularmente graves em doentes tratados com dexametasona. Crianças imunocomprometidas (imunossuprimidas) bem como indivíduos sem antecedentes de sarampo ou varicela podem estar em especial risco. Se, durante o tratamento com dexametasona, estes indivíduos estiverem em contacto com pessoas infetadas com sarampo ou varicela, devem contactar o seu médico imediatamente, que poderá iniciar tratamento preventivo, se necessário.
- Úlceras gastrointestinais: terapêutica concomitante com agentes ulcerosos bem como monitorização cuidada (incluindo exame de raio-X ou gastroscopia).
- Osteoporose: dependendo da duração e da dosagem do tratamento, é expectável um impacto negativo no metabolismo do cálcio, sendo necessária a administração adicional de cálcio e recomendada a administração de vitamina D. Deve considerar-se tratamento adicional em doentes com osteoporose pré-existente. Para a osteoporose grave, utilizar apenas para indicação vital ou apenas durante um curto período. Deve ser realizada uma avaliação particular do benefício/risco nos idosos e deve tomar-se atenção aos efeitos indesejáveis como a osteoporose.
- Hipertensão difícil de ajustar: tratamento anti-hipertensivo combinado e monitorização regular.

- Diabetes mellitus: monitorização clínica e ajuste da terapêutica antidiabética.
- Infecções virais agudas (hepatite B, herpes zóster, herpes simples, varicela, queratite herpética).
- Antecedentes psiquiátricos incluindo risco de suicídio (também nos antecedentes do doente): propõe-se a monitorização neurológica ou psiquiátrica.
- Glaucoma de ângulo fechado e de ângulo aberto; ulcerações e lesões da córnea; monitorização oftálmica estreita e tratamento.
- Insuficiência renal ou cardíaca: terapêutica eficaz simultânea da doença subjacente e monitorização contínua.
- Miastenia grave: é possível um agravamento inicial dos sintomas após administração de corticoides; assim, seleção cuidadosa e cautelosa da dose inicial.

Devido ao risco de perfuração intestinal, Dexametasona Basi apenas deve ser utilizado para indicações imperiosas e sob monitorização adequada em caso de:

- colite ulcerosa grave com perfuração iminente;
- formação de abscessos ou infeções purulentas;
- diverticulite;
- enteroanastomose (pós-operatório imediato).

Os sinais de irritações peritoneais após perfuração gastrointestinal podem estar ausentes em doentes a receber doses elevadas de glucocorticoides.

Crise de feocromocitoma

Após a administração de corticosteroides, foi notificada a ocorrência de uma crise de feocromocitoma, que poderá ser fatal. Em doentes com suspeita ou diagnóstico de feocromocitoma, os corticosteroides apenas devem ser utilizados após uma avaliação adequada do risco-benefício.

O risco de doenças do tendão, inflamações do tendão e rutura do tendão aumenta com a utilização concomitante de fluoroquinolonas e corticosteroides.

A vacinação com vacinas inativadas é possível. Contudo, deve ter-se em atenção que a reação imunitária e, deste modo, o sucesso da vacinação, pode estar comprometida com doses elevadas de corticosteroides.

Podem ocorrer reações anafiláticas graves.

No caso de terapêutica prolongada, são indicados exames médicos regulares (incluindo exames oftalmológicos em intervalos de três meses); em doses comparativamente elevadas, deve observar-se uma ingestão suficiente de potássio e uma restrição de sódio, e os níveis de potássio sérico devem ser monitorizados. Uma monitorização cuidada é também indicada em doentes com insuficiência cardíaca grave.

As mulheres devem informar o médico sobre a existência de gravidez. Pode ocorrer bradicardia com doses elevadas de dexametasona.

Foi observada síndrome de lise tumoral (SLT) em doentes com doenças hematológicas após a aplicação de dexametasona isolada ou em associação com outros agentes quimioterapêuticos. Os doentes em risco elevado de SLT, como doentes com elevada taxa proliferativa, elevada carga tumoral e elevada sensibilidade a agentes citostáticos devem ser monitorizados de perto e tratados com as devidas precauções.

