

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dexamezone 4 mg δισκία

Dexamezone 8 mg δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο των 4 mg περιέχει 4 mg δεξαμεθαζόνης.

Κάθε δισκίο των 8mg περιέχει 8 mg δεξαμεθαζόνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο των 4 mg περιέχει 74,00 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική λακτόζη).

Κάθε δισκίο των 8 mg περιέχει 148,00 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική λακτόζη).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

Δισκία των 4 mg: λευκό έως υπόλευκο, στρογγυλό, με επίπεδη όψη δισκίο διαμέτρου των 6 mm και με χαραγμένο τον αριθμό “4” στην μία πλευρά.

Δισκία των 8 mg: λευκό έως υπόλευκο, σε σχήμα οβάλ, με επίπεδη όψη δισκίο διαμέτρου των 11 mm και με χαραγμένο τον αριθμό “8” στην μία πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

#### Νευρολογία

Εγκεφαλικό οίδημα (μόνο με συμπτώματα ενδοκρανιακής πίεσης που αποδεικνύονται με αξονική τομογραφία) που προκαλείται από όγκο στον εγκέφαλο, νευροχειρουργική επέμβαση, εγκεφαλικό απόστημα.

Ως συγχρησιμοποιούμενη θεραπεία για εγκεφαλίτιδα και μηνιγγιοεγκεφαλίτιδα.

#### Πνευμονικές και αναπνευστικές ασθένειες

Οξεία επιδείνωση του άσθματος όταν είναι κατάλληλη η χρήση ενός από του στόματος κορτικοστεροειδούς (OCS).

Ψευδομεμβρανώδης λαρυγγίτιδα.

Ενεργές φάσεις σαρκοείδωσης.

#### Δερματολογία

Αρχική θεραπεία εκτεταμένων, σοβαρών, οξείων, δερματικών παθήσεων που ανταποκρίνονται σε γλυκοκορτικοειδή, π.χ. ερυθροδερμία, πέμφιγα, έκζεμα.

#### Αυτοάνοσες διαταραχές / ρευματολογία

Αρχική θεραπεία αυτοάνοσων διαταραχών όπως συστηματικός ερυθηματώδης λύκος.

Ενεργές φάσεις συστηματικών αγγειϊτιδών, όπως οξώδης πολυαρθρίτιδα (σε περιπτώσεις συνυπάρχουσας θετικής ορολογικά ηπατίτιδας Β, η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να περιορίζεται σε δύο εβδομάδες).

Σοβαρή προϊούσα ενεργός ρευματοειδής αρθρίτιδα, π.χ. ταχεία εξέλιξη καταστροφικών μορφών ή / και έξω-αρθρικών εκδηλώσεων.

Σοβαρή συστηματική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα (νόσος του Still).

## **Αιματολογική διαταραχή**

Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα σε ενήλικες

## **Λοιμώξεις**

Σοβαρές λοιμώξεις νόσοι μόνο σε συνδυασμό με θεραπεία κατά της λοίμωξης.

## **Ογκολογία**

Παρηγορητική θεραπεία νεοπλασματικών ασθενειών.

Προφύλαξη και θεραπεία εμέτου που προκαλείται από κυτταροστατικά, εμετογόνο χημειοθεραπεία στο πλαίσιο αντιεμετικής θεραπείας.

Θεραπεία του συμπτωματικού πολλαπλού μυελώματος, της οξείας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας, της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας, της νόσου Hodgkin και μη Hodgkin λεμφώματος σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

## **Διάφορα**

Πρόληψη και θεραπεία μετεγχειρητικού εμέτου, στο πλαίσιο της αντιεμετικής θεραπείας.

## **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

### Δοσολογία

Η συνήθης δοσολογία της δεξαμεθαζόνης κυμαίνεται από 0,5 mg έως 10 mg ημερησίως, ανάλογα με την υπό θεραπεία νόσο. Στις πιο σοβαρές νόσους, ενδέχεται να απαιτούνται δόσεις μεγαλύτερες από 10 mg ημερησίως. Η δοσολογία θα πρέπει να τιτλοποιείται συναρτήσει της απόκρισης του κάθε ασθενούς και της σοβαρότητας της νόσου. Προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η ελάχιστη δυνατή αποτελεσματική δοσολογία.

**Εκτός εάν ορίζεται διαφορετικά στη συνταγογράφηση, ισχύουν οι ακόλουθες συστάσεις δοσολογίας:**

**Οι παρακάτω δοσολογικές συστάσεις δίνονται μόνο για καθοδήγηση. Οι αρχικές και ημερήσιες δόσεις πρέπει πάντα να καθορίζονται συναρτήσει της απόκρισης του κάθε ασθενούς και της σοβαρότητας της νόσου.**

