

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dexametazonă Zentiva 4 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat de Dexametazonă Zentiva 4 mg conține dexametazonă 4 mg.

#### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat de Dexametazonă Zentiva 4 mg conține lactoză 134 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Dexametazonă Zentiva 4 mg comprimate: comprimat rotund cu margini teșite de culoare albă până la aproape albă, cu diametrul de aproximativ 8 mm, marcat cu „DX” pe una dintre fețe și cu „4” pe cealaltă față.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

**DEXAMETAZONĂ ZENTIVA 4 mg comprimate este indicat pentru:**

- edem cerebral determinat de o tumoră cerebrală, proceduri neurochirurgicale, meningită bacteriană, abces cerebral.
- exacerbări severe ale astmului bronșic
- tratamentul oral inițial al afecțiunilor dermatologice extinse, severe, acute, care răspund la glucocorticoizi, cum sunt eritrodermie, pemfigus vulgar sau eczemă acută.
- tratamentul oral inițial al afecțiunilor autoimune, cum este lupusul eritematos sistemic (mai ales formele cu afectare viscerală)
- evoluție severă, progresivă a formelor de poliartrită reumatoidă activă, de exemplu, forme rapid distructive și/sau cu manifestări extraarticulare.
- boli infecțioase grave cu stări toxice (de exemplu, tuberculoză, febră tifoidă, întotdeauna numai în asociere cu tratament antibiotic adecvat).
- tratamentul paliativ al tumorilor maligne
- tratamentul bolii determinate de coronavirus (COVID-19) la pacienți adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste și greutatea corporală de cel puțin 40 kg) care necesită aport suplimentar de oxigen.

**În plus DEXAMETAZONA ZENTIVA 4 mg este indicat pentru:**

- profilaxia și tratamentul vărsăturilor post-operatorii sau provocate de citostatice, în cadrul unei scheme de tratament antiemetic.

## 4.2 Doze și mod de administrare

În funcție de boala de bază, simptomele clinice și răspunsul la tratament, doza poate fi redusă cu viteză diferită și tratamentul poate fi întrerupt sau doza ajustată la cea mai mică doză de întreținere posibilă pentru pacient, dacă este necesar sub supravegherea sistemului de control suprarenalian.

În principiu, dozele și durata tratamentului trebuie menținute, în funcție de necesități, la concentrația cea mai mare și pe durata de timp cea mai lungă, dar și, în același timp, doza minimă trebuie menținută pe durată cât mai scurtă. Orice reducere a dozei acestui medicament se va face treptat.

Dacă după terapia inițială se consideră că este necesară un tratament pe termen lung, se recomandă trecerea la prednison/prednisolon, deoarece acest tratament duce la o supresie mai mică a corticosuprarenalei (vezi pct. 4.4).

### Doze

Doza depinde de tipul și severitatea bolii și de răspunsul individual al pacientului la terapie. În general, se utilizează doze inițiale relativ mari, care trebuie să fie semnificativ mai mari în afecțiuni acute severe decât în bolile cronice.

Alegerea concentrației adecvate a dozei depinde de cantitatea dozei inițiale și de numărul de doze care trebuie distribuite pe parcursul zilei.

Dacă nu este prescris altfel, se aplică următoarele recomandări cu privire la doze:

- Edem cerebral  
Doza inițială în funcție de cauză și severitate 8-10 mg (până la 80 mg) i.v., apoi 16-24 mg (până la 48 mg)/zi pe cale orală, împărțită în 3-4 (până la 6) doze unice în 4-8 zile. Administrarea pe termen lung, în doze mai mici de Dexametazonă Zentiva poate fi necesară în timpul radioterapiei și în terapia conservatoare a tumorilor cerebrale inoperabile.
- Edem cerebral apărut în urma meningitei bacteriene  
0,15 mg/kg corp, la fiecare 6 ore timp de 4 zile.  
Copii și adolescenți: 0,4 mg/kg corp la fiecare 12 ore timp de 2 zile, începând înainte de prima administrare de antibiotic.
- Criza severă de astm bronșic  
Adulți: 8-20 mg, apoi după caz, 8 mg la fiecare 4 ore.  
Copii și adolescenți: 0,15-0,3 mg/kg corp.
- Afecțiuni dermatologice acute  
În funcție de natura și amploarea bolii, doze zilnice de 8-40 mg, în cazuri individuale până la 100 mg. Apoi continuați tratamentul în doze descrescătoare.
- Faza activă a afecțiunilor reumatice sistemice  
Lupus eritematos sistemic: 6 – 16 mg pe zi.
- Poliartrita reumatoidă activă, formă cu evoluție progresivă severă:  
de exemplu. forme rapid distructive și/sau forme cu manifestări extraarticulare: 6- 12 mg/zi.
- Boli infecțioase grave, afecțiuni toxice (de exemplu, tuberculoză, febră tifoidă)  
4-20 mg pe zi timp de câteva zile, numai împreună cu terapia antiinfecțioasă adecvată.
- Terapia paliativă a tumorilor maligne  
Inițial 8-16 mg/zi, pentru tratament de mai lungă durată 4-12 mg/zi.

- Pentru tratamentul Covid-19  
Pacienți adulți: 6 mg, intravenos sau oral, o dată pe zi timp de până la 10 zile.  
Copii și adolescenți: Pacienților copii și adolescenți (adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste) li se recomandă să ia 6 mg/doză, intravenos sau oral, o dată pe zi timp de până la 10 zile.  
Durata tratamentului trebuie să fie ghidată de răspunsul clinic și de cerințele individuale ale pacientului.  
Vârstnici, insuficiență renală, insuficiență hepatică: nu este necesară ajustarea dozei.

#### **În plus pentru Dexametazonă Zentiva 4 mg comprimate:**

- Profilaxia și tratamentul vărsăturilor induse de citostatice în contextul schemelor de tratament antiemetic  
10-20 mg înainte de începerea chimioterapiei, apoi 4-8 mg de 2 până la 3 ori pe zi timp de 1-3 zile (chimioterapie moderat emetogenă) sau până la 6 zile (chimioterapia puternic emetogenă) dacă este necesar.
- Prevenirea și tratamentul vărsăturilor postoperatorii  
Doza unică de 8-20 mg înainte de începerea intervenției chirurgicale  
Copii cu vârsta de 2 ani și peste: 0,15-0,5 mg/kg greutate corporală (max. 16 mg).

#### Mod de administrare

Comprimatele trebuie înghițite întregi, împreună cu alimentele sau după masă și administrate împreună cu o cantitate suficientă de lichid. În timpul tratamentului, doza zilnică trebuie administrată ca doză unică dimineața, dacă este posibil (terapie circadiană). Cu toate acestea, la pacienții care necesită tratament cu doze mari din cauza afecțiunii de bază, sunt adesea necesare mai multe administrări pe zi pentru a obține efectul maxim.

#### Grupe speciale de pacienți

În cazurile de hipotiroidism sau ciroză hepatică, pot fi suficiente doze comparativ mai mici sau poate fi necesară o reducere a dozei.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. ^1.

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

În funcție de doză și durata tratamentului, insuficiența corticosuprarenală cauzată de tratamentul cu glucocorticoizi poate persista luni de zile și, în unele cazuri, peste 1 an, după întreruperea tratamentului. Dacă în timpul tratamentului cu Dexametazonă Zentiva, pacientul traversează o situație care implică stres fizic important (traumatism, intervenție chirurgicală, naștere etc.), poate fi necesară o creștere temporară a dozei. Din cauza riscului posibil din situațiile stresante, pacienților cu tratament prelungit cu Dexametazonă Zentiva, trebuie să li se elibereze un document cu privire la tratamentul corticosteroidian. Chiar și în cazul unei insuficiențe corticosuprarenale prelungite după întreruperea tratamentului, administrarea glucocorticoizilor poate fi necesară în situațiile stresante din punct de vedere fizic (de exemplu tuberculoză, febră tifoidă). Insuficiența corticosuprarenală indusă de tratament poate fi minimizată prin reducerea lentă a dozei, până la întreruperea tratamentului.