Afeções oculares

Podem ocorrer afeções oculares durante a aplicação sistémica e tópica de corticosteroides. Se um doente apresentar sintomas como visão turva ou outras perturbações visuais, deve considerar-se a referenciação do doente a um oftalmologista para avaliação de possíveis causas; estas podem incluir, entre outras, cataratas, glaucoma ou doenças raras, como coriorretinopatia serosa central (CRSC) que têm sido notificadas após a aplicação de corticosteroides sistémicos ou tópicos.

Cardiomiopatia hipertrófica

Foi notificada cardiomiopatia hipertrófica após a administração sistêmica de corticosteroides, incluindo dexametasona, em bebês prematuros. Na maioria dos casos notificados, esta foi reversível após descontinuação do tratamento. Bebês prematuros tratados com dexametasona administrada por via sistêmica devem ser submetidos a avaliação diagnóstica e monitorização da função e estrutura cardíacas (ver secção 4.8).

Idosos

No caso dos doentes idosos, deve ser realizada uma avaliação especial do benefício/risco e deve prestar-se atenção aos efeitos indesejáveis como a osteoporose.

População pediátrica

Bebês prematuros: Os dados disponíveis sugerem efeitos indesejáveis prolongados no desenvolvimento neuronal após o tratamento precoce (<96 horas) de bebês prematuros com doença pulmonar crônica em doses de 0,25 mg/kg duas vezes por dia no início do tratamento.

É necessária uma avaliação diagnóstica rigorosa em crianças e adolescentes em crescimento.

A aplicação intramuscular de Dexametasona Basi deve ser realizada apenas excecionalmente pelas seguintes razões:

- é possível a ocorrência de intolerância local e perda de tecidos (atrofia do tecido adiposo e muscular);
- incerteza na dosagem: excesso inicial de dose, depois efeito insuficiente;
- discrepância entre a duração do efeito terapêutico desejado e o efeito inibitório no eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal.

Este medicamento 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

| | |
|---|--|
| Glicosídeos digitálicos: | Aumento do efeito do glicosídeo pela carência de potássio. |
| Saluréticos: | Excreção adicional de potássio. |
| Antidiabéticos: | A diminuição da glicemia está reduzida. |
| Derivados cumarínicos: | Anticoagulação diminuída ou aumentada; Quando coadministrados é necessário um ajuste posológico. |
| Efedrina: | Efeito corticoide diminuído. |
| Rifampicina, fenitoína, carbamazepina, barbitúricos, primidona e outros medicamentos indutores do CYP3A4: | Efeito corticoide diminuído. |
| Cetoconazol, itraconazol, ritonavir, cobicistate, antibióticos macrólidos e outros medicamentos inibidores do CYP3A4: | Espera-se que o tratamento concomitante com inibidores do CYP3A, incluindo medicamentos contendo cobicistate, aumente o risco de efeitos indesejáveis sistêmicos. A associação deve ser evitada a não ser que o benefício seja superior ao risco aumentado de efeitos indesejáveis sistêmicos dos corticosteroides; neste caso, os doentes devem ser monitorizados para efeitos sistêmicos dos corticosteroides. |
| Anti-inflamatórios não esteroides/agentes antirreumáticos (por ex., salicilatos e indometacina): | Aumento do risco de ulcerações e hemorragia gastrointestinal. |
| Contracetivos contendo estrogénio: | Efeito corticoide aumentado. |

| | |
|--|---|
| Praziquantel: | Possível redução da concentração de praziquantel no sangue. |
| Inibidores da ECA: | Risco aumentado de ocorrência de alterações no hemograma. |
| Cloroquina, hidroxicloroquina, mefloquina: | Aumento do risco de ocorrência de miopatias, cardiomiopatias. |
| Somatropina: | O efeito da somatropina é reduzido após administração prolongada. |
| Laxantes: | Aumento da perda de potássio. |
| Atropina, outros anticolinérgicos: | Não se pode excluir um aumento adicional da pressão intraocular. |
| Relaxantes musculares não despolarizantes: | O relaxamento muscular pode durar mais. |
| Imunossuppressores (ciclosporina): | Aumento da suscetibilidade a infecções e agravamento ou manifestação de infecções latentes. No caso da ciclosporina, existe um risco aumentado adicional de convulsões cerebrais. |
| Bupropiom: | A administração concomitante com glucocorticoides sistêmicos pode aumentar o risco de convulsões. |
| Fluoroquinolonas: | O risco de doenças do tendão, inflamação do tendão e rupturas do tendão está aumentada. |

Influência em métodos de teste:

As reações cutâneas a testes de alergias podem ser suprimidas. Protirrelina: ao administrar protirrelina, o aumento na TSH pode estar reduzido.

