

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

REXAZON 2 mg Διαλυτά δισκία

REXAZON 4 mg Διαλυτά δισκία

REXAZON 8 mg Διαλυτά δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 2 mg, 4 mg ή 8 mg Δεξαμεθαζόνης (ως νατριούχος φωσφορική δεξαμεθαζόνη).

Η περιεκτικότητα του νατρίου στο REXAZON 2 mg είναι 14,96 mg ανά δισκίο.

Η περιεκτικότητα του νατρίου στο REXAZON 4 mg είναι 29,95 mg ανά δισκίο.

Η περιεκτικότητα του νατρίου στο REXAZON 8 mg είναι 60,5 mg ανά δισκίο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διαλυτό δισκίο

Το REXAZON 2 mg διαλυτά δισκία είναι πορτοκαλί, επιμήκη δισκία.

Το REXAZON 4 mg διαλυτά δισκία είναι πορτοκαλί, αμφίκυρτα, στρογγυλά δισκία.

Το REXAZON 8 mg διαλυτά δισκία είναι πορτοκαλί, αμφίκυρτα, με χαραγμένο τον αριθμό '8' στρογγυλά δισκία.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η δεξαμεθαζόνη είναι ένα κορτικοστεροειδές. Προορίζεται για χρήση σε ορισμένες ενδοκρινολογικές και μη ενδοκρινολογικές διαταραχές, σε ορισμένες περιπτώσεις εγκεφαλικού οιδήματος και για διαγνωστικό έλεγχο υπερλειτουργίας του φλοιού των επινεφριδίων.

Το REXAZON ενδείκνυται για τη θεραπεία της νόσου από SARS-CoV-2 (COVID-19) σε ενήλικες και εφήβους ασθενείς (ηλικίας 12 ετών και μεγαλύτερους με σωματικό βάρος τουλάχιστον 40 kg) που νοσηλεύονται στο νοσοκομείο και χρειάζονται συμπληρωματική θεραπεία με οξυγόνο.

Η χορήγηση του REXAZON δεν ενδείκνυται σε μη νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19, καθώς και σε ασθενείς με διάρκεια συμπτωματικής νόσου μικρότερης των 7 ημερών.

Ενδοκρινολογικές διαταραχές:

Εξόφθαλμος ενδοκρινούς προέλευσης.

Μη ενδοκρινολογικές διαταραχές:

Μπορεί να χρησιμοποιηθεί δεξαμεθαζόνη στη θεραπεία μη ενδοκρινολογικών παθήσεων με απόκριση στα κορτικοστεροειδή μεταξύ των οποίων συμπεριλαμβάνονται:

Αλλεργία και αναφυλαξία: Αναφυλαξία.

Αρτηρίτιδα, κολλαγόνωση: Ρευματική πολυμυαλγία, οξώδης περιαρτηρίτιδα.

Αιματολογικές διαταραχές: Αιμολυτική αναιμία (επίσης αυτοάνοση), λευχαιμία, μνέλωμα, ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα σε ενηλίκους, δικτυολεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές (βλ. επίσης στην ενότητα ογκολογικές διαταραχές).

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος: Για θεραπεία κατά τη διάρκεια του κρίσιμου σταδίου στα εξής: ελκώδης κολίτιδα (ορθικού τύπου μόνο), περιφερική εντερίτιδα (νόσος του Crohn), μερικές μορφές ηπατίτιδας.

Μυϊκές διαταραχές: Πολυμυοσίτιδα.

Νευρολογικές διαταραχές: Αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση δευτεροπαθής σε εγκεφαλικούς όγκους, οξείες εξάρσεις σκλήρυνσης κατά πλάκας.

Οφθαλμολογικές διαταραχές: Πρόσθια και οπίσθια ραγοειδίτιδα, οπτική νευρίτιδα, χοριοαμφιβληστροειδίτιδα, ιριδοκυκλίτιδα, κροταφική αρτηρίτιδα, κογχικός ψευδοόγκος.

Νεφρικές διαταραχές: Νεφρωσικό σύνδρομο

Πνευμονικές διαταραχές: Χρόνιο βρογχικό άσθμα, πνευμονίτιδα λόγω αναρρόφησης, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), σαρκοειδωση, αλλεργική πνευμονοπάθεια όπως πνεύμονας του γεωργού και του εκτροφέα περιστεριών, σύνδρομο Löffler, κρυπτογενής σκληρυντική κυψελίτιδα.

Ρευματικές διαταραχές: Ορισμένες περιπτώσεις ή ειδικές μορφές (σύνδρομο Felty, σύνδρομο Sjörgen) ρευματοειδούς αρθρίτιδας, συμπεριλαμβανομένης της νεανικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας, οξείες ρευματισμοί, διάχυτος ερυθριματώδης λύκος, κροταφική αρτηρίτιδα (ρευματική πολυμυαλγία).

Δερματικές διαταραχές: Κοινή πέμφιγα, πομφολυγώδης πέμφιγα, ερυθροδερμίες, σοβαρές μορφές πολύμορφου ερυθήματος (σύνδρομο Stevens-Johnson), σπογγοειδής μύκωση, πομφολυγώδης ερπητοειδής δερματίτιδα.

Ογκολογικές διαταραχές: Λεμφική λευχαιμία, ιδιαίτερα οξείας μορφής, κακόηθες λέμφωμα (νόσος Hodgkin, μη Hodgkin λέμφωμα), μεταστατικός καρκίνος του μαστού, υπερασβεστιαμία ως αποτέλεσμα οστικής μετάστασης ή της νόσου του Kahler, νόσος του Kahler.

Διάφορα: Έντονες αλλεργικές αντιδράσεις, ως ανοσοκατασταλτικό σε μεταμόσχευση οργάνων, ως επικουρική θεραπεία στην πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου και στη θεραπεία του καρκίνου με ογκολυτικά που έχουν σοβαρή εμετική δράση.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Γενικά, η δοσολογία για τα γλυκοκοστεροειδή εξαρτάται από τη σοβαρότητα της κατάστασης και την ανταπόκριση του ασθενούς. Κάτω από ορισμένες προϋποθέσεις, για παράδειγμα σε στρες και αλλαγμένη κλινική εικόνα, επιπλέον προσαρμογές στη δοσολογία μπορεί να είναι απαραίτητες. Αν δεν υπάρχει ευνοϊκή ανταπόκριση μέσα σε μια-δυο μέρες, η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή πρέπει να διακόπτεται.

Δοσολογία

Ενήλικοι

Γενικές θεωρήσεις:

Η δοσολογία πρέπει να τιτλοδοτείται βάσει της μεμονωμένης απόκρισης κάθε ατόμου και της φύσης της νόσου. Προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η ελάχιστη δυνατή αποτελεσματική δοσολογία (βλ. «Ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Η αρχική δοσολογία κυμαίνεται από 0,5-10 mg την ημέρα ανάλογα με την υπό θεραπεία νόσο. Στις πιο σοβαρές νόσους, ενδέχεται να απαιτούνται δόσεις μεγαλύτερες από 9 mg. Η αρχική δοσολογία θα πρέπει να διατηρείται ή να ρυθμίζεται μέχρι να γίνει ικανοποιητική η απόκριση του ασθενούς. Τόσο η δόση το βράδυ, που είναι χρήσιμη για να καταπραυνεται η πρωινή ακαμψία, όσο και το σχήμα των επί μέρους χωρισμένων δόσεων συσχετίζονται με μεγαλύτερη καταστολή του άξονα «υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια». Αν δεν υπάρξει ικανοποιητική κλινική απόκριση μέσα σε εύλογο χρονικό διάστημα, διακόψτε τη θεραπεία με δεξαμεθαζόνη και χορηγήστε άλλη θεραπεία στον ασθενή.