#### Infecții și vaccinări

Tratamentul cu Dexametazonă Zentiva poate duce la un risc crescut de infecții bacteriene, virale, parazitare, oportuniste și fungice datorită efectului său imunosupresor. Simptomele unei infecții existente sau în curs de dezvoltare pot fi mascate, făcând diagnosticul mai dificil. Infecțiile latente, cum sunt tuberculoza sau hepatita B, pot fi, de asemenea, reactivate.

Bolile virale speciale (varicela, rujeola) pot fi deosebit de severe la pacienții tratați cu glucocorticoizi. În mod special expuși riscului sunt pacienții cu imunodepresie și pacienții care nu au avut până acum o infecție cu varicelă sau rujeolă. Dacă acești pacienți au contact, cu alte persoane care sunt infectate cu

rujeolă sau cu varicelă, în timp ce sunt tratați cu Dexametazonă Zentiva, trebuie luată în considerare inițierea unui tratament preventiv.

Vaccinarea cu vaccinuri inactivate este posibilă în principiu. Cu toate acestea, trebuie remarcat faptul că răspunsul imunitar și astfel răspunsul la vaccinare pot fi diminuate la doze mai mari de corticoizi.

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

Farmacoterapia cu Dexametazonă Zentiva trebuie luată în considerare numai conform celor mai stricte criterii de diagnostic și, dacă este necesar, cu terapie antiinfecțioasă țintită suplimentară în următoarele condiții:

- infecții virale acute (hepatită B, herpes zoster, herpes simplex, varicelă, keratită herpetică);
- hepatită cronică activă HBsAg-positivă;
- cu aproximativ 8 săptămâni înainte sau până la 2 săptămâni după vaccinarea cu vaccinuri vii;
- micoză și parazitoză fungică sistemică (de exemplu, nematode);
- la pacienții cu infecție suspectată sau confirmată cu nematode (strongyloides), glucocorticoizii pot duce la activarea și multiplicarea în masa parazitilor;
- poliomielită;
- limfadenită în urma vaccinării BCG;
- infecții bacteriene acute și cronice;
- dacă în istoricul pacientului există tuberculoză, se utilizează numai sub protecție cu medicamente tuberculostatice.

În plus, tratamentul cu dexametazonă trebuie luat în considerare numai conform celor mai stricte criterii de diagnostic și, dacă este necesar, cu terapie specifică suplimentară în următoarele condiții:

- ulcere gastrointestinale;
- osteoporoză;
- insuficiență cardiacă severă;
- hipertensiune arterială greu de controlat;
- diabet zaharat greu de controlat;
- tulburări psihice (inclusiv în anamneză), inclusiv suicidalitate: se recomandă monitorizarea neurologică sau psihiatrică;
- glaucom cu unghi îngust și larg: se recomandă supravegherea oftalmologică și tratamentul concomitent;
- ulceratii corneene și leziuni corneene: se recomandă supravegherea oftalmologică și tratamentul concomitent.

#### 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.

#### 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

#### Afectare gastrointestinală

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

- colită ulcerativă severă, cu risc de perforație iminentă, aceasta poate să apară fără iritație peritoneală;

- 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

Pacienții cu diabet zaharat care sunt tratați cu Dexametazonă Zentiva pot necesita doze crescute de insulină sau de antidiabetice orale.

#### Alte afecțiuni

Monitorizarea regulată a tensiunii arteriale este necesară în timpul tratamentului cu Dexametazonă Zentiva, în special în timpul administrării de doze mai mari și la pacienții cu hipertensiune arterială dificil de controlat.

Pacienții cu insuficiență cardiacă severă trebuie monitorizați cu atenție, deoarece există riscul de agravare a acestei afecțiuni.

Bradycardia poate apărea la doze mari de dexametazonă.

Pot apărea reacții anafilactice severe.

