

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AMELINOR 2 mg/5 ml Πόσιμο Διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Δεξαμεθαζόνη 2 mg/5 ml (ως νατριούχος φωσφορική δεξαμεθαζόνη)

Έκδοχα με γνωστό αποτέλεσμα:

Προπυλενογλυκόλη 450 mg/5 ml

Υγρή μαλιτόλη 1.375 mg/5 ml

Υγρή σορβιτόλη 700 mg/5 ml

Γεύση δυόσμου (όπου περιέχει προπυλενογλυκόλη)

Για τον πλήρη κατάλογο εκδόχων, βλέπε ενότητα 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο διάλυμα.

Άχρωμο έως αχνοκίτρινου χρώματος διάλυμα με γεύση μέντας.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η δεξαμεθαζόνη είναι 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 AMELINOR 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 AMELINOR 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 πολυαρθριίτιδα.

Αιματολογικές διαταραχές: Αιμολυτική αναιμία (επίσης αυτοάνοση), λευχαιμία, μυέλωμα, ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα σε ενηλίκους, δικτυολεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές (βλέπε 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 πλάκα.

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), σαρκοείδωση, 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 Sjögren) ρευματοειδούς αρθρίτιδας, συμπεριλαμβανομένης της νεανικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας, οξείες ρευματισμοί, διάχυτος ερυθματώδης 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, κακήθες 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.

Παιδική ψευδομεμβρανώδης λαρυγγίτιδα: Ομάδα ετερογενών νόσων που προσβάλλουν τον λάρυγγα, την τραχεία και τους βρόγχους. Οι νόσοι λαρυγγοτραχειίτιδα, λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα, λαρυγγοτραχειοβρογχοπνευμονίτιδα και σπασμωδική λαρυγγίτιδα περιλαμβάνονται στο σύνδρομο ψευδομεμβρανώδους λαρυγγίτιδας.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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 (βλέπε «Ανεπιθύμητες ενέργειες»). Η αρχική δοσολογία κυμαίνεται από 0,5-9 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 καταπραυνείται 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 1,5 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, τραυματισμό). 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.

Προτείνεται το ακόλουθο σχήμα δοσολογίας, το οποίο συνδυάζει παρεντερική θεραπεία και από του στόματος θεραπεία:

Πρώτη ημέρα: Ενδομυϊκή ένεση νατριούχου φωσφορικής δεξαμεθαζόνης 4 mg ή 8 mg (1 ml ή 2 ml).

Δεύτερη ημέρα: 1 mg (2,5 ml) πόσιμο διαλύματος δεξαμεθαζόνης, δύο φορές την ημέρα.

Τρίτη ημέρα: 1 mg (2,5 ml) πόσιμο διαλύματος δεξαμεθαζόνης, δύο φορές την ημέρα.

Τέταρτη ημέρα: 500 μικρογραμμάρια (1,25 ml) πόσιμο διαλύματος δεξαμεθαζόνης, δύο φορές την ημέρα.

Πέμπτη ημέρα: 500 μικρογραμμάρια (1,25 ml) πόσιμο διαλύματος δεξαμεθαζόνης, δύο φορές την ημέρα.

Έκτη ημέρα: 500 μικρογραμμάρια (1,25 ml) πόσιμο διαλύματος δεξαμεθαζόνης.

Έβδομη ημέρα: 500 μικρογραμμάρια (1,25 ml) πόσιμο διαλύματος δεξαμεθαζόνης.

Όγδοη ημέρα: Επαναξιολόγηση.

Αν απαιτείται δόση μικρότερη των 5 ml, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί δοσομετρική συσκευή για χορήγηση από το στόμα. Το πρόγραμμα αυτό έχει σχεδιαστεί για να διασφαλίζει επαρκή θεραπεία κατά τη διάρκεια οξέων επεισοδίων ελαχιστοποιώντας ταυτόχρονα τον κίνδυνο υπερδοσολογίας σε χρόνιες περιπτώσεις.

Αυξημένη ενδοκρανική 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.

Για τη θεραπεία του Covid-19

Ενήλικοι ασθενείς 6 mg από του στόματος (PO), μια φορά τη μέρα για έως και 10 ημέρες

Παιδιατρικός πληθυσμός

Συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς (εφήβους ηλικίας 12 ετών και μεγαλύτερους) να λαμβάνουν 6mg/δόση PO 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.

Δοκιμασίες καταστολής δεξαμεθαζόνης:

1. Δοκιμασίες για σύνδρομο Cushing:

2 mg (5 ml) πόσιμου διαλύματος δεξαμεθαζόνης θα πρέπει να χορηγούνται στις 11 μ.μ.. Κατόπιν λαμβάνονται δείγματα αίματος στις 8 π.μ. το επόμενο πρωί για προσδιορισμό κορτιζόλης στο πλάσμα. Αν απαιτείται μεγαλύτερη ακρίβεια, θα πρέπει να χορηγούνται 500 μικρογραμμάρια (1,25 ml) πόσιμου διαλύματος δεξαμεθαζόνης 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.

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

2 mg (5 ml) πόσιμου διαλύματος δεξαμεθαζόνης 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.

Παιδιά:

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».

Παιδική ψευδομεμβρανώδης λαρυγγίτιδα:

Συνιστάται μία μόνο δόση 0,15 mg/kg πόσιμου διαλύματος δεξαμεθαζόνης. Μια δεύτερη δόση μπορεί να χορηγηθεί αν κριθεί απαραίτητο από τον θεράποντα ιατρό μετά από 12 ώρες.

Δόσεις δεξαμεθαζόνης μέχρι 0,6 mg/kg έχουν χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια σε κλινικές μελέτες. Ωστόσο, συνιστάται μέγιστη δόση 10 mg (25 ml πόσιμου διαλύματος δεξαμεθαζόνης).

Ο ακόλουθος πίνακας δόσεων θα πρέπει να ακολουθείται για την αγωγή της παιδικής ψευδομεμβρανώδους λαρυγγίτιδας με δόση των 0,15 mg/kg.

