

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### DEXATON®

#### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DEXATON®

#### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά

Το ενέσιμο DEXATON phosphate, είναι διαυγές, άχρουν διάλυμα και διατίθεται σε αμπούλες των 2ml. Κάθε ml περιέχει φωσφορική νατριούχο δεξαμεθαζόνη, που αντιστοιχεί σε 4mg φωσφορικής δεξαμεθαζόνης.

#### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα

#### 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

##### 4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

A)

##### Ενδοκρινικές Διαταραχές

- Πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια (η υδροκορτιζόνη και η κορτιζόνη είναι φάρμακα πρώτης εκλογής. Τα συνθετικά ανάλογα μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με αλατοκορτικοειδή, όπου αυτό είναι δυνατό. Στην παιδική ηλικία η συμπληρωματική χορήγηση αλατοκορτικοειδών είναι ιδιαίτερα σημαντική).
- Συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων
- Μη πυογόνος θυρεοειδίτις (υποξεία θυρεοειδίτις, θυρεοειδίτις Hashimoto)
- Υπερασβεστιαμία που σχετίζεται με καρκίνο

##### Ρευματικές Παθήσεις

Σαν συμπληρωματική θεραπεία για βραχυχρόνια χορήγηση (για την ανακούφιση του ασθενούς στη διάρκεια οξέος επεισοδίου ή παροξυσμού) στην:

- Ψωριασική αρθρίτιδα
- Ρευματοειδή αρθρίτιδα συμπεριλαμβανομένης και της νεανικής αρθρίτιδας (επιλεγμένες περιπτώσεις μπορεί να απαιτήσουν θεραπεία συντηρήσεως με χαμηλή δοσολογία)
- Αγκυλωτική σπονδυλίτιδα
- Οξεία και υποξεία θυλακίτιδα
- Οξεία μη ειδική τενοντοθυλακίτιδα
- Οξεία ουρική αρθρίτιδα
- Μετατραυματική οστεοαρθρίτιδα
- Θηλακίτιδα επί οστεοαρθρίτιδας
- Επικονδυλίτιδα

##### Νόσοι του Κολλαγόνου

Κατά την διάρκεια της εξάρσεως ή σαν θεραπεία συντηρήσεως σε επιλεγμένες περιπτώσεις συστηματικού ερυθρηματώδους λύκου, ρευματικού πυρετού, συστηματικής δερματομυοσίτιδος (πολυμυοσίτιδος).

### Δερματολογικές Παθήσεις

- Πέμφιγξ
- Ερπητοειδής φλυκταινώδης δερματίτιδα
- Βαρύ πολύμορφο ερύθημα (σύνδρομο Stevens-Johnson)
- Αποφολιδωτική δερματίτιδα
- Σπογγοειδής μυκητίαση
- Βαρεία Ψωρίαση
- Βαρεία σμηγματορροϊκή δερματίτιδα
- Αγγειοοίδημα ή Κνίδωση

### Αλλεργικές Καταστάσεις

Για τον έλεγχο βαρειών αλλεργικών καταστάσεων ή αυτών που μειώνουν τη συνήθη δραστηριότητα των πασχόντων και δεν ανταποκρίνονται σε επανειλημμένες θεραπευτικές προσπάθειες με τα συνήθη μέσα όπως:

- Εποχιακή ή χρόνια αλλεργική ρινίτιδα
- Ορονοσία
- Βρογχικό άσθμα
- Φαρμακευτικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας
- Ατοπική δερματίτιδα
- Δερματίτιδα εξ επαφής

### Οφθαλμικές Παθήσεις

Βαρείες οξείες και χρόνιες αλλεργικές και φλεγμονώδεις διεργασίες, οι οποίες αφορούν τους οφθαλμούς και τα εξαρτήματά τους όπως:

- Αλλεργικά παρυφώδη έλκη του κερατοειδούς
- Οφθαλμικός έρπης ζωστήρ
- Συμπαθητική οφθαλμία
- Αλλεργική επιπεφυκίτιδα
- Κερατίτιδα
- Φλεγμονή του προσθίου θαλάμου
- Διάχυτη οπισθία ραγοειδίτιδα και χοριοειδίτιδα
- Χοριοαμφιβληστροειδίτιδα
- Οπτική νευρίτιδα
- Ιρίτιδα και ιριδοκυκλίτιδα

### Αναπνευστικές Παθήσεις

- Συμπτωματική σαρκοείδωση
- Σύνδρομο Loeffler μη ανταποκρινόμενο σε άλλα θεραπευτικά μέτρα
- Βηρυλλίωση
- Κεραυνοβόλος ή κεχροειδής πνευμονική φυματίωση σε συνδυασμό με τα κατάλληλα αντιφυματικά
- Πνευμονίτιδα από εισρόφηση

### Αιματολογικές Διαταραχές

- Ιδιοπαθής θρομβοκυτταροπενική πορφύρα στους ενήλικες
- Δευτεροπαθής θρομβοκυτταροπενία στους ενήλικες
- Επίκτητη (αυτοάνοσος) αιμολυτική αναιμία
- Απλαστική αναιμία
- Συγγενής (ερυθροειδής) υποπλαστική αναιμία

### Νεοπλασματικές Παθήσεις

Για παρηγορητική θεραπεία της λευχαιμίας και λεμφωμάτων στους ενήλικες και στην οξεία λευχαιμία στα παιδιά.

### **Οιδηματικές Καταστάσεις**

Για πρόκληση διουρήσεως ή μείωση της πρωτεϊνουρίας στο ιδιοπαθές νεφρωσικό σύνδρομο χωρίς ουραιμία ή το οφειλόμενο σε διάχυτο ερυθρηματώδη λύκο.

### **Νευρικό σύστημα**

Οξείες εξάρσεις πολλαπλής σκλήρυνσης.

### **Γαστρεντερικές Παθήσεις**

Για ανακούφιση του ασθενούς κατά τη διάρκεια των κρίσεων της νόσου στην:

- Ελκώδη κολίτιδα
- Τοπική εντερίτιδα (Νόσος του Crohn)

### **Διάφορα**

- Φυματιώδης μηνιγγίτιδα με υπαραχνοειδή αποκλεισμό ή επικείμενο αποκλεισμό υπό ταυτόχρονη και την κατάλληλη αντιφυματική χημειοθεραπεία.
- Τριχίνωση μετά προσβολής του νευρικού συστήματος ή του μυοκαρδίου.
- Η δεξαμεθαζόνη ενδείκνυται για διαγνωστική δοκιμασία της υπερλειτουργίας του φλοιού των επινεφριδίων.

Στις ανωτέρω παθήσεις η παρεντερική χορήγηση ενδείκνυται όταν η από του στόματος θεραπεία δεν είναι δυνατή.

### **B) Στις ακόλουθες περιπτώσεις συνιστάται παρεντερική χορήγηση ενδομυϊκή ή ενδοφλέβια:**

Οξεία φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια (η υδροκορτιζόνη ή η κορτιζόνη είναι τα φάρμακα πρώτης εκλογής).

Προεγχειρητικά ή σε περίπτωση βαρέος τραύματος ή ασθένειας με γνωστή φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια ή όταν η φλοιοεπινεφριδική λειτουργία είναι αμφίβολη.