Riscul de durere de tendon, tendinită și ruptură de tendon este crescut atunci când fluorochinolonele și glucocorticoizii sunt administrate împreună.

Miastenia gravis concomitentă se poate agrava inițial în timpul tratamentului cu Dexametazonă Zentiva.

În cursul unui tratament prelungit cu Dexametazonă Zentiva, sunt necesare controale medicale regulate (inclusiv examinări oftalmologice la intervale de trei luni).

La doze mari, pacienții trebuie monitorizați pentru a se asigura o cantitate suficientă de potasiu și, un aport redus de sodiu și, de asemenea, trebuie monitorizate concentrațiile serice de potasiu.

În funcție de doză și durata tratamentului, se anticipează o influență negativă asupra metabolismului calciului și, prin urmare, se recomandă profilaxia osteoporozei. Acest lucru este valabil mai ales acolo unde există factori de risc asociați, cum sunt predispoziția familială, vârsta, aportul insuficient de proteine și calciu după menopauză, fumatul excesiv, consumul excesiv de alcool, precum și lipsa activității fizice. Prevenția constă în asigurarea unui aport adecvat de calciu și vitamina D și a activității fizice. În cazurile de osteoporoză preexistentă trebuie luată în considerare un tratament medicamentos suplimentar.

În cazul încheierii sau întreruperii administrării pe termen lung a glucocorticoizilor, trebuie luate în considerare următoarele riscuri: Exacerbarea sau recidiva bolii de bază, insuficiența corticosuprarenală acută, sindromul de abținere la cortizon.

În cadrul experienței de după punerea pe piață, la pacienții cu afecțiuni hematologice maligne, în urma utilizării dexametazonei în monoterapie sau în asociere cu alți agenți chimioterapeutici a fost raportat sindromul de liză tumorală (SLT). Pacienții cu risc crescut de SLT, cum sunt pacienții cu rată de proliferare ridicată, încărcare tumorală ridicată și sensibilitate crescută la agenții citotoxici, trebuie monitorizați îndeaproape și trebuie luate toate măsurile de precauție adecvate.

#### Copii și adolescenți

*Nou-născuții prematuri*

Dovezile disponibile sugerează evenimente adverse legate de neurodezvoltare pe termen lung după tratamentul precoce (< 96 de ore) la sugarii prematuri cu boală pulmonară cronică la doze inițiale de 0,25 mg/kg greutate corporală de două ori pe zi.

În faza de creștere a copiilor, raportul risc-beneficiu al tratamentului cu Dexametazonă Zentiva trebuie evaluat cu atenție.

Tratamentul trebuie limitat în timp sau alternat în cazul terapiei de lungă durată.

#### Vârstnici

Deoarece pacienții vârstnici prezintă un risc crescut de osteoporoză, raportul risc-beneficiu al tratamentului cu Dexametazonă Zentiva trebuie evaluat cu atenție.

#### Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

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

#### Estrogeni (de exemplu, inhibitori ai ovulației)

Timpul de înjumătățire al glucocorticoizilor poate fi prelungit. Aceasta înseamnă că efectul corticoidului poate fi crescut.

#### Antiacide

Administrarea concomitentă de hidroxid de aluminiu sau magneziu poate duce la o scădere a absorbției glucocorticoizilor cu o eficacitate redusă a Dexametazonă Zentiva. Prin urmare, cele două medicamente trebuie luate cu un interval de timp între ele (2 ore).

#### Medicamente care induc CYP3A4, cum sunt rifampicina, fenitoina, carbamazepina, barbituricele și primidona

Efectul corticoidului poate fi redus.

#### Inhibitori ai CYP3A (inclusiv ketoconazol, itraconazol, ritonavir și cobicistat)

Tratamentul concomitent cu inhibitori ai CYP3, inclusiv medicamentele care conțin cobicistat, este de așteptat să crească riscul de reacții adverse sistemice. Combinația trebuie evitată cu excepția cazului în care beneficiul depășește riscul crescut de reacții adverse sistemice ale corticosteroizilor, caz în care pacienții trebuie monitorizați pentru efectele secundare sistemice ale corticosteroizilor.