Se o tratamento glucocorticoide for realizado 8 semanas antes e até 2 semanas depois de uma imunização ativa, deve esperar-se uma redução ou ausência da imunização.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A dexametasona atravessa a placenta. Durante a gravidez, especialmente durante os primeiros três meses, a utilização deve ser realizada apenas após uma avaliação cuidadosa do risco/benefício. A utilização de Dexametasona Basi durante a gravidez apenas deve ocorrer em caso de indicação vital. A administração de corticosteroides a animais gestantes pode causar deformações durante o desenvolvimento fetal, incluindo fenda palatina, atraso do crescimento intrauterino e efeitos no crescimento e desenvolvimento do cérebro. Não existe evidência de que os corticosteroides provoquem um aumento da incidência de anomalias congênitas tais como fenda palatina/lábio leporino em humanos. Ver também secção 5.3. Se os glucocorticoides forem administrados no final da gravidez, o feto está em risco de atrofia do córtex suprarrenal, o que pode exigir uma redução gradual do tratamento de substituição no recém-nascido.

Estudos mostraram um aumento do risco de hipoglicemia neonatal após a utilização pré-natal de curta duração de corticosteroides, incluindo a dexametasona, em mulheres em risco de parto prematuro tardio.

Amamentação

Os glucocorticoides passam para o leite materno. Não foi notificado até à data nenhum dano no lactente. Contudo, durante a amamentação, a administração apenas deve ser realizada se a situação o exigir. Se forem necessárias doses elevadas devido a razões da doença, a amamentação deve ser descontinuada.

Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

O risco de efeitos indesejáveis é baixo com a terapêutica de curta duração com dexametasona. Contudo, devem ser consideradas úlceras gástricas e intestinais (frequentemente causadas por stress), que podem apresentar menos sintomas como resultado do tratamento corticoide, e redução da tolerância à glucose e resistência à infeção.

Especialmente durante o tratamento prolongado (mais de aproximadamente 2 semanas), podem ocorrer efeitos indesejáveis glucocorticoides, que se apresentam como um efeito hormonal exagerado semelhante à síndrome de Cushing.

Podem ocorrer os seguintes efeitos indesejáveis, que são altamente dependentes da dose e da duração da terapêutica e cuja frequência é desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

Infeções e infestações

Mascarar de infeções, manifestação, propagação ou reativação de infeções (infeções bacterianas, virais, fúngicas, parasitárias e oportunistas), ativação de nematoides (ver secção 4.4).

Doenças do sangue e do sistema linfático

Alterações no hemograma (leucocitose moderada, linfopenia, eosinopenia, poliglobulia).

Doenças do sistema imunitário

Reações de hipersensibilidade (por ex., exantema), reações anafiláticas graves tais como arritmias, broncospasmo, descida ou subida da pressão arterial, colapso circulatório, paragem cardíaca, enfraquecimento do sistema imunitário.

Doenças endócrinas

Síndrome de Cushing (tais como face lunar, obesidade abdominal), inatividade ou atrofia do córtex suprarrenal.

Doenças do metabolismo e da nutrição

Retenção de sódio com formação de edema, aumento da excreção de potássio (cuidado: disritmias!), ganho de peso, tolerância à glucose diminuída, diabetes mellitus, aumento do apetite, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

Perturbações do foro psiquiátrico

Psicose, depressão, irritação, euforia, perturbações do sono, labilidade, ansiedade, mania, alucinações, cansaço da vida.

Doenças do sistema nervoso

Pseudotumor do cérebro, manifestação de epilepsia latente e aumento da disposição para convulsões com epilepsia manifesta.