- **Εγκεφαλικό οίδημα:** Αρχική δόση και διάρκεια θεραπείας ανάλογα με την αιτία και τη σοβαρότητα, 6-16 mg (έως 24 mg)/ημέρα από το στόμα, διηρημένη σε 3-4 μεμονωμένες δόσεις.
- **Οξύ άσθμα:** Ενήλικες: 16 mg/ημέρα για δύο ημέρες. Παιδιά: 0,6 mg/kg σωματικού βάρους για μία ή δύο ημέρες
- **Ψευδομεμβρανώδης λαρυγγίτιδα:** Παιδιά: 0,15 mg/kg – 0,6 mg/kg εφάπαξ.
- **Οξείες δερματικές παθήσεις:** Ανάλογα με τη φύση και την έκταση της νόσου ημερήσιες δόσεις 8-40 mg, σε ορισμένες περιπτώσεις έως και 100 mg, οι οποίες πρέπει να ακολουθούνται από προοδευτική μείωση της δοσολογίας σύμφωνα με την κλινική ανάγκη.
- **Ενεργή φάση διαταραχών του ρευματικού συστήματος:** Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος 6 – 16 mg/ημέρα.
- **Ενεργός ρευματοειδής αρθρίτιδα με σοβαρή εξελισσόμενη πορεία:** ταχεία εξέλιξη καταστροφικών μορφών 12-16 mg/ημέρα, με εξω-αρθρικές εκδηλώσεις 6-12 mg/ημέρα.
- **Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα:** 40 mg για 4 ημέρες σε κύκλους.
- **Φυματιώδης μηνιγγίτιδα:** Οι ασθενείς με νόσο σταδίου II ή III έλαβαν, ενδοφλέβια θεραπεία για τέσσερις εβδομάδες (0,4 mg ανά χιλιόγραμμο ανά ημέρα για την εβδομάδα 1, 0,3 mg ανά χιλιόγραμμο ανά ημέρα για την εβδομάδα 2, 0,2 mg ανά χιλιόγραμμο ανά ημέρα για την εβδομάδα 3 και 0,1 mg ανά χιλιόγραμμο ημέρα για την εβδομάδα 4) και στη συνέχεια, από του στόματος θεραπεία για τέσσερις εβδομάδες, ξεκινώντας συνολικά από 4 mg την ημέρα και μειώνοντας κατά 1 mg κάθε εβδομάδα. Οι ασθενείς με νόσο σταδίου I έλαβαν δύο εβδομάδες ενδοφλέβιας θεραπείας (0,3 mg ανά χιλιόγραμμο ανά ημέρα για την εβδομάδα 1 και 0,2 mg ανά χιλιόγραμμο ανά ημέρα για την εβδομάδα 2) και στη συνέχεια τέσσερις εβδομάδες από του στόματος θεραπεία (0,1 mg ανά χιλιόγραμμο ανά ημέρα για την εβδομάδα 3, και στη συνέχεια συνολικά 3 mg ημερησίως, μειώνοντας κατά 1 mg κάθε εβδομάδα).

- **Παρηγορητική θεραπεία νεοπλασματικών παθήσεων:** Αρχική δόση και διάρκεια της θεραπείας ανάλογα με την αιτία και τη σοβαρότητα, 3-20 mg/ημέρα. Πολύ υψηλές δόσεις έως 96 mg μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για παρηγορητική θεραπεία. Για βέλτιστη δοσολογία και μείωση του αριθμού των δισκίων μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο συνδυασμός χαμηλότερων δόσεων (4 και 8 mg) και υψηλότερων δόσεων (20 mg).
- **Προφύλαξη και θεραπεία εμέτου που προκαλείται από κυτταροστατικά, εμετογόνο χημειοθεραπεία στο πλαίσιο αντιεμετικής θεραπείας:** 8-20 mg δεξαμεθαζόνης πριν από τη χημειοθεραπεία και μετά 4-16 mg/ημέρα την ημέρα 2 και 3.
- **Πρόληψη και θεραπεία μετεγχειρητικού εμέτου, στο πλαίσιο της αντιεμετικής θεραπείας:** εφάπαξ δόση 8 mg πριν από τη χειρουργική επέμβαση.
- **Θεραπεία του συμπτωματικού πολλαπλού μυελώματος, της οξείας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας, της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας, της νόσου Hodgkin και μη Hodgkin λεμφώματος σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα:** η συνήθης δοσολογία είναι 40 mg ή 20 mg μία φορά την ημέρα.

Η δόση και η συχνότητα χορήγησης ποικίλλει ανάλογα με το θεραπευτικό πρωτόκολλο και την αντίστοιχη θεραπεία. Η χορήγηση δεξαμεθαζόνης πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με τις οδηγίες χορήγησης της δεξαμεθαζόνης όπως αυτές περιγράφονται στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τις σχετιζόμενες με αυτή θεραπείες. Σε περίπτωση που αυτό δεν είναι εφικτό, πρέπει να τηρούνται τα θεραπευτικά πρωτόκολλα και οι κατευθυντήριες οδηγίες που ισχύουν σε τοπικό ή διεθνές επίπεδο. Οι συνταγογράφοι γιατροί πρέπει να αξιολογούν προσεκτικά τη δόση δεξαμεθαζόνης που θα χρησιμοποιήσουν, λαμβάνοντας υπόψη την κατάσταση του ασθενούς και την κατάσταση της νόσου.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση μπορεί να παρουσιάσουν αυξημένη κάθαρση του φαρμάκου μέσω του διαλύματος διύλισης και συνεπώς απαιτούν προσαρμογή της δόσης στεροειδών.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο μπορεί να χρειαστεί προσαρμογή της δόσης. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, οι βιολογικές επιδράσεις της δεξαμεθαζόνης μπορεί να ενισχυθούν λόγω του βραδύτερου μεταβολισμού της (παρατεταμένος χρόνος ημιζωής στο πλάσμα) και της υπολευκωματιναιμίας (αυξημένα επίπεδα ελεύθερου φαρμάκου στο πλάσμα), τα οποία μπορεί επίσης να προκαλέσουν περισσότερες παρενέργειες.