Αν η αρχική απόκριση είναι ικανοποιητική, η δοσολογία συντήρησης πρέπει να καθοριστεί μειώνοντας βαθμιαία τη δόση μέχρι την ελάχιστη απαιτούμενη για τη διατήρηση επαρκούς κλινικής απόκρισης. Η χρόνια δοσολογία δεν θα πρέπει να υπερβαίνει κατά προτίμηση το 2 mg δεξαμεθαζόνης ημερησίως.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν σημεία που απαιτούν ρύθμιση της δόσης. Αυτά μπορεί να είναι αλλαγές στην κλινική κατάσταση ως αποτέλεσμα υποτροπών ή εξάρσεων της νόσου, μεμονωμένη αντίδραση στο φάρμακο και επίδραση στρες (π.χ. χειρουργική επέμβαση, λοίμωξη, τραυματισμός). Κατά τη διάρκεια στρεσογόνων καταστάσεων, ενδέχεται να είναι απαραίτητη η προσωρινή αύξηση της δοσολογίας.

Αν το φάρμακο πρέπει να σταματήσει αφού περάσουν περισσότερες από λίγες ημέρες θεραπείας, η διακοπή θα πρέπει να γίνει σταδιακά.

Οι ακόλουθες ισοδυναμίες διευκολύνουν τη μετάβαση στη δεξαμεθαζόνη από άλλα γλυκοκορτικοειδή: Συγκρίνοντας ποσότητες ανά χιλιοστόγραμμα, η δεξαμεθαζόνη είναι περίπου ισοδύναμη με τη βηταμεθαζόνη, 4 έως 6 φορές πιο ισχυρή από τη μεθυλπρεδνιζολόνη και την τριαμσινολόνη, 6 έως 8 φορές πιο ισχυρή από την πρεδνιζόνη και την πρεδνιζολόνη, 25 έως 30 φορές πιο ισχυρή από την υδροκορτιζόνη και περίπου 35 φορές πιο ισχυρή από την κορτιζόνη.

Οξείες, αυτοπεριοριζόμενες αλλεργικές διαταραχές ή οξείες εξάρσεις χρόνιων αλλεργικών διαταραχών. Αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση: Η αρχική θεραπεία είναι συνήθως με ένεση. Όταν απαιτείται θεραπεία συντήρησης, αυτή θα πρέπει να αλλάξει σε πόσιμο διάλυμα δεξαμεθαζόνης το συντομότερο δυνατό. Για την παρηγορητική αντιμετώπιση ασθενών με υποτροπιάζοντες ή ανεγχείρητους εγκεφαλικούς όγκους, η δοσολογία συντήρησης πρέπει να υπολογίζεται για κάθε άτομο ξεχωριστά. Δόση 2 mg δύο ή τρεις φορές την ημέρα μπορεί να είναι αποτελεσματική. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται πάντα η μικρότερη απαραίτητη δόση για τον έλεγχο των συμπτωμάτων.

Δοκιμασίες καταστολής δεξαμεθαζόνης:

1. Δοκιμασίες για σύνδρομο Cushing:

2 mg REXAZON θα πρέπει να χορηγούνται στις 11 μ.μ. Κατόπιν λαμβάνονται δείγματα αίματος στις 8 π.μ. το επόμενο πρωί για προσδιορισμό κορτιζόλης στο πλάσμα.

Για προσδιορισμό έκκρισης 17-υδροξυκορτικοστεροειδούς θα πρέπει να χρησιμοποιείται συλλογή ούρων εικοσιτετραώρου.

2. Δοκιμασία για τη διάκριση συνδρόμου Cushing που προκαλείται από περίσσεια ACTH της υπόφυσης από το σύνδρομο που προκαλείται από άλλες αιτίες:

2 mg REXAZON θα πρέπει να χορηγούνται κάθε 6 ώρες για 48 ώρες. Θα πρέπει να λαμβάνεται αίμα στις 8 π.μ. του τρίτου πρωινού για προσδιορισμό κορτιζόλης στο πλάσμα.

Για προσδιορισμό έκκρισης 17-υδροξυκορτικοστεροειδούς θα πρέπει να χρησιμοποιείται συλλογή ούρων εικοσιτετραώρου.

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Η δοσολογία θα πρέπει να περιορίζεται σε μία μόνο δόση μέρα παρά μέρα για να μειώνεται η καθυστέρηση στην ανάπτυξη και να ελαχιστοποιείται η καταστολή του άξονα «υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια».

Ηλικιωμένοι:

Η θεραπεία ηλικιωμένων ασθενών, ιδιαίτερα αν είναι μακροχρόνια, θα πρέπει να προγραμματίζεται λαμβάνοντας υπόψη τις πιο σοβαρές συνέπειες των συχνών ανεπιθύμητων ενεργειών των κορτικοστεροειδών στους ηλικιωμένους.

Για τη θεραπεία του Covid-19

Ενήλικες ασθενείς 6 mg PO, μία φορά ημερησίως για έως και 10 ημέρες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς (εφήβους ηλικίας 12 ετών και μεγαλύτερους) να λαμβάνουν 6mg/δόση ΡΟ μία φορά ημερησίως για έως και 10 ημέρες.

Η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να καθοδηγείται από την κλινική ανταπόκριση και τις ατομικές απαιτήσεις του ασθενούς.

Ηλικιωμένοι, νεφρική δυσλειτουργία, ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Τρόπος χορήγησης REXAZON

Το REXAZON θα πρέπει να διαλύεται σε νερό. Τα διαλυτά δισκία θα πρέπει κατά προτίμηση να διαλύονται σε μισό ποτήρι νερού και το διάλυμα πρέπει να πίνεται αμέσως μετά τη διάλυση. Ένας ελάχιστος όγκος περίπου 50 ml νερού είναι αρκετός για την πλήρη διάλυση.

Αυτό το σκεύασμα δεξαμεθαζόνης δεν είναι κατάλληλο για υποδιαίρεση της δόσης είτε ως δισκίο είτε ως διάλυμα. Για αυτό το λόγο η επιλογή της πιο κατάλληλης περιεκτικότητας για τη συνταγογραφούμενη δόση θα πρέπει να γίνει από την αρχή. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας μια αλλαγή σε δισκίο χαμηλότερης περιεκτικότητας ίσως χρειαστεί. Όταν απαιτείται δόση μικρότερη των 2 mg, θα πρέπει στον ασθενή να συνταγογραφηθεί μια εναλλακτική μορφή δεξαμεθαζόνης-όπως είναι πόσιμο διάλυμα δεξαμεθαζόνης σε μικρότερη περιεκτικότητα-για να εξασφαλιστεί η βέλτιστη τιτλοποίηση της δόσης.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δεξαμεθαζόνη ή κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Συστηματική λοίμωξη εκτός και αν χρησιμοποιείται ειδική θεραπεία κατά της λοίμωξης.
- Συστηματικές μυκητιασικές λοιμώξεις.
- Έλκος στομάχου ή έλκος δωδεκαδακτύλου
- Λοίμωξη από τροπικούς σκώληκες

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η επινεφριδιακή ανεπάρκεια, η οποία προκαλείται από θεραπεία γλυκοκορτικοειδών, ενδέχεται, ανάλογα με τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας, να παραταθεί για πολλούς μήνες, και σε ορισμένες περιπτώσεις, για περισσότερο από ένα έτος, μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με REXAZON για ειδικές, σωματικές εκδηλώσεις πίεσης (τραύμα, χειρουργική επέμβαση, τοκετό, κλπ.), μπορεί να απαιτείται προσωρινή αύξηση της δόσης. Λόγω του ενδεχόμενου κινδύνου σε στρεσογόνες συνθήκες, θα πρέπει να πραγματοποιηθούν εξετάσεις ταυτότητας κορτικοστεροειδών για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε μακροχρόνια θεραπεία. Ακόμη και σε περιπτώσεις παρατεταμένης επινεφριδιακής ανεπάρκειας μετά τη διακοπή της θεραπείας, η χορήγηση γλυκοκορτικοειδών μπορεί να είναι αναγκαία σε φυσικώς στρεσογόνες καταστάσεις. Η οξεία επινεφριδιακή ανεπάρκεια που προκαλείται από θεραπεία μπορεί να ελαχιστοποιηθεί με βραδεία μείωση της δόσης μέχρι την προγραμματισμένη διακοπή.

