

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dexamed, 8 mg/2 ml soluție injectabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

2 ml soluție injectabilă conțin 8 mg dexametazonă fosfat sub formă de dexametazonă fosfat de sodiu 8,74 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: p-hidroxibenzoat de metil, p-hidroxibenzoat de n-propil.  
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede, incoloră până la slab gălbuie, fără particule vizibile.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Dexamed este indicat pentru utilizarea în toate formele de terapie injectabilă generală sau locală cu glucocorticoizi și în cazurile acute unde terapia intravenoasă glucocorticoidă poate salva viața. Pentru administrarea sistemică se pot utiliza injecții intravenoase sau intramusculare.

#### *Tulburări endocrine:*

- insuficiența corticosuprarenală primară sau secundară (prima alegere este hidrocortizon sau cortizon, dar analogii sintetici pot fi utilizați cu mineralocorticoizi);
- hiperplazie congenitală a glandei suprarenale;

#### *Tulburări non-endocrine*

- alergii sau anafilaxie: edem angioneurotic și anafilaxie;
- afecțiuni gastro-intestinale: boală Crohn, colită ulceroasă;
- infecții: tuberculoză miliară și șoc endotoxic, numai în asociere cu tratament chimioterapeutic adecvat;
- tulburări neurologice: hipertensiune intracraniană secundară tumorilor cerebrale, convulsii la copil;
- afecțiuni respiratorii: astm bronșic, bronhopneumonie de aspirație;
- boli dermatologice: necroliză epidermică toxică;
- șoc: tratament adjuvant în doze mari, fiind indicat în tratamentul inițial al șocului, deși nu influențează rata globală de supraviețuire.

Dexamed este indicat în tratarea infecției Covid-19 la pacienții adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutate corporală de cel puțin 40 kg) care necesită terapie suplimentară cu oxigen.

#### *Administrare locală*

Dexamed se injectează intra-articular sau în țesuturile moi, în următoarele afecțiuni:

- sindrom de canal carpian;
- tenosinovită;
- poliartrită reumatoidă și reumatism degenerativ cu componentă inflamatorie;
- administrare intralezională în afecțiuni ale pielii, de exemplu acneea vulgaris chistică, lichen simplex localizat și cicatrici cheloide.

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

Notă: dozele sunt exprimate în mg de dexametazonă fosfat, astfel 4 mg dexametazonă fosfat sunt echivalente cu aproximativ 3,33 mg dexametazonă.

Dozajul glucocorticoizilor se adaptează în funcție de răspunsul pacientului și de gradul de severitate al afecțiunii. În anumite condiții (modificarea stării clinice sau stres) este necesară suplimentarea dozei. Terapia cu glucocorticoizi trebuie întreruptă dacă nu se obține răspuns favorabil în primele două zile de tratament.

#### Adulți:

Doza trebuie să fie individualizată în funcție de răspunsul și afecțiunea pacientului. Trebuie folosite cele mai mici doze ce controlează afecțiunea.

Doza uzuală recomandată în administrare parenterală este 1/3-1/2 din doza administrată oral, la intervale de 12 ore.

Doza inițială recomandată este de 0,5-20 mg dexametazonă fosfat (0,125-5ml soluție) pe zi; această doză trebuie menținută sau ajustată până când se obține un răspuns satisfăcător. Când este obținut efectul favorabil, doza de întreținere trebuie să fie micșorată treptat, pentru a obține un răspuns clinic satisfăcător cu cea mai mică doză.

În administrare cronică, nu trebuie să se depășească 0,5 mg dexametazonă pe zi (echivalent la 0,6 mg dexametazonă fosfat și 0,15 ml soluție injectabilă). Întreruperea tratamentului după mai multe zile de administrare trebuie să se facă prin scăderea treptată a dozei.

În șoc (chirurgical, traumatic sau hemoragic) se recomandă administrarea a 2-6 mg dexametazonă/kg, într-o singură injecție intravenoasă. Se poate repeta la 2-6 ore, dacă este necesar. Dozele mari se administrează numai până când starea pacientului se stabilizează, de obicei nu mai mult de 48-72 de ore.

În edemul cerebral (asociat cu tumori cerebrale primare sau metastatice, pregătirea preoperatorie a pacienților cu hipertensiune intracraniană secundară) se administrează inițial 10 mg dexametazonă în injecție intravenoasă, urmate de 4 mg dexametazonă în injecție intramusculară, la fiecare 6 ore, până la dispariția simptomatologiei.