#### Ηλικιωμένοι

Η θεραπεία ηλικιωμένων ασθενών, ιδιαίτερα εάν είναι μακροχρόνια, θα πρέπει να προγραμματίζεται λαμβάνοντας υπόψη τις πιο σοβαρές συνέπειες των συχνών ανεπιθύμητων ενεργειών των κορτικοστεροειδών στους ηλικιωμένους (οστεοπόρωση, σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση, μειωμένη ανοσία, ψυχολογικές αλλαγές). Σε αυτούς τους ασθενείς, οι συγκεντρώσεις της δεξαμεθαζόνης στο πλάσμα μπορεί να είναι υψηλότερες και η απέκκριση της να είναι πιο αργή από ότι στους νεότερους ασθενείς, επομένως η δόση της θα πρέπει να μειωθεί ανάλογα.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αποβολή της δεξαμεθαζόνης είναι περίπου ίση σε παιδιά και ενήλικες εάν η δοσολογία προσαρμοστεί στο σωματικό τους βάρος. Η δοσολογία πρέπει να προγραμματίζεται έχοντας κατά νου πιθανές επιπτώσεις στην αύξηση και ανάπτυξη και για σημεία καταστολής των επινεφριδίων.

#### Μακροχρόνια θεραπεία

Για τη μακροχρόνια θεραπεία διαφόρων καταστάσεων, μετά την αρχική θεραπεία, η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή πρέπει να αλλάξει από δεξαμεθαζόνη σε πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη για να μειωθεί η καταστολή στη λειτουργία του φλοιού των επινεφριδίων.

#### Διακοπή της θεραπείας

Οξεία φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια μπορεί να συμβεί μετά από απότομη διακοπή της μακροχρόνιας θεραπείας με μεγάλες δόσεις γλυκοκορτικοειδών. Επομένως, οι δόσεις γλυκοκορτικοειδών θα πρέπει να μειώνονται σταδιακά σε τέτοιες περιπτώσεις και η θεραπεία θα

πρέπει να διακόπτεται σταδιακά (βλέπε παράγραφο 4.4).

### Τρόπος χορήγησης

Η δεξαμεθαζόνη πρέπει να λαμβάνεται με ή μετά το φαγητό για να ελαχιστοποιείται ο ερεθισμός στο γαστρεντερικό σωλήνα.

Τα ποτά που περιέχουν αλκοόλ ή καφεΐνη πρέπει να αποφεύγονται.

Το Dexamazone έχει τη μορφή δισκίων των 4 mg, των 8 mg και των 20 mg. Τα δισκία των 20 mg μπορούν να κοπούν σε δύο ίσα μέρη δίδοντας με αυτό τον τρόπο την επιπλέον περιεκτικότητα των 10 mg και να διευκολύνουν τον ασθενή να καταπιεί το δισκίο.

Όταν η μέρα παρά μέρα θεραπεία δεν είναι δυνατή, ολόκληρη η ημερήσια δόση του γλυκοκορτικοειδούς μπορεί συνήθως να χορηγηθεί ως εφάπαξ πρωινή δόση. Ωστόσο, σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να απαιτείται η διαίρεση της ημερήσιας δόσης γλυκοκορτικοειδών.

Για δοσολογία που δεν μπορεί να επιτευχθεί με αυτές τις περιεκτικότητες, άλλα φαρμακευτικά προϊόντα διατίθενται στην αγορά.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Συστηματική λοίμωξη εκτός εάν χρησιμοποιείται ειδική θεραπεία κατά της λοίμωξης.

Έλκος στομάχου ή έλκος δωδεκαδακτύλου.

Ο εμβολιασμός με ζώντα εμβόλια κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μεγάλες θεραπευτικές δόσεις δεξαμεθαζόνης (και άλλων κορτικοστεροειδών) αντενδείκνυται λόγω της πιθανότητας ιογενούς λοίμωξης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

**Φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια**

Η φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια, η οποία προκαλείται από τη θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή, μπορεί, ανάλογα με τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας, να παραμείνει για πολλούς μήνες και, σε ορισμένες περιπτώσεις περισσότερο από ένα χρόνο, μετά τη διακοπή της θεραπείας. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δεξαμεθαζόνη για συγκεκριμένες σωματικές στρεσογόνες καταστάσεις (τραύμα, χειρουργική επέμβαση, τοκετός κλπ), μπορεί να απαιτείται προσωρινή αύξηση της δόσης. Λόγω του πιθανού κινδύνου σε στρεσογόνες καταστάσεις, θα πρέπει να διατίθεται ταυτότητα χρήσης κορτικοστεροειδών για ασθενείς που υποβάλλονται σε μακροχρόνια θεραπεία. Ακόμη και σε περιπτώσεις παρατεταμένης φλοιοεπινεφριδιακής ανεπάρκειας μετά τη διακοπή της θεραπείας, η χορήγηση γλυκοκορτικοειδών μπορεί να είναι απαραίτητη σε σωματικές στρεσογόνες καταστάσεις. Η οξεία φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια που επάγεται από την θεραπεία μπορεί να ελαχιστοποιηθεί με αργή μείωση της δόσης έως τον προγραμματισμένο χρόνο διακοπής.