Afeções oculares

Aumento da pressão intraocular (glaucoma), opacificação do cristalino (catarata). Agravamento dos sintomas na úlcera da córnea, estimulação da inflamação viral, fúngica e bacteriana do olho, agravamento da infeção bacteriana da córnea, ptose palpebral, midríase, quemose, perfuração da esclerótica iatrogénica, coriorretinopatia. Exoftalmia reversível em casos raros. Visão turva (ver também secção 4.4).

Cardiopatias

Cardiomiopatia hipertrófica em bebés prematuros (ver secção 4.4).

Vasculopatias

Hipertensão, aumento do risco de aterosclerose e trombose, inflamação vascular (vasculite, também chamada síndrome de privação após terapêutica prolongada), fragilidade capilar.

Doenças gastrointestinais

Mal-estar do estômago, ativação e desenvolvimento de úlcera gástrica ou úlcera duodenal, pancreatite (em caso de predisposição, por ex., devido a alcoolismo), hemorragia gastrointestinal, risco de perfuração em caso de colite ulcerosa.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Estrias cutâneas (estrias rubras), perda de espessura da pele (atrofia), hemorragia cutânea puntiforme (petéquias), hematomas (equimoses), acne esteroide, dermatite perioral, telangiectasia, hipertricose, alterações na pigmentação cutânea.

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Fraqueza muscular, amiotrofia (atrofia), miopatia, doenças do tendão, inflamação do tendão, rutura do tendão, osteoporose, necroses ósseas assépticas, retardação do crescimento em crianças, lipomatose epidural.

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Perturbações da secreção da hormona sexual (amenorreia, hirsutismo, impotência)

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Cicatrização retardada de feridas

Aplicação local: São possíveis reações locais de irritação e intolerância (sensação de calor, dor prolongada), principalmente com o uso oftálmico. O desenvolvimento de atrofia cutânea e de atrofia do tecido subcutâneo no local da injeção não pode ser excluído se os corticosteroides não forem cuidadosamente injetados na cavidade articular.

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 diretamente 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. Em caso de sobredosagem, é expectável um aumento dos efeitos indesejáveis (ver secção 4.8), especialmente no sistema endócrino, metabolismo e equilíbrio eletrolítico. Não se conhece nenhum antídoto.

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

A dexametasona é um glucocorticoide monofluorado com propriedades antialérgicas, anti-inflamatórias e estabilizadoras de membrana distintas, e com efeitos no metabolismo dos hidratos de carbono, proteínas e gorduras.

A dexametasona tem uma ação glucocorticoide aproximadamente 7,5 vezes maior que a prednisolona e a prednisona; comparada à hidrocortisona, é 30 vezes mais eficaz; não tem efeitos mineralocorticoides. Os glucocorticoides, como a dexametasona, exercem os seus efeitos biológicos ativando a transcrição de genes sensíveis aos corticosteroides. Os efeitos anti-inflamatórios, imunossuppressores e anti-proliferativos são causados, entre outros, pela diminuição da formação, libertação e atividade de mediadores inflamatórios, e pela inibição de funções específicas e pela migração de células inflamatórias. Adicionalmente, os corticosteroides podem prevenir o efeito dos linfócitos T e dos macrófagos sensibilizados nas células alvo.

Quando o tratamento de longa duração com corticoides é necessário, a possibilidade de indução de insuficiência cortical suprarrenal transitória deve ser considerada. A supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal também depende de fatores individuais.

A dose limite de Cushing é de 1,5 mg/dia.

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

O estudo foi realizado em 176 hospitais no Reino Unido.

6425 doentes foram aleatorizados para receberem ou dexametasona (2104 doentes) ou apenas o tratamento convencional (4321 doentes). 89% dos doentes tinham infeção por SARS-CoV-2 confirmada em laboratório.

Aquando da aleatorização, 16% dos doentes já estavam a receber ventilação mecânica invasiva ou oxigenação por membrana extracorporeal, 60% estavam a receber apenas oxigénio (com ou sem ventilação não-invasiva) e 24% não estavam a receber assistência respiratória.

Os doentes tinham em média $66,1 \pm 15,7$ anos de idade. 36% dos doentes era do sexo feminino. 24% dos doentes tinha antecedentes de diabetes, 27% tinha doenças cardíacas e 21% tinha doença pulmonar crónica.