Răspunsul este de obicei obținut în 12-24 de ore; dozele pot fi menținute 2-4 zile, după care se scad gradat și întrerupte după 5-7 zile.

Dozele mari sunt recomandate pentru inițierea tratamentului intensiv, de scurtă durată, în edemul cerebral acut, care pune în pericol viața. Dozele se scad în interval de 7-10 zile (vezi mai jos).

Când este necesară terapia de întreținere, se va continua administrarea pe cale orală.

#### Doze recomandate în edemul cerebral acut:

##### Adulți:

Doza inițială: 50 mg

Ziua 1: 8 mg la fiecare 2 h

Ziua 2: 8 mg la fiecare 2 h

Ziua 3: 8 mg la fiecare 2 h

Ziua 4: 4 mg la fiecare 2 h

Zilele 5-8: 4 mg la fiecare 4 h

În continuare: scăderea dozei cu 4 mg pe zi.

*Copii (≥35 kg):*

Doza inițială: 25 mg

Ziua 1: 4 mg la fiecare 2 h

Ziua 2: 4 mg la fiecare 2 h

Ziua 3: 4 mg la fiecare 2 h

Ziua 4: 4 mg la fiecare 4 h

Zilele 5-8: 4 mg la fiecare 6 h

În continuare: scăderea dozei cu 2 mg pe zi

*Copii (<35 kg):*

Doza inițială: 20 mg

Ziua 1: 4 mg la fiecare 3 h

Ziua 2: 4 mg la fiecare 3 h

Ziua 3: 4 mg la fiecare 3 h

Ziua 4: 4 mg la fiecare 6 h

Zilele 5-8: 2 mg la fiecare 6 h

În continuare: scăderea dozei cu 1 mg pe zi.

#### Pentru tratamentul Covid-19

*Adulți* 6 mg i.v., o dată pe zi timp de până la 10 zile.

*Copiiilor și adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste* 6 mg i.v. o dată pe zi timp de până la 10 zile.

Durata tratamentului este în funcție de răspunsul clinic și de cerințele individuale ale pacientului.

*Vârstnici, insuficiență renală, insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei.

#### Doze recomandate în injectarea intraarticulară, intralezională sau în țesuturile moi, dacă sunt afectate una sau maxim două articulații.

Articulație mare: 2 - 4 mg (0,5- 1ml) dexametazonă fosfat

Articulație mică: 0,8 -1 mg (0,2 - 0,25 ml) dexametazonă fosfat

Burse: 2 - 3 mg (0,5 - 0,75 ml) dexametazonă fosfat

Teci sinoviale: 0,4 -1 mg (0,1 - 0,25 ml) dexametazonă fosfat

Țesuturilor moi: 2 - 6 mg (0,5 - 1,5 ml) dexametazonă fosfat

Ganglioni limfatici: 1 - 2 mg (0,25 - 0,5 ml) dexametazonă fosfat

Se administrează o injecție la intervale de la 3 - 5 zile până la 2 - 3 săptămâni, în funcție de răspunsul pacientului.

#### Copii:

Utilizarea ar trebui limitată la o doză unică, repetată la intervale de 2 zile (terapie alternantă), cu scopul de a reduce la minim supresia axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal și retardul creșterii.

#### Vârstnici:

Tratamentul, în special cel de întreținere, necesită o atentă supraveghere medicală, având în vedere riscul reacțiilor adverse: osteoporoză, diabet zaharat, hipokaliemie, hipertensiune arterială, susceptibilitate crescută la infecții și atrofie cutanată. Este necesară o urmărire foarte atentă.

### **4.3 Contraindicații**

- hipersensibilitate la dexametazonă sau la oricare dintre componentele produsului;
- infecții sistemice, dacă nu se administrează terapie antiinfecțioasă adecvată;
- infecții fungice sistemice;
- infecții virale în evoluție (hepatite, herpes, varicelă, zona zoster);
- artritele septice (gonococice, tuberculoase) reprezintă o contraindicație pentru administrarea intra-articulară;
- psihoze necontrolate prin tratament.

Totuși, dacă administrarea de glucocorticoizi este absolut necesară, aceste contraindicații nu vor fi considerate absolute.

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pentru a minimaliza reacțiile adverse, se vor utiliza dozele cele mai mici, pentru perioade cât mai scurte, precum și prin administrarea unei doze zilnice unice, dimineața sau a unei doze unice o dată la două zile. Este necesară reevaluarea frecventă a răspunsului clinic.

