

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dexametazona Krka 4 mg comprimate  
Dexametazona Krka 8 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

*Dexametazona Krka 4 mg*  
Fiecare comprimat conține dexametazonă 4 mg.

*Dexametazona Krka 8 mg*  
Fiecare comprimat conține dexametazonă 8 mg.

#### Excipient cu efect cunoscut:

*Dexametazona Krka 4 mg*  
Fiecare comprimat conține lactoză 77,9 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

*Dexametazona Krka 8 mg*  
Fiecare comprimat conține lactoză 155,8 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

*Dexametazona Krka 4 mg*  
Comprimate rotunde, de culoare albă sau aproape albă, cu margini teșite și marcate cu o linie mediană pe una dintre fețe (grosime: 2,5-3,5 mm; diametru: 5,7-6,3 mm). Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

*Dexametazona Krka 8 mg*  
Comprimate ovale, de culoare albă sau aproape albă, marcate cu o linie mediană pe una dintre fețe (grosime: 3,5-5,5 mm; lungime: 8,7-9,3 mm). Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

##### **Neurologie**

Edem cerebral (numai cu simptome de presiune intracraniană evidențiată prin tomografie computerizată) determinat de tumoră cerebrală, intervenție neurochirurgicală, abces cerebral.

##### **Afecțiuni pulmonare și respiratorii**

Exacerbări acute ale astmului bronșic, atunci când este adecvată utilizarea unui medicament corticosteroid

(CS) pe cale orală, difterie.

### **Dermatologie**

Tratamentul inițial al afecțiunilor dermatologice extinse, severe, acute, care răspund la glucocorticoizi, de exemplu, eritrodermie, pemfigus vulgar.

### **Boli autoimune/reumatologie**

Tratamentul inițial al afecțiunilor autoimune, cum este lupusul eritematos sistemic.

Fazele active ale vasculitelor sistemice, cum este panarterita nodoasă (durata tratamentului trebuie limitată la două săptămâni în cazul asocierii unei hepatite tip B cu serologie pozitivă).

Evoluție severă, progresivă a formelor de poliartrită reumatoidă activă, de exemplu, forme rapid distructive și/sau cu manifestări extraarticulare.

Forme severe sistemice de artrită juvenilă idiopatică (boala Still).

### **Afecțiuni hematologice**

Purpură trombocitopenică idiopatică la adulți.

### **Boli infecțioase**

Meningită tuberculoasă, numai în asociere cu tratament antiinfecțios.

#### Dexametazona Krka 4 mg comprimate

Dexametazona Krka este indicat în tratamentul infecției determinate de coronavirus (COVID-19) la pacienții adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și mai mari și greutate de minimum 40 kg) care necesită aport suplimentar de oxigen.

### **Oncologie**

Tratamentul paliativ al bolilor neoplazice.

Tratamentul și profilaxia vărsăturilor provocate de citostatice, chimioterapie emetogenă, în cadrul unui tratament antiemetic.

Tratamentul mielomului multiplu simptomatic, leucemiei limfoblastice acute, bolii Hodgkin și limfoamelor non-Hodgkin, în asociere cu alte medicamente.

### **Altele**

Tratamentul și profilaxia vărsăturilor postoperatorii, în cadrul tratamentului antiemetic.

## **4.2 Doze și mod de administrare**

### Doze

Dexametazona se administrează, de obicei, în doze de 0,5 mg până la 10 mg pe zi, în funcție de afecțiune. În cazul afecțiunilor mai severe, pot fi necesare doze de peste 10 mg pe zi. Doza trebuie individualizată în funcție de răspunsul pacientului și severitatea afecțiunii. Pentru reducerea reacțiilor adverse, trebuie utilizată doza eficientă minimă.

**În lipsa altor recomandări, se utilizează următoarele doze:**

**Recomandările de scheme terapeutice de mai jos reprezintă doar un ghid terapeutic. Doza inițială și cea de întreținere trebuie întotdeauna determinate de răspunsul pacientului și severitatea bolii.**

- **Edem cerebral:** doza inițială și durata tratamentului depind de cauza și severitatea edemului cerebral: 6 mg-16 mg (până la 24 mg)/zi, administrată oral, divizată în 3-4 prize.
- **Astm bronșic acut:** adulți: 16 mg/zi, timp de 2 zile. Copii: 0,6 mg/kg greutate corporală, timp de una până la două zile.
- **Difterie:** copii: 0,15mg/kg-0,6 mg/kg greutate corporală, în doză unică.
- **Afecțiuni dermatologice acute:** în funcție de natura și amploarea afecțiunii, se recomandă doze zilnice de 8-40 mg, în unele cazuri până la 100 mg, urmate de scăderea dozei, în funcție de necesitățile

clinice.

- **Faza activă a afecțiunilor reumatice sistemice:** lupus eritematos sistemic: 6-16 mg/zi.
- **Poliartrita reumatoidă activă, formă cu evoluție progresivă severă:** cu forme rapid distructive: 12-16 mg/zi, cu manifestări extraarticulare: 6-12 mg/zi.
- **Purpura trombocitopenică idiopatică:** cicluri cu doze a câte 40 mg/zi, timp de 4 zile.
- **Meningită tuberculoasă:** pacienților cu boală de gradul II sau III trebuie să li se administreze tratament i.v. timp de 4 săptămâni (0,4 mg per kilogram greutate corporală pe zi în săptămâna 1; 0,3 mg per kilogram greutate corporală pe zi în săptămâna 2; 0,2 mg per kilogram greutate corporală pe zi în săptămâna 3, și 0,1 mg per kilogram greutate corporală pe zi în săptămâna 4), după care continuă cu tratamentul pe cale orală timp de 4 săptămâni, începând cu o doză de 4 mg pe zi, cu scăderea dozei cu 1 mg în fiecare săptămână. Pacienților cu boală de gradul I trebuie să li se administreze tratament i.v. timp de 2 săptămâni (0,3 mg per kilogram greutate corporală pe zi în săptămâna 1 și 0,2 mg per kilogram greutate corporală pe zi în săptămâna 2), după care continuă cu tratamentul pe cale orală timp de 4 săptămâni (0,1 mg per kilogram greutate corporală pe zi în săptămâna 3, apoi o doză de 3 mg pe zi și scăderea dozei cu câte 1 mg în fiecare săptămână).
- **Tratamentul paliativ al bolilor neoplazice:** doza inițială și durata tratamentului depind de cauza bolii și severitate, 3-20 mg/zi. În tratamentul paliativ, pot fi utilizate doze foarte mari, de până la 96 mg. Pentru dozare optimă și reducerea numărului de comprimate, poate fi utilizată o schemă terapeutică alternativă, cu doze mici (4 și 8 mg) și mari (20 mg sau 40 mg).
- **Profilaxia și tratamentul vărsăturilor induse de citostatice, chimioterapia emetogenă, în cadrul unui tratament antiemetic:** 8-20 mg dexametazonă înainte de tratamentul chimioterapic, apoi 4-16 mg/zi în zilele 2 și 3.
- **Prevenirea și tratamentul vărsăturilor postoperatorii, în cadrul unui tratament antiemetic:** o singură doză de 8 mg înainte de intervenția chirurgicală.
- **Tratamentul mielomului multiplu simptomatic, leucemiei limfoblastice acute, bolii Hodgkin și limfoamelor non-Hodgkin în asociere cu alte medicamente:** doza zilnică recomandată este de 40 mg sau 20 mg o dată pe zi.  
Doza și frecvența administrărilor depind de protocolul terapeutic și de tratamentul/tratamentele asociat/asociate. Administrarea dexametazonei trebuie să fie conformă indicațiilor utilizării dexametazonei din Rezumatul caracteristicilor produsului al medicamentelor din tratamentul asociat. Dacă nu este cazul, trebuie urmate ghidurile de tratament locale sau internaționale. Medicii prescriptori trebuie să evalueze cu atenție doza de dexametazonă, luând în considerare starea clinică și afecțiunea pacientului.