Ηλικία κατά προσέγγιση (μήνες/έτη)	Σωματικό Βάρος κατά προσέγγιση (kg)			Όγκος AMELINOR (ml)
	Μέγιστο	Ελάχιστο	Μέγιστο	
Ελάχιστο	Μέγιστο	Ελάχιστο	Μέγιστο	
0	2 μήνες	4	5,5	2
3 μήνες	6 μήνες	5,6	7,9	3
6 μήνες	12 μήνες	8	10,5	4
> 12 μήνες	2 έτη	10,6	13,3	5
> 2 έτη	4 έτη	13,4	16,2	6
> 4 έτη	7 έτη	16,3	22	8

> 7 έτη	9 έτη	22,1	27	10
> 9 έτη	12 έτη	27,1	41	15
> 12 έτη	14 έτη	42	55	20
> 14 έτη		56	68	25

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.

Μέθοδος χορήγησης

Για από του στόματος χορήγηση

Εναλλακτικά, αυτό το προϊόν είναι κατάλληλο για χορήγηση μέσω σωλήνων ρινογαστρικού (NG) ή διαδερμικής ενδοσκοπικής γαστροστομίας (PEG). Για περισσότερες πληροφορίες, βλέπε παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δεξαμεθαζόνη ή οποιοδήποτε από τα αναφερόμενα έκδοχα που αναγράφονται στην ενότητα 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

Αποφύγετε τα ζώντα εμβόλια σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές δόσεις (μειωμένη απόκριση αντισώματος ορού)

Γενικά, δεν υπάρχουν αντενδείξεις σε περιπτώσεις όπου η χρήση γλυκοκορτικοειδών μπορεί να είναι σωτήρια.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μαζί με αυτό το προϊόν θα πρέπει να παρέχεται ένα φύλλο οδηγιών χρήσης φαρμάκου.

Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν επάνω τους κάρτες «θεραπείας με στεροειδή», οι οποίες θα παρέχουν σαφείς οδηγίες για τις προφυλάξεις που θα πρέπει να λαμβάνονται για να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος και οι οποίες θα παρέχουν λεπτομέρειες σχετικά με τον συνταγογραφούντα ιατρό, το φάρμακο, τη δοσολογία και τη διάρκεια της θεραπείας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να ελαχιστοποιηθούν αν χρησιμοποιηθεί η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για την ελάχιστη δυνατή περίοδο και χορηγώντας την ημερήσια απαιτούμενη ποσότητα ως μία εφάπαξ πρωινή δόση ή όποτε είναι δυνατόν ως μία εφάπαξ πρωινή δόση μέρα παρά μέρα. Απαιτούνται συχνές επανεξετάσεις του ασθενούς για την κατάλληλη τιτλοδότηση της δοσολογίας έναντι της δράσης της νόσου. Όταν είναι δυνατή η μείωση της δοσολογίας, αυτή θα πρέπει να γίνεται βαθμιαία (Ανατρέξτε στην παράγραφο «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης»).

Αντιφλεγμονώδεις/ανοσοκατασταλτικές δράσεις/λοίμωξη

Τα κορτικοστεροειδή ενδέχεται να προκαλέσουν έξαρση των συστηματικών μυκητιασικών λοιμώξεων και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εκτός και αν είναι απαραίτητο για τον έλεγχο των φαρμακευτικών αντιδράσεων λόγω της αμφοτερικίνης. Υπήρξαν και αναφορές σύμφωνα με τις οποίες την ταυτόχρονη χρήση αμφοτερικίνης και υδροκορτιζόνης ακολούθησε μεγέθυνση της καρδιάς και καρδιακή ανεπάρκεια.

Αν χορηγηθούν αδρανοποιημένα ιικά ή βακτηριακά εμβόλια σε άτομα που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές δόσεις κορτικοστεροειδών, ενδέχεται να μην επιτευχθεί η αναμενόμενη απόκριση αντισωμάτων του ορού.

Η καταστολή της φλεγμονώδους απόκρισης και της ανοσοποιητικής λειτουργίας αυξάνει την ευαισθησία σε λοιμώξεις καθώς και τη βαρύτητά τους. Η κλινική εικόνα μπορεί να είναι άτυπη και σοβαρές λοιμώξεις όπως η σηψαιμία και η φυματίωση ενδέχεται να συγκαλυφθούν και να φθάσουν σε προχωρημένο στάδιο πριν γίνει εφικτή η διάγνωσή τους.

Τη θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή πρέπει να συνοδεύει αντιμικροβιακή θεραπεία όταν αυτό είναι απαραίτητο, π.χ.

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

-ιογενείς και μυκητιασικές λοιμώξεις των οφθαλμών.

Ενδέχεται να υπάρχει μειωμένη αντίσταση και αδυναμία εντοπισμού της λοίμωξης σε ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή.

Τα αποτελέσματα μιας τυχαιοποιημένης, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης υποδηλώνουν αύξηση της θνησιμότητας σε θεραπεία με μεθυλπρεδνιζολόνη όταν ξεκινά περισσότερο από δύο εβδομάδες μετά την έναρξη του Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας (ARDS). Ως εκ τούτου, η θεραπεία του ARDS με κορτικοστεροειδή θα πρέπει να ξεκινά τις πρώτες δύο εβδομάδες από την εμφάνιση του ARDS (βλέπε επίσης παράγραφο 4.2).