Σοκ που δεν ανταποκρίνεται σε κλασσική θεραπεία όταν υπάρχει φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια ή υπόνοια ότι υπάρχει.

Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας και οξύ μη ιογενές οίδημα του λάρυγγα (η επινεφρίνη είναι το φάρμακο πρώτης εκλογής).

Εγκεφαλικό οίδημα που σχετίζεται με πρωτοπαθή ή μεταστατικό όγκο του εγκεφάλου, κρανιοτομή ή τραύμα του κρανίου.

Αντιδράσεις απόρριψης κατά τις μεταμοσχεύσεις οργάνων.

### **Γ) Ενδοαρθρικός ή εντός των μαλακών μορίων έγχυση**

Ως επιπρόσθετη θεραπεία για βραχυχρόνια χορήγηση (για την υποστήριξη του ασθενούς κατά τη διάρκεια επεισοδίου ή παρόξυνσης) σε:

- Υμενίτιδα από οστεοαρθρίτιδα
- Ρευματοειδή αρθρίτιδα
- Οξεία και υποξεία θυλακίτιδα
- Οξεία ουρική αρθρίτιδα
- Επικονδυλίτιδα
- Οξεία μη ειδική τενοντοθυλακίτιδα
- Μετατραυματική οστεοαρθρίτιδα

### **Δ) Εντός των βλαβών έγχυση**

- Χηλοειδή
- Τοπικές υπερτροφικές, διηθημένες φλεγμονώδεις βλάβες από: ομαλό λειχήνα, ψωριακές πλάκες, δακτυλιοειδές κοκκίωμα και χρόνιο απλό λειχήνα (νευροδερματίτις)
- Δισκοειδής ερυθματώδης λύκος
- Διαβητική λιποειδική νεκροβίωση
- Γυροειδής αλωπεκία

Μπορεί επίσης να φανεί χρήσιμο σε κυστικούς όγκους από απονεύρωση ή τένοντος ή γαγγλίων.

#### 4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Όλες οι δόσεις εκφράζονται σε φωσφορική δεξαμεθαζόνη.

Κάθε ml περιέχει φωσφορική νατριούχο δεξαμεθαζόνη ισοδύναμη με 4mg φωσφορικής δεξαμεθαζόνης (ίσης με 3.33mg δεξαμεθαζόνης ή περίπου 100mg υδροκορτιζόνης). Τα αδρανή συστατικά ανά ml είναι: 8mg κρεατινίνη, 10mg κιτρικό νάτριο, υδροξείδιο του νατρίου για ρύθμιση του pH και ενέσιμο ύδωρ, qs 1ml, με 1mg όξινο θειώδες νάτριο, 1,5mg μεθυλοπαραβένη και 0,2mg προπυλοπαραβένη προστιθέμενα σαν συντηρητικά. Αυτό το παρασκεύασμα μπορεί να χορηγηθεί απευθείας από το φιαλίδιο χωρίς ανάμιξη ή αραιώση. Εάν χρειάζεται μπορεί να προστεθεί σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου ή δεξτρόζης, ή σε μετάγγιση συμβατού αίματος, χωρίς απώλεια της ισχύος, και χορηγείται στάγδην ενδοφλεβίως. Διαλύματα χρησιμοποιούμενα για ενδοφλέβια χορήγηση ή περαιτέρω αραιώση του προϊόντος, θα πρέπει να μην περιέχουν συντηρητικό όταν χρησιμοποιούνται σε νεογνήτα, ειδικά σε πρόωρα.

Όταν το ενέσιμο DEXATON phosphate προστίθεται σε ένα διάλυμα προς έγχυση το μίγμα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μέσα σε 24 ώρες εφόσον τα διαλύματα προς έγχυση δεν περιέχουν συντηρητικά. Πρέπει να τηρούνται οι συνήθεις κανόνες ασηψίας για τα ενέσιμα.

**Παιδιά:** Στα νήπια και παιδιά πρέπει να χορηγείται η μικρότερη δυνατόν αποτελεσματική δόση και για το ελάχιστο διάστημα, ώστε να ελαχιστοποιηθεί η επιβράδυνση της ανάπτυξης και η καταστολή του άξονα υποθαλάμου – υπόφυσης που προκαλείται από τα κορτικοστεροειδή.

#### Ενδοφλέβια και ενδομυϊκή χορήγηση:

Η συνήθης αρχική δοσολογία του ενέσιμου DEXATON πρέπει να ποικίλλει από 0,5mg έως 20mg την ημέρα ανάλογα με την ειδική υπό θεραπεία νόσο. Η παρεντερική δοσολογία συνήθως κυμαίνεται μεταξύ του ενός τρίτου έως του ενός δευτέρου της από το στόμα χορηγούμενης δόσης, και χορηγείται ανά 12ωρο. Παρόλα αυτά σε ορισμένες επείγουσες περιπτώσεις, οξείες, απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις, δικαιολογείται η χορήγηση δόσεων μεγαλύτερων ή πολλαπλασίων των συνηθισμένων από το στόμα χορηγούμενων δόσεων. Σ' αυτές τις καταστάσεις πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το χαμηλότερο ποσοστό απορρόφησης κατά την ενδομυϊκή χορήγηση.

Οι απαιτούμενες δόσεις διαφέρουν και πρέπει να εξατομικεύονται με βάση την υπό θεραπεία νόσο και την ανταπόκριση του ασθενούς. Αν πρόκειται να διακοπεί το φάρμακο, αφού έχει ήδη χορηγηθεί μερικές μέρες, συνιστάται να διακόπτεται σταδιακά και όχι απότομα.

Σε επείγουσες περιπτώσεις η συνήθης δόση είναι 1ml-5ml (4mg-20mg) ενδοφλέβια ή ενδομυϊκά (για σοκ χορηγείται μόνο ενδοφλέβια). Αυτή η δόση μπορεί να επαναληφθεί μέχρι να επιτευχθεί επαρκής ανταπόκριση.

Μετά από αρχική βελτίωση οι δόσεις των 0,5ml-1ml (2mg-4mg) πρέπει να επαναλαμβάνονται ανάλογα με τις ανάγκες. Συνήθως δεν υπάρχει ανάγκη να υπερβαίνει η ολική ημερήσια δοσολογία τα 20ml (80mg) ακόμη και σε σοβαρές καταστάσεις.

Όταν επιδιώκεται ένα μέγιστο σταθερό αποτέλεσμα, η δοσολογία πρέπει να επαναλαμβάνεται ανά διάστημα τριών ή τεσσάρων ωρών ή να χορηγείται στάγδην ενδοφλεβίως.

Η ενδοφλέβια και ενδομυϊκή χορήγηση συνιστώνται σε οξείες καταστάσεις. Όταν περάσει το

οξύ στάδιο, η θεραπεία πρέπει να αντικατασταθεί με την από το στόμα χορήγηση όσο το ταχύτερο δυνατόν.