#### Dexametazona Krka 4 mg comprimate

- **Tratamentul COVID-19:** Pacienții adulți: o doză de 6 mg administrată oral, o dată pe zi, timp de până la 10 zile.

*Copii și adolescenți:* Pentru pacienții copii și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și mai mari și greutate de minimum 40 kg) se recomandă o doză de 6 mg administrată oral, o dată pe zi, timp de până la 10 zile.

Durata tratamentului trebuie stabilită în funcție de răspunsul clinic și nevoile individuale ale pacientului.

*Vârstnici, insuficiență renală, insuficiență hepatică:* Nu este necesară ajustarea dozei.

#### Insuficiență renală

La pacienții la care se efectuează hemodializă activă poate apărea o eliminare crescută a medicamentului, de aceea, este necesară ajustarea dozei de steroid.

#### Insuficiență hepatică

La pacienții cu boli hepatice severe, poate fi necesară ajustarea dozei. La pacienții cu boli hepatice severe, efectul biologic al dexametazonei poate fi crescut, din cauza metabolizării scăzute (timp de înjumătățire plasmatică prelungit) și hipoalbuminemie (creșterea fracțiunii plasmatice libere a medicamentului), ceea ce poate determina mai multe reacții adverse.

#### Vârstnici

Tratamentul pacienților vârstnici, în special pe termen lung, trebuie conceput ținând cont de consecințele mai severe ale reacțiilor adverse frecvente la corticosteroizi la vârstă înaintată (osteoporoză, diabet zaharat,

hipertensiune arterială, scăderea imunității, tulburări psihice). La acești pacienți, concentrațiile plasmatice de dexametazonă pot fi mai mari, iar eliminarea mai lentă decât la pacienții mai tineri, de aceea, doza trebuie scăzută corespunzător.

#### *Copii și adolescenți*

Eliminarea dexametazonei este aproximativ egală la copii și adulți, în cazul administrării de doze ajustate în funcție de suprafața corporală. Schema de tratament trebuie concepută ținând cont de efectele posibile asupra creșterii și dezvoltării, precum și de semnele de supresie suprarenală.

#### *Tratament prelungit*

În cazul unui tratament prelungit necesar în unele afecțiuni, după terapia inițială, tratamentul cu glucocorticoizi trebuie schimbat de la utilizarea de dexametazonă, la administrarea de prednison/prednisolon, pentru reducerea supresiei funcției cortexului suprarenal.

#### *Întreruperea tratamentului*

La întreruperea bruscă a tratamentului prelungit cu doze mari de glucocorticoizi, poate apărea insuficiența suprarenală acută. De aceea, în aceste cazuri, dozele de glucocorticoid trebuie scăzute treptat (vezi pct. 4.4).

#### Mod de administrare

Dexametazona trebuie administrată împreună cu alimentele sau după masă, pentru a minimiza iritația tractului gastrointestinal. Trebuie evitate băuturile care conțin alcool sau cofeină.

Dexametazona Krka se prezintă sub formă de comprimate de 4 mg, 8 mg, 20 mg și 40 mg. Comprimatele pot fi divizate în doze egale, obținându-se astfel concentrații suplimentare de 2 mg și 10 mg, ceea ce ajută la complianța pacientului la tratament.

Atunci când tratamentul cu doze zilnice repetate nu este posibil, întreaga doză zilnică de glucocorticoid poate fi administrată dimineața, în doză unică; cu toate acestea, există pacienți care necesită doze zilnice repetate de glucocorticoizi.

### **4.3 Contraindicații**

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

Infecții sistemice, în lipsa tratamentului antiinfecțios.

Ulcer gastric sau duodenal.

Vaccinarea cu germeni vii în timpul tratamentului cu doze mari de dexametazonă (și alți corticosteroizi) este contraindicată, din cauza posibilității infecției virale (vezi pct. 4.4 și 4.5).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### *Insuficiență corticosuprarenală*

În funcție de doză și durata tratamentului, insuficiența corticosuprarenală cauzată de tratamentul cu glucocorticoizi poate persista luni de zile și, în unele cazuri, mai mult de un an după întreruperea tratamentului. În timpul tratamentului cu dexametazonă în condiții specifice de stres fizic (traumatism, intervenție chirurgicală, naștere etc.), poate fi necesară o creștere temporară a dozei. Din cauza riscului posibil din stările stresante, trebuie efectuat un profil al corticosteroizilor la pacienții cu tratament prelungit. Chiar și în cazul unei insuficiențe corticosuprarenale prelungite la întreruperea tratamentului, administrarea glucocorticoizilor poate fi necesară în situațiile stresante din punct de vedere fizic. Insuficiența corticosuprarenală indusă de tratament poate fi minimizată prin reducerea lentă a dozei, până la întreruperea tratamentului.

Pentru următoarele afecțiuni, tratamentul cu dexametazonă trebuie instituit doar în cazul unor indicații de necesitate majoră și, dacă este necesar, împreună cu tratamentul specific :

- Infecții virale acute (*Herpes zoster*, *Herpes simplex*, *Varicela*, cheratită herpetică)
- Hepatită cronică tip B cu antigen HB pozitiv
- Aproximativ cu 8 săptămâni înainte de și la 2 săptămâni după vaccinare cu germeni vii (vezi pct. 4.3 și 4.5)

- Micoze sistemice și parazitoze (de exemplu, cu nematode)
- Poliomielită
- Limfadenită după vaccinare BCG
- Infecții bacteriene acute și cronice
- În cazul unor antecedente de tuberculoză (risc de reactivare): numai sub protecția unui medicament tuberculostatic
- Strongiloidoză cunoscută sau suspicionată (infecție cu larve). Tratamentul cu glucocorticoizi poate produce hiperinfecție cu *Strongyloides* și diseminare larvară generală.