Objetivo primário

A taxa de mortalidade aos 28 dias foi significativamente inferior no grupo da dexametasona do que no grupo do tratamento convencional, com 482 mortes em 2104 doentes (22,9%) e com 1110 dos 4321 doentes (25,7%), respetivamente (razão de taxa: 0,83; intervalo de confiança [IC] a 95%: 0,75 - 0,93; $P < 0,001$).

No grupo da dexametasona, a mortalidade observada em doentes a receber ventilação mecânica invasiva (29,3% vs. 41,4%; RR: 0,64; IC 95%: 0,51-0,81) e em doentes a receber apenas oxigénio adicional sem ventilação mecânica invasiva (23,3% vs. 26,2%; RR: 0,82; IC 95%: 0,72-0,94) foi inferior do que no grupo de tratamento convencional.

Não houve um efeito claro da dexametasona entre os doentes que não estavam a receber suporte respiratório aquando da aleatorização (17,8% vs. 14,0%; RR: 1,19; IC 95%: 0,91-1,55).

Objetivos secundários

Os doentes no grupo da dexametasona tiveram uma duração de hospitalização mais curta do que aqueles no grupo do tratamento convencional (mediana: 12 dias versus 13 dias) e uma maior probabilidade de alta hospitalar aos 28 dias (RR: 1,10; IC 95%: 1,03-1,17).

De acordo com o objetivo primário, o maior efeito em relação à alta aos 28 dias foi observado entre os doentes que estavam a receber ventilação mecânica invasiva após a aleatorização (RR: 1,48; IC 95%: 1,16-1,90), seguido do grupo a receber apenas oxigénio (RR: 1,15; IC 95%: 1,06-1,24). Não houve nenhum efeito positivo em doentes que não receberam oxigénio (RR: 0,96; IC 95%: 0,85-1,08).

| Resultado | Dexametasona (N=2104) | Tratamento convencional (N=4321) | Razão de risco/taxa (RR) (IC 95%)* |
|---|------------------------------------|--|--|
| | Número/número total de doentes (%) | | |
| Resultado primário | | | |
| Mortalidade aos 28 dias | 482/2104 (22,9) | 1110/4321 (25,7) | 0,83 (0,75-0,93) |
| Resultados secundários | | | |
| 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 RR foram ajustadas para a idade no que diz respeito aos resultados da mortalidade aos 28 dias e alta hospitalar. As RR foram ajustadas para a idade no que diz respeito ao resultado de receber ventilação mecânica invasiva ou morte e seus subcomponentes.

** Os doentes que já estavam a receber ventilação mecânica invasiva aquando da aleatorização foram excluídos desta categoria.