### **Σοκ (από αιμορραγική, τραυματική ή χειρουργική αιτία)**

Η συνήθης δοσολογία είναι 2 έως 6mg/kg βάρους σώματος χορηγούμενη εφάπαξ ενδοφλεβίως. Αυτή μπορεί να επαναληφθεί, μέσα σε 2-6 ώρες εφόσον το σοκ επιμένει. Εναλλακτικά δίνονται 2-6mg/kg βάρους σώματος **DEXATON phosphate** εφάπαξ ενδοφλεβίως και στη συνέχεια η αυτή δόση σε στάγδην έγχυση. Η αγωγή με το ενέσιμο **DEXATON phosphate** συμπληρώνει και δεν αντικαθιστά τη συμβατική θεραπεία (βλέπε ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ).

Εγκεφαλικό οίδημα-σχετιζόμενο με πρωτοπαθή ή μεταστατικό όγκο του εγκεφάλου, νευροχειρουργικές επεμβάσεις, κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, ψευδή όγκο του εγκεφάλου ή προεγχειρητική ετοιμασία ασθενών με αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση δευτερογενώς λόγω του εγκεφαλικού όγκου: Αρχικά 10mg (2,5ml) ενέσιμο **DEXATON phosphate** ενδοφλεβίως και ακολούθως 4mg (1ml) ενδομυϊκώς ανά 6ωρο, μέχρις ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα του εγκεφαλικού οιδήματος. Βελτίωση παρατηρείται συνήθως μέσα σε 12 έως 24 ώρες. Η δοσολογία μπορεί να ελαττωθεί μετά από 2-4 ημέρες και να διακοπεί βαθμηδόν κατά τη διάρκεια των επόμενων 5 έως 7 ημερών. Υψηλές δόσεις ενέσιμου **DEXATON phosphate** συνιστώνται για αρχική βραχυχρόνια εντατική θεραπεία με οξύ, επικίνδυνο για τη ζωή εγκεφαλικό οίδημα. Μετά το υψηλό δοσολογικό σχήμα της πρώτης ημέρας της θεραπείας, η δοσολογία μειώνεται βαθμηδόν μετά την περίοδο των 7-10 ημερών εντατικής θεραπείας και στη συνέχεια ελαττώνεται μέχρι διακοπής εντός των επόμενων 7-10 ημερών. Όταν απαιτείται θεραπεία συντηρήσεως αυτή πρέπει να αλλάζεται με από το στόμα χορηγούμενο **DEXATON** το συντομότερο δυνατόν.

### **Συνιστώμενο υψηλό δοσολογικό σχήμα σε εγκεφαλικό οίδημα**

#### **Ενήλικες**

Αρχική δόση	50mg	I.V.
1 <sup>η</sup> ημέρα	8mg	I.V. κάθε 2 ώρες
2 <sup>η</sup> ημέρα	8mg	I.V. κάθε 2 ώρες
3 <sup>η</sup> ημέρα	8mg	I.V. κάθε 2 ώρες
4 <sup>η</sup> ημέρα	4mg	I.V. κάθε 2 ώρες
5 <sup>η</sup> ως 8 <sup>η</sup> ημέρα	4mg	I.V. κάθε 4 ώρες

Στη συνέχεια ελαττώνετε μειώνοντας καθημερινά κατά 4 mg.

#### **Παιδιά (35kg και άνω)**

Αρχική δόση	25mg	I.V.
1 <sup>η</sup> ημέρα	4mg	I.V. κάθε 2 ώρες
2 <sup>η</sup> ημέρα	4mg	I.V. κάθε 2 ώρες
3 <sup>η</sup> ημέρα	4mg	I.V. κάθε 2 ώρες
4 <sup>η</sup> ημέρα	4mg	I.V. κάθε 4 ώρες
5 <sup>η</sup> ως 8 <sup>η</sup> ημέρα	4mg	I.V. κάθε 6 ώρες

Στη συνέχεια ελαττώνετε μειώνοντας καθημερινά κατά 2 mg.

#### **Παιδιά (κάτω από 35kg)**

Αρχική δόση	20mg	I.V.
1 <sup>η</sup> ημέρα	4mg	I.V. κάθε 3 ώρες
2 <sup>η</sup> ημέρα	4mg	I.V. κάθε 3 ώρες
3 <sup>η</sup> ημέρα	4mg	I.V. κάθε 3 ώρες
4 <sup>η</sup> ημέρα	4mg	I.V. κάθε 6 ώρες
5 <sup>η</sup> ως 8 <sup>η</sup> ημέρα	2mg	I.V. κάθε 6 ώρες

Στη συνέχεια ελαττώνετε μειώνοντας καθημερινά κατά 1mg

**Για παρηγορητική αγωγή ασθενών με υποτροπιάζοντες ή ανεγγείρητους όγκους του εγκεφάλου**

Η θεραπεία συντήρησης πρέπει να εξατομικεύεται με ενέσιμο DEXATON phosphate. Δοσολογία 2mg, 2 ή 3 φορές την ημέρα μπορεί να είναι αποτελεσματική.

**Ενδοαρθρική, εντός των βλαβών και εντός μαλακών μορίων ένεση**

Ενδοαρθρικές εντός των βλαβών και εντός των μαλακών μορίων ενέσεις γενικά χρησιμοποιούνται όταν οι προσβεβλημένες αρθρώσεις είναι περιορισμένες σε μία ή δύο θέσεις.

Συνιστώνται οι ακόλουθες εφάπαξ δόσεις:

Σημείο ένεσης	Όγκος ενέσιμου διαλύματος	Ποσότητα dexamethasone phosphate (mg)
Μεγάλες αρθρώσεις (π.χ. γόνατο)	0,5 - 1	2 - 4
Μικρές αρθρώσεις (π.χ. μεσοφαλαγγικές, κροταφογναθικές)	0,2 - 0,25	0,8 - 1
Ορογόνοι θύλακες	0,5 - 0,75	2 - 3
Τενόντια έλυτρα	0,1 - 0,25	0,4 - 1
Διήθηση μαλακών μορίων	0,5 - 1,5	2 - 6
Γάγγλια	0,25 - 0,5	1 - 2

Η συχνότητα των ενέσεων ποικίλλει ανάλογα με την ανταπόκριση στη θεραπεία από 3-5 ημέρες μέχρι 2 έως 3 εβδομάδες.

Σε οξείες αλλεργικές καταστάσεις ή οξείες εξάρσεις χρόνιων αλλεργικών καταστάσεων συνιστάται το ακόλουθο σχήμα συνδυασμού παρεντερικής και από του στόματος θεραπείας.

Πρώτη ημέρα: 4 – 8mg ενδομυϊκά  
Δεύτερη ημέρα: 1mg δυο φορές την ημέρα  
Τρίτη ημέρα: 1mg δυο φορές την ημέρα  
Τέταρτη ημέρα: 0,5mg δυο φορές την ημέρα  
Πέμπτη ημέρα: 0,5mg δυο φορές την ημέρα  
Έκτη ημέρα: 0,5mg την ημέρα  
Έβδομη ημέρα: 0,5mg την ημέρα  
Ογδοη ημέρα: Επαναξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας

### 4.3 Αντενδείξεις

Περιλαμβάνουν σημαντικό αριθμό νοσημάτων και παθολογικών καταστάσεων. Θα πρέπει όμως πάντα να σταθμίζεται ο δυνητικός κίνδυνος, σε σχέση με το προσδοκώμενο ευεργετικό θεραπευτικό αποτέλεσμα. Οι σημαντικότερες από αυτές είναι: Γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος, απλούς οφθαλμικός έρπητας, γλαύκωμα, οστεοπόρωση, σακχαρώδης διαβήτης, ψυχώσεις, αμέσως πριν και μετά από προφυλακτικό εμβολιασμό, καρδιοπάθεια ή υπέρταση με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, συστηματική μυκητίαση, φυματίωση, βαριά νεφροπάθεια, λοιμώδη νοσήματα, αιμορραγική διάθεση.