În plus, tratamentul cu dexametazonă trebuie instituit doar în cazul unor indicații de necesitate majoră și, dacă este necesar, împreună cu un tratament specific în caz de:

- Ulcere gastrointestinale
- Osteoporoză severă (deoarece corticosteroizii au efect negativ asupra echilibrului calciului)
- Dificultăți în controlul hipertensiunii arteriale
- Dificultăți în controlul diabetului zaharat
- Afecțiuni psihiatrice (inclusiv antecedente)
- Glaucom cu unghi închis sau deschis
- Ulcerații și leziuni corneene
- Insuficiență cardiacă severă.

#### *Reacție anafilactică*

Poate apărea o reacție anafilactică gravă.

#### *Tendinită*

La pacienții tratați concomitent cu glucocorticoizi și fluorochinolone poate apărea creșterea riscului de tendinită și ruptură de tendon.

#### *Miastenia gravis*

La începutul tratamentului cu dexametazonă, poate avea loc o agravare clinică inițială a miasteniei gravis.

#### *Tulburări de vedere*

Tulburările de vedere pot apărea în cazul utilizării sistemice și topice de corticosteroizi. Dacă pacientul se prezintă cu simptome cum sunt vedere încețoșată sau alte tulburări de vedere, trebuie luată în considerare trimiterea sa la un oftalmolog pentru evaluarea cauzelor posibile care pot include cataractă, glaucom sau boli rare, precum coriorretinopatia centrală seroasă (CRSC), care au fost raportate după utilizarea sistemică și topică de corticosteroizi.

Utilizarea prelungită a corticosteroizilor poate produce cataracte subcapsulare posterioare, glaucom cu afectarea posibilă a nervului optic și poate crește riscul infecțiilor oculare secundare cu fungi sau virusuri. Corticosteroizii trebuie utilizați cu precauție la pacienții cu herpes simplex ocular, din cauza riscului de perforație a corneei.

#### *Perforație intestinală*

Din cauza riscului de perforație intestinală, dexametazona trebuie utilizată în indicații de urgență și cu monitorizare adecvată în:

- Colită ulceroasă severă, cu risc de perforație
- Diverticulită
- Enteroanastomoză (imediat postoperator)

Semnele de iritație peritoneală după o perforație gastrointestinală pot lipsi la pacienții în tratament cu doze mari de glucocorticoizi.

#### *Diabet zaharat*

La administrarea dexametazonei la pacienții cu diabet zaharat trebuie luată în considerare creșterea nevoii de insulină sau medicamente antidiabetice orale.

### *Afecțiuni cardiovasculare*

În timpul tratamentului cu dexametazonă este necesară monitorizarea regulată a tensiunii arteriale, în special în cazul administrării unor doze mari și în cazul pacienților cu dificultăți în controlul hipertensiunii arteriale. Din cauza riscului de agravare, pacienții cu insuficiență cardiacă severă trebuie monitorizați cu atenție. La pacienții în tratament cu doze mari de dexametazonă poate apărea bradicardie. La utilizarea corticosteroizilor la pacienții cu infarct de miocard recent este necesară precauție, deoarece au existat rapoarte de ruptură miocardică.

### *Infecții*

Tratamentul cu dexametazonă poate ascunde simptomele unei infecții preexistente sau în evoluție, determinând dificultăți în diagnosticare. Utilizarea prelungită chiar a unor cantități mici de dexametazonă poate duce la creșterea riscului infecțios, posibil cu microorganisme care determină rareori infecții (așa numiți germeni oportuniști).

În caz de infecție COVID-19, nu trebuie oprită utilizarea sistemică a corticosteroizilor la pacienții aflați deja în tratament cu corticosteroizi administrați sistemic (cu administrare orală) pentru alte afecțiuni (de exemplu, pacienți cu boală pulmonară obstructivă cronică), dar care nu necesită aport suplimentar de oxigen.

### *Vaccinare*

Vaccinarea cu germeni inactivați este posibilă întotdeauna. Cu toate acestea, trebuie luat în considerare că reacția imunitară și succesul imunizării pot fi afectate de dozele mari de corticoizi.

În timpul tratamentului prelungit cu dexametazonă se recomandă controale medicale periodice (inclusiv controale oftalmologice, la intervale de trei luni).

### *Tulburări metabolice*

La doze mari, este necesară monitorizarea aportului de calciu și restricției de sodiu, precum și a potasemiei. În funcție de doză și durata tratamentului, este de așteptat o influență negativă asupra metabolizării calciului, de aceea, se recomandă profilaxia osteoporozei. Recomandarea este aplicabilă, înainte de toate, în cazul unor factori de risc coexistenți, cum sunt factorii ereditari, vârsta înaintată, statusul postmenopauzal, aportul insuficient de proteine și calciu, fumatul intensiv, aportul excesiv de alcool, precum și lipsa exercițiilor fizice. Prevenirea constă în aport suficient de calciu și vitamină D, precum și activitate fizică. În cazul unei osteoporoze preexistente, trebuie luat în considerare un tratament medical adițional. Corticosteroizii trebuie utilizați cu precauție la pacienții cu migrenă, deoarece pot produce retenție de lichide.

### *Tulburări psihice*

Tulburările psihice se manifestă în diferite forme, cea mai frecventă fiind euforia. Pot, de asemenea, apărea depresie, reacții psihotice și tendințe suicidare. Aceste afecțiuni pot fi grave. De obicei, apar la câteva zile sau săptămâni după inițierea tratamentului. Apar mai frecvent în cazul dozelor mari. Majoritatea problemelor dispar la scăderea dozei sau întreruperea tratamentului. Totuși, dacă apar probleme, acestea pot necesita tratament. În câteva cazuri, efectele psihice au apărut la scăderea dozei sau întreruperea tratamentului.

### *Edem cerebral sau creștere a presiunii intracraniene*

Corticosteroizii nu trebuie utilizați în cazul coexistenței traumatismelor craniene, deoarece este probabil să nu apară efecte pozitive, ci, posibil, negative.

### *Sindromul de liză tumorală*

În experiența de după punerea pe piață a fost raportat sindromul de liză tumorală (SLT) la pacienții cu neoplazii hematologice după utilizarea dexametazonei în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente chimioterapice. Pacienții cu risc crescut de apariție a SLT, cum sunt pacienții cu o rată proliferativă crescută, încărcare tumorală ridicată și hipersensibilitate la medicamente citotoxice trebuie monitorizați cu atenție și trebuie luate măsurile adecvate de precauție.

### *Întreruperea tratamentului*

Dozele de glucocorticoid trebuie reduse treptat.

La întreruperea sau oprirea administrării prelungite de glucocorticoid pot apărea următoarele riscuri:

- Exacerbarea sau recurența afecțiunii de bază, insuficiență acută corticosuprarenală, sindrom de întrerupere la corticosteroizi (poate include hipertermie, dureri musculare și articulare, inflamare a mucoasei nazale (rinită), pierdere ponderală, prurit și inflamare oculară (conjunctivită)).
- Anumite boli infecțioase (varicela, rujeola) pot fi foarte severe la pacienții în tratament cu glucocorticoizi.
- Copiii și persoanele cu imunosupresie, care nu au avut varicelă sau rujeolă, prezintă un risc crescut. Dacă vin în contact cu persoane infectate în timpul tratamentului cu dexametazonă, se poate iniția un tratament preventiv, dacă este necesar.