Η ανεμευλογιά είναι ιδιαίτερα ανησυχητική, διότι αυτή η κατά κανόνα ήσσοнос σημασίας ασθένεια μπορεί να είναι μοιραία σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Ασθενείς (ή γονείς παιδιών) χωρίς επιβεβαιωμένο ιστορικό ανεμευλογιάς θα πρέπει να αποφεύγουν τη στενή προσωπική επαφή με άτομα που πάσχουν από ανεμευλογιά ή έρπητα ζωστήρα και αν εκτεθούν, θα πρέπει να ζητήσουν επείγοντως ιατρική βοήθεια. Απαιτείται παθητική ανοσοποίηση με ανοσοσφαιρίνη ανεμευλογιάς/ζωστήρα (VZIG) για μη άνοσους ασθενείς που εκτέθηκαν, οι οποίοι λαμβάνουν συστηματικά κορτικοστεροειδή ή οι οποίοι τα έχουν χρησιμοποιήσει εντός των τελευταίων τριών μηνών. Θα πρέπει να χορηγείται εντός δέκα ημερών από την έκθεση στην ανεμευλογιά. Αν επιβεβαιωθεί η διάγνωση για ανεμευλογιά, η ασθένεια απαιτεί φροντίδα ειδικού και επείγουσα θεραπεία. Τα κορτικοστεροειδή δεν πρέπει να σταματήσουν και η δόση ενδέχεται να πρέπει να αυξηθεί.

Η ιλαρά μπορεί να έχει ακόμη πιο σοβαρή ή ακόμη και μοιραία πορεία σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Σε παιδιά ή ενήλικους που βρίσκονται σ' αυτήν την κατάσταση θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή ώστε να αποφευχθεί η έκθεση στην ιλαρά. Αν υπάρξει έκθεση, ενδέχεται να ενδείκνυται προφύλαξη με ενδομυϊκή χορήγηση μίγματος ανοσοσφαιρίνης (IG). Θα πρέπει να ενημερώνονται οι ασθενείς που έχουν εκτεθεί ότι είναι ανάγκη να ζητήσουν ιατρικές συμβουλές χωρίς καθυστέρηση.

Τα κορτικοστεροειδή μπορεί να ενεργοποιήσουν λανθάνουσα αμοιβάδωση ή στρογγυλοειδίαση ή να επιδεινώσουν ενεργή νόσο. Λανθάνουσα νόσος ενδέχεται να ενεργοποιηθεί ή μπορεί να υπάρξει έξαρση λοιμώξεων κατά το διάστημα αυτό λόγω παθογόνων στα οποία περιλαμβάνονται και εκείνα που προκαλούνται από αμοιβάδα, κάντιντα, κρυπτόκοκκο, μυκοβακτηρίδιο, νοκάρδια, πνευμονοκύστη ή τοξόπλασμα. Συνιστάται αυτά να αποκλείονται πριν την έναρξη θεραπείας με κορτικοστεροειδή ιδιαίτερα στους ασθενείς που έχουν πραγματοποιήσει ταξίδι σε τροπικές περιοχές ή εκείνους που εμφανίζουν ανεξήγητη διάρροια.

Μια αναφορά δείχνει ότι η χρήση των κορτικοστεροειδών σε εγκεφαλική ελονοσία συσχετίζεται με παρατεταμένο κόμα και αυξημένη επίπτωση πνευμονίας και γαστρεντερικής αιμορραγίας και επομένως δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται κορτικοστεροειδή στην εγκεφαλική ελονοσία.

Οφθαλμικές διαταραχές

Η παρατεταμένη χρήση κορτικοστεροειδών μπορεί να προκαλέσει υποκάψιους καταρράκτες, γλαύκωμα με πιθανή βλάβη στα οπτικά νεύρα και ενδέχεται να επιτείνει την εμφάνιση δευτεροπαθών

οφθαλμικών λοιμώξεων λόγω μυκήτων ή ιών. Απαιτείται ιδιαίτερη φροντίδα κατά την αγωγή ασθενών με γλαύκωμα (ή οικογενειακό ιστορικό γλαυκώματος) καθώς και ασθενών με απλό οφθαλμικό έρπη, λόγω της πιθανότητας διάτρησης του κερατοειδούς.

Διαταραχές ηλεκτρολυτών

Μέσες ή μεγάλες δόσεις υδροκορτιζόνης ή κορτιζόνης ενδέχεται να προκαλέσουν αύξηση της αρτηριακής πίεσης, κατακράτηση αλάτων και νερού και αυξημένη απέκκριση καλίου, αλλά αυτές οι επιδράσεις είναι λιγότερο πιθανό να εμφανιστούν με συνθετικά παράγωγα, εκτός και αν αυτά χρησιμοποιούνται σε μεγάλες δόσεις. Κατά τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή ενδέχεται να είναι απαραίτητος ο περιορισμός του άλατος από τη διατροφή και η λήψη συμπληρωμάτων καλίου. Όλα τα κορτικοστεροειδή αυξάνουν την απέκκριση ασβεστίου.

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται κατά την αντιμετώπιση ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία, υπέρταση και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Καταστολή των επινεφριδίων

Κατά τη διάρκεια παρατεταμένης θεραπείας αναπτύσσεται ατροφία του φλοιού των επινεφριδίων, η οποία μπορεί να επιμένει για πολλά χρόνια μετά το τέλος της θεραπείας. Η διακοπή των κορτικοστεροειδών μετά από παρατεταμένη θεραπεία πρέπει επομένως να είναι πάντοτε σταδιακή ώστε να αποφευχθεί η περίπτωση της οξείας ανεπάρκειας των επινεφριδίων, και η σταδιακή μείωση να διαρκέσει εβδομάδες ή και μήνες, ανάλογα με τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας. Σε ασθενείς που έχουν λάβει δόσεις μεγαλύτερες από τις φυσιολογικές συστηματικών κορτικοστεροειδών (περίπου 1 mg δεξαμεθαζόνης) για διάστημα μεγαλύτερο των 3 εβδομάδων, η διακοπή της αγωγής δεν πρέπει να είναι απότομη.

Ο τρόπος μείωσης της δόσης εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το αν υπάρχει πιθανότητα υποτροπής της νόσου κατά τη μείωση της δόσης των συστηματικών κορτικοστεροειδών. Μπορεί να χρειαστεί κλινική αξιολόγηση της δραστηριότητας της νόσου κατά τη διάρκεια της διακοπής.