Λόγω του κινδύνου επιδείνωσης ή επανεργοποίησης ταυτόχρονης λοίμωξης, η θεραπεία με REXAZON θα πρέπει να εφαρμοστεί μόνο όταν υπάρχει μια πολύ σαφής κλινική ανάγκη. Για τον μετριασμό του κινδύνου, μπορεί να χορηγούνται επιπλέον στοχευμένες αντι-μολυσματικές θεραπείες για τις ακόλουθες ασθένειες:

- Οξείες ιογενείς λοιμώξεις (έρπης ζωστήρας, απλός έρπης, ανεμοβλογιά, ερπητική κερατίτιδα)
- Χρόνια ενεργή ηπατίτιδα, θετική σε HBsAg
- Περίπου 8 εβδομάδες πριν έως 2 εβδομάδες μετά τους εμβολιασμούς με ζωντανά εμβόλια
- Συστηματικές μυκητιάσεις και παρασιτώσεις (π.χ. νηματώδεις)
- Πολιομυελίτιδα
- Λεμφαδενίτιδα μετά τον εμβολιασμό BCG
- Οξείες και χρόνιες βακτηριακές λοιμώξεις

- Ιστορικό φυματίωσης (ενεργού ή λανθάνουσας) χωρίς πλήρη θεραπεία (κίνδυνος επανεμφάνισης). Χρησιμοποιείται μόνο υπό φυματιοστατική προστασία

Ορισμένα υποκείμενα νοσήματα μπορεί να επιδεινωθούν με τη δεξαμεθαζόνη.

Η θεραπεία με REXAZON θα πρέπει να εφαρμόζεται μόνο σε περιπτώσεις που υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις για τη χρήση του και, εάν είναι απαραίτητο, πρέπει να χορηγείται επιπλέον ειδική θεραπεία για:

- Γαστρεντερικά έλκη
- Σοβαρή οστεοπόρωση
- Δυσκολία ρύθμισης υψηλής αρτηριακής πίεσης
- Δυσκολία ρύθμισης σακχαρώδους διαβήτη
- Ψυχιατρικές διαταραχές (συμπεριλαμβανομένου του ιστορικού)
- Γλαύκωμα κλειστής γωνίας και γλαύκωμα ανοικτής γωνίας
- Έλκη και τραύματα του κερατοειδή

Λόγω του κινδύνου της εντερικής διάτρησης, το REXAZON πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν υπάρχει ισχυρή ένδειξη για θεραπεία με κορτικοστεροειδή σε ασθενείς που είναι ευπαθείς σε διάτρηση. Οι ασθενείς με προδιάθεση θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά, ιδιαίτερα στις ακόλουθες καταστάσεις:

- Σοβαρή ελκώδη κολίτιδα με επαπειλούμενη διάτρηση
- Εκκολπωματίτιδα
- Εντερο-αναστόμωση (αμέσως μετά την εγχείρηση)

Οι ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις γλυκοκορτικοειδών ενδέχεται να μην παρουσιάσουν συμπτώματα περιτοναϊκού ερεθισμού μετά από διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα.

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα μεγαλύτερης ανάγκης για ινσουλίνη ή από του στόματος αντιδιαβητικά κατά τη χορήγηση REXAZON σε διαβητικούς.

Η τακτική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης είναι απαραίτητη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το REXAZON, ιδιαίτερα κατά τη χορήγηση υψηλότερων δόσεων και σε ασθενείς με δυσκολία ρύθμισης της υψηλής αρτηριακής πίεσης.

Λόγω του κινδύνου επιδείνωσης, οι ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Η θεραπεία με REXAZON μπορεί να καλύψει συμπτώματα μιας υπάρχουσας ή αναπτυσσόμενης λοίμωξης, καθιστώντας έτσι τη διάγνωσή της πιο δύσκολη.

Η παρατεταμένη χρήση ακόμη και μικρών ποσοτήτων δεξαμεθαζόνης οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης, ακόμη και από μικροοργανισμούς οι οποίοι σε άλλες περιπτώσεις σπάνια προκαλούν λοιμώξεις (οι λεγόμενες ευκαιριακές λοιμώξεις). Οι εμβολιασμοί με αδρανοποιημένο εμβόλιο επιτρέπονται. Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η ανοσολογική αντίδραση και ως εκ τούτου η επιτυχία του εμβολιασμού, ενδέχεται να επηρεαστεί από υψηλές δόσεις κορτικοειδών.

Τα συστηματικά κορτικοστεροειδή δεν πρέπει να σταματούν για ασθενείς που έχουν ήδη λάβει θεραπεία με συστηματικά (από του στόματος) κορτικοστεροειδή για άλλους λόγους (π.χ. ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια) αλλά δεν χρειάζονται συμπληρωματικό οξυγόνο.

Η χορήγηση του REXAZON δεν ενδείκνυται σε μη νοσηλεύόμενους ασθενείς με COVID-19, καθώς και σε ασθενείς με διάρκεια συμπτωματικής νόσου μικρότερης των 7 ημερών.

Κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με το REXAZON συνιστώνται οι τακτικοί ιατρικοί έλεγχοι (συμπεριλαμβανομένων των εξετάσεων όρασης σε διαστήματα τριών μηνών).

Σε υψηλές δόσεις, θα πρέπει να παρακολουθείται η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και ο περιορισμός του νατρίου, καθώς και τα επίπεδα καλίου στον ορό του αίματος. Ανάλογα με την διάρκεια και τη δοσολογία της θεραπείας, μπορεί να αναμένεται αρνητική επίδραση στο μεταβολισμό του ασβεστίου, έτσι ώστε να συνιστάται θεραπεία προφύλαξης κατά της οστεοπόρωσης. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα σε περιπτώσεις

συνυπαρχόντων παραγόντων κινδύνου, όπως η οικογενής προδιάθεση, η προχωρημένη ηλικία, η εμμηνόπαυση, η ανεπαρκής πρόσληψη πρωτεϊνών και ασβεστίου, το βαρύ κάπνισμα, η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ καθώς και η ανεπαρκής σωματική άσκηση. Στην πρόληψη περιλαμβάνονται η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D και η σωματική δραστηριότητα. Σε περίπτωση προϋπάρχουσας οστεοπόρωσης θα πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση επιπρόσθετης ιατρικής θεραπείας.