#### Efedrină

Metabolismul glucocorticoizilor poate fi accelerat, reducându-le astfel eficacitatea.

#### Glicozide cardiace

Efectul glicozidelor poate fi crescut de deficitul de potasiu.

#### Saluretice/laxative

Eliminarea potasiului poate fi crescută.

#### Agenti antidiabetici

Efectul de scădere a glicemiei poate fi redus.

#### Derivați de cumarină

Efectul anticoagulant al cumarinei poate fi fie scăzut, fie crescut. O ajustare a dozei de anticoagulant poate fi necesară în cazul utilizării concomitente.

#### Medicamente antiinflamatoare/antireumatice nesteroidiene (AINS), salicilați și indometacin

Riscul de ulcerăție gastrointestinală și sângerare este crescut.

#### Relaxante musculare nedepolarizante

Relaxarea musculară poate dura mai mult.

#### Atropină, alte anticolinergice

Creșterile suplimentare ale presiunii intraoculare sunt posibile în cazul utilizării simultane.

#### Praziquantel

Tratamentul cu corticosteroizi poate determina o reducere a concentrației de praziquantel din sânge.

#### Clorochină, hidroxiclorochină, meflochină

Există un risc crescut de miopatie și cardiomiopatie.

#### Somatropină

Efectele somatropinei pot fi reduse în timpul utilizării pe termen lung.

#### Protirelină

Creșterea TSH-ului în administrarea de protirelină poate fi redusă.

#### Agenti imunosupresori

Susceptibilitate crescută la infecții și posibilă agravare sau manifestare a infecțiilor latente. În plus, pentru ciclosporină: concentrațiile sanguine ale ciclosporinei sunt crescute și există un risc crescut de convulsii cerebrale.

#### Fluorochinolone

Fluorochinolonele pot crește riscul de afectări ale tendoanelor.

#### Influența asupra metodelor de diagnostic

Reacțiile la testele cutanate pentru alergii pentru pot fi suprimate.

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

#### Sarcina

Dexametazona traversează placenta. În timpul sarcinii, în special în primele luni, acest medicament trebuie utilizat numai după ce s-a efectuat o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu.

În cursul tratamentelor pe termen lung cu glucocorticoizi în timpul sarcinii, nu pot fi excluse tulburări de creștere ale fătului.

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 este palatoschizisul (vezi pct. 5.3).

Dacă o femeie primește tratament cu glucocorticoizi la sfârșitul unei sarcini, există riscul ca fătul să sufere atrofie a cortexului suprarenalian, ceea ce poate necesita o terapie de substituție cu reducere treptată a dozei la nou-născut.

#### Alăptarea

Dexametazona poate să treacă în laptele uman. Nu au fost raportate cazuri de afectare a nou născuților. Cu toate acestea, indicația trebuie evaluată cu atenție la paciente în cursul sarcinii. Dacă sunt necesare doze mari de medicament pentru tratamentul afecțiunii, alăptarea trebuie întreruptă.

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

Nu au fost efectuate studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

## 4.8 Reacții adverse

### **Terapie de substituție hormonală:**

Risc scăzut de reacții adverse dacă sunt respectate dozele recomandate.

### **Farmacoterapie:**

Pot apărea următoarele reacții adverse, care depind foarte mult de doza și durata tratamentului și a căror frecvență nu poate fi, prin urmare, precizată.

#### *Infecții și infestări*

Mascarea infecțiilor, manifestarea, exacerbarea sau reactivarea infecțiilor virale, infecțiilor fungice, infecțiilor bacteriene, parazitare precum și oportuniste, activarea strongiloidozei (vezi pct. 4.4).

#### *Tulburări hematologice și limfatice*

Leucocitoză moderată, limfopenie, eozinopenie, policitemie.