Αν δεν υπάρχει πιθανότητα υποτροπής της νόσου κατά τη διακοπή των συστηματικών κορτικοστεροειδών αλλά υπάρχει αβεβαιότητα σχετικά με την καταστολή του άξονα «υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια», η δόση των συστηματικών κορτικοστεροειδών μπορεί να μειωθεί γρήγορα στις φυσιολογικές δόσεις. Όταν επιτευχθεί ημερήσια δόση δεξαμεθαζόνης 1 mg, η μείωση της δόσης θα πρέπει να είναι βραδύτερη έτσι ώστε να είναι δυνατή η ανάκαμψη του άξονα «υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια».

Η απότομη διακοπή της συστηματικής θεραπείας με κορτικοστεροειδή, η οποία έχει συνεχιστεί για διάστημα μέχρι 3 εβδομάδες, είναι κατάλληλη αν θεωρείται ότι δεν υπάρχει πιθανότητα υποτροπής της νόσου.

Η απότομη διακοπή δόσεων μέχρι 6 mg δεξαμεθαζόνης για 3 εβδομάδες είναι απίθανο να οδηγήσει σε κλινικά σχετική καταστολή του άξονα «υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια» στην πλειονότητα των ασθενών.

Στις ακόλουθες ομάδες ασθενών θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η σταδιακή απόσυρση από τη συστηματική αγωγή με κορτικοστεροειδή ακόμη και για κύκλους θεραπείας που διαρκούν 3 εβδομάδες ή λιγότερο:

- Ασθενείς με επαναλαμβανόμενους κύκλους θεραπείας συστηματικών κορτικοστεροειδών, ιδίως αν λαμβάνονται για διάστημα μεγαλύτερο των 3 εβδομάδων.
- Όταν ένας μικρής διάρκειας κύκλος θεραπείας έχει συνταγογραφηθεί σε διάστημα μέχρι ενός έτους από τη διακοπή μακροπρόθεσμης θεραπείας (μήνες ή έτη).
- Ασθενείς των οποίων η φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια μπορεί να οφείλεται σε άλλες αιτίες εκτός από την εξωγενή αγωγή με κορτικοστεροειδή.

- Ασθενείς που λαμβάνουν δόσεις συστηματικών κορτικοστεροειδών μεγαλύτερες από 6 mg δεξαμεθαζόνης ημερησίως.
- Ασθενείς που παίρνουν τις δόσεις τους κατ' επανάληψη το βράδυ.

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

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

Παρεμπίπτουσες νόσοι και στρες

Κατά τη διάρκεια παρατεταμένης θεραπείας, τυχόν παρεμπίπτουσα νόσος, τραυματισμός, στρες ή χειρουργική διαδικασία θα απαιτήσουν προσωρινή αύξηση της δοσολογίας. Αν τα κορτικοστεροειδή έχουν σταματήσει μετά από παρατεταμένη θεραπεία ενδέχεται να πρέπει να χορηγηθούν και πάλι προσωρινά.

Ασθενείς με στρες μπορεί να χρειάζονται αυξημένες δόσεις κορτικοστεροειδών πριν από την περίοδο της στρεσογόνου κατάστασης, κατά τη διάρκειά της και μετά από αυτήν.

Συμπτώματα στέρησης

Η διακοπή των κορτικοστεροειδών μετά από παρατεταμένη θεραπεία ενδέχεται να προκαλέσει συμπτώματα στέρησης που περιλαμβάνουν πυρετό, μυαλγία, αρθραλγία και αίσθημα κακουχίας. Αυτό μπορεί να συμβεί σε ασθενείς ακόμη και χωρίς στοιχεία ανεπάρκειας των επινεφριδίων.

Γενικά

Εκτός από τις πληροφορίες που παρέχονται στις άλλες ενότητες, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή όταν εξετάζεται η χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με τις ακόλουθες παθήσεις και είναι απαραίτητη η συχνή τους παρακολούθηση:

- σακχαρώδης διαβήτης (ή οικογενειακό ιστορικό διαβήτη)
- οστεοπόρωση (ιδιαίτερα μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες)
- υπέρταση ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
- υπάρχον ή προηγούμενο ιστορικό σοβαρών συναισθηματικών διαταραχών (ειδικότερα προηγούμενη ψύχωση προκληθείσα από στεροειδή)
- ιστορικό φυματίωσης
- γλαύκωμα (ή οικογενειακό ιστορικό γλαυκώματος)
- προηγούμενη μυοπάθεια που προκλήθηκε από κορτικοστεροειδή
- μυασθένεια gravis
- μη ειδική ελκώδης κολίτιδα, εκκολπωματίτιδα ή πρόσφατη εντερική αναστόμωση
- πεπτικό έλκος
- ηπατική ανεπάρκεια
- νεφρική ανεπάρκεια
- υποθυρεοειδισμό
- επιληψία
- ημικρανία
- ιστορικό αλλεργίας στα κορτικοστεροειδή.
- απλός έρπητας

Είναι αυξημένη η επίδραση των κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό και ασθενείς με κίρρωση.

Έχει αναφερθεί λιπώδης εμβολή ως πιθανή επιπλοκή υπερβολικής λήψης κορτιζόνης.

Μεγάλες δόσεις κορτικοστεροειδών ενδέχεται να συγκαλύψουν τα συμπτώματα γαστρεντερικής διάτρησης.

Αναφορές στη βιβλιογραφία υποδηλώνουν προφανή συσχέτιση ανάμεσα στη χρήση των κορτικοστεροειδών και ρήξη του ελεύθερου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας μετά από πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Επομένως, τα κορτικοστεροειδή θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με μεγάλη προσοχή στους ασθενείς αυτούς.

Σε σπάνιες περιπτώσεις, η μείωση ή απόσυρση της χρήσης κορτικοστεροειδών που χορηγούνται από το στόμα θα μπορούσε να αποκαλύψει υποκείμενη νόσο συνοδευόμενη από ηωσινοφιλία (π.χ. σύνδρομο Churg Strauss) σε ασθενείς με άσθμα.