În timpul tratamentului prelungit se produce atrofia corticosuprarenalei, care poate persista ani de zile după întreruperea tratamentului. De aceea, scăderea dozei se va face gradat (în săptămâni sau luni, în funcție de durata tratamentului și de doza administrată), pentru a preveni insuficiența acută corticosuprarenală.

În timpul tratamentului prelungit, orice infecție intercurrentă, intervenție chirurgicală sau traumatism, necesită creșterea temporară a dozei de dexametazonă.

Se recomandă ca pacienții să poarte asupra lor o brățară sau un bilet de atenționare în care să fie înscrise: medicamentul administrat, doza și durata tratamentului.

În timpul tratamentului cu glucocorticoizi răspunsul imun este diminuat, astfel încât este posibil să crească susceptibilitatea la infecții. Manifestarea clinică a infecțiilor poate fi atipică, astfel încât, boli severe cum ar fi tuberculoza sau septicemia pot evolua fără semne evidente, fiind diagnosticate doar în stadii avansate. De aceea, se recomandă asocierea tratamentului antibiotic adecvat, atunci când este necesar.

Varicela poate fi fatală la pacienții imunosupresați. De aceea, bolnavii tratați cu glucocorticoizi, care nu au avut varicelă, trebuie sfătuiți să evite contactul cu persoanele bolnave de varicelă sau herpes. În caz de expunere, pacienții aflați în tratament sau cei care au urmat tratament cu glucocorticoizi în ultimele trei luni necesită imunizare pasivă în primele zece zile de la expunere. În cazul confirmării diagnosticului de varicelă, este necesară îngrijire urgentă de specialitate. Dacă apare varicelă în timpul tratamentului, glucocorticoizii nu se întrerup din cauza riscului de insuficiență suprarenaliană acută. Pacienților tratați cu glucocorticoizi nu trebuie să li se administreze vaccinuri cu tulpini vii atenuate deoarece răspunsul imunitar este redus.

În următoarele situații este necesară o analiză atentă a raportului risc/beneficiu înainte de administrare; dacă se hotărăște folosirea dexametazonei, pacienții vor fi atent monitorizați în timpul tratamentului:

- osteoporoză, în special la femeile post-menopauză;
- existența sau antecedente de tulburari afective severe, mai ales psihoză indusă de glucocorticoizi;
- glaucom sau antecedente familiale de glaucom;
- insuficiența renală;
- ulcer gastric;
- parazitoze, mai ales amoebiază;
- hipertensiune arterială sau insuficiență cardiacă congestivă;
- diabet zaharat sau antecedente familiale de diabet;
- insuficiența hepatică;
- epilepsie;
- migrenă;
- întârzierea dezvoltării fizice la copii, deoarece administrarea prelungită de glucocorticoizi poate favoriza închiderea prematură a epifizelor; este necesară monitorizarea atentă a creșterii și dezvoltării generale a copiilor aflați în tratament prelungit cu glucocorticoizi;
- sindrom Cushing.

Se recomandă precauție în administrarea de Dexamed la pacienții cu hipotiroidie sau ciroză hepatică, deoarece aceste categorii de pacienți au un răspuns terapeutic exagerat la corticosteroizi.

#### Nou-născuții prematur

Dovezile disponibile sugerează afectarea pe termen lung a neurodezvoltării născuților prematur cu boli pulmonare cronice, după tratament precoce (<96 de ore), la doze inițiale de 0,25 mg/kg, de două ori pe zi.

#### Cardiomiopatie hipertrofică

S-a raportat cardiomiopatie hipertrofică la sugarii născuți prematur, după administrarea sistemică de corticosteroizi, de exemplu dexametazonă. În majoritatea cazurilor raportate, acest lucru a fost reversibil după întreruperea tratamentului. La sugarii prematuri tratați cu dexametazonă sistemică trebuie stabilit diagnosticul și trebuie monitorizate funcția și structura cardiacă (punctul 4.8).

La vârstnici, în tratamentul de întreținere se vor alege dozele astfel încât să se evite apariția reacțiilor adverse: osteoporoză, diabet zaharat, hipokaliemie, hipertensiune arterială, susceptibilitate crescută la infecții și atrofie cutanată. Este necesară o supraveghere medicală atentă.

În tratamentul injectabil local, de exemplu în tendinite sau tenosinovite, trebuie să se injecteze în spațiul dintre tendon și teaca sinovială, deoarece s-au raportat cazuri de rupturi de tendoane.

La pacienții cu tulburări de coagulare sau care primesc tratament anticoagulant, se recomandă evitarea injectării intramusculare sau locale.