Η θεραπεία με δεξαμεθαζόνη πρέπει να εφαρμόζεται μόνο στην περίπτωση των ισχυρότερων ενδείξεων και, εάν είναι απαραίτητο, να χορηγείται πρόσθετη στοχευμένη θεραπεία κατά των λοιμώξεων για τις ακόλουθες ασθένειες:

- Οξείες ιογενείς λοιμώξεις (έρπης ζωστήρας, απλός έρπης, ανεμοβλογιά, ερπητική κερατίτιδα)
- Χρόνια ενεργός ηπατίτιδα HBsAg-θετική
- Περίπου 8 εβδομάδες πριν έως 2 εβδομάδες μετά τους εμβολιασμούς με εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5)
- Συστηματικές μυκητιάσεις και παρασιτώσεις (π.χ. Νηματώδεις)
- Πολιομυελίτιδα
- Λεμφαδενίτιδα μετά από εμβολιασμό BCG
- Οξείες και χρόνιες βακτηριακές λοιμώξεις
- Με ιστορικό φυματίωσης (κίνδυνος επανενεργοποίησης) χρησιμοποιήστε μόνο αφού έχει ληφθεί μέριμνα για την προστασία από φυματίωση.
- Γνωστή ή υποψία Στρογγυλοειδίασης (επιμόλυνση νηματώδη σκόληκα). Η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή μπορεί να οδηγήσει σε υπερλοιμώξη και μετάδοση του *Strongyloides* με

εκτεταμένη μετανάστευση προνυμφών.

Επιπλέον, η θεραπεία με δεξαμεθαζόνη πρέπει να εφαρμόζεται μόνο στην περίπτωση ισχυρών ενδείξεων και, εάν είναι απαραίτητο, πρέπει να εφαρμόζεται πρόσθετη εξειδικευμένη θεραπεία για:

- Έλκη του γαστρεντερικού σωλήνα
- Σοβαρή οστεοπόρωση (καθώς τα κορτικοστεροειδή έχουν αρνητική επίδραση στην ισορροπία ασβεστίου)
- Δύσκολα ρυθμιζόμενη υψηλή αρτηριακή πίεση
- Δύσκολα ρυθμιζόμενο σακχαρώδη διαβήτη
- Ψυχιατρικές διαταραχές (συμπεριλαμβανομένου του ιστορικού)
- Γλαύκωμα κλειστής γωνίας και γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας
- Έλκη κερατοειδούς και τραυματισμούς κερατοειδούς
- Σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια

#### *Αναφυλακτική αντίδραση*

Μπορεί να εμφανιστούν σοβαρές αναφυλακτικές αντιδράσεις.

#### *Τενοντίτιδα*

Ο κίνδυνος τενοντίτιδας και ρήξης τένοντα αυξάνεται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα γλυκοκορτικοειδή και φθοροκινολόνες.

#### *Μυασθένεια gravis*

Η προϋπάρχουσα μυασθένεια gravis μπορεί αρχικά να επιδεινωθεί στην αρχή της θεραπείας με δεξαμεθαζόνη.

#### *Οπτική διαταραχή*

Μπορεί να αναφερθεί οπτική διαταραχή με συστηματική και τοπική χρήση κορτικοστεροειδών. Εάν ένας ασθενής εμφανίσει συμπτώματα όπως θολή όραση ή άλλες οπτικές διαταραχές, ο ασθενής θα πρέπει να παραπεμφθεί σε οφθαλμίατρο για αξιολόγηση πιθανών αιτιών που μπορεί να περιλαμβάνουν καταρράκτη, γλαύκωμα ή σπάνιες ασθένειες όπως κεντρική ορώδη χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια (CSCR) που έχουν αναφερθεί μετά τη χρήση συστηματικών και τοπικών κορτικοστεροειδών.

Η παρατεταμένη χρήση κορτικοστεροειδών μπορεί να προκαλέσει οπίσθιο υποκάψιο καταρράκτη, γλαύκωμα με πιθανή βλάβη στο οπτικό νεύρο και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο δευτερογενών οφθαλμικών λοιμώξεων λόγω μυκήτων ή ιών.

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

#### *Διάτρηση του εντέρου*

Λόγω του κινδύνου διάτρησης του εντέρου, η δεξαμεθαζόνη πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο υπό επείγουσα ένδειξη και υπό κατάλληλη παρακολούθηση για:

- Σοβαρή ελκώδη κολίτιδα με απειλούμενη διάτρηση
- Εκκολπωματίτιδα
- Εντεροαναστόμωση (αμέσως μετεγχειρητικά)

Σημεία περιτοναϊκού ερεθισμού μετά από διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα μπορεί να απουσιάζουν σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις γλυκοκορτικοειδών.

#### *Διαβήτης*

Κατά τη χορήγηση δεξαμεθαζόνης σε διαβητικούς πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μια μεγαλύτερη ανάγκη για ινσουλίνη ή από του στόματος αντιδιαβητικά.