Υπερευαισθησία στο φάρμακο.

#### 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή και βρίσκονται σε ασυνήθιστες καταστάσεις stress απαιτούν αυξημένη δόση ταχέως δρώντων κορτικοστεροειδών, πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την πάροδο του stress.

Η χορήγηση κορτικοστεροειδών μπορεί να συγκαλύψει ορισμένα κλινικά σημεία λοιμώξεων και νέες λοιμώξεις μπορεί να παρουσιασθούν κατά τη διάρκεια της χρήσης των. Πιθανόν να παρουσιασθεί μειωμένη αντίσταση κατά των λοιμώξεων και ανικανότητα του οργανισμού να περιορίσει τις λοιμώξεις, όταν χρησιμοποιούνται κορτικοστεροειδή.

Τα κορτικοστεροειδή μπορεί να επιδεινώσουν τις συστηματικές μυκητιασικές λοιμώξεις και γι' αυτό το λόγο δεν θα πρέπει να χορηγούνται κατά την εμφάνιση τέτοιων λοιμώξεων εκτός και αν χρειάζονται για τον έλεγχο φαρμακευτικών αντιδράσεων που οφείλονται στην αμφοτερικίνη Β.

Επιπλέον έχουν αναφερθεί περιπτώσεις όπου η ταυτόχρονη χορήγηση αμφοτερικίνης Β και υδροκορτιζόνης επέφερε καρδιακή διόγκωση και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Η παρατεταμένη χρήση των κορτικοστεροειδών μπορεί να προκαλέσει οπίσθιο υποκαψικό καταρράκτη, γλαύκωμα και πιθανή βλάβη του οπτικού νεύρου και μπορεί να υποβοηθήσει την εγκατάσταση δευτερογενούς οφθαλμικής λοίμωξης που οφείλεται σε μύκητες ή ιούς.

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις αναφυλακτικών αντιδράσεων ή αντιδράσεων υπερευαισθησίας σε παρεντερική κυρίως χορήγηση κορτικοστεροειδών. Σε χορήγηση κορτικοστεροειδών πρέπει να λαμβάνονται προληπτικά μέτρα ιδίως αν ο ασθενής έχει ιστορικό αλλεργικών αντιδράσεων σε φάρμακα.

Αναφορές στη βιβλιογραφία παρουσιάζουν μια προφανή σχέση μεταξύ της χρήσης κορτικοστεροειδών και ρήξης τοιχώματος της αριστερής κοιλίας μετά από πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Γι' αυτό το λόγο η θεραπεία με κορτικοστεροειδή θα πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή σε τέτοιους ασθενείς.

Μέτριες ή μεγάλες δόσεις υδροκορτιζόνης ή κορτιζόνης μπορεί να προκαλέσουν αύξηση της αρτηριακής πίεσης, κατακράτηση νατρίου και ύδατος και αυξημένη αποβολή καλίου. Υπάρχει μικρότερη πιθανότητα να συμβούν τα φαινόμενα αυτά με τα συνθετικά ανάλογα, εκτός αν αυτά χορηγούνται σε υψηλές δόσεις. Μπορεί να απαιτηθεί περιορισμός της χρήσης του άλατος στις τροφές και χορήγηση καλίου.

Όλα τα κορτικοστεροειδή αυξάνουν την απέκκριση του ασβεστίου.

Τα κορτικοστεροειδή μπορεί να ενεργοποιήσουν λανθάνουσα αμοιβάδωση. Γι' αυτό συνιστάται να αποκλειστεί η λανθάνουσα ή η εν ενεργία αμοιβαδική λοίμωξη πριν αρχίσει η θεραπεία με κορτικοστεροειδή, σε κάθε ασθενή με ανεξήγητη διάρροια.

Η χρήση του **DEXATON** σε ενεργό φυματίωση θα πρέπει να περιορίζεται μόνο στις περιπτώσεις της κεραυνοβόλου ή κεχροειδούς φυματίωσης, στις οποίες τα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της νόσου σε συνδυασμό με μια κατάλληλη αντιφυματική θεραπεία.

Εάν θεωρηθεί ότι ενδείκνυνται χρήση κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με λανθάνουσα φυματίωση ή με θετική δοκιμασία με φυματίνη, απαιτείται στενή παρακολούθηση των ασθενών, επειδή μπορεί να συμβεί επανενεργοποίηση της νόσου. Κατά τη διάρκεια παρατεταμένης θεραπείας αυτοί οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε χημειοπροφύλαξη.

Παιδιά που ευρίσκονται υπό θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα είναι περισσότερο

επιρρεπή σε λοιμώξεις σε σχέση με υγιή παιδιά.

Η ανεμευλογία και η ιλαρά, για παράδειγμα, μπορεί να έχουν βαρύτερη ή ακόμη και θανατηφόρα πορεία σε παιδιά υπό θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά κορτικοστεροειδή. Παιδιά ή ενήλικες που δεν έχουν προσβληθεί από τα ανωτέρω νοσήματα αλλά βρίσκονται υπό θεραπεία με ανοσοκατασταλτικές δόσεις κορτικοστεροειδών πρέπει να προειδοποιούνται να αποφεύγουν να εκτίθενται σε ανεμευλογία και ιλαρά και αν τυχόν εκτεθούν σε αυτά τα νοσήματα να συμβουλευονται ιατρό. Σε περίπτωση έκθεσης στα νοσήματα αυτά, πιθανόν να ενδείκνυται η θεραπεία με ανοσοσφαιρίνη εναντίον του ιού ανεμευλογιάς – ζωστήρος (VZIG) ή με έτοιμη προς χρήση ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIG) ανάλογα με την περίπτωση. Αν εμφανισθεί ανεμευλογία πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπείας με αντιϊκά φάρμακα.

### **Προφύλαξη**

Η προκαλούμενη από το φάρμακο δευτεροπαθής φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια μπορεί να μειωθεί με βαθμιαία μείωση των δόσεων. Αυτός ο τύπος ανεπάρκειας μπορεί να διατηρηθεί για μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ως εκ τούτου σε οιαδήποτε κατάσταση stress που θα προκύψει στην περίοδο αυτή πρέπει να αρχίζει εκ νέου χορήγηση κορτιζόνης. Δεδομένου ότι μπορεί να επηρεασθεί η έκκριση των αλατοκορτικοστεροειδών πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα χλωριούχο νάτριο και/ή αλατοκορτικοστεροειδή.

Υπάρχει ενίσχυση της δράσης των κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό ή κίρρωση του ήπατος.

Τα κορτικοστεροειδή πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με απλό οφθαλμικό έρπητα λόγω κινδύνου πιθανής διάτρησης.