Υπερευαισθησία

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις αναφυλακτοειδών αντιδράσεων ή αντιδράσεων υπερευαισθησίας όπως οίδημα της γλωττίδος, κνίδωση και βρογχόσπασμος, ιδιαίτερα με παρεντερική χορήγηση κορτικοστεροειδών και σε ασθενείς με ιστορικό αλλεργίας. Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλακτικά μέτρα ιδιαίτερα αν ο ασθενής έχει ιστορικό αλλεργικών αντιδράσεων σε φάρμακα.

Αν παρουσιαστεί μια τέτοια αναφυλακτοειδή αντίδραση, συνιστώνται τα ακόλουθα μέτρα: Άμεση αργή ενδοφλέβια έγχυση 0,1-0,5 ml αδρεναλίνης (αραίωση αδρεναλίνης 1:1000:0,1-0,5 mg ανάλογα με το σωματικό βάρος, ενδοφλέβια χορήγηση αμινοφυλλίνης και τεχνητή αναπνοή αν απαιτείται.

Ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες

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 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.

Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή όταν εξετάζεται η χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με υφιστάμενο ή προηγούμενο ιστορικό σοβαρών συναισθηματικών διαταραχών στους ίδιους ή σε συγγενείς πρώτου βαθμού. Αυτές θα περιλαμβάνουν καταθλιπτική ή μανιοκαταθλιπτική νόσο και προηγούμενη ψύχωση από στεροειδή.

Οπτική διαταραχή

Ενδέχεται να αναφερθεί οπτική διαταραχή με τη συστηματική και τοπική χρήση κορτικοστεροειδών. Εάν ένας ασθενής παρουσιάζει συμπτώματα, όπως θολή όραση ή άλλες οπτικές διαταραχές, τότε θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παραπομπής του ασθενούς σε οφθαλμίατρο για την αξιολόγηση των πιθανών αιτιών που ενδέχεται να περιλαμβάνουν καταρράκτη, γλαύκωμα ή σπάνιες ασθένειες, όπως κεντρική ορώδης χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια (ΚΟΧΑ) και που έχουν αναφερθεί μετά τη χρήση συστηματικών και τοπικών κορτικοστεροειδών.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους

Τα κορτικοστεροειδή προκαλούν καθυστέρηση στην ανάπτυξη. Σε παρατεταμένη χορήγηση τα γλυκοκορτικοειδή ενδέχεται να επιταχύνουν το κλείσιμο της επίφυσης.

Η θεραπεία θα πρέπει να περιορίζεται στην ελάχιστη δόση για τη μικρότερη δυνατή περίοδο.

Παιδιά και έφηβοι με παρατεταμένη θεραπεία θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Πρόωρα νεογνά

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

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.

Εμπειρικά μετά την κυκλοφορία, το σύνδρομο λύσης όγκου (TLS) έχει αναφερθεί σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες μετά τη χρήση δεξαμεθαζόνης μόνο ή σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. Ο ασθενής που διατρέχει υψηλό κίνδυνο TLS, όπως ασθενείς με υψηλό ρυθμό πολλαπλασιασμού, υψηλό φορτίο όγκου και υψηλή ευαισθησία σε κυτταροτοξικούς παράγοντες, θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και να λαμβάνεται η κατάλληλη προφύλαξη.

Προειδοποιήσεις σχετικά με τα έκδοχα

Το προϊόν αυτό περιέχει:

- Προπυλενογλυκόλη η οποία μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα που ομοιάζουν αυτά του αλκοόλ.
- Υγρή μαλιτιτόλη και σορβιτόλη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη δεν πρέπει να λαμβάνουν το παρόν φάρμακο

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 φαινοτοΐνη, τα βαρβιτουρικά (π.χ. πριμιδόνη και φαινοβαρβιτάλη), η εφεδρίνη, η ριφαμπουτίνη, η καρβαμαζεπίνη και η ριφαμπικίνη ενδέχεται να οδηγήσουν σε μειωμένες συγκεντρώσεις δεξαμεθαζόνης στο πλάσμα και η δόση ενδέχεται να χρειάζεται να αυξηθεί.

Η δεξαμεθαζόνη μειώνει τη συγκέντρωση του πλάσματος των αντιικών φαρμάκων ινδιναβίρη και σακουιναβίρη.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν μεθοτρεξάτη και δεξαμεθαζόνη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιματολογικής τοξικότητας.

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 ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολείς του CYP3A, στους οποίους περιλαμβάνονται τα προϊόντα που περιέχουν κομπισιστάτη, αναμένεται να αυξήσει τον κίνδυνο συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Ο συνδυασμός θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν το όφελος υπερτερεί του αυξημένου κινδύνου συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών από τα κορτικοστεροειδή και σε αυτή την περίπτωση οι ασθενείς παρακολουθούνται για συστηματικές επιδράσεις από τα κορτικοστεροειδή.

Η εφεδρίνη 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.

Επιδράσεις 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 αντιυπερτασικών και των διουρητικών.

Ενισχύονται οι υποκαλιαιμικές δράσεις της ακεταζολαμίδης, των διουρητικών της αγκύλης, των διουρητικών θειαζίδης, της ένεσης αμφοτερικίνης Β, των παραγόντων εξάντλησης του καλίου, των κορτικοστεροειδών (γλυκο-αλατοκορτικοειδών), της τετρακοζακτίδης και της καρβενoxολόνης. Η υποκαλιαιμία δημιουργεί προδιάθεση σε καρδιακή αρρυθμία ιδιαίτερα της κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου και αύξηση της τοξικότητας των καρδιακών γλυκοσιδών. Η υποκαλιαιμία 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 αποτελεσματικότητα των αντιπηκτικών κουμαρίνης μπορεί να ενισχυθεί με ταυτόχρονη θεραπεία με κορτικοστεροειδή και απαιτείται στενή παρακολούθηση του INR ή του χρόνου προθρομβίνης για να αποφευχθεί η αυτόματη αιμορραγία.