Σε περίπτωση προσωρινής ή οριστικής διακοπής της μακροχρόνιας χορήγησης γλυκοκορτικοειδών θα πρέπει να εξεταστούν οι ακόλουθοι κίνδυνοι:

- Έξαρση ή επανεμφάνιση της υποκείμενης νόσου, οξεία ανεπάρκεια των επινεφριδίων, σύνδρομο στέρησης κορτικοστεροειδών.
- Ορισμένες ιογενείς ασθένειες (ανεμοβλογιά, ιλαρά) σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή, ενδέχεται να εμφανιστούν σε πολύ σοβαρή μορφή.
- Παιδιά και ανοσοκατεσταλμένα άτομα χωρίς προηγούμενη λοίμωξη από ανεμοβλογιά ή ιλαρά κινδυνεύουν ιδιαίτερα. Αν αυτοί οι άνθρωποι έρχονται σε επαφή με άτομα που έχουν μολυνθεί από ιλαρά ή ανεμοβλογιά ενώ υποβάλλονται σε θεραπεία με REXAZON, θα πρέπει να ακολουθηθεί μια προληπτική θεραπεία, εάν είναι απαραίτητο.

Ψυχιατρικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις

Οι ασθενείς ή/και οι φροντιστές θα πρέπει να προειδοποιούνται ότι μπορεί να παρατηρηθούν πιθανές σοβαρές ψυχιατρικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις με τα συστηματικά στεροειδή (βλέπε ενότητα 4.8). Τα συμπτώματα συνήθως εμφανίζονται εντός λίγων ημερών ή εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Οι κίνδυνοι μπορεί να είναι μεγαλύτεροι με τις υψηλές δόσεις/ συστηματική έκθεση (βλέπε επίσης στην ενότητα 4.5 φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών), αν και τα επίπεδα δόσης δεν επιτρέπουν πρόβλεψη της έναρξης, του τύπου, της σοβαρότητας ή της διάρκειας των αντιδράσεων. Οι περισσότερες αντιδράσεις υποχωρούν είτε μετά από μείωση της δόσης είτε μετά από απόσυρση, αν και μπορεί να απαιτείται ειδική θεραπεία.

Οι ασθενείς/φροντιστές θα πρέπει να ενθαρρύνονται να αναζητούν ιατρική συμβουλή εάν εμφανιστούν ανησυχητικά ψυχολογικά συμπτώματα, ειδικότερα εάν υπάρχει υποψία για καταθλιπτική διάθεση ή αυτοκτονικό ιδεασμό. Οι ασθενείς/φροντιστές θα πρέπει επίσης να είναι σε εγρήγορση για πιθανές ψυχιατρικές διαταραχές οι οποίες μπορεί να παρατηρηθούν είτε κατά τη διάρκεια είτε αμέσως μετά τη βαθμιαία μείωση της δόσης/διακοπή συστηματικών στεροειδών, αν και τέτοιες αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σπάνια.

Συνυπάρχουσες καταστάσεις που μπορεί να επιδεινωθούν από τη δεξαμεθαζόνη:

Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή όταν εξετάζεται η χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με τις ακόλουθες καταστάσεις:

- Οστεοπόρωση (κινδυνεύουν ιδιαίτερα οι γυναίκες σε περίοδο εμμηνόπαυσης)
- Υπέρταση ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
- Υφιστάμενο ή προηγούμενο ιστορικό σοβαρών συναισθηματικών διαταραχών (ιδιαίτερα προηγούμενη ψύχωση από στεροειδή)
- Σακχαρώδης διαβήτης (ή οικογενειακό ιστορικό διαβήτη)
- Ιστορικό φυματίωσης
- Γλαύκωμα (ή ιστορικό γλαυκώματος)
- Προηγούμενο κορτικοστεροειδών-επαγόμενο από μυοπάθεια
- Ηπατική ανεπάρκεια
- Νεφρική ανεπάρκεια
- Υποθυρεοειδισμός
- Επιληψία
- Πεπτικό έλκος
- Ημικρανία
- Ορισμένες παρασιτικές μολύνσεις και ιδιαίτερα αμοιβάδωσης
- Ελλειψής φυσιολογική ανάπτυξη από την παρατεταμένη χορήγηση γλυκοκορτικοειδών μπορεί να επιταχύνει το κλείσιμο των επιφύσεων.

Πρόωρα νεογνά

Σύμφωνα με τα διαθέσιμα στοιχεία αναμένεται η εκδήλωση νευροαναπτυξιακών ανεπιθύμητων ενεργειών μακροπρόθεσμα μετά από πρόωμη θεραπεία (σε διάστημα <96 ωρών) πρόωρων βρεφών με χρόνια πνευμονική νόσο με δόσεις έναρξης των 0,25 mg/kg δις ημερησίως.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα κορτικοστεροειδή προκαλούν μια δόσο-εξαρτώμενη αναστολή της ανάπτυξης κατά τη βρεφική ηλικία, την παιδική ηλικία και την εφηβεία, γεγονός το οποίο ενδέχεται να είναι μη αναστρέψιμο. Ως εκ τούτου, κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας με REXAZON, πρέπει να υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις χρήσης του σε παιδιά και ο ρυθμός ανάπτυξης τους θα πρέπει να ελέγχεται τακτικά.

Χρήση σε ηλικιωμένους

Οι συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες των συστηματικών κορτικοστεροειδών μπορούν να σχετίζονται με σοβαρότερες επιπτώσεις σε μεγάλες ηλικίες, ιδίως σε οστεοπόρωση, υπέρταση, υποκαλιαιμία, διαβήτη, ευαισθησία σε λοιμώξεις και λέπτυνση του δέρματος. Απαιτείται στενή κλινική επίβλεψη για την αποφυγή απειλητικών για τη ζωή ανεπιθύμητων ενεργειών.

Επίδραση διαγνωστικών εξετάσεων

Τα γλυκοκορτικοειδή μπορούν να καταστείλουν την αντίδραση του δέρματος σε εξετάσεις αλλεργιών. Μπορούν επίσης να επηρεάσουν την εξέταση νιτροκυανοτετραβενζόλιου για βακτηριακές λοιμώξεις και να προκαλέσουν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα.

Σημείωση σχετικά με το ντόπινγκ

Η διεξαγωγή εξετάσεων ντόπινγκ κατά τη λήψη REXAZON μπορεί να οδηγήσει σε θετικά αποτελέσματα.

Νάτριο

Τα διαλυτά δισκία 2 mg περιέχουν 14,96 mg νατρίου ανά δισκίο δηλαδή περιέχουν λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Τα διαλυτά δισκία 4 mg περιέχουν 29,95 mg νατρίου ανά δισκίο, ισοδύναμο με το 1,5% της συνιστώμενης από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) μέγιστης, ημερήσιας πρόσληψης των 2 g νατρίου για τους ενήλικες.

Τα διαλυτά δισκία 8 mg περιέχουν 60,5 mg νατρίου ανά δισκίο, ισοδύναμο με το 3,03% της συνιστώμενης από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) μέγιστης, ημερήσιας πρόσληψης των 2 g νατρίου για τους ενήλικες.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη δεξαμεθαζόνη:

Η δεξαμεθαζόνη μεταβολίζεται μέσω του κυτοχρώματος P450 3A4 (CYP3A4). Ταυτόχρονη χορήγηση δεξαμεθαζόνης με επαγωγείς του CYP3A4, όπως η φαινυτοΐνη, τα βαρβιτουρικά, η εφεδρίνη, η ριφαβουτίνη, η καρβαμαζεπίνη και η ριφαμικίνη ενδέχεται να οδηγήσουν σε μειωμένες συγκεντρώσεις δεξαμεθαζόνης στο πλάσμα και η δόση ενδέχεται να χρειάζεται να αυξηθεί. Ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων CYP3A4 όπως η κετοконаζόλη, η ριτοναβίρη και η ερυθρομυκίνη ενδέχεται να οδηγήσουν σε αυξημένες συγκεντρώσεις δεξαμεθαζόνης στο πλάσμα

Αυτές οι αλληλεπιδράσεις ενδέχεται επίσης να παρέμβουν στις δοκιμασίες καταστολής δεξαμεθαζόνης, οι οποίες θα πρέπει επομένως να ερμηνεύονται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της χορήγησης ουσιών που επηρεάζουν το μεταβολισμό της δεξαμεθαζόνης.