Πρέπει να χρησιμοποιούνται οι μικρότερες δυνατές δόσεις των κορτικοστεροειδών για τη ρύθμιση της υπό θεραπεία παθολογικής κατάστασης και όταν είναι δυνατή η μείωση της δόσης, αυτή πρέπει να γίνεται βαθμιαία.

Μπορεί να παρουσιασθεί ψυχική απορρύθμιση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κορτικοστεροειδή που κυμαίνεται από ευφορία, αϋπνία, αλλαγή της ψυχικής διάθεσης, διαταραχές της προσωπικότητας και βαριά κατάθλιψη μέχρι εμφανή ψυχωσικά συμπτώματα.

Επίσης, προϋπάρχουσα συγκινησιακή αστάθεια ή τάση προς ψύχωση μπορεί να επιδεινωθούν με τη χορήγηση κορτικοστεροειδών.

Τα κορτικοστεροειδή πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε μη ειδική ελκώδη κολίτιδα εάν υπάρχει πιθανότητα επαπειλούμενης διάτρησης, απόστημα ή άλλη πυογόνος λοίμωξη, εκκολπωματίτιδα, πρόσφατη εντερική αναστόμωση ενεργού ή λανθάνοντος πεπτικού έλκους, νεφρική ανεπάρκεια, υπέρταση, οστεοπόρωση και μυασθένεια. Τα συμπτώματα περιτοναϊκού ερεθισμού που ακολουθούν γαστρεντερική διάτρηση σε ασθενείς που παίρνουν μεγάλες δόσεις κορτικοστεροειδών μπορεί να είναι ελάχιστα ή να μην υπάρχουν. Λιπώδης εμβολή έχει αναφερθεί σαν πιθανή επιπλοκή του υπερκορτιζονισμού.

Η σωματική ανάπτυξη των νηπίων και των παιδιών που ακολουθούν παρατεταμένη θεραπεία με κορτικοστεροειδή πρέπει να παρακολουθείται με προσοχή.

Ενδοαρθρική έγχυση κορτικοστεροειδούς μπορεί να προκαλέσει τόσο συστηματικές όσο και τοπικές αντιδράσεις.

Σημαντική αύξηση πόνου συνοδευόμενου από τοπική διόγκωση, επιπλέον περιορισμό της κινητικότητας της άρθρωσης, πυρετό και κακουχία υποδηλώνουν σηπτική αρθρίτιδα.

Αν παρουσιαστεί τέτοια επιπλοκή και επιβεβαιωθεί η διάγνωση της σηπτικής αρθρίτιδας, θα πρέπει να εφαρμοστεί η κατάλληλη αντιμικροβιακή θεραπεία. Τοπική έγχυση στεροειδούς σε μολυσμένη περιοχή πρέπει να αποφεύγεται. Η κατάλληλη εξέταση του αρθρικού υγρού αν υπάρχει, είναι απαραίτητη για τον αποκλεισμό της σηπτικής πορείας.

Τα κορτικοστεροειδή δεν πρέπει να ενίονται σε ασταθείς αρθρώσεις. Συχνή ενδοαρθρική ένεση



μπορεί να προκαλέσει βλάβη των ιστών της αρθρώσεως. Στους ασθενείς πρέπει να τονίζεται αρκετά η σημασία της μη υπερβολικής χρήσης των αρθρώσεων, παρά τη συμπτωματική ανακούφιση, εφόσον η φλεγμονώδης πορεία παραμένει εν ενεργεία.

### **Προσοχή στη χορήγηση**

Η μακροχρόνια χορήγηση γλυκοκορτικοειδών οδηγεί, όπως προαναφέρθηκε, σε καταστολή του άξονα Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια (ΥΥΕ) δηλαδή σε αναστολή της φλοιοεπινεφριδικής λειτουργίας. Ο βαθμός της αναστολής αυτής εξαρτάται από τη δόση, την ισχύ του χορηγούμενου κορτικοστεροειδούς, τη συχνότητα και το χρόνο χορήγησής του στη διάρκεια του 24ωρου, την ημιπερίοδο ζώης του στους ιστούς και τη συνολική χρονική διάρκεια της θεραπείας. Σημειώνεται ότι η κατασταλτική ενέργεια των γλυκοκορτικοειδών στον άξονα ΥΥΕ είναι εντονότερη και πιο παρατεταμένη όταν χορηγούνται τις νυκτερινές ώρες. Σε φυσιολογικά άτομα 1mg δεξαμεθαζόνης χορηγούμενης τη νύχτα αναστέλλει την έκκριση της φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης της υπόφυσης για 24 ώρες. Αιφνίδια ή απότομη μείωση της δόσης των γλυκοκορτικοειδών ενδέχεται να προκαλέσει «σύνδρομο στέρησης» που χαρακτηρίζεται από οξεία φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια με μυϊκή αδυναμία, υπόταση, υπογλυκαιμία, ναυτία, εμέτους, ανησυχία, μυαλγίες, αρθραλγίες ή υποτροπή των συμπτωμάτων της θεραπευόμενης νόσου.

**Ηλικιωμένοι:** Οι συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες των κορτικοστεροειδών και ειδικά οστεοπόρωση, υπέρταση, υποκαλιαιμία, διαβήτης, τάση ανάπτυξης φλεγμονών και λέπτυνση του δέρματος μπορεί να έχουν περισσότερο σοβαρές συνέπειες στους ηλικιωμένους κυρίως κατά τη μακροχρόνια χορήγηση. Σε τέτοιες περιπτώσεις απαιτείται στενή παρακολούθηση του ασθενούς.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

**Επαγωγείς των μικροσωματικών ηπατικών ενζύμων:** Φάρμακα όπως τα βαρβιτουρικά, η φαινοτοΐνη και η ριφαμπικίνη τα οποία επάγουν τα ηπατικά ένζυμα μπορεί να αυξήσουν το μεταβολισμό των γλυκοκορτικοστεροειδών και ως εκ τούτου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με σταθερές δόσεις γλυκοκορτικοστεροειδών μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης επί προσθήκης ή διακοπής της χορήγησης των φαρμάκων αυτών.

**Οιστρογόνα:** Τα οιστρογόνα μπορεί να ενισχύσουν τη δράση της υδροκορτιζόνης πιθανώς λόγω αύξησης των πυκνοτήτων της transcortin και επομένως μείωσης της διαθέσιμης ποσότητας υδροκορτιζόνης για μεταβολισμό. Η δράση άλλων γλυκοκορτικοστεροειδών που δεσμεύονται από την transcortin θα μπορούσε να επιταθεί με τον ίδιο τρόπο και ως εκ τούτου μπορεί να απαιτηθεί να ρυθμιστούν οι δόσεις τους αν προστεθούν ή διακοπούν οιστρογόνα σε ένα εφαρμοζόμενο σταθερό θεραπευτικό σχήμα γλυκοκορτικοστεροειδών.