#### *Criza de feocromocitom*

Criza de feocromocitom, care poate fi letală, a fost raportată după administrarea de corticosteroizi sistemici. Corticosteroizii trebuie administrați pacienților cu feocromocitom suspectat sau diagnosticat numai după o evaluare corespunzătoare a raportului risc/beneficiu.

#### Copii și adolescenți

Corticosteroizii determină o inhibiție dependentă de doză a creșterii în copilărie și adolescență, deoarece pot produce închiderea prematură a cartilajelor epifizare de creștere, ceea ce poate fi ireversibil. De aceea, în timpul tratamentului cu dexametazonă, indicația trebuie să fie fermă la copii și adolescenți, iar creșterea trebuie monitorizată regulat.

Dovezile disponibile sugerează afectarea de lungă durată a neurodezvoltării după tratamentul precoce (< 96 ore) administrat la sugari prematuri cu boli pulmonare cronice, la doze inițiale de 0,25 mg/kg greutate corporală, de două ori pe zi.

#### Vârstnici

Reacțiile adverse la administrarea pe cale generală a corticosteroizilor pot fi grave, în special la vârstă înaintată, în principal osteoporoză, hipertensiune arterială, hipokaliemie, diabet zaharat, susceptibilitate la infecții și atrofie cutanată. Este necesară o monitorizare clinică atentă pentru a preveni reacțiile care pun viața în pericol.

#### Influența asupra rezultatelor testelor diagnostice

Glucocorticoizii pot inhiba reacția cutanată la testele alergologice. De asemenea, pot afecta testul NBT (nitroblue tetrazolium) pentru infecțiile bacteriene, cu rezultate fals-negative.

#### Atenționare asupra dopajului

Utilizarea testelor anti-doping în timpul tratamentului cu dexametazonă poate duce la rezultate fals-pozitive.

Dexametazona Krka conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Înainte de utilizarea Dexametazona Krka concomitent cu orice alt medicament, trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului respectivului medicament.

#### Interacțiuni farmacodinamice

Pacienții la care se administrează AINS trebuie monitorizați, deoarece AINS pot crește incidența și/sau severitatea ulcerelor gastrice. Acidul acetilsalicilic trebuie utilizat cu precauție concomitent cu corticosteroizi în caz de hipoprotrombinemie.

Clearance-ul renal al salicilaților este crescut de corticosteroizi. De aceea, doza de salicilați poate fi redusă în momentul în care tratamentul cu steroizi este întrerupt. La întreruperea administrării steroizilor poate apărea intoxicația cu salicilați, din cauza creșterii concentrației plasmatice a salicilaților.

Corticosteroizii reduc efectul medicamentelor antidiabetice, cum sunt insulină, sulfoniluree și metformin. Ocazional, pot apărea hiperglicemie și cetoacidoză diabetică. De aceea, la inițierea tratamentului se recomandă teste urinare și sanguine mai frecvente la pacienții diabetici.

Efectul hipopotasemic al acetazolamiei, diureticelor de ansă, diureticelor tiazidice, kaliureticelor, amfotericinei B injectabile (cu supliment glucomineral) - corticosteroizi, tetracosactidei și laxativelor va crește. Hipokaliemia determină aritmii cardiace, în special torsada vârfurilor și crește toxicitatea glicozidelor cardiace. Înaintea inițierii tratamentului cu corticosteroid trebuie corectată hipokaliemia. Mai mult, există rapoarte în care utilizarea concomitentă de amfotericină B și hidrocortizon a dus la cardiomegalie și insuficiență cardiacă.

Medicamente antiulceroase: carbenoxolona crește riscul hipokaliemiei.

Clorochina, hidroxiclorochina și meflochina: risc crescut de miopatii și cardiomiopatii.

Administrarea concomitentă de inhibitori ECA crește riscul de afecțiuni vasculare.

Efectele de scădere a tensiunii arteriale ale medicamentelor antihipertensive pot fi afectate de corticosteroizi. Doza de medicament antihipertensiv poate necesita ajustări în timpul tratamentului cu dexametazonă.

Talidomidă: este necesară prudență deosebită la administrarea concomitentă cu talidomida, deoarece au fost raportate cazuri de necroliză epidermică toxică.

Efectul vaccinurilor poate fi redus în timpul tratamentului cu dexametazonă.

Vaccinarea cu germeni vii în timpul tratamentului cu doze mari de dexametazonă (și alți corticosteroizi) este contraindicată, din cauza posibilității infecției virale. În acest caz, vaccinarea trebuie amânată pentru o perioadă de cel puțin 3 luni după încheierea tratamentului cu corticosteroizi.

Alte tipuri de imunizări în timpul tratamentului cu doze mari de corticosteroizi sunt periculoase din cauza riscului de complicații neurologice și de scădere a titrului anticorpilor sau absență a anticorpilor (în comparație cu valorile așteptate), rezultând astfel un efect protector mai mic. Totuși, pacienții la care s-au administrat corticosteroizi local (parenteral) sau pentru o perioadă scurtă de timp (sub 2 săptămâni), în doze mai mici, pot fi imunizați.

Inhibitorii colinesterazei: utilizarea concomitentă de inhibitori ai colinesterazei și corticosteroizi poate determina o slăbiciune musculară severă la pacienții cu miastenia gravis. Dacă este posibil, administrarea inhibitorilor colinesterazei trebuie întreruptă cu cel puțin 24 ore înaintea inițierii tratamentului cu corticosteroid.

Riscul de tendinită și ruptură de tendon este crescut la pacienții în tratament concomitent cu glucocorticoizi și fluorochinolone.

Tratamentul concomitent cu inhibitori ai CYP3A, inclusiv cu medicamente care conțin cobicistat, este de așteptat să crească riscul de reacții adverse sistemice. Această asociere trebuie evitată, cu excepția cazului în care beneficiile depășesc riscul crescut de reacții adverse sistemice indus de corticosteroizi, iar pacienții trebuie monitorizați pentru reacții adverse sistemice la corticosteroizi.

### Interacțiuni farmacocinetice

#### Efectele altor medicamente asupra dexametazonei:

Dexametazona este metabolizată de enzimele citocromului P450 3A4 (CYP3A4).

Administrarea dexametazonei concomitent cu inductorii CYP3A4, cum sunt efedrina, barbituricele, rifabutina, rifampicina, fenitoina și carbamazepina pot duce la scăderea concentrației plasmatice de dexametazonă, astfel încât dozele trebuie crescute.

Aminoglutetimida poate accelera metabolizarea dexametazonei și îi reduce eficacitatea. Dacă este necesar, doza de dexametazonă trebuie ajustată.