#### *Tulburări ale sistemului imunitar*

Reacții de hipersensibilitate (de exemplu, exantem indus de medicament), reacții anafilactice severe, cum sunt aritmiile, bronhospasm, hipo- sau hipertensiune arterială, colaps circulator, stop cardiac, scădere a apărării imune.

#### *Tulburări endocrine*

Sindromul Cushing (simptome tipice: fața cu aspect de lună plină, obezitate a trunchiului și pletoară), supresie suprarenală (vezi pct. 4.4).

#### *Tulburări metabolice și de nutriție*

Retenție de sodiu cu edeme, scăderea concentrației serice a potasiului (pot să apară aritmiile), creștere în greutate, toleranță redusă la glucoză, diabet zaharat, hipercolesterolemie și hipertrigliceridemie, creșterea apetitului alimentar.

#### *Tulburări psihice*

Depresie, iritabilitate, euforie, impulsuri crescute, psihoze, manie, halucinații, labilitate afectivă, anxietate, tulburări de somn, tendințe suicidare.

#### *Tulburări ale sistemului nervos*

Pseudotumor cerebri, manifestare a unei epilepsii latente și creșterea susceptibilității la convulsii în epilepsia manifestă.

#### *Tulburări oculare*

Cataractă, în special cu opacitate subcapsulară posterioară, glaucom, agravarea simptomelor în ulcerul cornean, promovarea inflamației virale, fungice și bacteriene a ochiului, agravarea inflamației bacteriene a corneei, ptoză, midriază, chemoză, perforație sclerală iatrogenă, corioretinopatie, afectarea acuității vizuale (vezi și pct. 4.4).

#### *Tulburări vasculare*

Hipertensiune arterială, risc crescut de arterioscleroză și tromboză, vasculită (de asemenea, ca sindrom de sevraj după tratament de lungă durată) și fragilitate capilară crescută.

#### *Tulburări gastrointestinale*

Ulcer gastro-intestinal, hemoragii gastro-intestinale, pancreatită, disconfort abdominal.

#### *Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat*

Striae rubrae, atrofie, telangiectazii, peteșii, echimoze, hipertricoză, acnee declanșată de steroizi, dermatită asemănătoare rozaceei (perioral), modificări ale pigmentării pielii.

#### *Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv*



Miopatie, atrofie și slăbiciune musculară, osteoporoză (dependentă de doză, posibilă și numai cu utilizare scurtă), necroză osoasă aseptică, afectări ale tendoanelor, tendinită, ruptură de tendon, lipomatoză epidurală, întârziere de creștere la copii.

Notă: O reducere prea rapidă a unui tratament cu corticosteroizi în urma unui tratament prelungit poate duce la tulburări musculare și articulare.

Tulburări ale aparatului genital și sânilor

Tulburări ale secreției hormonilor sexuali (ca urmare a cărora apar: menstruație neregulată și până la amenoree, hirsutism și impotență).

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Vindecarea întârziată a rănilor

#### 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 Agenția 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**

Nu se cunosc cazuri de intoxicație acută cu dexametazonă. În cazurile de supradozaj cronic, se poate aștepta o creștere a incidenței reacțiilor adverse (vezi pct. 4.8) și, în special, a celor care afectează sistemul endocrin, metabolismul și echilibrul electrolitic.

### **Management**

Nu există un antidot cunoscut pentru dexametazonă.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

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

Dexametazona este un glucocorticoid monofluorurat cu efecte antialergice, antiinflamatoare și de stabilizare a membranei celulare, precum și efecte asupra metabolismului glucidic, proteic și lipidic.

Dexametazona are un efect glucocorticoid de aproximativ 7,5 ori mai puternic decât prednisolonul și prednisonul, comparativ cu hidrocortizonul este de 30 de ori mai eficient, efectele mineralocorticoide sunt absente.

Glucocorticoidii precum dexametazona își exercită efectul biologic prin activarea transcripției genelor sensibile la corticoizi. Efectele antiinflamatorii, imunosupresoare și antiproliferative sunt cauzate, printre altele, de formarea, eliberarea și activitatea redusă a mediatorilor inflamatori și de inhibarea funcțiilor specifice și migrarea celulelor inflamatorii. În plus, efectul limfocitelor T și macrofagelor sensibilizate asupra celulelor țintă poate fi prevenit de corticosteroizi.