**Μη στεροειδείς αντιφλεγμονώδεις παράγοντες:** Η ταυτόχρονη χορήγηση ελκογόνων φαρμάκων, όπως η ινδομεθακίνη, με κορτικοστεροειδή μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο πρόκλησης γαστρεντερικού έλκους. Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε συνδυασμό με γλυκοκορτικοστεροειδή σε ασθενείς που παρουσιάζουν υποπροθρομβιναιμία. Παρ' ότι η ταυτόχρονη θεραπεία με σαλικυλικά και κορτικοστεροειδή δεν φαίνεται να αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης ή τη βαρύτητα του γαστρεντερικού έλκους πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η δυνατότητα εμφάνισης της εν λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας.

Η συγκέντρωση των σαλικυλικών στο αίμα μπορεί να μειωθεί όταν χορηγούνται ταυτοχρόνως με κορτικοστεροειδή. Παρομοίως, όταν διακόπτεται η θεραπεία με κορτικοστεροειδή σε ασθενείς που λαμβάνουν σαλικυλικά, η συγκέντρωση των σαλικυλικών στο πλάσμα μπορεί να αυξηθεί, ενώ έχει αναφερθεί σπανίως και δηλητηρίαση δια σαλικυλικών. Η ταυτόχρονη χρήση σαλικυλικών και κορτικοστεροειδών πρέπει να γίνεται με προσοχή. Οι ασθενείς που λαμβάνουν

ταυτόχρονα και τα δύο φάρμακα πρέπει να παρακολουθούνται με προσοχή για ανεπιθύμητες ενέργειες οφειλόμενες σε οιοδήποτε εκ των φαρμάκων αυτών.

**Φάρμακα προκαλούντα ένδεια καλίου:** Τα προκαλούντα απώλεια καλίου διουρητικά (π.χ. θειαζίδες, φουροσεμίδη, εθακρινικό οξύ) καθώς και άλλα φάρμακα που προκαλούν ένδεια καλίου όπως η αμφοτερικίνη-B μπορεί να ενισχύσουν την απώλεια καλίου που προκαλείται από τα γλυκοκορτικοστεροειδή ενώ σε ταυτόχρονη χορήγηση με δακτυλίτιδα υπάρχει κίνδυνος τοξικού δακτυλιδισμού (από καλιοπενία). Το κάλιο του ορού του αίματος πρέπει να ελέγχεται συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν γλυκοκορτικοστεροειδή και φάρμακα προκαλούντα ένδεια καλίου.

**Αντιχολινερασικοί παράγοντες:** Αλληλεπίδραση μεταξύ γλυκοκορτικοστεροειδών και αντιχολινερασικών παραγόντων όπως οι ambenonium, neostigmine ή pyridostigmine (και προφανώς τα οργανοφωσφορικά αντιχολινερασικά φυτοφάρμακα) μπορεί να προκαλέσουν έντονη αδυναμία σε ασθενείς με myasthenia gravis. Εφ' όσον είναι δυνατόν, τα αντιχολινερασικά φάρμακα πρέπει να διακόπτονται τουλάχιστον 24 ώρες πριν την έναρξη της θεραπείας με γλυκοκορτικοστεροειδή.

**Εμβόλια και ανατοξίνες:** Λόγω του ότι τα κορτικοστεροειδή αναστέλλουν την ανοσολογική αντίδραση, το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει μειωμένη ανταπόκριση στις ανατοξίνες και στα εμβόλια που περιέχουν ζωντανούς ή αδρανοποιημένους μικροοργανισμούς. Επιπρόσθετα τα κορτικοστεροειδή μπορεί να προκαλέσουν πολλαπλασιασμό ορισμένων ζωντανών μικροοργανισμών που περιέχονται σε αραιωμένα εμβόλια, ενώ οι δόσεις μεγαλύτερες των φυσιολογικών μπορεί να επιδεινώσουν νευρολογικές αντιδράσεις προκαλούμενες από ορισμένα εμβόλια. Κατά τη διάρκεια θεραπείας με κορτικοστεροειδή οι ασθενείς δεν πρέπει να εμβολιάζονται κατά της ευλογιάς. Η συνήθης χρήση εμβολίων ή ανατοξινών πρέπει γενικά να αναβάλλεται μέχρι να διακοπεί η χορήγηση των κορτικοστεροειδών. Εφ' όσον είναι απαραίτητος ο εμβολιασμός σε ασθενή που υποβάλλεται σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή μπορεί να χρειασθεί η εκτέλεση ορολογικών δοκιμασιών προς επιβεβαίωση επαρκούς ανοσολογικής ανταπόκρισης καθώς και η επιπρόσθετη χορήγηση δόσεων των εμβολίων ή ανατοξινών.

**Αντιπηκτικά από του στόματος:** Σπανίως έχει αναφερθεί ότι η κορτιζόνη αυξάνει την πηκτικότητα του αίματος και ως εκ τούτου αυξάνει και την απαιτούμενη δόση αντιπηκτικών σε ασθενείς που λαμβάνουν σταθερή δόση των φαρμάκων αυτών από το στόμα. Τα γλυκοκορτικοστεροειδή μειώνουν ή ενισχύουν τη δράση των κουμαρινικών αντιπηκτικών.

**Άλλες αλληλεπιδράσεις:** Με εφεδρίνη μειώνεται η δραστηριότητα των γλυκοκορτικοστεροειδών, με το οινόπνευμα ενισχύεται η ελκογόνος δράση τους ενώ με την ινσουλίνη ή αντιδιαβητικά από του στόματος απαιτείται αύξηση των δόσεών τους διότι τα κορτικοστεροειδή προκαλούν υπεργλυκαιμία και απορρυθμίζουν το σακχαρώδη διαβήτη.

#### 4.6 Κύηση και γαλουχία

Να αποφεύγεται η χορήγηση κορτικοστεροειδών κατά την κύηση και γαλουχία ή σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία. Να χορηγούνται μόνον όταν τα πιθανά οφέλη υπεραντισταθμίζουν τις πιθανές βλαπτικές επιδράσεις στο έμβryo ή το νεογέννητο.

Αν η μητέρα λαμβάνει θεραπευτικές δόσεις κορτικοστεροειδών κατά την κύηση, υπάρχει κίνδυνος αναστολής της σωματικής ανάπτυξης του εμβρύου.

Νεογνά των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει κορτικοστεροειδή κατά την κύηση πρέπει μετά την γέννηση να παρακολουθούνται για σημεία φλοιοεπινεφριδικής ανεπάρκειας. Τα κορτικοστεροειδή ανιχνεύονται στο μητρικό γάλα. Μπορεί να προκαλέσουν αναστολή της ανάπτυξης του θηλάζοντος βρέφους.