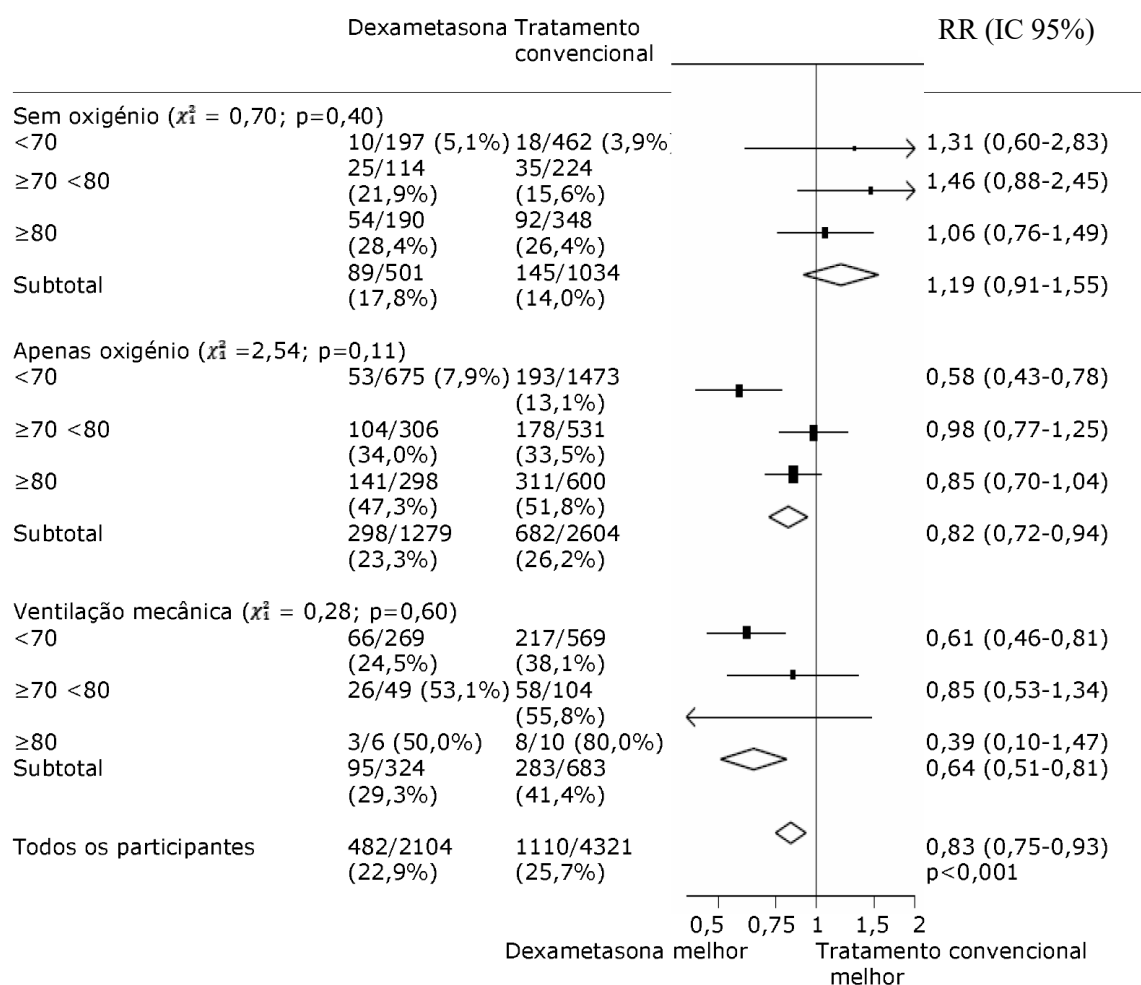
¹ www.recoverytrial.net

Segurança

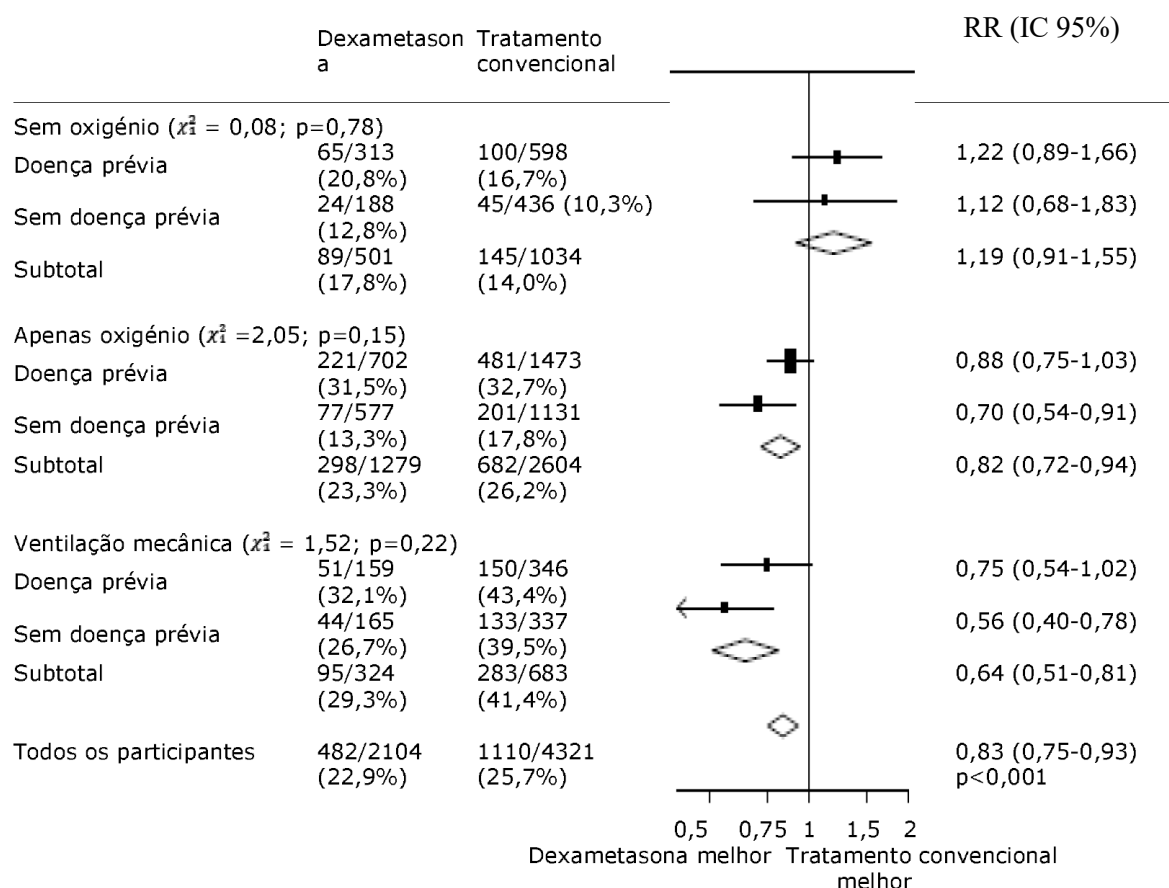
Houve quatro acontecimentos adversos graves (AAG) relacionados com o tratamento do estudo: dois AAG de hiperglicemia, um AAG de psicose induzida por esteroides e um AAG de hemorragia gastrointestinal superior. Todos os acontecimentos foram resolvidos.