#### *Καρδιαγγειακές διαταραχές*

Η τακτική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης είναι απαραίτητη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δεξαμεθαζόνη, ιδιαίτερα κατά τη χορήγηση υψηλότερων δόσεων και σε ασθενείς με δύσκολα ρυθμιζόμενη υψηλή αρτηριακή πίεση. Λόγω του κινδύνου επιδείνωσης, οι ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Μπορεί να εμφανιστεί βραδυκαρδία σε ασθενείς που έλαβαν υψηλές δόσεις δεξαμεθαζόνης.

Πρέπει να δίδεται προσοχή κατά τη χρήση κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου καθώς έχει αναφερθεί ρήξη του μυοκαρδίου.

#### *Λοιμώξεις*

Η θεραπεία με δεξαμεθαζόνη μπορεί να αποκρύψει τα συμπτώματα μιας υπάρχουσας ή υπό εξέλιξη λοίμωξης καθιστώντας έτσι πιο δύσκολη τη διάγνωση. Η παρατεταμένη χρήση ακόμη και μικρών ποσοτήτων δεξαμεθαζόνης οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης, ακόμη και από μικροοργανισμούς που διαφορετικά σπάνια προκαλούν λοιμώξεις (οι λεγόμενες ευκαιριακές λοιμώξεις).

#### *Εμβολιασμός*

Εμβολιασμός με αδρανοποιημένο εμβόλιο μπορεί πάντα να πραγματοποιηθεί. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι η ανοσολογική αντίδραση και συνεπώς η επιτυχία του εμβολιασμού, μπορεί να επηρεαστεί από υψηλότερες δόσεις κορτικοειδών.

Κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με δεξαμεθαζόνη συνιστώνται τακτικές γενικές ιατρικές εξετάσεις (συμπεριλαμβανομένου του ελέγχου όρασης ανά διαστήματα τριών μηνών).

#### *Μεταβολικές διαταραχές*

Σε υψηλές δόσεις, πρέπει να ελέγχονται η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και ο περιορισμός του νατρίου, όπως επίσης και τα επίπεδα καλίου στον ορό. Ανάλογα με τη διάρκεια και τη δοσολογία της θεραπείας, μπορεί να αναμένεται αρνητική επίδραση επί του μεταβολισμού του ασβεστίου, ούτως ώστε να συνιστάται προφύλαξη από την οστεοπόρωση. Αυτό ισχύει, πάνω από όλα, για συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου όπως η οικογενής προδιάθεση, η αυξημένη ηλικία, μετά την εμμηνόπαυση, η ανεπαρκής πρόσληψη πρωτεϊνών και ασβεστίου, το βαρύ κάπνισμα, η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, καθώς και η ανεπαρκής σωματική άσκηση. Η πρόληψη περιλαμβάνει την επαρκή πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D και τη σωματική δραστηριότητα. Πρόσθετη φαρμακευτική αγωγή πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην περίπτωση προϋπάρχουσας οστεοπόρωσης. Τα κορτικοστεροειδή πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με ημικρανία, καθώς τα κορτικοστεροειδή μπορεί να προκαλέσουν κατακράτηση υγρών.

#### *Ψυχολογικές μεταβολές*

Οι ψυχολογικές μεταβολές εκδηλώνονται με διάφορες μορφές, με πιο συνηθισμένη την ευφορία. Μπορεί επίσης να εμφανιστούν κατάθλιψη, ψυχωτικές αντιδράσεις και τάσεις αυτοκτονίας. Αυτές οι ασθένειες μπορεί να είναι σοβαρές. Συνήθως ξεκινούν μέσα σε λίγες ημέρες ή εβδομάδες από την έναρξη του φαρμάκου. Είναι πιο πιθανό να συμβούν σε υψηλές δόσεις. Τα περισσότερα από αυτά τα προβλήματα εξαφανίζονται εάν η δόση μειωθεί ή διακοπεί το φάρμακο. Ωστόσο, εάν εμφανιστούν τέτοια προβλήματα, μπορεί να χρειαστούν θεραπεία. Σε μερικές περιπτώσεις, ψυχιατρικές διαταραχές έχουν λάβει χώρα όταν οι δόσεις μειώνονται ή σταματούν.

#### *Εγκεφαλικό οίδημα ή αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση*

Τα κορτικοστεροειδή δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με τραυματισμό στο κεφάλι, καθώς πιθανότατα δεν θα ωφελήσουν ή μπορεί να προκαλέσουν βλάβη.

#### *Σύνδρομο λύσης όγκου*

Σύμφωνα με την εμπειρία μετά την κυκλοφορία έχει αναφερθεί σύνδρομο λύσης όγκου (TLS) σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες μετά από τη χρήση μονοθεραπείας δεξαμεθαζόνης ή σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. Ασθενείς με υψηλό κίνδυνο TLS, όπως ασθενείς με υψηλό ρυθμό πολλαπλασιασμού, υψηλό φορτίο όγκου και υψηλή ευαισθησία σε κυτταροτοξικούς παράγοντες, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να λαμβάνεται η κατάλληλη προφύλαξη.

#### *Διακοπή της θεραπείας*

Οι δόσεις γλυκοκορτικοειδών πρέπει να μειώνονται σταδιακά.