Rezinele acidului biliar, cum este colestiramina, pot reduce absorbția dexametazonei.

Medicamente gastrointestinale cu efect topic, antiacide, cărbune activat: scad resorbția glucocorticoidului în

timpul administrării concomitente de prednisolon și dexametazonă. De aceea, administrarea concomitentă a glucocorticoizilor și medicamentelor gastrointestinale cu efect topic, antiacidelor, cărbunului activat trebuie evitată (administrare la un interval de cel puțin două ore).

Administrarea dexametazonei concomitent cu inhibitori ai CYP3A4, cum sunt antifungicele azolice (de exemplu, ketoconazol, itraconazol), inhibitori ai proteazelor HIV (de exemplu, ritonavir) și antibiotice macrolide (de exemplu, eritromicină) poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice și scăderea clearance-ului dexametazonei. Dacă este necesar, doza de dexametazonă trebuie redusă.

Ketoconazolul poate nu numai să crească concentrația plasmatică de dexametazonă prin inhibarea CYP3A4, dar poate și supresa sinteza de corticosteroid la nivelul glandelor suprarenale, determinând insuficiență corticosuprarenală la întreruperea tratamentului cu corticosteroid.

Estrogenii, inclusiv contraceptivele orale, pot inhiba metabolizarea anumitor corticosteroizi și, astfel, le potențează efectul.

#### Efectele dexametazonei asupra altor medicamente

Dexametazona este un inductor moderat al CYP3A4. Administrarea dexametazonei împreună cu medicamente metabolizate de CYP3A4 poate duce la creșterea clearance-ului și scăderea concentrației plasmatice a acestor medicamente.

Tuberculostatice: la utilizarea concomitentă de prednisolon s-a observat o reducere a concentrațiilor plasmatice ale izoniazidei. Pacienții care fac tratament cu izoniazidă trebuie monitorizați cu atenție.

Ciclosporină: administrarea concomitentă de ciclosporină și corticosteroizi poate duce la creșterea efectului ambelor medicamente. Apare creșterea riscului de convulsii cerebrale.

Praziquantel: scăderea concentrațiilor plasmatice de praziquantel prezintă risc de eșec terapeutic din cauza creșterii metabolizării hepatice a dexametazonei.

Anticoagulante orale (cumarina): tratamentul concomitent cu corticosteroid poate potența sau diminua efectul anticoagulantelor orale. În cazul administrării de doze mari sau a tratamentului cu durată de peste 10 zile, apare riscul sângerărilor specifice terapiei cu corticosteroizi (la nivelul mucoasei gastrointestinale, fragilitate vasculară). Pacienții care utilizează corticosteroizi concomitent cu anticoagulante orale trebuie monitorizați cu atenție (control în ziua a 8-a, apoi la interval de două săptămâni în timpul și după tratament).

Atropină și alte anticolinergice: la administrarea concomitentă a dexametazonei se poate observa creșterea presiunii intraoculare.

Relaxante musculare non-depolarizante: efectul relaxant asupra musculaturii poate fi prelungit.

Somatotropină: efectul hormonului de creștere poate fi redus.

Protirelină: la administrarea protirelinei, se poate observa reducerea concentrației de TSH.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Dexametazona traversează placenta. Administrarea de corticosteroizi la animalele gestante poate provoca tulburări ale dezvoltării fetale, inclusiv palatoschizis, întârziere a creșterii intrauterine și efecte asupra creșterii și dezvoltării cerebrale. Nu există dovezi că utilizarea corticosteroizilor poate determina creșterea incidenței malformațiilor congenitale la om, cum ar fi palatoschizisul (vezi pct. 5.3). Tratamentele prelungite și repetate cu corticosteroizi în timpul sarcinii cresc riscul de întârziere a creșterii intrauterine. Nou-născuții expuși la corticosteroizi în perioada prenatală prezintă un risc crescut de insuficiență corticosuprarenală care, în condiții normale, va regresa în perioada postnatală și prezintă rareori o semnificație clinică. Dexametazona poate fi prescrisă în timpul sarcinii și, în special în primul trimestru, numai dacă beneficiile așteptate depășesc riscurile pentru mamă și făt.

### Alăptarea

Glucocorticoizi se excretă în laptele matern. Nu există date suficiente asupra excreției dexametazonei în laptele uman. Nu poate fi exclus riscul asupra nou-născuților/copiilor. Copiii ale căror mame au utilizat doze mari de corticosteroizi sistemici, în tratament prelungit, pot prezenta un oarecare grad de supresie a funcției suprarenale.

Trebuie luată o decizie fie privind întreruperea alăptării, fie întreruperea/abținerea de la terapia cu dexametazonă, ținând cont de beneficiile alăptării pentru copil și de beneficiile tratamentului cu dexametazonă pentru mamă.

### Fertilitatea

Dexametazona reduce biosinteza testosteronului și secreția endogenă a ACTH, cu efect asupra spermatogenezei și ciclului ovarian.

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

Nu există studii asupra capacității de a conduce vehicule sau a folosi utilaje.

Dexametazona poate produce stare de confuzie, halucinații, amețeală, somnolență, fatigabilitate, sincopă și vedere încețoșată (vezi pct. 4.8). În cazul în care sunt afectați, pacienții trebuie să fie instruiți să nu conducă vehicule, să nu folosească utilaje și să nu efectueze sarcini periculoase în timp ce sunt tratați cu dexametazonă.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Incidența reacțiilor adverse anticipate se corelează cu potența relativă a substanței, doza, modul de administrare și durata tratamentului. În cazul unui tratament pe termen scurt, în conformitate cu schemele terapeutice recomandate și monitorizarea atentă a pacienților, riscul de reacții adverse este scăzut.

Reacțiile adverse uzuale în cazul unui tratament pe termen scurt cu dexametazonă (zile/săptămâni) includ creștere a greutatei corporale, tulburări psihice, intoleranță la glucoză și insuficiență corticosuprarenală tranzitorie. Tratamentul pe termen prelungit cu dexametazonă (luni/ani) determină, de obicei, obezitate de cauză centrală, fragilitate cutanată, atrofie musculară, osteoporoză, întârziere a creșterii și o insuficiență corticosuprarenală de lungă durată (vezi și pct. 4.4 *Atenționări și precauții speciale pentru utilizare*)

#### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

|                                     | <i>Cu frecvență necunoscută</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecții și infestări               | Creștere a susceptibilității la infecții sau exacerbare a infecțiilor* (latente) (inclusiv septicemie, tuberculoză, infecții oculare, varicelă, rujeolă, infecții fungice și virale) cu mascarea simptomelor clinice, infecții cu germeni oportuniști                                                                                                                                                                      |
| Tulburări hematologice și limfatice | Leucocitoză, limfopenie, eozinopenie, policitemie, tulburări ale coagulării                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Tulburări ale sistemului imunitar   | Reacții de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie, imunodeprimare (vezi și pct. <i>Infecții și infestări</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Tulburări endocrine                 | Supresie a axului hipotalamo-hipofizo-suprarenal și inducere a sindromului Cushing (cu simptome tipice: față de lună plină, pletoră, obezitate tronculară), insuficiență corticosuprarenală și hipofizară secundară* (în special în condiții de stres, în caz de traumatisme și intervenții chirurgicale), întârziere a creșterii la copii și adolescenți, tulburări menstruale și amenoree, hirsutism                     |
| Tulburări metabolice și de nutriție | Creștere a greutatei corporale, balanță negativă a proteinelor și calciului*, creștere a apetitului alimentar, retenție de sodiu și apă*, pierderi de potasiu* (atenție la tulburări ale ritmului cardiac), alcaloză hipopotasemică, manifestări de diabet zaharat latent, scădere a toleranței la hidrocarburați, cu necesitatea creșterii dozelor de medicament antidiabetic*, hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie |
| Tulburări psihice*                  | Dependență psihologică, depresie, insomnie, agravare a schizofreniei, manifestări psihice, de la euforie la psihoză manifestă                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Tulburări ale sistemului nervos     | Creștere a presiunii intracraniene cu edem papilar la copii (pseudotumor cerebri) care apare, de obicei, după întreruperea tratamentului; manifestări ale unei epilepsii latente, creștere a                                                                                                                                                                                                                               |

|                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                          | numărului de convulsii în epilepsia diagnosticată, vertij, cefalee                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Tulburări oculare                                        | Creștere a presiunii intraoculare, glaucom*, edem papilar, cataractă*, în special cu opacitate subcapsulară posterioară, atrofie corneană și sclerală, creștere a numărului de infecții oftalmice virale, fungice și bacteriene, agravare a simptomelor asociate ulcerărilor corneene*, corioretinopatie, vedere încețoșată (vezi, de asemenea, pct. 4.4)*                                                                                                                                           |
| Tulburări cardiace                                       | Ruptură a miocardului după antecedente recente de infarct miocardic, insuficiență cardiacă congestivă la pacienții susceptibili, decompensare cardiacă*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Tulburări vasculare                                      | Hipertensiune arterială, vasculită, accentuare a fenomenelor aterosclerotice și a riscului de tromboză/tromboembolism (creșterea coagulabilității sanguine poate duce la complicații tromboembolice)                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale         | Sughit                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Tulburări gastro-intestinale                             | Dispepsie, distensie abdominală*, ulcer gastric cu perforație și hemoragie, pancreatită acută, esofagită ulcerativă, candidoză esofagiană, flatulență, greață, vărsături                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat           | Hipertricoză, atrofie cutanată, telangiectazii, striatii, eritem, acnee indusă de steroizi, peteșii, echimoze, dermatită alergică, urticarie, angioedem, subțiere a firului de păr, tulburări pigmentare, creștere a fragilității capilare, dermatită periorală, hiperhidroză, tendință la echimoze                                                                                                                                                                                                  |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | Închidere prematură a cartilajelor de creștere epifizare, osteoporoză, fracturi ale coloanei și oaselor lungi, necroză aseptică a femurului și oaselor humerale, leziuni de tendon*, miopatie proximală, slăbiciune musculară, pierdere a masei musculare                                                                                                                                                                                                                                            |
| Tulburări ale aparatului genital și sânelui              | Impotență                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Reducere a răspunsului la vaccinuri și la testele cutanate. Întârziere a vindecării leziunilor, disconfort, stare generală de rău, sindrom de întrerupere la steroizi: o reducere prea rapidă a dozei de corticosteroid după un tratament prelungit poate duce la insuficiență corticosuprarenală acută, hipotensiune arterială și deces. Sindromul de întrerupere se manifestă cu hipertermie, mialgie, artralgie, rinită, conjunctivită, noduli cutanați dureroși și scădere a greutății corporale |

\*Vezi și pct. 4.4 *Atenționări și precauții speciale pentru utilizare*

### Descrierea unor reacții adverse selectate

#### *Insuficiență corticosuprarenală acută*

Insuficiența corticosuprarenală acută cauzată de tratamentul cu glucocorticoid poate persista, în funcție de doză și durata tratamentului, timp de câteva luni și, în unele cazuri, mai mult de un an după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4 *Atenționări și precauții speciale pentru utilizare*).

#### *Tulburări psihice*

Tulburările psihice se manifestă în forme variate, cea mai frecventă fiind euforia. Pot apărea și depresie, reacții psihotice și tendințe suicidare. Aceste manifestări pot fi grave. De obicei, debutează la câteva zile sau săptămâni după inițierea tratamentului. De obicei, apar după doze mari de medicament. Majoritatea acestor manifestări dispar la scăderea dozei sau întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4 *Atenționări și precauții speciale pentru utilizare*).

#### *Infecții*

Tratamentul cu dexametazonă poate masca simptomele unei infecții existente sau în evoluție, determinând întârzierea diagnosticului și creșterea riscului de infecție. (vezi pct. 4.4 *Atenționări și precauții speciale pentru utilizare*).

#### Perforație intestinală

Utilizarea corticosteroizilor poate fi asociată cu un risc crescut de perforație a colonului în caz de colită ulcerativă severă cu potențial de perforare, diverticulită și entero-anastomoze (imediat postoperator). Semnele iritației peritoneale după o perforație gastrointestinală pot lipsi la pacienții care iau doze mari de glucocorticoizi (vezi pct. 4.4 *Atenționări și precauții speciale pentru utilizare*).

#### Tulburări cardiovasculare

Pot apărea bradicardie, agravare a insuficienței cardiace severe și dificultate în controlul hipertensiunii arteriale. Se recomandă precauție la utilizarea corticosteroizilor la pacienții cu infarct de miocard recent, deoarece a fost raportată ruptura de miocard (vezi pct. 4.4 *Atenționări și precauții speciale pentru utilizare*).

#### Copii și adolescenți

În funcție de doză, corticosteroizii produc întârzierea creșterii copiilor și adolescenților, deoarece pot determina închiderea prematură a cartilajelor epifizare de creștere, proces ireversibil (vezi pct. 4.4 *Atenționări și precauții speciale pentru utilizare*).

#### Vârstnici

Reacțiile adverse la utilizarea corticosteroizilor sistemici pot avea consecințe grave, mai ales la vârste înaintate, în special cu osteoporoză, hipertensiune arterială, hipokaliemie, diabet zaharat, susceptibilitate la infecții și atrofie cutanată (vezi pct. 4.4 *Atenționări și precauții speciale pentru utilizare*).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

#### Simptome

Există rapoarte rare de toxicitate acută și/sau decese după supradozajul glucocorticoizilor. Supradozajul sau utilizarea prelungită pot potența reacțiile adverse la glucocorticoizi.