Dacă este necesară medicația corticosteroidiană pe termen lung, trebuie luată în considerare posibilitatea de apariție a insuficienței corticosuprenale tranzitorii. Supresibilitatea axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprenalian depinde și de factori individuali.

## Tratamentul infecției COVID-19

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 Marea Britanie.

6425 de pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie dexametazonă (2104 pacienți) fie doar terapii medicale uzuale (4321 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 extracorporeală cu membrană, la 60% se administra doar oxigen (cu sau fără ventilație noninvazivă) 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 2104 pacienți (22,9%) și respectiv pentru 1110 din 4321 pacienți (25,7%) (raportul ratelor 0,83; interval de încredere [ÎÎ] 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; ÎÎ 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; ÎÎ 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; ÎÎ 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 externăți în viață după primele 28 de zile (raportul ratelor 1,10; ÎÎ 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; ÎÎ 95%, 1,16-1,90), urmat de efectul obținut la pacienții la care s-a administrat doar oxigen (raportul ratelor 1,15; ÎÎ 95%, 1,06-1,24), iar la pacienții care nu au primit oxigen nu au fost observate efecte benefice (raportul ratelor 0,96; ÎÎ 95%, 0,85 - 1,08).

Rezultatele studiului	Dexametazonă (N = 2104)	Îngrijiri obișnuite (N = 4321)	Rata de raport sau Rata de risc (ÎÎ 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 săi.

† Au fost excluși din aceste categorii pacienții care primeau ventilației 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 gastro-intestinal superior. Toate evenimentele au fost vindecate.

## Analize de subgrup

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

	Dexametazonă	Îngrijiri obisnuite		RR (II 95%)
<b>Fără oxigen (<math>\chi_1^2= 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_1^2= 2,54</math>; <math>p=0,11</math>)</b>				
<70	53/675 (7,9%)	193/1473 (13,1%)	0,58 (0,43-0,78)	0,58 (0,43-0,78)
≥70 <80	104/306 (34,0%)	178/531 (33,5%)	0,98 (0,77-1,25)	0,98 (0,77-1,25)
≥80	141/298 (47,3%)	311/600 (51,8%)	0,85 (0,70-1,04)	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>0,82 (0,72-0,94)</b>
<b>Ventilație mecanică (<math>\chi_1^2= 0,28</math>; <math>p=0,60</math>)</b>				
<70	66/269 (24,5%)	217/569 (38,1%)	0,61 (0,46-0,81)	0,61 (0,46-0,81)
≥70 <80	26/49 (53,1%)	58/104 (55,8%)	0,85 (0,53-1,34)	0,85 (0,53-1,34)
≥80	3/6 (50,0%)	8/10 (80,0%)	0,39 (0,10-1,47)	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>0,64 (0,51-0,81)</b>
<b>Toti participantii</b>	<b>482/2104 (22,9%)</b>	<b>1110/4321 (25,7%)</b>		<b>0,83 (0,75-0,93)</b> <b>p&lt;0,001</b>
			Dexametazona mai eficientă	Îngrijirile obisnuite mai eficiente

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

	Dexametazonă	Îngrijiri obisnuite		RR (II 95%)
<b>Fără oxigen (<math>\chi_1^2= 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)
<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_1^2= 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)	0,88 (0,75-1,03)
Fără afecțiuni preexistente	77/577 (13,3%)	201/1131 (17,8%)	0,70 (0,54-0,91)	0,70 (0,54-0,91)
<b>Subtotal</b>	<b>298/1279 (23,3%)</b>	<b>682/2604 (26,2%)</b>	<b>0,82 (0,72-0,94)</b>	<b>0,82 (0,72-0,94)</b>
<b>Ventilație mecanică (<math>\chi_1^2= 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)	0,75 (0,54-1,02)
Fără afecțiuni preexistente	44/165 (26,7%)	133/337 (39,5%)	0,56 (0,40-0,78)	0,56 (0,40-0,78)
<b>Subtotal</b>	<b>95/324 (29,3%)</b>	<b>283/683 (41,4%)</b>	<b>0,64 (0,51-0,81)</b>	<b>0,64 (0,51-0,81)</b>
<b>Toti participantii</b>	<b>482/2104 (22,9%)</b>	<b>1110/4321 (25,7%)</b>		<b>0,83 (0,75-0,93)</b> <b>p&lt;0,001</b>
			Dexametazona mai eficientă	Îngrijirile obisnuite mai eficiente