Η κετοконаζόλη ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της δεξαμεθαζόνης στο πλάσμα μέσω αναστολής του CYP3A4, αλλά ενδέχεται επίσης να καταστείλει τη σύνθεση των κορτικοστεροειδών στα επινεφρίδια και επομένως να προκαλέσει επινεφριδική ανεπάρκεια κατά τη διακοπή της θεραπείας με κορτικοστεροειδή.

Η εφεδρική ενδέχεται να αυξήσει τη μεταβολική κάθαρση των κορτικοστεροειδών, με αποτέλεσμα μειωμένα επίπεδα στο πλάσμα. Μια αύξηση της δόσης του κορτικοστεροειδούς θα μπορούσε να είναι απαραίτητη.

Έχουν αναφερθεί ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα στη δοκιμασία καταστολής δεξαμεθαζόνης σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία ινδομεθακίνης.

Αντιβιοτικά: Έχει αναφερθεί ότι τα μακρολιδικά αντιβιοτικά προκαλούν σημαντική μείωση στην κάθαρση των κορτικοστεροειδών.

Αντιχολινεστεράσες: Ταυτόχρονη χρήση παραγόντων αντιχολινεστερασών και κορτικοστεροειδών ενδέχεται να προκαλέσει αδυναμία σε ασθενείς με μυασθένεια gravis. Αν είναι δυνατόν, θα πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση παραγόντων αντιχολινεστερασών τουλάχιστον 24 ώρες πριν την έναρξη της θεραπείας με κορτικοστεροειδή.

Χολεστυραμίνη: Η χολεστυραμίνη ενδέχεται να μειώσει την απορρόφηση της δεξαμεθαζόνης.

Οιστρογόνα, συμπεριλαμβανομένων των αντισυλληπτικών που λαμβάνονται από το στόμα: Τα οιστρογόνα ενδέχεται να μειώσουν τον ηπατικό μεταβολισμό ορισμένων κορτικοστεροειδών, αυξάνοντας έτσι την επίδρασή τους.

Αμινογλουτεθιμίδη: Μείωση της αποτελεσματικότητας της δεξαμεθαζόνης λόγω αύξησης του μεταβολισμού της. Ενδέχεται να απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας της δεξαμεθαζόνης.

Γαστρεντερικά τοπικά, αντιόξινα, άνθρακας: Έχει αναφερθεί μείωση στην πεπτική απορρόφηση των γλυκοκορτικοειδών με την πρεδνιζολόνη και τη δεξαμεθαζόνη. Επομένως, τα γλυκοκορτικοειδή θα πρέπει να λαμβάνονται ξεχωριστά από τα γαστρεντερικά τοπικά, τα αντιόξινα ή τον άνθρακα και να παρεμβάλλεται χρονικό διάστημα τουλάχιστον δύο ωρών ανάμεσα στις θεραπείες.

Επίδρασεις της δεξαμεθαζόνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η δεξαμεθαζόνη είναι μέτριος επαγωγέας του CYP3A4. Ταυτόχρονη χορήγηση δεξαμεθαζόνης με ουσίες που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε αυξημένη κάθαρση και μειωμένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα των ουσιών αυτών.

Η νεφρική κάθαρση των σαλικυλικών αυξάνεται με τα κορτικοστεροειδή και επομένως, η δοσολογία των σαλικυλικών θα πρέπει να μειώνεται με τη διακοπή των στεροειδών.

Τα κορτικοστεροειδή ανταγωνίζονται τις επιθυμητές δράσεις των υπογλυκαιμικών παραγόντων (συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης), των αντι-υπερτασικών και των διουρητικών.

Ενισχύονται οι υποκαλιαμικές δράσεις της ακεταζολαμίδης, των διουρητικών της αγκύλης, των διουρητικών θειαζίδης, της ένεσης αμφοτερικίνης Β, των παραγόντων εξάντλησης του καλίου, των κορτικοστεροειδών (γλυκο-μεταλλοκορτικοειδών), της τετρακοζακτίδης και της καρβονοξολόνης. Η υποκαλιαμία δημιουργεί προδιάθεση σε καρδιακή αρρυθμία ιδιαίτερα της κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου και αύξηση της τοξικότητας των καρδιακών γλυκοσιδών. Η υποκαλιαμία θα πρέπει να διορθώνεται πριν από την έναρξη θεραπείας με κορτικοστεροειδή. Επιπλέον, αναφέρθηκαν και περιπτώσεις όπου την ταυτόχρονη χρήση αμφοτερικίνης Β και υδροκορτιζόνης ακολούθησε μεγέθυνση της καρδιάς και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Η σουλτοπρίδη έχει συνδεθεί με κοιλιακές αρρυθμίες, ιδιαίτερα κοιλιακές ταχυκαρδίες δίκην ριπιδίου. Ο συνδυασμός αυτός δεν συνιστάται.

Ασθενείς που λαμβάνουν NSAID θα πρέπει να παρακολουθούνται επειδή η επίπτωση ή/και η σοβαρότητα γαστρικού έλκους μπορεί να αυξηθεί. Σε περιπτώσεις υποπροθρομβιναιμίας, η ασπιρίνη θα πρέπει επίσης να χρησιμοποιείται προσεκτικά σε συνδυασμό με τα κορτικοστεροειδή.

Αντιφυματικά φάρμακα: Ενδέχεται να μειωθούν οι συγκεντρώσεις στον ορό της ισονιαζίδης.

Κυκλοσπορίνη: Ενδέχεται να εμφανιστεί αυξημένη δράση τόσο της κυκλοσπορίνης όσο και των κορτικοστεροειδών όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα. Μ' αυτήν την ταυτόχρονη χρήση έχουν αναφερθεί σπασμοί.

Θαλιδομίδη: Συγχρόνηση θαλιδομίδης θα πρέπει να γίνεται με προσοχή, καθώς με την ταυτόχρονη χρήση έχει αναφερθεί τοξική επιδερμική νεκρόλυση.

Τα κορτικοστεροειδή ενδέχεται να επηρεάσουν τη δοκιμασία NBT (nitroblue tetrazolium test) για βακτηριακή λοίμωξη και να προκαλέσουν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα.

Ζωντανά εξασθενημένα εμβόλια

Κίνδυνος θανατηφόρας συστηματικής νόσου

Πραζικουαντέλη: Μείωση των συγκεντρώσεων της πραζικουαντέλης στο πλάσμα, με κίνδυνο αποτυχίας της θεραπείας, λόγω του ότι ο ηπατικός μεταβολισμός της αυξάνεται από τη δεξαμεθαζόνη.

Από του στόματος λαμβανόμενα αντιπηκτικά: Ενδεχόμενη επίδραση της θεραπείας με κορτικοστεροειδή στο μεταβολισμό των από του στόματος αντιπηκτικών και σε παράγοντες πήξης. Σε υψηλές δόσεις ή με θεραπεία που διαρκεί περισσότερο από 10 ημέρες, υπάρχει κίνδυνος αιμορραγίας ειδικής για τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή (γαστρεντερικός βλεννογόνος, εύθραυστα αγγεία). Οι ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή σε συνδυασμό με από του στόματος λαμβανόμενα αντιπηκτικά θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βιολογικές εξετάσεις την 8^η ημέρα, κατόπιν κάθε 2 εβδομάδες κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μετά τη διακοπή της θεραπείας).