#### Abordare terapeutică

Nu există antidot disponibil. Tratamentul este simptomatic și de suport al funcțiilor vitale, cu scăderea dozei de dexametazonă sau întreruperea gradată a tratamentului, dacă este posibil. Tratamentul este probabil puțin indicat în cazul reacțiilor din cadrul unei intoxicații cronice, cu excepția cazului în care pacientul are o afecțiune care îl face neobișnuit de sensibil la efectele corticosteroizilor. În acest caz, poate fi necesară golirea stomacului și tratament simptomatic. Reacțiile anafilactice și de hipersensibilitate pot fi tratate cu adrenalina (epinefrină), ventilație mecanică artificială cu presiune pozitivă și aminofilină. Pacientul trebuie menținut într-o atmosferă caldă și liniștită. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al dexametazonei este de aproximativ 190 minute.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

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

#### Mecanism de acțiune

Dexametazona este un glucocorticoid de sinteză foarte potent și cu acțiune prelungită, cu efect neglijabil de retenție de sodiu și este, prin urmare, adecvată în special pentru utilizarea la pacienții cu insuficiență cardiacă și hipertensiune arterială.

Acțiunea puternică antiinflamatorie este de 7 ori mai mare decât cea a prednisolonului și, similar altor glucocorticoizi, dexametazona prezintă și proprietăți antialergice, antipiretice și imunosupresoare.

Dexametazona are un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 36 - 54 ore și, astfel, este adecvată pentru utilizare în afecțiunile în care este necesară o acțiune continuă.

Studiul RECOVERY (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY (Evaluarea randomizată a tratamentului împotriva COVID-19))<sup>1</sup> este un studiu clinic adaptativ, deschis, controlat, randomizat individual, inițiat de investigator, care evaluează efectele posibilelor tratamente la pacienții cu COVID-19 spitalizați.

Studiul s-a desfășurat în 176 de spitale din Regatul Unit al Marii Britanii.

6 425 de pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie dexametazonă (2 104 pacienți), fie doar terapii medicale uzuale (4 321 pacienți). 89% dintre pacienți au prezentat infecție SARS-CoV-2 confirmată prin teste de laborator.

La randomizare, 16% dintre pacienți erau ventilați mecanic invaziv sau erau conectați la aparatul de oxigenare extracorporală cu membrană, la 60% se administra doar oxigen (cu sau fără ventilație non-invazivă) și 24% nu primeau niciuna dintre acestea.

Media de vârstă a pacienților a fost de 66,1±15,7 ani. 36% dintre pacienți au fost femei. 24% dintre pacienți aveau istoric medical de diabet, 27% de afecțiuni cardiace și 21% de afecțiuni pulmonare cronice.

#### **Criteriul de evaluare principal**

Mortalitatea la 28 de zile a fost semnificativ mai mică în grupul tratat cu dexametazonă decât în grupul care a primit îngrijiri medicale obișnuite, cu decese raportate pentru 482 din 2 104 pacienți (22,9%) și, respectiv pentru 1 110 din 4 321 pacienți (25,7%) (raportul ratelor 0,83; interval de încredere [ÎI] 95%, 0,75 - 0,93; P<0,001).

În grupul tratat cu dexametazonă, incidența decesului a fost mai mică decât în grupul care a primit îngrijiri medicale obișnuite, la pacienții ventilați mecanic invaziv (29,3%, comparativ cu 41,4%; raportul ratelor 0,64; ÎI 95%, 0,51 - 0,81) și la pacienții la care s-a administrat oxigen fără ventilație mecanică invazivă (23,3% vs. 26,2%; raportul ratelor 0,82; ÎI 95%, 0,72 - 0,94).

Nu s-a constatat niciun efect clar al dexametazonei la pacienții care nu primeau niciun fel de suport respirator la randomizare (17,8%, comparativ cu 14,0%; raportul ratelor 1,19; ÎI 95%, 0,91 - 1,55).

#### **Criteriile de evaluare secundare**

Pacienții tratați cu dexametazonă au avut o durată de spitalizare mai mică decât cei din grupul care a primit îngrijiri medicale obișnuite (în medie, 12 zile, comparativ cu 13 zile) și o probabilitate mai mare de a fi externați în viață după primele 28 de zile (raportul ratelor 1,10; ÎI 95%, 1,03 - 1,17).

În concordanță cu criteriul de evaluare principal, cel mai mare efect în ceea ce privește externarea în decurs de 28 de zile a fost observat la pacienții ventilați mecanic invaziv la randomizare (raportul ratelor 1,48; ÎI 95%, 1,16-1,90), urmat de efectul obținut la pacienții la care s-a administrat doar oxigen (raportul ratelor 1,15; ÎI 95%, 1,06-1,24), iar la pacienții care nu au primit oxigen nu au fost observate efecte benefice (raportul ratelor 0,96; ÎI 95%, 0,85 - 1,08).

---

<sup>1</sup> [www.recoverytrial.net](http://www.recoverytrial.net)

| Rezultatele studiului                     | Dexametazonă<br>(N = 2104)            | Îngrijiri obișnuite<br>(N = 4321) | Rata de raport sau Rata de risc<br>(II 95%)* |
|-------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------|
|                                           | numărul/numărul total de pacienți (%) |                                   |                                              |
| <b>Criteriul de evaluare principal</b>    |                                       |                                   |                                              |
| Mortalitatea la 28 de zile                | 482/2104 (22,9)                       | 1110/4321 (25,7)                  | 0,83 (0,75-0,93)                             |
| <b>Criteriile de evaluare secundare</b>   |                                       |                                   |                                              |
| Externare din spital în decurs de 28 zile | 1413/2104 (67,2)                      | 2745/4321 (63,5)                  | 1,10 (1,03-1,17)                             |
| Ventilație mecanică invazivă sau deces†   | 456/1780 (25,6)                       | 994/3638 (27,3)                   | 0,92 (0,84-1,01)                             |
| Ventilație 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)                             |

\* Ratele de raport au fost ajustate pe vârste ținând seama de rezultatul mortalității la 28 de zile și a externării din spital. Ratele de risc au fost ajustate pe vârste ținând seama de folosirea ventilației mecanice sau deces în cazul subcomponentelor sale.

† Au fost excluși din aceste categorii pacienții care primeau ventilație mecanică invazivă la randomizare.

## Siguranță

Au existat patru evenimente adverse grave (EAG) corelate cu tratamentul studiat: două EAG de hiperglicemie, un EAG de psihoză indusă de steroizi și un EAG de sângerare la nivel gastrointestinal superior. Toate evenimentele au fost vindecate.