În special la pacienții cu alergii în istoric, pot să apară reacții anafilactoide serioase în timpul administrării de glucocorticoizi. Acestea includ: edem glotic, bronhospasm și urticarie. Dacă aceste reacții apar este recomandat să se administreze imediat o injecție intravenoasă de 0,1-0,5 ml de soluție de adrenalină 1:1000 (0,1 mg-0,5 mg adrenalină în funcție de greutatea corporală), aminofilină intravenos și respirație artificială dacă este necesar.

Excipienții p-hidroxibenzoat de metil și p-hidroxibenzoat de propil pot provoca reacții alergice (chiar întârziate) și, în mod excepțional, bronhospasm.

Acest medicament face parte din categoria medicamentelor care pot pozitiva testele de control antidoping la sportivii de performanță.

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

#### 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 corioretinopatia centrală seroasă (CRSC), care au fost raportate după utilizarea sistemică și topică de corticosteroizi.

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 substanțe chimioterapeutice. Pacienții cu risc crescut de apariție a SLT, cum sunt pacienții cu o rată proliferativă crescută, încărcare tumorală mare și hipersensibilitate la substanțe citotoxice, trebuie atent monitorizați și trebuie luate măsurile de precauție adecvate.

#### Criza de feocromocitom

Criza de feocromocitom, care poate fi letală, a fost raportată după administrarea corticosteroizilor sistemici. Administrarea corticosteroizilor la pacienți cu feocromocitom identificat sau suspectat trebuie să se facă numai după o evaluare adecvată a raportului beneficiu/ risc.

Corticosteroizii sistemici nu trebuie opriți la pacienții care sunt deja tratați cu corticosteroizi sistemici (oral) din alte motive (de exemplu, pacienți cu boală pulmonară obstructivă cronică), dar care nu necesită oxigen suplimentar.

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

Următoarele medicamente cresc metabolizarea glucocorticoizilor, astfel încât efectul terapeutic al acestora este scăzut: aminoglutetimidă, carbamazepină, efedrină, fenobarbital, fenilbutazonă, fenitoină, primidonă, rifampicină.

Glucocorticoizii scad efectul terapeutic al medicației antihipertensive, diureticelor și medicamentelor hipoglicemiante (inclusiv insulina).

Glucocorticoizii potențează efectul hipokalemiant al acetazolamiei, carbenoxolonei, diureticelor de ansă și diureticelor tiazidice.

Administrarea concomitentă de glucocorticoizi cu anticoagulante cumarinice poate intensifica efectul anticoagulant, existând riscul sângerarilor spontane. Este necesară monitorizarea INR sau a timpului de protrombină.

Administrarea concomitentă cu heparina crește riscul de accidente hemoragice la glucocorticoizi.

Glucocorticoizii cresc clearance-ul renal al salicilaților, astfel întreruperea administrării de glucocorticoizi putând determina intoxicație cu salicilați.

Pacienții tratați concomitent cu antiinflamatorii nesteroidiene, necesită o atență supraveghere clinică, deoarece crește riscul apariției ulcerului gastro-duodenal, precum și severitatea acestuia.

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

Studiile au demonstrat un risc mare de hipoglicemie neonatală în urma administrării prenatale a unui ciclu scurt de corticosteroizi, inclusiv dexametazonă, la femeile cu risc de naștere prematură tardivă.

Administrarea de glucocorticoizi 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 glucocorticoizilor poate determina creșterea incidenței malformațiilor congenitale la om, cum ar fi palatoschizisul/cheiloschizisul. Vezi și pct. 5.3 din RCP.

De asemenea, la nou-născuți pot să apară semne de insuficiență suprarenală.

La pacientele gravide, cu sarcină normală, dacă tratamentul este absolut necesar, acesta se va administra în schema obișnuită, după evaluarea raportului beneficiu terapeutic matern-risc potențial la făt.

Este necesară supravegherea atență pentru a evita retenția hidro-electrolitică.

Femeilor cărora le este necesar tratamentul cu glucocorticoizi în doze mari nu trebuie să alăpteze, deoarece hormonii excretați în laptele matern pot afecta funcția corticosuprarenalei sugarului; de asemenea, pot întârzia sau opri creșterea.

Studiile au demonstrat un risc mare de hipoglicemie neonatală în urma administrării prenatale a unui ciclu scurt de corticosteroizi, inclusiv dexametazonă, la femeile cu risc de naștere prematură tardivă.