Ινσουλίνη, σουλφονουλουρίες, μετφορμίνη: Αύξηση της γλυκόζης του αίματος, μερικές φορές με διαβητική κέτωση, καθώς τα κορτικοστεροειδή διαταράσσουν την ανοχή στους υδατάνθρακες. Επομένως, θα πρέπει να ενισχύεται η αυτο-παρακολούθηση του αίματος και των ούρων στον ασθενή, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας.

Ισονιαζίδη: Με την πρεδνιζολόνη έχει αναφερθεί μείωση στα επίπεδα της ισονιαζίδης στο πλάσμα. Ο προτεινόμενος μηχανισμός είναι μια αύξηση στον ηπατικό μεταβολισμό της ισονιαζίδης και μια μείωση στον ηπατικό μεταβολισμό των γλυκοκορτικοειδών. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ισονιαζίδη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η δεξαμεθαζόνη διαπερνά τον πλακούντα. Η χορήγηση κορτικοστεροειδών σε έγκυα ζώα μπορεί να προκαλέσει ανωμαλίες στην ανάπτυξη του εμβρύου, συμπεριλαμβανομένων της υπερωιοσχιστίας, της καθυστέρησης της ενδομήτριας ανάπτυξης και επιπτώσεων στην ανάπτυξη του εγκεφάλου και τη σωματική διάπλαση. Δεν υπάρχει καμία απόδειξη ότι τα κορτικοστεροειδή οδηγούν στην αυξημένη συχνότητα των συγγενών ανωμαλιών, όπως υπερωιοσχιστία/χειλοσχιστία στον άνθρωπο (βλέπε παράγραφο 5.3). Η μακροχρόνια ή επαναλαμβανόμενη θεραπεία με κορτικοστεροειδή κατά την κύηση αυξάνει τον κίνδυνο επιβράδυνσης της ενδομήτριας ανάπτυξης. Στα νεογνά που εκτίθενται σε κορτικοστεροειδή κατά την προγεννητική περίοδο, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανεπάρκειας των επινεφριδίων, η οποία υπό κανονικές συνθήκες υφίσταται αυτόματη μεταγεννητική παλινδρόμηση και σπάνια είναι κλινικής σημασίας. Η δεξαμεθαζόνη πρέπει να συνταγογραφείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ιδιαίτερα κατά το πρώτο τρίμηνο, μόνο όταν το όφελος υπερτερεί των κινδύνων για τη μητέρα και το παιδί.

Θηλασμός

Τα γλυκοκορτικοειδή εκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Δεν υπάρχουν γνωστοί κίνδυνοι για τα βρέφη. Παρόλα αυτά, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή για το κατά πόσο ενδείκνυται η χρήση τους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Σε περίπτωση που η σχετική κατάσταση απαιτεί υψηλότερες δόσεις, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το REXAZON δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η επίπτωση προβλέψιμων ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της καταστολής του άξονα «υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια» συσχετίζεται με τη σχετική δραστηριότητα του φαρμάκου, τη δοσολογία, το χρόνο χορήγησης και τη διάρκεια της θεραπείας. Κατά τη διάρκεια μιας βραχυπρόθεσμης θεραπείας, που γίνεται σύμφωνα με τις συστάσεις δοσολογίας και με στενή παρακολούθηση των ασθενών, ο κίνδυνος των παρενεργειών είναι χαμηλός.

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Αυξημένη ευαισθησία σε, ή επιδείνωση (λανθάνουσων) λοιμώξεων με συγκάλυψη των κλινικών συμπτωμάτων, ευκαιριακών λοιμώξεων, επανεμφάνιση λανθάνουσας φυματίωσης, επιδείνωση λοιμώξεων των οφθαλμών, καντιντίαση
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λευκοκυττάρωση, λεμφοπενία, ηωσινοπενία, πολυκυτταραιμία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, ανοσοκαταστολή (βλ. επίσης «Λοιμώξεις και παρασιτικές ασθένειες»)
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Καταστολή του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων και πρόκληση του συνδρόμου του Cushing (τυπικά συμπτώματα: πανσεληνοειδές πρόσωπο, πληθώρα, ενδονεύρια παχυσαρκία), δευτερεύουσα ανεπάρκεια επινεφριδίων και υπόφυσης (ειδικά σε συνθήκες πίεσης, όπως τραύμα ή χειρουργική επέμβαση)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Αύξηση βάρους, αρνητικό ισοζύγιο πρωτεϊνών και ασβεστίου, αυξημένη όρεξη, κατακράτηση νατρίου και νερού, απώλεια καλίου (προσοχή: διαταραχές ρυθμού), υποκαλιαιμική αλκάλωση, εκδήλωση λανθάνοντος σακχαρώδους διαβήτη, εξασθενημένη ανοχή υδατανθράκων με αυξημένες απαιτήσεις δόσεων αντιδιαβητικής θεραπείας, υπερχοληστερολαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία
Ψυχιατρικές Διαταραχές	Ψυχολογική εξάρτηση, κατάθλιψη, αϋπνία, υποτροπιάζουσα σχιζοφρένεια, ψυχική ασθένεια, εκδήλωση μετάβασης από ευφορία σε ψύχωση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση με οίδημα της οπτικής θηλής σε παιδιά (καλοήθης ενδοκρανιακή υπέρταση), συνήθως μετά τη διακοπή της θεραπείας, εκδήλωση λανθάνουσας επιληψίας, αύξηση κρίσεων σε εμφανή επιληψία
Οφθαλμικές διαταραχές	Αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, γλαύκωμα, οίδημα της οπτικής θηλής, καταρράκτης, κυρίως με εμφάνιση οπίσθιας υποκάψιας αδιαφάνειας, ατροφία του κερατοειδούς και του σκληρού χιτώνα, αυξημένη συχνότητα οφθαλμικών ικών, μυκητιακών και βακτηριακών λοιμώξεων, επιδείνωση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με κερατοειδή έλκη
Καρδιακές διαταραχές	Ρήξη καρδιακού μυός μετά πρόσφατο ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια σε ασθενείς με προδιάθεση
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση, αγγείτιδα, αυξημένος κίνδυνος αθηροσκλήρωσης και θρόμβωσης/θρομβοεμβολής
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Λόξυγγας
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Δυσπεψία, γαστρικά έλκη με διάτρηση και αιμορραγία, οξεία παγκρεατίτιδα, ελκωτική οισοφαγίτιδα, μετεωρισμός, ναυτία, έμετος.
Διαταραχές του δέρματος και	Δασυτριχισμός, υπερτρίχωση, δερματική ατροφία, τελαγγειεκτασία,

του υποδόριου ιστού	αρτηρίδια, ερύθημα, στεροειδής ακμή, πετέχειες, εκχύμωση, αλλεργική δερματίτιδα, κνίδωση, αγγειονευρωτικό οίδημα, αραίωση μαλλιών, διαταραχές χρωστικών, αυξημένη ευθραυστότητα των τριχοειδών, περιστοματική δερματίτιδα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αναστολή της ανάπτυξης σε βρέφη, παιδιά και εφήβους, πρόωρη σύγκλιση της επίφυσης, οστεοπόρωση, κατάγματα της σπονδυλικής στήλης και μακρών οστών, άσηπτη νέκρωση των μηριαίων και βραχιονίων οστών, ρήξεις τενόντων, εγγύς μυοπάθεια, μυϊκή αδυναμία, απώλεια μυϊκής μάζας.
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Ακανόνιστη έμμηνος ρύση, αμηνόρροια, ανικανότητα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Καθυστερημένη επούλωση τραυμάτων, δυσφορία, σύνδρομο στέρησης στεροειδών: υπερβολικά ταχεία μείωση της δόσης του κορτικοστεροειδούς μετά από παρατεταμένη θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε οξεία ανεπάρκεια των επινεφριδίων, υπόταση και θάνατο. Κατά τη διάρκεια του συνδρόμου στέρησης παρουσιάζονται πυρετός, μυαλγία, αρθραλγία, ρινίτιδα, επιπεφυκίτιδα, πόνος, οζίδια δέρματος με κνησμό και απώλεια βάρους.
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές	Μειωμένη απόκριση σε εμβολιασμό και δερματικές εξετάσεις, τάση για μώλωπες

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω.