Οι ακόλουθοι κίνδυνοι πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την προσωρινή διακοπή ή τη διακοπή της μακροχρόνιας χορήγησης γλυκοκορτικοειδών:

- Επιδείνωση ή επανεμφάνιση της υποκείμενης νόσου, οξεία επινεφριδιακή ανεπάρκεια, σύνδρομο στέρησης κορτικοστεροειδών [το «σύνδρομο στέρησης» μπορεί να περιλαμβάνει πυρετό, μυϊκό

πόνο και αρθραλγία, φλεγμονή στο εσωτερικό της μύτης (ρινίτιδα), απώλεια βάρους, κνησμό στο δέρμα και φλεγμονή του οφθαλμού (επιπεφυκίτιδα)].

- Ορισμένες ιογενείς ασθένειες (ανεμοβλογιά, ιλαρά) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή, μπορεί να είναι πολύ σοβαρές.
- Παιδιά και ανοσοκατεσταλμένα άτομα χωρίς προηγούμενη λοίμωξη από ανεμοβλογιά ή ιλαρά διατρέχουν ιδιαίτερο κίνδυνο. Εάν αυτά τα άτομα έρθουν σε επαφή με άτομα που έχουν μολυνθεί από τον ιό της ιλαρά ή της ανεμοβλογιάς ενώ υποβάλλονται σε θεραπεία με δεξαμεθαζόνη, θα πρέπει να λάβουν προληπτική θεραπεία εάν είναι απαραίτητο.

#### Αλλα

Μετά τη χορήγηση συστηματικών κορτικοστεροειδών έχει αναφερθεί κρίση φαιοχρωμοκυττώματος, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρος. Κορτικοστεροειδή θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με πιθανολογούμενο ή ταυτοποιημένο φαιοχρωμοκύττωμα μόνο μετά από κατάλληλη αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα κορτικοστεροειδή προκαλούν μια δοσοεξαρτώμενη αναστολή της ανάπτυξης κατά τη βρεφική, παιδική και εφηβική ηλικία, καθώς τα κορτικοστεροειδή μπορεί να προκαλέσουν πρόωρο κλείσιμο των επιφύσεων, το οποίο μπορεί να είναι μη αναστρέψιμο. Επομένως, κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με δεξαμεθαζόνη, η ένδειξη πρέπει να παρουσιάζεται πολύ έντονα στα παιδιά και ο ρυθμός ανάπτυξής τους πρέπει να ελέγχεται τακτικά.

Τα διαθέσιμα στοιχεία υποδεικνύουν μακροχρόνιες νευροαναπτυξιακές ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την πρόωμη έναρξη της θεραπείας (<96 ώρες) σε πρόωρα βρέφη με χρόνια πνευμονική νόσο σε δόσεις έναρξης 0,25 mg/kg δύο φορές ημερησίως.

#### Ηλικιωμένοι

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των συστηματικών κορτικοστεροειδών μπορεί να έχουν σοβαρές συνέπειες ειδικά σε ασθενείς προχωρημένης ηλικίας, όπως οστεοπόρωση, υπέρταση, υποκαλιαιμία, διαβήτης, ευαισθησία σε λοίμωξη και ατροφία του δέρματος. Απαιτείται στενή κλινική παρακολούθηση για την αποφυγή απειλητικών για τη ζωή αντιδράσεων.

#### Επίδραση διαγνωστικών εξετάσεων

Τα γλυκοκορτικοειδή μπορούν να καταστείλουν την αντίδραση του δέρματος σε δοκιμασίες για αλλεργία. Μπορούν επίσης να επηρεάσουν τη δοκιμή νιτροκυανού του τετραζολίου για βακτηριακές λοιμώξεις και να προκαλέσουν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα.

#### Σημείωση για το ντόπινγκ

Ο έλεγχος ντόπινγκ κατά τη λήψη δεξαμεθαζόνης μπορεί να οδηγήσει σε θετικά αποτελέσματα.

#### Δυσανεξία στη λακτόζη

Το Dexamazone περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσασπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακευτικό προϊόν.

#### Νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε “ελεύθερο νατρίου”

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Πριν από τη χρήση του Dexamazone σε συνδυασμό με οποιοδήποτε άλλο φαρμακευτικό προϊόν, πρέπει να λαμβάνετε υπόψη την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του εν λόγω φαρμακευτικού προϊόντος.

#### Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ΜΣΑΦ πρέπει να παρακολουθούνται, καθώς τα ΜΣΑΦ μπορεί να αυξήσουν την συχνότητα και/ή τη σοβαρότητα των γαστρικών ελκών. Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ πρέπει να χρησιμοποιείται προσεκτικά σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή στην υποπροθρομβιναιμία. Η νεφρική κάθαρση των σαλικυλικών αυξάνεται από τα κορτικοστεροειδή. Επομένως, η δοσολογία των σαλικυλικών μπορεί να μειωθεί μόλις διακοπουν τα στεροειδή. Η διακοπή των στεροειδών μπορεί να οδηγήσει σε δηλητηρίαση από σαλικυλικό λόγω της αύξησης της συγκέντρωσης σαλικυλικού στον ορό.

Τα κορτικοστεροειδή μειώνουν την επίδραση των αντιδιαβητικών παραγόντων όπως είναι η ινσουλίνη, η σουλφονουλουρία και η μετφορμίνη.