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

Nu au fost raportate modificări ale capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

Frecvența reacțiilor adverse, inclusiv supresia axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal, este corelată cu doza, eficacitatea medicamentului, frecvența administrării și durata tratamentului (vezi pct. 4.4). Pentru administrarea injectabilă s-au raportat reacții adverse locale, iar prin injectări repetate intra-articulare poate să apară deteriorarea cartilajului articular (similar cu artropatia Charcot).

Riscul reacțiilor adverse sistemice există și în condițiile injectării locale.

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile), clasificate pe aparate, sisteme și organe:

*Tulburări endocrine și tulburări de metabolism și de nutriție:*

- inhibarea axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal (hipocorticism endogen);
- încetinirea creșterii la sugari/copii/adolescenți, prin închidere prematură a epifizelor;
- menstruație neregulată și amenoree;
- facies cushingoid, hirsutism;
- creșterea apetitului, creștere în greutate, scăderea toleranței la glucide și necesitatea creșterii dozelor de medicamente hipoglicemiante;

- negativarea balanței proteice și a calciului.

*Tulburări ale sistemului imun:*

- susceptibilitate crescută la infecții, reactivarea unei infecții tuberculoase latente, infecții cu germeni oportuniști;
- modificare a răspunsului la vaccinuri și la testele cutanate (vezi pct. 4.4).

*Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:*

- osteoporoză;
- fracturi ale oaselor lungi și vertebrelor;
- osteonecroză aseptică;
- atrofie musculară;
- închidere prematură a epifizelor osoase;
- fracturi ale oaselor lungi;
- slăbiciune musculară;
- compresii vertebrale;
- ruptură tendinoasă și miopatie.

*Investigații diagnostice:*

- retenție hidro-salină, putând să apară hipertensiune arterială;
- hiperglicemie;
- hipocalcemie;
- leucocitoză;
- posibilă supresie a testărilor cutanate-răspunsuri fals pozitive sau fals negative;
- hipokaliemie.

*Tulburări ale sistemului nervos:*

- agravarea afecțiunilor psihice (schizofrenie), tulburări psihice: euforie, manifestări psihotice;
- agravarea epilepsiei;
- insomnie, fenomene de excitație;
- cefalee, vertij;
- stări depresive la oprirea tratamentului;
- la copil, după administrarea produsului, poate crește presiunea intracraniană, cu edem papilar.

*Tulburări oculare:*

- creșterea presiunii intraoculare, glaucom;
- edem papilar;
- atrofia sclerei și corneei;
- cataractă subcapsulară posterioară;
- infecții oftalmice virale și fungice
- corioretinopatie;
- vedere încețoșată (vezi, de asemenea, pct. 4.4).

*Tulburări cardiace:*

- cardiomiopatie hipertrofică la sugarii născuți prematur (vezi pct. 4.4).

*Tulburări gastro-intestinale:*

- dispepsie, distensie abdominală și vărsături;
- ulcer peptic (cu risc de perforație și hemoragie);
- pancreatită acută;
- candidoze oro-faringiene și intestinale.

*Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:*

- acnee, purpură;
- atrofie cutanată;
- peteșii și echimoze;

- eritem;
- hipersudorație;
- dermatite alergice, urticarie;
- vergeturi și telangiectazii;
- întârzierea cicatrizării leziunilor.

*Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:*

- infecții la locul injecției: artrite etc;
- atrofii localizate în mușchi, țesut subcutanat și piele;
- ruptură de tendon în cazul injectării directe în tendon;
- calcificări locale.

*Reacții adverse sistemice:*

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate, incluzând anafilaxie și tromboembolism.

*Insuficiență corticosuprarenaliană acută (produsă de întreruperea bruscă a tratamentului):*

După un tratament prelungit, reducerea bruscă a dozei de glucocorticoizi poate determina insuficiență corticosuprarenaliană acută, hipotensiune arterială, în cazurile severe putând să apară chiar decesul. Sindromul de abținere include: artralgie, conjunctivită, febră, mialgie, noduli cutanați dureroși și pruriginoși, rinită și pierdere în greutate.

#### 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**

În caz de supradozare reacțiile adverse sunt mai severe.