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Αναφορές οξείας τοξικότητας ή/και θανάτων μετά από υπερδοσολογία με γλυκοκορτικοειδή είναι σπάνιες. Δεν υπάρχει διαθέσιμο αντίδοτο. Πιθανώς να μην ενδείκνυται θεραπεία για αντιδράσεις που οφείλονται σε χρόνια δηλητηρίαση εκτός και αν ο ασθενής πάσχει από πάθηση που θα τον έκανε ασυνήθιστα ευαίσθητο σε ανεπιθύμητες ενέργειες από τα κορτικοστεροειδή. Στην περίπτωση αυτή, θα πρέπει να κενωθεί ο στόμαχος και να χορηγηθεί συμπτωματική θεραπεία, όπως ενδείκνυται. Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις και αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορούν να αντιμετωπισθούν με επινεφρίνη (αδρεναλίνη), τεχνητή αναπνοή θετικής πίεσης και αμινοφυλλίνη. Ο ασθενής θα πρέπει να διατηρείται ζεστός και ήσυχος. Η βιολογική ημιζωή της δεξαμεθαζόνης στο πλάσμα είναι περίπου 190 λεπτά.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Κωδικός ATC: H02A B02

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Κορτικοστεροειδές

Η δεξαμεθαζόνη είναι ένα εξαιρετικά ισχυρό και μακράς δράσης γλυκοκορτικοειδές με αμελητέες ιδιότητες κατακράτησης νατρίου και είναι επομένως ιδιαίτερα κατάλληλο για χρήση σε ασθενείς με

καρδιακή ανεπάρκεια και υπέρταση. Η αντιφλεγμονώδης δράση του είναι 7 φορές μεγαλύτερη από εκείνη της πρεδνιζολόνης και όπως και άλλα γλυκοκορτικοειδή η δεξαμεθαζόνη έχει επίσης αντιαλλεργικές, αντιπυρετικές και ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες.

Η μελέτη RECOVERY (Τυχαιοποιημένη αξιολόγηση της θεραπείας της COVID-19) είναι μια προσαρμοσμένη δοκιμαστική πλατφόρμα που ενεργοποιείται από τον ερευνητή, μεμονωμένη τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, ανοιχτή, για την αξιολόγηση των επιπτώσεων των πιθανών θεραπειών σε ασθενείς που νοσηλεύονται με COVID-19.

Η δοκιμή διεξήχθη σε 176 νοσοκομειακές δομές στο Ηνωμένο Βασίλειο.

6.425 νοσηλεύόμενοι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε δεξαμεθαζόνη (2.104 ασθενείς) είτε μόνο τη συνήθη φροντίδα (4.321 ασθενείς). 89% των ασθενών είχαν επιβεβαιωμένη εργαστηριακά λοίμωξη από SARS-CoV-2.

Κατά την τυχαιοποίηση, το 16% των ασθενών λάμβαναν επεμβατικό μηχανικό αερισμό ή οξυγόνωση μέσω εξωσωματικής μεμβράνης (ECMO), το 60% λάμβαναν οξυγόνο μόνο (με ή χωρίς μη επεμβατικό αερισμό) και το 24% δεν έλαβε κανένα από τα δύο.

Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 66,1 +/- 15,7 έτη. Το 36% των ασθενών ήταν γυναίκες. Το 24% των ασθενών είχε ιστορικό διαβήτη, το 27% καρδιακών παθήσεων και το 21% χρόνιας πνευμονικής νόσου.

Πρωτεύον τελικό σημείο

Η θνησιμότητα στις 28 ημέρες ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα δεξαμεθαζόνης από ό,τι στη συνήθη ομάδα φροντίδας. Θάνατος αναφέρθηκε σε 482 από 2.104 ασθενείς (22,9%) και σε 1.110 από 4.321 ασθενείς (25,7%), αντίστοιχα (rate ratio 0,83, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI], 0,75 έως 0,93, $P < 0,001$).

Στην ομάδα δεξαμεθαζόνης, η συχνότητα εμφάνισης θανάτου ήταν χαμηλότερη από εκείνη στη συνήθη ομάδα φροντίδας μεταξύ των ασθενών που έλαβαν επεμβατικό μηχανικό αερισμό (29,3% έναντι 41,4%, rate ratio 0,64, 95% CI, 0,51 έως 0,81) και σε εκείνους που έλαβαν συμπληρωματικά οξυγόνο χωρίς επεμβατικό μηχανικό αερισμό (23,3% έναντι 26,2%, rate ratio 0,82, 95% CI, 0,72 έως 0,94).

Δεν υπήρχε σαφής επίδραση της δεξαμεθαζόνης στους ασθενείς που δεν έλαβαν αναπνευστική υποστήριξη κατά την τυχαιοποίηση (17,8% έναντι 14,0%, rate ratio 1,19, 95% CI, 0,91 έως 1,55).

Δευτερεύοντα τελικά σημεία

Οι ασθενείς στην ομάδα δεξαμεθαζόνης είχαν συντομότερη διάρκεια νοσηλείας από εκείνους της συνήθους ομάδας φροντίδας (διάμεση τιμή: 12 ημέρες έναντι 13 ημερών) και μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν εξέλθει ζώντες, στις 28 ημέρες (rate ratio, 1,10, 95% CI, 1,03 έως 1,17).

Σύμφωνα με το πρωτεύον τελικό σημείο, η μεγαλύτερη επίδραση στη θνησιμότητα εντός 28 ημερών παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν επεμβατικό μηχανικό αερισμό κατά την τυχαιοποίηση (rate ratio 1,48, 95% CI 1,16, 1,90), ακολουθούμενη από τη χορηγία μόνο οξυγόνο (rate ratio 1,15, 95% CI 1,06-1,24), χωρίς ευεργετική επίδραση, όμως, σε ασθενείς που δεν έλαβαν οξυγόνο (rate ratio 0,96, 95% CI 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>		
Primary outcome			
Mortality at 28 days	482/2104 (22.9)	1110/4321 (25.7)	0.83 (0.75–0.93)
Secondary outcomes			
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)