<sup>1</sup> www.recoverytrial.net

<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>)

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Dexametazona este rapid și aproape complet absorbită în stomac și intestinul subțire după administrare orală. Biodisponibilitatea sa este de 80 - 90%. Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse între 60 și 120 de minute. Dexametazona se leagă de albuminele plasmatice într-o manieră dependentă de doză.

La doze foarte mari, cea mai mare proporție a medicamentului circulă liber în sânge. În hipalbuminemie, proporția de corticosteroidi nelegați (eficienți) crește.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al dexametazonei la adulți este în medie de cca. 250 de minute (+ 80 de minute). Datorită timpului său de înjumătățire biologic lung de peste 36 de ore, dexametazona poate duce la acumulare și supradozaj dacă este administrată continuu în fiecare zi.

Excreția este în mare parte renală sub formă de dexametazonă-alcool liberă. Are loc metabolizarea parțială; metaboliții sunt, de asemenea, excretați sub formă de glucuronați sau sulfati în principal prin rinichi. Tulburările funcției renale nu afectează semnificativ eliminarea dexametazonei. În schimb, timpul de înjumătățire prin eliminare este prelungit în cazul bolilor hepatice severe.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### *Toxicitate acută:*

DL50 pentru dexametazonă după o singură administrare orală în primele 7 zile este de 16 g/kg greutate corporală la șoarece și peste 3 g/kg greutate corporală la șobolan. După o singură aplicare subcutanată, DL50 este mai mare de 700 mg/kg greutate corporală la șoarece și aproximativ 120 mg/kg greutate corporală la șobolan în primele 7 zile.

Observate pe o perioadă de 21 de zile, aceste valori se schimbă în intervale mai mici, ceea ce este interpretat ca o consecință a bolilor infecțioase severe cauzate de imunosupresia indusă de hormoni.

#### *Toxicitate cronică:*

Nu există rezultate privind toxicitatea cronică la om și animale. Nu sunt cunoscute cazuri de intoxicație legată de corticoizi. În cazul tratamentului de lungă durată cu doze în jur de 1,5 mg/zi sau peste trebuie anticipate reacții adverse pronunțate (vezi pct. 4.8).

#### *Potențial mutagen și tumorigen:*

Rezultatele disponibile ale testelor pentru glucocorticoizi nu indică niciun fel de proprietăți genotoxice relevante clinic.

#### *Toxicitate asupra funcției de reproducere:*

În studiile la animale, palatoschizisul a fost observat la șobolan, șoarece, hamster, iepure, câine și primate; nu a fost observat la cal și oaie. În unele cazuri, aceste anomalii au fost asociate cu anomalii la nivelul sistemului nervos central și la nivelul inimii. La primate, au fost observate după expunere efecte la nivelul creierului. În plus, creșterea intra-uterină poate fi întârziată. Toate aceste efecte au fost observate la doze mari.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Lactoză monohidrat  
Amidonoglicolat sodic (tip A)  
Stearat de magneziu (E 572)  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E 551)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

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

A se păstra la temperaturi sub 25 °C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

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

Ambalat în blistere din PVC-PVDC/Al.

Mărimi de ambalaj: 10, 20, 30, 50, 100 comprimate.

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

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

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

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

ZENTIVA k.s.

U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 10237 Praga 10

Republica Cehă

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

15104/2023/01-05

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

Data primei autorizări: August 2023

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

August 2023