Se recomandă tratament simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

*Grupa farmacoterapeutică:* glucocorticoizi pentru uz sistemic, codul ATC: H02AB02

Dexametazona (9 alfa-fluoro-16 alfa-metil-prednisolon) este un glucocorticoid de sinteză cu potență mare-efectul antiinflamator al unei doze de 0,75 mg este echivalent cu cel al unei doze de 5 mg prednison. Face parte din categoria glucocorticoizilor cu efect antiinflamator marcat, lipsiți de efect de retenție hidro-salină. De asemenea, are efect imunodepresiv, predominant asupra imunității mediate celular. Glucocorticoizii inhibă eliberarea de către limfocitele T activate a interleukinei 2, interleukinei 1 și a factorului de necroză tumorală. Principala celulă țintă este macrofagul. Sunt diminuate atât răspunsul primar, imediat, cât și cel secundar, tardiv al acestor celule. În afara macrofagelor, glucocorticoizii acționează și asupra altor celule care intervin în inflamație (bazofile, limfocite, celule endoteliale, fibroblaști) cărora le inhibă funcțiile.

Glucocorticoizii, mai ales în doză mare, au proprietăți limfolitice. Ei scad numărul monocitelor, eozinofilelor și bazofilelor din sânge, datorită redistribuirii tisulare.

Glucocorticoizii acționează primar la nivelul unor receptori intracelulari specifici, de tip II. Complexul glucocorticoid-receptor trece în nucleu și se fixează de ADN, la nivelul unui situs specific, denumit



element care răspunde la glucocorticoid-GRE. Complexul hormon-receptor acționează ca factor de transcripție.

Instalarea lentă a efectelor glucocorticoizilor se explică prin timpul necesar intervenției la nivelul mecanismelor care inițiază sinteza proteinelor. Intervenția în metabolismul proteic explică și efectul durabil, care nu corespunde timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare.

#### Eficacitate și siguranță clinică în tratamentul infecției COVID-19

Studiul RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 thERapY) este un studiu inițiat de investigator, randomizat individual, controlat, deschis, cu platformă adaptivă, pentru a evalua efectele tratamentelor potențiale la pacienții spitalizați cu COVID-19.

Studiul a fost realizat în cadrul a 176 de spitale din Marea Britanie.

Au fost 6425 de pacienți randomizați pentru a primi fie dexametazonă (2104 pacienți), fie îngrijire obișnuită singură (4321 pacienți). 89% dintre pacienți au avut o infecție SARS-CoV-2 confirmată de laborator.

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

Vârsta medie a pacienților a fost de  $66,1 \pm 15,7$  ani. 36% dintre pacienți erau de sex feminin. 24% dintre pacienți aveau antecedente de diabet zaharat, 27% aveau antecedente de boli de inimă și 21% aveau antecedente de boli pulmonare cronice.

#### *Obiectiv principal*

Mortalitatea la 28 de zile a fost semnificativ mai mică în grupul cu dexametazonă decât în grupul cu îngrijire obișnuită, cu decese raportate la 482 din 2104 pacienți (22,9%) și, respective, la 1110 din 4321 pacienți (25,7%) (RR, 0,83; 95% IC, 0,75-0,93;  $P < 0,001$ ).

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

Nu a existat un efect clar al dexametazonei la pacienții care nu au primit niciun suport respirator la randomizare (17,8% față de 14,0%; RR, 1,19; IC 95%, 0,91 până la 1,55).

#### *Obiective secundare*

Pacienții din grupul cu dexametazonă au avut o durată mai mică de spitalizare decât cei din grupul cu îngrijire obișnuită (în medie, 12 zile față de 13 zile) și o probabilitate mai mare de externare în viață în termen de 28 de zile (RR 1,10; IC 95%, 1,03-1,17).

În conformitate cu obiectivul principal, cel mai mare efect în ceea ce privește externarea în decurs de 28 de zile a fost observat în rândul pacienților care au primit ventilație mecanică invazivă la randomizare (RR, 1,48; IC 95% 1,16, 1,90), urmat doar de oxigen (RR, 1,15; 95 % CI 1,06-1,24) fără efect benefic la pacienții care nu primesc oxigen (RR, 0,96; IC 95% 0,85-1,08).

Outcome	Dexamethasone (N=2104)	Usual Care (N=4321)	Rate or Risk Ratio (95% CI)*
<i>no./total no. of patients (%)</i>			
<b>Primary outcome</b>			
Mortality at 28 days	482/2104 (22.9)	1110/4321 (25.7)	0.83 (0.75–0.93)
<b>Secondary outcomes</b>			
Discharged from hospital within 28 days	1413/2104 (67.2)	2745/4321 (63.5)	1.10 (1.03–1.17)
Invasive mechanical ventilation or death†	456/1780 (25.6)	994/3638 (27.3)	0.92 (0.84–1.01)
Invasive mechanical ventilation	102/1780 (5.7)	285/3638 (7.8)	0.77 (0.62–0.95)
Death	387/1780 (21.7)	827/3638 (22.7)	0.93 (0.84–1.03)

\* Rate ratios have been adjusted for age with respect to the outcomes of 28-day mortality and hospital discharge. Risk ratios have been adjusted for age with respect to the outcome of receipt of invasive mechanical ventilation or death and its subcomponents.