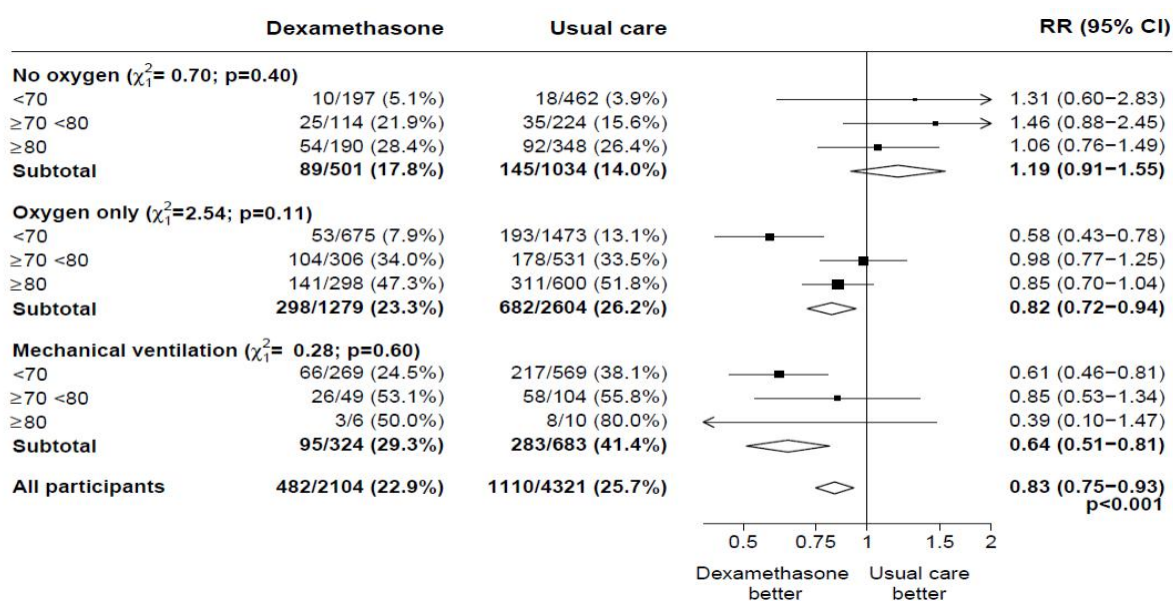
* Οι τιμές rate ratio έχουν προσαρμοστεί για την ηλικία σε σχέση με τα αποτελέσματα της θνησιμότητας των 28 ημερών και του εξιτηρίου από το νοσοκομείο. Οι λόγοι κινδύνου έχουν προσαρμοστεί για την ηλικία σε σχέση με το αποτέλεσμα της λήψης επεμβατικού μηχανικού αερισμού ή του θανάτου και των δευτερευόντων στοιχείων του.
+ Εξαιρούνται από αυτήν την κατηγορία οι ασθενείς που έλαβαν επεμβατικό μηχανικό αερισμό κατά την τυχαιοποίηση

Ασφάλεια

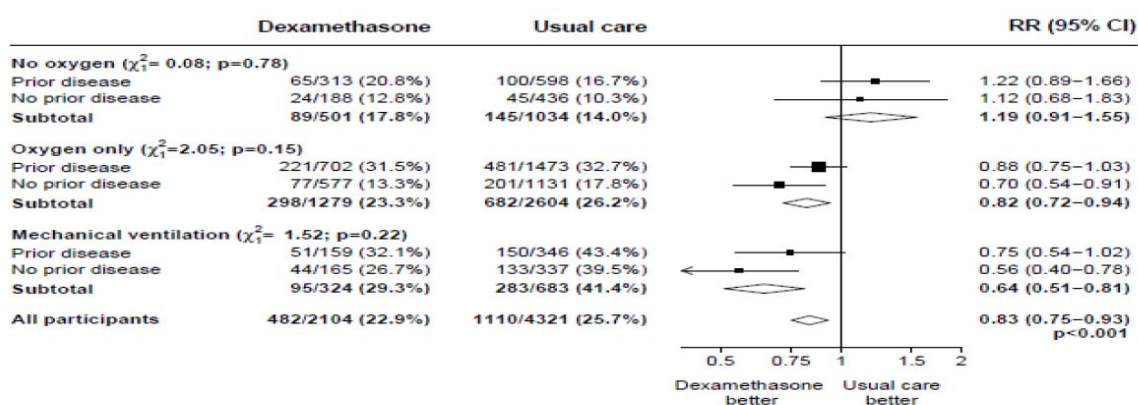
Υπήρχαν τέσσερα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα (ΣΑΕ) που σχετίζονταν με τη θεραπεία της μελέτης: δύο ΣΑΕ υπεργλυκαιμίας, ένα ΣΑΕ ψυχοπάθειας που προκλήθηκε από στεροειδή και ένα ΣΑΕ ανώτερης γαστρεντερικής αιμορραγίας. Όλα τα συμβάντα επιλύθηκαν.

Αναλύσεις υποομάδων

Επιδράσεις της κατανομής στη ΔΕΞΑΜΕΘΑΖΟΝΗ στη θνησιμότητα 28 ημερών, ανά ηλικία και αναπνευστική υποστήριξη που ελαμβάνετο κατά την τυχαιοποίηση²



Επιδράσεις της κατανομής στη ΔΕΞΑΜΕΘΑΖΟΝΗ στη θνησιμότητα 28 ημερών, με αναπνευστική υποστήριξη που ελαμβάνετο κατά την τυχαιοποίηση και ιστορικό οποιασδήποτε χρόνιας νόσου.³



^{2, 3} (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 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η δεξαμεθαζόνη απορροφάται καλά όταν χορηγείται από το στόμα. Τα ανώτατα επίπεδα στο πλάσμα επιτυγχάνονται μεταξύ 1 και 2 ωρών μετά την πρόσληψη και εμφανίζουν ευρείες διακυμάνσεις από άτομο σε άτομο. Σε υγιείς εθελοντές έχει παρατηρηθεί μια ημιζωή πλάσματος 3-6 ώρες, ωστόσο, σε μελέτες ασθενών αυτό μπορεί να μειωθεί σε λιγότερο από 2 ώρες. Η δεξαμεθαζόνη δεσμεύεται (περίπου έως 77%) στις πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως τις λευκωματίνες. Η ποσοστιαία δέσμευση της δεξαμεθαζόνης στις πρωτεΐνες, αντίθετα με εκείνη της κορτιζόνης, παραμένει πρακτικά αμετάβλητη με αυξημένες συγκεντρώσεις στεροειδών. Τα κορτικοστεροειδή κατανέμονται ταχέως σε όλους τους ιστούς του οργανισμού. Η δεξαμεθαζόνη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ αλλά και στο νεφρό. Η δεξαμεθαζόνη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στα ούρα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες που διεξήχθησαν σε ζώα, λυκόστομα παρατηρήθηκε σε αρουραίους, ποντικούς, ινδικά χοιρίδια, κουνέλια, σκύλους και πρωτεύοντα θηλαστικά. Δεν παρατηρείται σε άλογα και πρόβατα. Σε ορισμένες περιπτώσεις οι αποκλίσεις αυτές συνδυάζονταν με διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος και της καρδιάς. Στα πρωτεύοντα θηλαστικά, παρατηρήθηκαν επιδράσεις στον εγκέφαλο μετά την έκθεση. Επιπλέον, ενδέχεται να συμβεί καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης. Όλες αυτές οι επιδράσεις παρατηρήθηκαν σε υψηλές δόσεις.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Όξινο ανθρακικό νάτριο
Ένυδρο κιτρικό δινάτριο 1,5
Ποβιδόνη K30
Σακχαρίνη νατρίου
Βενζοϊκό νάτριο
Κίτρινη χρωστική (yellow sunset – E 110)

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Διάρκεια ζωής: 3 έτη

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία άνω των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Ο άμεσος περιέκτης είναι blister με 7 δισκία, 14 δισκία, 28 δισκία, 30 δισκία, 50 δισκία. Το blister από PVC/PA θερμοσυγκολλημένο με aluminum foil, περιέχεται σε κουτί με οδηγίες χρήσεως.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες

6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

RAFARM AEBE
Κορίνθου 12, Νέο Ψυχικό, Αθήνα
Τηλ.: 210 6776550-1

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

2 mg : 45792/10-5-2018
4 mg : 45793/10-5-2018
8 mg : 45794/10-5-2018

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ

10-5-2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