## Analize de subgrup

**Efectele alocării la tratamentul cu DEXAMETAZONĂ asupra mortalității la 28 de zile, în funcție de vârstă și suportul respirator primit la randomizare<sup>2</sup>**

|                                                                              | Dexametazonă            | Îngrijiri obișnuite      |  | RR (II 95%)                                  |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|--|----------------------------------------------|
| <b>Fără oxigen (<math>\chi^2 = 0,70</math>; <math>p=0,40</math>)</b>         |                         |                          |  |                                              |
| <70                                                                          | 10/197 (5,1%)           | 18/462 (3,9%)            |  | 1,31 (0,60-2,83)                             |
| ≥70 <80                                                                      | 25/114 (21,9%)          | 35/224 (15,6%)           |  | 1,46 (0,88-2,45)                             |
| ≥80                                                                          | 54/190 (28,4%)          | 92/348 (26,4%)           |  | 1,06 (0,76-1,49)                             |
| <b>Subtotal</b>                                                              | <b>89/501 (17,8%)</b>   | <b>145/1034 (14,0%)</b>  |  | <b>1,19 (0,91-1,55)</b>                      |
| <b>Numai oxigen (<math>\chi^2 = 2,54</math>; <math>p=0,11</math>)</b>        |                         |                          |  |                                              |
| <70                                                                          | 53/675 (7,9%)           | 193/1473 (13,1%)         |  | 0,58 (0,43-0,78)                             |
| ≥70 <80                                                                      | 104/306 (34,0%)         | 178/531 (33,5%)          |  | 0,98 (0,77-1,25)                             |
| ≥80                                                                          | 141/298 (47,3%)         | 311/600 (51,8%)          |  | 0,85 (0,70-1,04)                             |
| <b>Subtotal</b>                                                              | <b>298/1279 (23,3%)</b> | <b>682/2604 (26,2%)</b>  |  | <b>0,82 (0,72-0,94)</b>                      |
| <b>Ventilație mecanică (<math>\chi^2 = 0,28</math>; <math>p=0,60</math>)</b> |                         |                          |  |                                              |
| <70                                                                          | 66/269 (24,5%)          | 217/569 (38,1%)          |  | 0,61 (0,46-0,81)                             |
| ≥70 <80                                                                      | 26/49 (53,1%)           | 58/104 (55,8%)           |  | 0,85 (0,53-1,34)                             |
| ≥80                                                                          | 3/6 (50,0%)             | 8/10 (80,0%)             |  | 0,39 (0,10-1,47)                             |
| <b>Subtotal</b>                                                              | <b>95/324 (29,3%)</b>   | <b>283/683 (41,4%)</b>   |  | <b>0,64 (0,51-0,81)</b>                      |
| <b>Toți participanții</b>                                                    | <b>482/2104 (22,9%)</b> | <b>1110/4321 (25,7%)</b> |  | <b>0,83 (0,75-0,93)</b><br><b>p&lt;0,001</b> |

Dexametazonă mai eficientă      Îngrijirile obișnuite mai eficiente

**Efectele alocării la tratamentul cu DEXAMETAZONĂ asupra mortalității la 28 de zile, în funcție de suportul respirator primit la randomizare și istoricul de boli cronice<sup>2</sup>**

<sup>2</sup> (source: 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>)

|                                                                            | Dexametazonă     | Îngrijiri obisnuite |                               | RR (II 95%)                            |
|----------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------|-------------------------------|----------------------------------------|
| <b>Fără oxigen (<math>\chi^2=0,08</math>; <math>p=0,78</math>)</b>         |                  |                     |                               |                                        |
| Cu afecțiuni preexistente                                                  | 65/313 (20,8%)   | 100/598 (16,7%)     |                               | 1,22 (0,89-1,66)                       |
| Fără afecțiuni preexistente                                                | 24/188 (12,8%)   | 45/436 (10,3%)      |                               | 1,12 (0,68-1,83)                       |
| Subtotal                                                                   | 89/501 (17,8%)   | 145/1034 (14,0%)    |                               | 1,19 (0,91-1,55)                       |
| <b>Numai oxigen (<math>\chi^2=2,05</math>; <math>p=0,15</math>)</b>        |                  |                     |                               |                                        |
| Cu afecțiuni preexistente                                                  | 221/702 (31,5%)  | 481/1473 (32,7%)    |                               | 0,88 (0,75-1,03)                       |
| Fără afecțiuni preexistente                                                | 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)                       |
| <b>Ventilație mecanică (<math>\chi^2=1,52</math>; <math>p=0,22</math>)</b> |                  |                     |                               |                                        |
| Cu afecțiuni preexistente                                                  | 51/159 (32,1%)   | 150/346 (43,4%)     |                               | 0,75 (0,54-1,02)                       |
| Fără afecțiuni preexistente                                                | 44/165 (26,7%)   | 133/337 (39,5%)     |                               | 0,56 (0,40-0,78)                       |
| Subtotal                                                                   | 95/324 (29,3%)   | 283/683 (41,4%)     |                               | 0,64 (0,51-0,81)                       |
| Toti participanții                                                         | 482/2104 (22,9%) | 1110/4321 (25,7%)   |                               | 0,83 (0,75-0,93)<br>$p<0,001$          |
|                                                                            |                  |                     | Dexametazona<br>mai eficientă | Îngrijirile obisnuite<br>mai eficiente |

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție și distribuție

Dexametazona este bine absorbită după administrare orală; concentrația plasmatică maximă se atinge la 1-2 ore după ingestie și prezintă variații individuale largi. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare mediu este de  $3,6 \pm 0,9$  ore. Dexametazona se leagă (până la aproximativ 77%) de proteinele plasmatică, în special de albumine. Proporția legării dexametazonei de proteinele plasmatică rămâne practic aceeași și nu se modifică odată cu creșterea concentrațiilor plasmatică. Corticosteroizii sunt rapid distribuiți în toate țesuturile organismului. Traversează bariera placentară și trec în laptele matern în cantități mici.

### Metabolizare

Dexametazona este metabolizată mai ales la nivel hepatic, dar și renal.

### Eliminare

Dexametazona și metaboliții săi se excretă pe cale renală.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile la animale au arătat că utilizarea glucocorticoizilor crește incidența palatoschizisului, avorturilor spontane și întârzierea creșterii intrauterine. În unele cazuri, s-au adăugat afectări ale sistemului nervos central și ale inimii. La primate au fost observate anomalii minore ale oaselor craniene. Aceste efecte au fost observate după utilizarea unor doze mari de dexametazonă.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat  
Amidon de porumb pregelatinizat  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Stearat de magneziu (E470b)

### 6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

*Dexametazona Krka 4 mg comprimate:*

Blister (OPA-Al-PVC/Al): cutie cu 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100, 10 × 1, 20 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 50 × 1, 56 × 1, 60 × 1 și 100 × 1 comprimate.

*Dexametazona Krka 8 mg comprimate:*

Blister (OPA-Al-PVC/Al): cutie cu 10, 20, 30, 50, 60, 100, 10 × 1, 20 × 1, 30 × 1, 50 × 1, 60 × 1 și 100 × 1 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

14158/2021/01-16

14159/2021/01-12

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări - Octombrie 2016

Data reînnoirii autorizației – Octombrie 2021

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Octombrie 2025

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, <http://www.anm.ro/>.