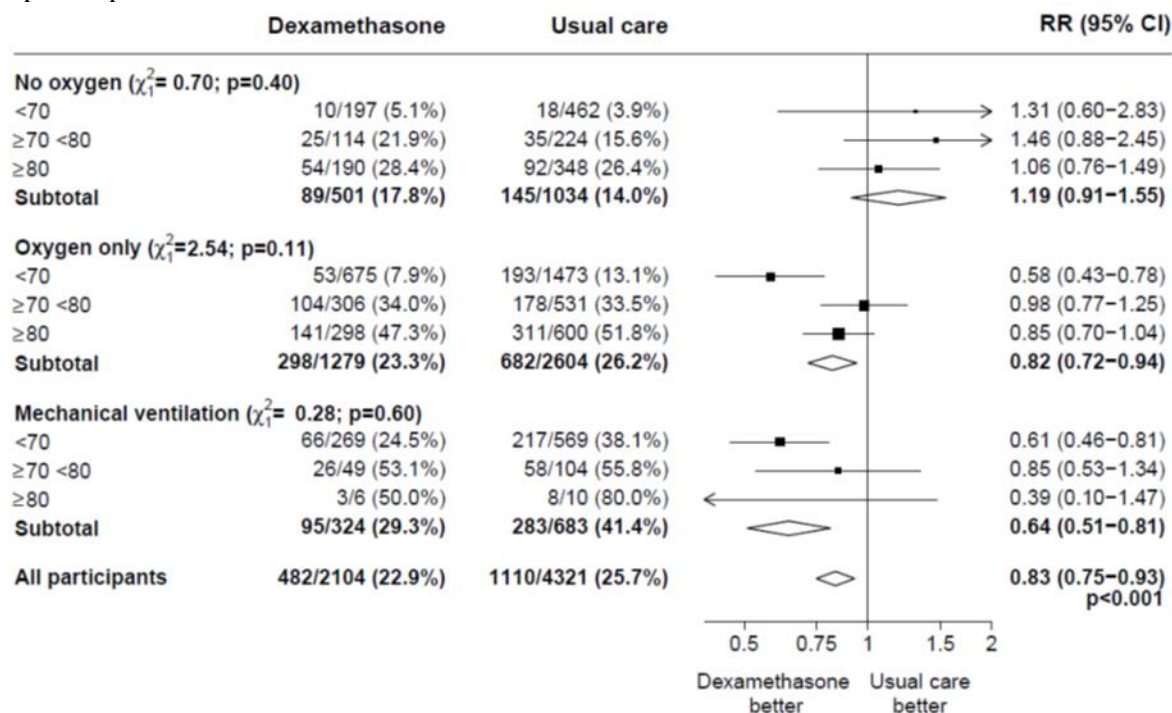
† Excluded from this category are patients who were receiving invasive mechanical ventilation at randomization.