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

Ασθενείς που λαμβάνουν ΜΣΑΦ θα πρέπει να παρακολουθούνται επειδή η επίπτωση ή/και η σοβαρότητα γαστρικού έλκους μπορεί να αυξηθεί. Σε περιπτώσεις υποπροθρομβιναϊμίας, 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: Συγχορήγηση 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 (nitrobutetrazolium 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 του 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

Επειδή με τα κορτικοστεροειδή δεν έχουν διεξαχθεί επαρκείς μελέτες σχετικά με την αναπαραγωγή στον άνθρωπο, η δεξαμεθαζόνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης για

ενδείξεις που αφορούν τη μητέρα, εκτός και αν αυτό είναι σαφώς απαραίτητο. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται η πιο χαμηλή αποτελεσματική δόση που απαιτείται για τη διατήρηση επαρκούς ελέγχου της νόσου.

Βρέφη που γεννιούνται από μητέρες που έχουν λάβει σημαντικές δόσεις κορτικοστεροειδών κατά τη διάρκεια της κύησης θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία υποπλασίας των επινεφριδίων.

Ασθενείς με προεκλαμψία ή κατακράτηση υγρών απαιτούν στενή παρακολούθηση.

Αξιοσημείωτη μεταφορά μέσω του πλακούντα: οι συγκεντρώσεις στον ορό του εμβρύου είναι παρόμοιες με τις συγκεντρώσεις της μητέρας.

Τα κορτικοστεροειδή απεκκρίνονται σε μικρές ποσότητες στο μητρικό γάλα και μπορεί να καταστείλουν την ανάπτυξη, να επιδράσουν στην ενδογενή παραγωγή κορτικοστεροειδών ή να προκαλέσουν άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες. Η απόφαση για τη συνέχεια/διακοπή του θηλασμού ή τη συνέχεια/διακοπή της θεραπείας με δεξαμεθαζόνη θα πρέπει να λαμβάνεται έχοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με δεξαμεθαζόνη για τη γυναίκα.

Η χορήγηση κορτικοστεροειδών σε ζώα κατά την κύηση μπορεί να προκαλέσει ανωμαλίες της εμβρυϊκής ανάπτυξης όπως λυκόστομα (υπερωιοσχιστία), επιβράδυνση της ενδομήτριας ανάπτυξης και επιδράσεις στην ανάπτυξη του εγκεφάλου. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να δείχνουν ότι τα κορτικοστεροειδή οδηγούν σε αύξηση της επίπτωσης συγγενών ανωμαλιών, όπως το λυκόστομα (υπερωιοσχιστία) στον άνθρωπο. Βλέπε επίσης παράγραφο 5.3 της ΠΧΠ.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Υπάρχουν μερικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το προϊόν αυτό οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα του ασθενούς να οδηγεί ή να χειρίζεται μηχανές (βλέπε 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες).

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 (ανατρέξτε στην παράγραφο «Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

Έχουν αναφερθεί οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες. Η συχνότητα εμφάνισής τους δεν είναι γνωστή.

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Αυξημένη ευαισθησία και σοβαρότητα λοιμώξεων με καταστολή των κλινικών συμπτωμάτων και σημείων, ευκαιριακές λοιμώξεις, υποτροπή λανθάνουσας φυματίωσης. Μειωμένη αντίσταση σε λοιμώξεις. Μειωμένη απόκριση σε εμβολιασμό και σε δερματικές δοκιμασίες.
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λευκοκυττάρωση
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Έχει αναφερθεί υπερευαισθησία συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας.
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Ανωμαλία του εμμηνορροϊκού κύκλου και αμηνόρροια, καταστολή του άξονα «υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια», πρόωμο κλείσιμο της επίφυσης, ανάπτυξη εμφάνιση

	κατάστασης που προσομοιάζει με το σύνδρομο Cushing, υπερτρίχωση, δευτερογενής απουσία ανταπόκρισης από τον φλοιό των επινεφριδίων και την υπόφυση (ιδίως σε περιόδους στρες, όπως σε τραυματισμό, χειρουργική επέμβαση ή ασθένεια). Αρνητικό ισοζύγιο πρωτεϊνών και ασβεστίου.
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Κατακράτηση νατρίου, κατακράτηση υγρών, απώλεια καλίου, υποκαλιαμική αλκάλωση, αυξημένη απέκκριση ασβεστίου. Αυξημένη όρεξη. Εξασθενημένη ανοχή στους υδατάνθρακες με αυξημένες απαιτήσεις για αντιδιαβητική αγωγή.
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Σπασμοί και επιδείνωση επιληψίας, ιλίγγου, πονοκεφάλου, αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση με οίδημα της οπτικής θηλής στα παιδιά (ψευδοόγκος εγκεφάλου), συνήθως μετά τη διακοπή της αγωγής, ψυχολογική εξάρτηση, κατάθλιψη, αϋπνία, επιδείνωση της σχιζοφρένειας και των ψυχικών διαταραχών που κυμαίνεται από την ευφορία μέχρι και αληθείς ψυχωσικές εκδηλώσεις. Ευρύ φάσμα ψυχιατρικών αντιδράσεων συμπεριλαμβανομένων των συναισθηματικών διαταραχών (όπως ευερέθιστη, ευφορική, καταθλιπτική και ασταθή διάθεση και αυτοκτονικές σκέψεις), ψυχωτικές αντιδράσεις (συμπεριλαμβανομένης της μανίας, των παραισθήσεων, των ψευδαισθήσεων και την επιδείνωση της σχιζοφρένειας), συμπεριφορικές διαταραχές, εριστικότητα, άγχος, διαταραχές του ύπνου και γνωστική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένης της σύγχυσης και της αμνησίας. Οι αντιδράσεις είναι συχνές και μπορεί να παρουσιαστούν τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά. Στους ενήλικες, η συχνότητα των σοβαρών αντιδράσεων έχει εκτιμηθεί σε 5-6%. Ψυχολογικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε διακοπή κορτικοστεροειδών. Η συχνότητα είναι άγνωστη.
Οφθαλμικές διαταραχές	Οπίσθιοι υποκάψιοι καταρράκτες, αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, γλαύκωμα, οίδημα της οπτικής θηλής, λέπτυνση του κερατοειδούς ή του σκληρού χιτώνα, παρόξυνση οφθαλμικών ιογενών ή μυκητιασικών νόσων, εξωφθαλμία. Συχνότητα «Μη συχνή»: Όραση θολή (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4) Συχνότητα άγνωστη: Χοριορετινοπάθεια
Καρδιακές διαταραχές	Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια σε ευαίσθητους ασθενείς. Ρήξη του μυοκαρδίου μετά από πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου.
Αγγειακές διαταραχές	Θρομβοεμβολή, υπέρταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Δυσπεψία, εξέλκωση του πεπτικού με διάτρηση και αιμορραγία, οξεία παγκρεατίτιδα, καντιντίαση. Κοιλιακή διάταση και έμετος. Ελκωτική οισοφαγίτιδα. Διάτρηση του μικρού και του μεγάλου εντέρου, ιδίως σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Ναυτία, λόξυγκα.
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Διαταραχή της επούλωσης πληγών, λεπτό και εύθραυστο δέρμα, πετέχειες και εκχυμώσεις, ερύθημα, ραγάδες, τελαγγειεκτασία, ακμή, αυξημένη εφίδρωση, καταστολή αντίδρασης σε δερματικά τεστ, λοιπές δερματικές αντιδράσεις όπως αλλεργική δερματίτιδα, κνίδωση, αγγειονευρωτικό οίδημα, λέπτυνση τριχών του τριχωτού της κεφαλής.
Διαταραχές του μυοσκελετικού	Οστεοπόρωση, κατάγματα σπονδυλικών και μακρών οστών,