Análise de subgrupo

Efeitos da alocação para DEXAMETASONA na mortalidade a 28 dias, por idade e suporte respiratório recebido aquando da aleatorização²



Efeitos da alocação para DEXAMETASONA na mortalidade a 28 dias, por suporte respiratório recebido na aleatorização e antecedentes de qualquer doença crónica³



^{2,3} (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

Distribuição

A dexametasona liga-se principalmente à albumina plasmática de forma dependente da dose. Em concentrações muito elevadas, a maior parte está livre no sangue, i.e. não se liga às proteínas. Em caso de hipoalbuminemia, a proporção do corticoide (ativo) não ligado aumenta.

A semivida biológica (a extensão do efeito biológico ao longo do tempo) da dexametasona é de 36-72 horas.

Distribuição no LCR

Os níveis máximos de dexametasona no LCR nos humanos, aproximadamente 1/6 da concentração plasmática concomitante, são medidos quatro horas após a administração por via intravenosa de dexametasona radioativamente marcada.

Transferência placentária

Como todos os glucocorticoides, a dexametasona também pode atravessar a barreira placentária, mas ao contrário da maioria dos outros corticoides, não pode ser metabolizada.

Passagem para o leite materno

Não existem dados disponíveis para a dexametasona. Os glucocorticoides passam para o leite materno em pequenas quantidades. A exposição do bebê será normalmente inferior a 1/100 da dose sistêmica disponível para a mãe a amamentar. Ainda assim, a amamentação deve ser descontinuada ao administrar doses elevadas ou em caso de tratamento prolongado.

Biotransformação

Ocorre saponificação muito rapidamente após a injeção intravenosa de dihidrogenofosfato de dexametasona-21. Os valores máximos do álcool livre de dexametasona são medidos após 10 minutos.

Parcialmente, a metabolização deve-se à conjugação com ácido glucorónico ou sulfúrico no fígado após excreção principalmente através dos rins.

Eliminação

A semivida de eliminação sérica da dexametasona em humanos adultos varia entre 168 e 234 minutos (média: $4,1 \pm 1,3$ horas). A dexametasona é principalmente excretada na urina, através dos rins sob a forma de álcool livre de dexametasona.

Danos nos rins não afetam significativamente a eliminação de dexametasona. Em caso de doenças hepáticas graves (por ex., hepatite, cirrose hepática), mas também em caso de gravidez e utilização de estrogénio, a semivida de eliminação dos glucocorticoides está aumentada.