Υπεργλυκαιμία και διαβητική κετοξέωση μπορεί να εμφανιστούν περιστασιακά.

Επομένως, κατά την έναρξη της θεραπείας, οι διαβητικοί πρέπει να υποβάλλονται σε συχνότερες εξετάσεις αίματος και ούρων.

Η υποκαλιαιμική επίδραση της ακεταζολαμίδης, των διουρητικών της αγκύλης, των θειαζιδικών διουρητικών, των κάλιο-ουρητικών, της αμφοτερικίνης Β σε ενέσιμη μορφή, των (γλυκοαλατο)-κορτικοστεροειδών, της τετρακοζακτίδης και των καθαρτικών θα αυξηθεί. Η υποκαλιαιμία προάγει καρδιακές αρρυθμίες, ειδικά την κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου, και αυξάνει την τοξικότητα των καρδιακών γλυκοσίδων. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με κορτικοστεροειδή, η υποκαλιαιμία πρέπει να διορθωθεί και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κλινικά, για ηλεκτρολύτες και με ηλεκτροκαρδιογραφία. Επιπλέον, υπάρχουν αναφορές περιπτώσεων στις οποίες η ταυτόχρονη χρήση αμφοτερικίνης Β και υδροκορτιζόνης οδήγησε σε καρδιακή διόγκωση και καρδιακή ανεπάρκεια. Φάρμακα κατά του έλκους: Η καρβενoxολόνη αυξάνει τον κίνδυνο υποκαλιαιμίας. Χλωροκίνη, υδροξυχλωροκίνη και μεφλοκίνη: Αυξημένος κίνδυνος μυοπάθειας και καρδιομυοπαθειών.

Η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων ΜΕΑ δημιουργεί αυξημένο κίνδυνο διαταραχών του αίματος. Τα αποτελέσματα της μείωσης της αρτηριακής πίεσης των αντιυπερτασικών φαρμάκων μπορεί να επηρεαστούν από τα κορτικοστεροειδή. Η δόση της αντιυπερτασικής θεραπείας μπορεί να πρέπει να προσαρμοστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δεξαμεθαζόνη.

Θαλιδομίδη: Θα πρέπει να δοθεί μεγάλη προσοχή κατά τη συγχρήγηση με θαλιδομίδη, καθώς έχουν αναφερθεί περιπτώσεις τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης.

Η επίδραση των εμβολιασμών μπορεί να μειωθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δεξαμεθαζόνη. Ο εμβολιασμός με ζώντα εμβόλια κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μεγάλες θεραπευτικές δόσεις δεξαμεθαζόνης (και άλλων κορτικοστεροειδών) αντενδείκνυται λόγω της πιθανότητας ιογενούς λοίμωξης. Σε αυτήν την περίπτωση, ο εμβολιασμός πρέπει να αναβληθεί για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με κορτικοστεροειδή. Άλλοι τύποι ανοσοποίησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μεγάλες θεραπευτικές δόσεις κορτικοστεροειδών είναι επικίνδυνοι λόγω του κινδύνου νευρολογικών επιπλοκών και μειωμένης ή απουσίας αύξησης των τίτλων αντισωμάτων (σε σύγκριση με τις αναμενόμενες τιμές) και επομένως ενός μικρότερου προστατευτικού αποτελέσματος. Ωστόσο, ασθενείς που έχουν λάβει κορτικοστεροειδή τοπικά (παρεντερικά) ή για μικρό χρονικό διάστημα (λιγότερο από 2 εβδομάδες), σε μικρότερες δόσεις μπορεί να ανοσοποιηθούν.

Αναστολείς χολινεστεράσης: Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων χολινεστεράσης και κορτικοστεροειδών μπορεί να προκαλέσει σοβαρή μυϊκή αδυναμία σε ασθενείς με μυασθένεια gravis. Εάν είναι δυνατόν, οι αναστολείς της χολινεστεράσης πρέπει να διακόπτονται τουλάχιστον 24 ώρες πριν από την έναρξη της θεραπείας με κορτικοστεροειδή.

Ο κίνδυνος τενοντίτιδας και ρήξης τένοντα αυξάνεται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα γλυκοκορτικοειδή και φθοροκινολόνες.

Η ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολείς του CYP3A, συμπεριλαμβανομένων των προϊόντων που περιέχουν κομπικιστάτη, αναμένεται να αυξήσει τον κίνδυνο συστηματικών παρενεργειών. Ο συνδυασμός πρέπει να αποφεύγεται εκτός εάν το όφελος υπερτερεί του αυξημένου κινδύνου συστηματικών παρενεργειών εκ των κορτικοστεροειδών, οπότε οι ασθενείς θα πρέπει να

παρακολουθούνται για συστηματικές παρενέργειες εκ των κορτικοστεροειδών.

### Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

#### Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη δεξαμεθαζόνη:

Η δεξαμεθαζόνη μεταβολίζεται μέσω του κυτοχρώματος P450 3A4 (CYP3A4). Η χορήγηση δεξαμεθαζόνης με επαγωγείς του CYP3A4, όπως εφεδρίνη, βαρβιτουρικά, ριφαμπουτίνη, ριφαμπικίνη, φαινυτοΐνη και καρβαμαζεπίνη μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις δεξαμεθαζόνης στο πλάσμα, επομένως η δόση πρέπει να αυξηθεί.