συστήματος και του συνδετικού ιστού	ανάγγειος νέκρωση, ρήξη τένοντα. Εγγύς μυοπάθεια. Μυϊκή αδυναμία, ασηπτική νέκρωση των κεφαλών του μηριαίου και του βραχιόνιου οστού, απώλεια μυϊκής μάζας. Καταστολή της ανάπτυξης σε βρέφη, παιδιά και εφήβους.
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αίσθημα κακουχίας, μη φυσιολογική συσσώρευση λίπους
Παρακλινικές εξετάσεις	Αυξημένη ή μειωμένη κινητικότητα και αριθμό σπερματοζωαρίων, αύξηση σωματικού βάρους.

Συμπτώματα και σημεία εξάρτησης

Πολύ ταχεία μείωση της δοσολογίας των κορτικοστεροειδών μετά από παρατεταμένη θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε οξεία ανεπάρκεια των επινεφριδίων, υπόταση και θάνατο (βλέπε «Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

Μπορεί επίσης να εμφανιστεί «σύνδρομο στέρησης» που περιλαμβάνει πυρετό, μυαλγία, αρθραλγία, ρινίτιδα, επιπεφυκίτιδα, επώδυνα δερματικά οζίδια με κνησμό και απώλεια σωματικού βάρους.

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 του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

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

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Κορτικοστεροειδές, Κωδικός ATC: H02A B02

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 δεξαμεθαζόνη έχει βιολογική ημιζωή 36-54 ωρών και είναι επομένως κατάλληλη για καταστάσεις όπου απαιτείται συνεχής δράση γλυκοκορτικοειδών.

Η μελέτη RECOVERY (Τυχαιοποιημένη αξιολόγηση της θεραπείας της COVID-19)¹ 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 χορηγηση 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).

¹ www.recoverytrial.net

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.

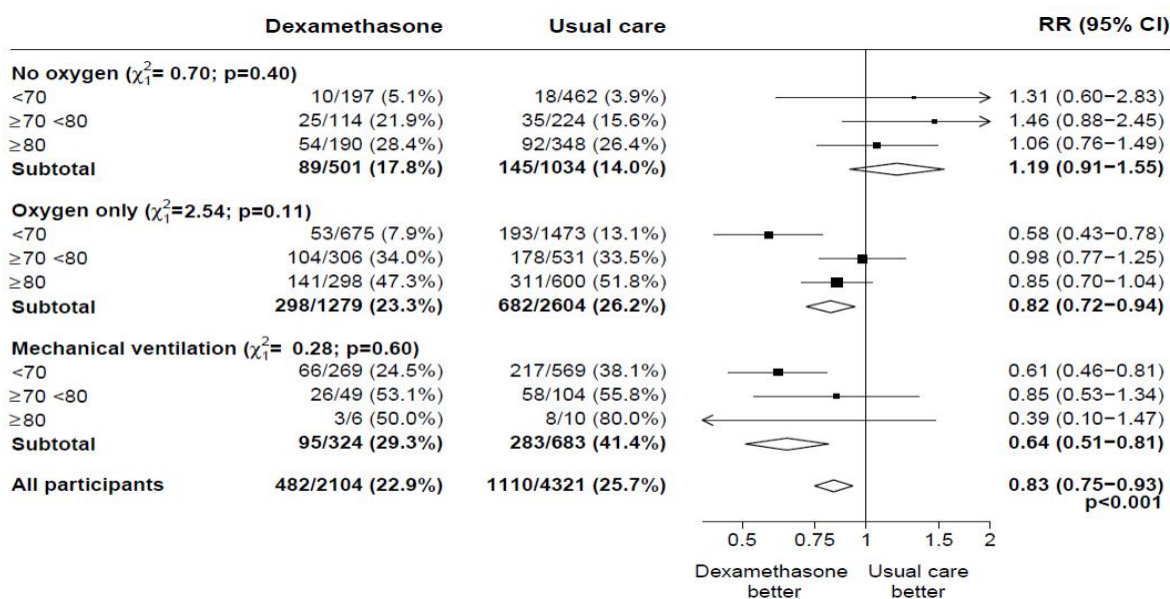
+ Εξαιρούνται από αυτήν την κατηγορία οι ασθενείς που έλαβαν επεμβατικό μηχανικό αερισμό κατά την τυχαιοποίηση