O dihidrogenofosfato de dexametasona-21 é excretado em humanos principalmente como dexametasona. A hidrogenação ou a hidroxilação das moléculas tem lugar em pequena extensão, onde 6-hidroxidexametasona e 20-diiododexametasona são formados como os principais metabolitos. Em humanos, 30-40% da quantidade excretada na urina é ligada ao ácido glucorónico ou ácido sulfúrico.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os glucocorticoides têm uma toxicidade aguda muito baixa. Não estão disponíveis informações sobre a toxicidade crónica em humanos e animais. Os sintomas de intoxicação relacionada com os corticoides não são conhecidos. Contudo, com a utilização terapêutica prolongada em humanos em doses de > 1 mg/dia, devem esperar-se efeitos indesejáveis pronunciados.

Em estudos em animais, foi observada fenda palatina em ratos, murganhos, hamsters, coelhos, cães e primatas, mas não em cavalos e ovelhas. Em alguns casos, estas anomalias estavam associadas com defeitos do SNC e cardíacos. Nos primatas, foram observadas alterações na área cerebral após exposição. Além disso, o crescimento intrauterino pode estar atrasado. Todos estes efeitos foram observados com doses elevadas.

Nos humanos, não há evidências de um aumento do risco de malformações de casos anteriormente publicados. Contudo, o número de casos é demasiado pequeno para excluir com segurança um risco. Experiências clínicas anteriores com glucocorticoides no primeiro trimestre não indicam um aumento do risco teratogénico. Não se podem excluir perturbações do crescimento intrauterino durante a terapêutica prolongada na gravidez. Em caso de tratamento no final da gravidez, os fetos estão em risco de atrofia do córtex suprarrenal, o que pode exigir uma redução gradual do tratamento de substituição no recém-nascido.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Citrato de sódio (E331)

Creatinina

Edetato dissódico

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

3 anos

Prazo de validade após abertura da ampola: Uma vez aberto, o medicamento deve ser utilizado imediatamente.

Prazo de validade após diluição:

A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 48 horas a 25 °C.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos de conservação em uso e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem normalmente ultrapassar as 24 horas a 2-8 °C, a não ser que a diluição tenha sido feita em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após primeira abertura e/ou diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ampolas de vidro âmbar one-point-cut (OPC) de 1 ml, com vidro tipo I.

Tamanho das embalagens: 5, 6, 10 ou 50 ampolas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Utilizar apenas soluções límpidas. O conteúdo da ampola é apenas para uma única utilização. Quaisquer resíduos da solução injetável ou para perfusão devem ser destruídos.

Pode ocorrer uma descoloração amarelada da solução dentro do prazo de validade indicado para o produto, mas esta não afeta a qualidade.

As ampolas de Dexametasona Basi devem ser administradas por via intravenosa o mais diretamente possível ou injetadas num tubo de perfusão. Contudo, as soluções injetáveis são compatíveis com as seguintes soluções para perfusão:

- soro fisiológico 0,9% isotónico
- solução de Ringer
- solução de glucose 5%

Quando associado com soluções para perfusão, deve ter-se em consideração a informação disponibilizada pelos respetivos fabricantes sobre as suas soluções para perfusão, incluindo compatibilidade, contraindicações, efeitos indesejáveis e interações.

Instruções para a abertura das ampolas OPC (One-Point-Cut)

1. Segurar o corpo da ampola entre o dedo polegar e o dedo indicador, com o ponto virado para cima;
2. Colocar o dedo indicador da outra mão a apoiar a parte superior da ampola. Colocar o polegar em cima do ponto;
3. Com os dedos indicadores perto um do outro, pressionar na zona do ponto para abrir a ampola.



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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Basi - Indústria Farmacêutica, S.A.
Parque Industrial Manuel Lourenço Ferreira, Lote 15
3450-232 Mortágua - Portugal
Tel.: +351 231 920 250
Fax.: +351 231 921 055
Email: basi@basi.pt

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

[A ser completado nacionalmente]

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

Data da primeira autorização: {DD de mês de AAAA}
[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

[A ser completado nacionalmente]