#### **4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Παρόλο που οι οπτικές διαταραχές ανήκουν στις σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες, συνιστάται προσοχή στους ασθενείς που οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### **Διαταραχές ηλεκτρολυτών και ύδατος**

Κατακράτηση νατρίου  
Κατακράτηση υγρών  
Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια σε επιρρεπή άτομα  
Απώλεια καλίου  
Υποκαλιαιμική αλκάλωση  
Υπέρταση

##### **Μυοσκελετικές**

Μυϊκή αδυναμία  
Μυοπάθεια από στεροειδή  
Μείωση μυϊκής μάζας  
Οστεοπόρωση  
Συμπιεστικό κάταγμα σπονδύλου  
Άσηπτη νέκρωση των κεφαλών του μηριαίου και του βραχιονίου  
Παθολογικά κατάγματα των μακρών οστών

##### **Γαστρεντερικές**

Πεπτικό έλκος με πιθανή διάτρηση και αιμορραγία  
Παγκρεατίτιδα  
Διάταση της κοιλίας  
Ελκώδης οισοφαγίτιδα

##### **Δερματολογικές**

Ελαφρός δασυτριχισμός  
Επιβράδυνση επουλώσεως τραυμάτων  
Λέπτυνση και αύξηση της ευθραστότητας του δέρματος  
Πετέχειες και εκχυμώσεις  
Ερύθημα του προσώπου  
Αύξηση εφιδρώσεως  
Πιθανή καταστολή δερμοαντιδράσεων

##### **Νευρολογικές**

Σπασμοί  
Αύξηση ενδοκρανιακής πίεσης με οίδημα της οπτικής θηλής (εικόνα ψευδοόγκου εγκεφάλου)  
συνήθως μετά τη θεραπεία  
Ύλιγγοι  
Κεφαλαλγία  
Ψυχωσικές εκδηλώσεις

##### **Ενδοκρινολογικές**

Διαταραχές της περιόδου  
Ανάπτυξη συνδρόμου του Cushing  
Αναστολή της ανάπτυξης στα παιδιά

Δευτεροπαθής φλοιοεπινεφριδική και υποφυσιακή έλλειψη ανταπόκρισης κυρίως σε περίοδο stress ως επί τραύματος, χειρουργικών επεμβάσεων ή άλλων νοσημάτων

Μείωση της ανοχής υδατανθράκων

Κλινική εκδήλωση λανθάνοντος σακχαρώδους διαβήτη

Αύξηση των απαιτήσεων σε ινσουλίνη ή των από του στόματος υπογλυκαιμικών φαρμάκων σε διαβητικούς ασθενείς

### **Οφθαλμικές**

Οπίσθιος υποκαψικός καταρράκτης

Αύξηση ενδοφθαλμίου πίεσης

Γλαύκωμα

Εξώφθαλμος

### **Καρδιαγγειακές**

Ρήξη μυοκαρδίου επακόλουθη πρόσφατου εμφράγματος του μυοκαρδίου (βλ. ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ)

### **Μεταβολικές**

Αρνητικό ισοζύγιο αζώτου οφειλόμενο σε καταβολισμό των πρωτεϊνών και αρνητικό ισοζύγιο του ασβεστίου

### **Διάφορες άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες**

Ευαισθησία στις λοιμώξεις και εξάπλωση μικροβιακών φλεγμονών

Συγκάλυψη οξείας χειρουργικής κοιλίας (αθόρυβη περιτονίτιδα σε περιπτώσεις διάτρησης)

Αναφυλακτικές αντιδράσεις ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Θρομβοεμβολή

Αύξηση βάρους

Αυξημένη όρεξη

Ναυτία

Κακουχία

Λόξυγγας

Οι ακόλουθες επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με την παρεντερική θεραπεία με κορτικοστεροειδή: Σπάνιες περιπτώσεις τύφλωσης μετά από τοπική έγχυση σε βλάβη στην περιοχή του προσώπου και της κεφαλής. Αύξηση ή ελάττωση της χρωστικής του δέρματος

Υποδερματική ή δερματική ατροφία

Στείρο απόστημα

Έξαρση μετά την ένεση (μετά από ενδοαρθρική χρήση)

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Αναφορές για οξεία τοξικότητα ή και πρόκληση θανάτου μετά τη λήψη υπερβολικής δόσης γλυκοκορτικοστεροειδών είναι σπάνιες. Σε περίπτωση λήψης υπερβολικής δόσης, δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο. Η θεραπεία που εφαρμόζεται είναι συμπτωματική και υποστηρικτική

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Οι φλοιοεπινεφριδικές ορμόνες διακρίνονται σε γλυκοκορτικοειδή, αλατοκορτικοειδή και επινεφριδικά ανδρογόνα. Σε φυσιολογικές συνθήκες η σύνθεση και έκκριση τους –εκτός της αλδοστερόνης- βρίσκονται κάτω από τον έλεγχο του άξονα Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια (ΥΥΕ) διαμέσου μηχανισμού παλίνδρομης αλληλορύθμισης ή αρνητικής επανατροφοδότησης

(Feed Back Mechanism). Αντίθετα, η σύνθεση και έκκριση της αλδοστερόνης βρίσκεται κάτω από τον έλεγχο του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Στη θεραπευτική χρησιμοποιούνται τα φυσικά γλυκοκορτικοειδή και κυρίως η κορτιζόλη ή υδροκορτιζόνη και το συνθετικό της παράγωγο, η κορτιζόνη, καθώς και άλλα συνθετικά, όπως η πρεδνιζόνη, μεθυλπρεδνιζολόνη, τριαμσινολόνη, παραμεθαζόνη, βηταμεθαζόνη και δεξαμεθαζόνη.

Όλα τα συνθετικά παράγωγα έχουν τις ίδιες βιολογικές ιδιότητες και διαφέρουν μόνο ποσοτικώς ως προς την απόλυτη δοσολογία, δηλαδή, με βάση τη δόση, είναι περισσότερο ισχυροί αντιφλεγμονώδεις παράγοντες σε σύγκριση με τα φυσικά στεροειδή. Στον πίνακα 1 εμφανίζονται η αντιφλεγμονώδης και αλατοκορτικοειδής δράση των συνθετικών παραγώγων σε σχέση με τα φυσικά κορτικοστεροειδή.

### ΠΙΝΑΚΑΣ 1

ΠΑΡΑΓΩΓΟ	ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΔΡΑΣΗ (Σύγκριση με την Κορτιζόλη)	ΑΛΑΤΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗΣ ΔΡΑΣΗ (Σύγκριση με την Φθοριουδροκορτιζόνη)	ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΣΧΕΣΗ (σε mg)
Κορτιζόλη (Υδροκορτιζόλη)	1.0	++	20.00
Οξική κορτιζόνη	0.8	++	25.00
Πρεδνιζολόνη	4.0	+	5.00
Πρεδνιζόνη	3.5	+	5.00
Μεθυλπρεδνιζολόνη	5.0	0	4.00
Τριαμσινολόνη	5.0	0	4.00
Παραμεθαζόνη	10.0	0	2.00
Βηταμεθαζόνη	25.0	0	0.75
Δεξαμεθαζόνη	30.0	0	0.75
φθόριουδροκορτιζόνη	15.0	+++++	-

Με βάση τον βαθμό ικανότητας καταστολής του άξονα ΥΥΕ (βλ. Προσοχή στη χορήγηση) τα γλυκοκορτικοειδή μπορούν να ταξινομηθούν:

- στα βραχείας ενέργειας (κορτιζόλη και κορτιζόνη), με χρόνο υποδιπλασιασμού  $t_{1/2}=90$  και διάρκεια δράσης 8-12 ώρες,
- στα μέσης ενέργειας (πρεδνιζόνη, πρεδνιζολόνη, μεθυλπρεδνιζολόνη, τριαμσινολόνη) των οποίων ο χρόνος υποδιπλασιασμού είναι  $t_{1/2}=200$  και η κατασταλτική δράση στον άξονα ΥΥΕ διαρκεί 12-36 ώρες και
- στα μακράς ενέργειας (παραμεθαζόνη, βηταμεθαζόνη, δεξαμεθαζόνη) που έχουν χρόνο ανασταλτικής δράσης στον άξονα ΥΥΕ πάνω από 48 ώρες, ενώ ο χρόνος υποδιπλασιασμού στο πλάσμα είναι  $t_{1/2}>300$

Η dexamethasone είναι ένα συνθετικό γλυκοκορτικοειδές με επταπλάσια αντιφλεγμονώδη δράση από την prednisolone και 30 φορές μεγαλύτερη από το φυσικό γλυκοκορτικοειδές, την υδροκορτιζόνη.