Ασφάλεια

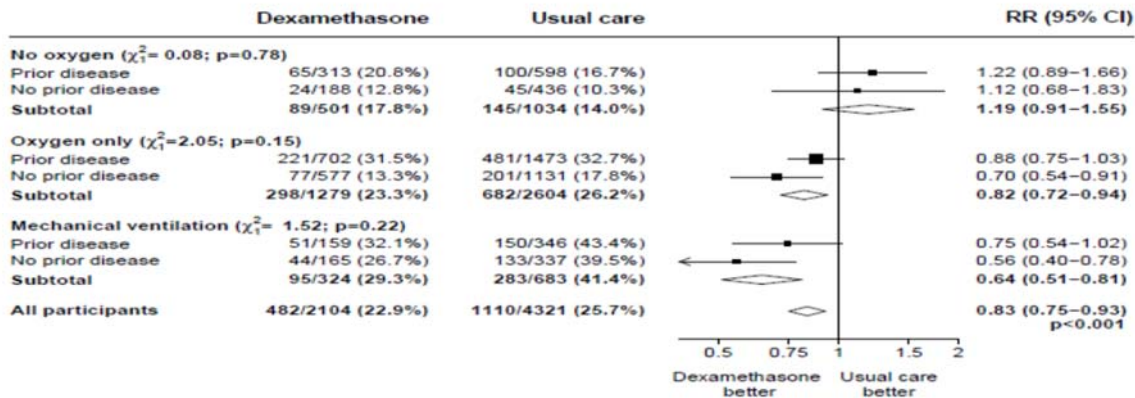
Υπήρχαν τέσσερα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα (ΣΑΕ) που σχετίζονταν με τη θεραπεία της μελέτης: δύο ΣΑΕ υπεργλυκαιμίας, ένα ΣΑΕ ψυχοπάθειας που προκλήθηκε από στεροειδή και ένα ΣΑΕ ανώτερης γαστρεντερικής αιμορραγίας. Όλα τα συμβάντα επιλύθηκαν.

Αναλύσεις υποομάδων

Επιδράσεις της κατανομής στη ΔΕΞΑΜΕΘΑΖΟΝΗ στη θνησιμότητα 28 ημερών, ανά ηλικία και αναπνευστική υποστήριξη που ελαμβάνετο κατά την τυχαιοποίηση ²



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. Η μέση ημιζωή στο πλάσμα είναι $3,6 \pm 0,9$ 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 το νεφρό. Η δεξαμεθαζόνη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στα ούρα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες που διεξήχθησαν σε ζώα, παρατηρήθηκε λυκόστομα (υπερωισχιστία) σε αρουραίους, ποντικούς, χάμστερ, 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

Βενζοϊκό οξύ (E210), προπυλενογλυκόλη (E1520), μονοϋδρικό κιτρικό οξύ (E330), υγρή μαλτιτόλη (E965), γεύση δυόσμου, υγρή σορβιτόλη (E420), κιτρικό νάτριο (E331) και κεκαθαρισμένο ύδωρ.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

Διάρκεια ζωής: 12 μήνες

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα του περιέκτη: 3 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C. Να φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη ώστε να προστατεύεται από το φως. Να μην καταψύχεται.

Η φύλαξη σε θερμοκρασίες άνω των 25°C θα μπορούσε να προκαλέσει την καθίζηση εντός του διαλύματος. Μη χρησιμοποιήσετε το προϊόν αν παρατηρήσετε στερεά σωματίδια εντός του διαλύματος.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη: Τύπου III γυάλινη καραμελόχρωμη φιάλη των 150 ml

Πώμα: πλαστικό βιδωτό καπάκι με κλείσιμο ασφαλείας (για την αποφυγή της πρόσβασης σε παιδιά).

6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση κατά την απόρριψη.

Οδηγίες για τη χορήγηση μέσω σωλήνων ρινογαστρικού (NG) ή διαδερμικής ενδοσκοπικής γαστροστομίας (PEG).

Το AMELINOR στοματικό διάλυμα είναι κατάλληλο για χρήση με τους παρακάτω τύπους σωλήνων NG και PEG:

Υλικό	Εξωτερικό Μέγεθος Οπής (Fr Unit)	Εσωτερική Διάμετρος (mm)	Μέγιστο Μήκος (cm)	Προτεινόμενος όγκος έκπλυσης (ml)
Σιλικόνη	4	0,80	125	5
	6	1,00	125	5
	10	2,00	125	5
PVC	4	0,80	125	5
	8	1,50	125	5
	12	2,50	125	5
Πολυουρεθάνη	4	0,80	125	5
	8	1,50	125	5
	12	2,60	125	5
	18	4,00	125	5

Βεβαιωθείτε ότι ο εντερικός σωλήνας τροφοδοσίας είναι απαλλαγμένος από παρεμπόδιση πριν από τη χορήγηση.

1. Ξεπλύνετε τον εντερικό σωλήνα με νερό, απαιτείται ελάχιστος όγκος έκπλυσης 5 ml.
2. Χορηγήστε την απαιτούμενη δόση του AMELINOR στοματικού διαλύματος με μια κατάλληλη συσκευή μέτρησης.
3. Ξεπλύνετε ξανά το εντερικό σωλήνα με νερό, χρησιμοποιώντας έναν ελάχιστο όγκο νερού 5 ml.

Όσον αφορά στη χορήγηση μέσω σωλήνα, το προϊόν αυτό θα πρέπει να χορηγείται **μόνο** με σωλήνες NG ή PEG σιλικόνης, PVC ή πολυουρεθάνης.

Ο επαγγελματίας υγείας θα πρέπει να γνωρίζει ότι με τη διαδικασία έκπλυσης του αέρα υπάρχει κίνδυνος χορήγησης μειωμένης δόσης (έως 50%). Επομένως συνιστάται να χρησιμοποιείται μόνο για έκπλυση με νερό.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

MEDICAL PHARMAQUALITY ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΕ
Ελαιών 54,
145 64, Κηφισιά
Ελλάδα

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Υπό έγκριση

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ

Υπό έγκριση

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