### Siguranță

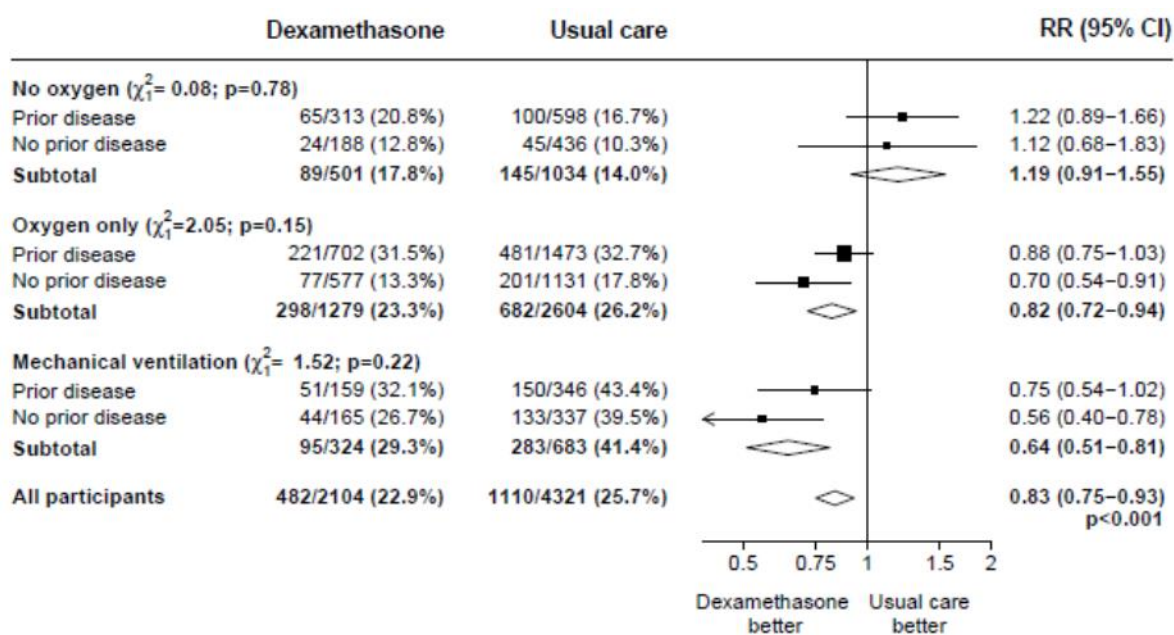
Au existat patru evenimente adverse grave legate de tratamentul de studiu: două evenimente adverse grave de hiperglicemie, un eveniment advers grav de psihoză indusă de steroizi și un eveniment advers grav al unei sângerări gastro-intestinale superioare. Toate evenimentele s-au rezolvat.

### Analize subgrup

Efectele alocării dexametazonei asupra mortalității de 28 de zile, în funcție de vârstă și suport respirator primit la randomizare



Efectele alocării dexametazonei asupra mortalității de 28 de zile, prin suport respirator primit la randomizare și istoricul oricărei boli cronice.



## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrare, dexametazona sodiu-fosfat se hidrolizează rapid în dexametazonă. După administrarea intravenoasă efectul se instalează mai rapid decât după administrarea intramusculară. Din acest motiv pentru situații de urgență se alege injectarea intravenoasă, iar pentru tratamentul de întreținere se preferă injectarea intramusculară.

Dexametazona se distribuie rapid în toate țesuturile, traversează bariera feto-placentară și este excretată în cantități mici în laptele matern. Legarea de proteinele plasmatice este proporțională cu doza. În hipoalbuminemie, crește proporția dexametazonei nelegată de proteinele plasmatice. Dexametazona se metabolizează în special la nivelul ficatului, dar și în rinichi, excretându-se în urină, sub formă neconjugată. Tulburarea funcției renale nu influențează semnificativ eliminarea dexametazonei; tulburarea funcției hepatice duce la acumulare, prin diminuarea metabolizării. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 3 ore. Are efect de lungă durată (36-54 de ore), deprimând continuu funcția hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenală, ceea ce face ca administrarea îndelungată să nu fie recomandată, datorită riscului mare de insuficiență corticosuprarenaliană iatrogenă.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile la animale au arătat că utilizarea glucocorticoizilor crește incidența palatoschizisului, la șobolani, șoareci, hamsteri, iepuri, câini și primat; dar nu și la cai sau oi. În unele cazuri, s-au adăugat afectări ale sistemului nervos central și ale inimii. La primat, în urma expunerii au fost observate efecte asupra creierului. Mai mult decât atât, dezvoltarea intrauterină a fost întârziată. Toate aceste efecte au fost observate după administrarea unor doze mari.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Fosfat disodic dodecahidrat, , clorură de sodiu, citrat de sodiu dihidrat, edetat disodic, parahidroxibenzoat de metil (E 218), parahidroxibenzoat de n-propil (E 216), hidroxid de sodiu, alcool benzilic, apă pentru preparate injectabile.

### 6.2 Incompatibilități

Nu se cunosc.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

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

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original.  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.  
A nu se păstra la frigider sau congela.

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

Cutie cu 10 fiole din sticlă brună tip I a câte 2 ml soluție injectabilă  
Cutie cu 100 fiole din sticlă brună tip I a câte 2 ml soluție injectabilă

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

Se vor utiliza doar soluțiile clare. Soluția poate fi diluată cu soluție injectabilă de clorură de sodiu sau soluție injectabilă de glucoză. Soluția diluată trebuie utilizată în interval de 24 ore de la preparare.

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

Medochemie Ltd.,  
1-10 Constantinoupoleos Street, Limassol 3011, Cipru

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

14984/2023/01-02

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

Data autorizare - Decembrie 2006  
Data reînnoire autorizație – Aprilie 2023

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Decembrie 2023

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