Πρακτικά η dexamethasone δεν προκαλεί κατακράτηση νερού και αλάτων και ως εκ τούτου είναι ιδιαίτερα κατάλληλη για χρήση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και υπέρταση.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Κατανομή

Το Dexamethasone phosphate φαίνεται ότι μετατρέπεται ταχέως στην μορφή Dexamethasone – alcohol, που είναι φαρμακολογικά ενεργός. 18 άτομα πήραν dexamethasone phosphate 2,0mg/kg

ενδοφλεβίως σε δόση 4mg/ml. Μετά από 14 ημέρες τα ίδια άτομα πήραν 2mg/kg ενδοφλεβίως σε δόση 24mg/ml. Έχει αποδειχθεί ότι η μετατροπή του dexamethasone phosphate σε dexamethasone alcohol ήταν περίπου 90%. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα είχαν παρουσιασθεί μεταξύ 10 και 20 λεπτών, που προϋποθέτουν ταχεία μετατροπή. Η κάθαρση στο πλάσμα ήταν κατά μέσο όρο 7,98ml/min/kg για την δόση των 4mg/ml και 9,85ml/min/kg για τη δόση των 24mg/ml. Σε εννέα άτομα (4 κανονικοί, 3 με υπερτρίχωση, 1 με πεπτικό έλκος και 1 με επιληψία) που πήραν 0,5 έως 1,5mg dexamethasone ελεύθερη από αλκοόλη ενδοφλεβίως, ο χρόνος ημιζωής που προσδιορίστηκε από την τελική κλίση της καμπύλης των δειγμάτων πλάσματος, κυμάνθηκε από 167 ως 368 λεπτά.

Μελέτες *in vitro* έδειξαν δέσμευση του dexamethasone στις πρωτεΐνες του πλάσματος κατά μέσο όρο 77,4%. Ωστόσο, το dexamethasone δεν δεσμεύεται σημαντικά στη γλοβουλίνη (τρανσκορτίνη), που δεσμεύει κορτικοστεροειδή, στο ανθρώπινο πλάσμα και δεν ανταγωνίζεται την κορτιζόλη γι' αυτήν την πρωτεΐνη. Η έλλειψη ανταγωνισμού έδειξε ότι τα συνθετικά στεροειδή δεν οφείλουν την βιολογική τους αποτελεσματικότητα στην απελευθέρωση της δεσμευμένης κορτιζόλης. Η δέσμευση του dexamethasone σε διάλυμα 4% αλβουμίνης ανθρώπινου πλάσματος ήταν 83,7% και ο δεσμός με την αλβουμίνη δεν επηρεάστηκε σε συγκεντρώσεις dexamethasone από 0,03 ως 5,45mcg/ml.

Η δέσμευση σε άλλες μη-αλβουμίνες στο ανθρώπινο πλάσμα ήταν 6,5% σε συγκεντρώσεις dexamethasone από 0,2 ως 1,8mcg/ml. Μελέτες μοριακής διήθησης έδειξαν ότι η σταθερά δέσμευσης του συμπλόκου αλβουμίνη-dexamethasone είναι χαμηλού βαθμού σε σύγκριση με την σταθερά του συμπλόκου τρανσκορτίνη-κορτιζόλη.

### **Μεταβολισμός**

Ο χρόνος βιολογικής ημιζωής της δεξαμεθαζόνης στο πλάσμα είναι 190min. Το μεγαλύτερο μέρος του μεταβολισμού του dexamethasone φαίνεται ότι περιλαμβάνει τον σχηματισμό μη δεσμευμένων πολικών μεταβολιτών. Μελέτες *in vitro* σε μικροσώματα ανθρώπινου ήπατος έδειξαν ότι το κυτόχρωμα P 450 3A4 συμβάλλει στο μεταβολισμό του dexamethasone έτσι ώστε να δημιουργηθούν πολικοί μεταβολίτες. Αυτοί οι μη δεσμευμένοι μεταβολίτες συμπεριλαμβανομένου του 6b-hydroxy dexamethasone και δεσμευμένου με dexamethasone παρατηρήθηκαν στα ούρα ατόμων που έπαιρναν dexamethasone.

Ο μεταβολισμός και η αποβολή του dexamethasone phosphate μπορεί να καθυστερεί σε ασθενείς με σοκ λόγω εφίδρωσης των οργάνων.

### **Αποβολή**

Κατόπιν χορήγησης ενέσιμου dexamethasone ελεύθερου αλκοόλης σε διάφορα άτομα η κύρια ανάκτηση στα ούρα ήταν 64% το 24ωρο. Οι μη δεσμευμένοι πολικοί μεταβολίτες φαίνεται ότι είναι το κύριο ποσοστό. Η κύρια οδός αποβολής του dexamethasone και των μεταβολιτών του στον άνθρωπο είναι μέσω των νεφρών.

## **5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια**

Η δεξαμεθαζόνη εδείχθη ότι είναι τερατογόνος σε ποντίκια και κουνέλια μετά από τοπική εφαρμογή σε πολλαπλάσια της θεραπευτικής δόσης. Στον ποντικό, τα κορτικοστεροειδή χορηγούμενα κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, απορροφώνται από το έμβryo και προκαλούν συγκεκριμένη δυσμορφία στην υπερώα (υπερωιοσχιστία), ενώ στο κουνέλι προκαλούν διάφορες ανωμαλίες στο κεφάλι, στα αυτιά, στα άκρα ή στην υπερώα. Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε έγκυες γυναίκες.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

### **6.1 Κατάλογος με έκδοχα**

Creatinine, sodium bisulfite, sodium citrate, methylparaben E-218, propylparaben E-216, sodium hydroxide for pH, water for injection.

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν υπάρχουν συγκεκριμένα στοιχεία.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

24 μήνες

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου  $\leq 25^{\circ}\text{C}$   
Προστατέψτε από την ψύξη

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κουτί που περιέχει 1 αμπούλα των 2ml

## **6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού**

Το προϊόν αυτό, όπως πολλά άλλα κορτικοστεροειδή, είναι ευαίσθητο στη θέρμανση, για τούτο δεν θα πρέπει να τοποθετείται σε κλίβανο όταν επιθυμείται η αποστείρωση του εξωτερικού του περιέκτη.

## **6.7 Κάτοχος της αδείας κυκλοφορίας**

BIANEΞ Α.Ε. Οδός Τατοΐου, 146 71 Νέα Ερυθραία, Τηλ: 210 8009111-120

**7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** 19467/20-6-2002

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:**

20/6/2002