Η αμινογλουτεθιμίδη μπορεί να επιταχύνει τη μείωση της δεξαμεθαζόνης και να μειώσει την αποτελεσματικότητά της. Εάν είναι απαραίτητο, η δοσολογία της δεξαμεθαζόνης πρέπει να προσαρμόζεται.

Οι ρητίνες χολικού οξέος, όπως η χολεστυραμίνη, μπορεί να μειώσουν την απορρόφηση της δεξαμεθαζόνης.

Γαστρεντερικά φάρμακα με τοπική εφαρμογή, αντιόξινα, ενεργός άνθρακας: Μειώθηκε η απορρόφηση γλυκοκορτικοειδών κατά τη συγχορήγηση πρεδνιζολόνης και δεξαμεθαζόνης. Επομένως, η χορήγηση γλυκοκορτικοειδών και γαστρεντερικών φαρμάκων με τοπική εφαρμογή, αντιόξινων, ενεργού άνθρακα πρέπει να αναβληθεί (με διάστημα τουλάχιστον δύο ωρών).

Η χορήγηση δεξαμεθαζόνης με αναστολείς του CYP3A4, όπως αντιμυκητιασικά αζόλης (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη), αναστολείς πρωτεάσης HIV (π.χ. ριτοναβίρη) και μακρολιδικά αντιβιοτικά (π.χ. ερυθρομυκίνη) μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και μειωμένη κάθαρση της δεξαμεθαζόνης. Εάν απαιτείται, η δόση δεξαμεθαζόνης πρέπει να μειωθεί.

Η κετοконаζόλη μπορεί όχι μόνο να αυξήσει τη συγκέντρωση της δεξαμεθαζόνης στο πλάσμα με την αναστολή του CYP3A4, αλλά επίσης να καταστείλει τη σύνθεση των κορτικοστεροειδών των επινεφριδίων και να προκαλέσει ανεπάρκεια των επινεφριδίων μετά τη διακοπή της θεραπείας με κορτικοστεροειδή.

Τα οιστρογόνα, συμπεριλαμβανομένων των από του στόματος αντισυλληπτικών, μπορεί να αναστείλουν το μεταβολισμό ορισμένων κορτικοστεροειδών και έτσι να ενισχύσουν την επίδρασή τους.

#### Επιδράσεις της δεξαμεθαζόνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η δεξαμεθαζόνη είναι ένας μέτριος επαγωγέας του CYP3A4. Η χορήγηση δεξαμεθαζόνης με ουσίες που μεταβολίζονται από το CYP3A4 μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη κάθαρση και μείωση των συγκεντρώσεων αυτών των ουσιών στο πλάσμα.

Αντιμυκοβακτηριδιακά: Παρατηρήθηκε μείωση των συγκεντρώσεων ισονιαζίδης στο πλάσμα κατά την ταυτόχρονη χρήση πρεδνιζολόνης. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ισονιαζίδη πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Κυκλοσπορίνη: Η ταυτόχρονη χορήγηση κυκλοσπορίνης και κορτικοστεροειδών μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη επίδραση και των δύο ουσιών. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εγκεφαλικών κρίσεων.

Πραζικουαντέλη: Οι μειωμένες συγκεντρώσεις πραζικουαντέλης στο πλάσμα δημιουργούν κίνδυνο αποτυχίας της θεραπείας λόγω του αυξημένου ηπατικού μεταβολισμού της δεξαμεθαζόνης.

Από του στόματος αντιπηκτικά (κουμαρίνη): Η ταυτόχρονη θεραπεία με κορτικοστεροειδή μπορεί είτε να ενισχύσει είτε να οδηγήσει σε αποδυνάμωση της επίδρασης των από του στόματος αντιπηκτικών. Σε περίπτωση υψηλών δόσεων ή θεραπείας διάρκειας άνω των 10 ημερών, υπάρχει κίνδυνος αιμορραγίας ειδικά για θεραπείες κορτικοστεροειδών (γαστρεντερικός βλεννογόνος, αγγειακή ευθραυστότητα). Οι ασθενείς που χρησιμοποιούν κορτικοστεροειδή σε συνδυασμό με από του στόματος αντιπηκτικά θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά (έλεγχος την ημέρα 8, στη συνέχεια

κάθε δύο εβδομάδες κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία).

Ατροπίνη και άλλα αντιχολινεργικά: Αυξήσεις στην ενδοφθάλμια πίεση μπορεί να παρατηρηθούν κατά τη συγχορήγηση με δεξαμεθαζόνη.

Μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά: το αποτέλεσμα χαλάρωσης των μυών μπορεί να διαρκέσει περισσότερο.

Σωματοτροπίνη: η επίδραση της αυξητικής ορμόνης μπορεί να μειωθεί.

Προτιρελίνη: Μπορεί να παρατηρηθεί μειωμένη αύξηση της TSH κατά τη χορήγηση προτιρελίνης.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Η δεξαμεθαζόνη διαπερνά τον πλακούντα. Η χορήγηση κορτικοστεροειδών σε ζώα κατά την κύηση μπορεί να προκαλέσει ανωμαλίες στην ανάπτυξη του εμβρύου, όπως λυκόστομα, ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης και επιπτώσεις στην αύξηση και ανάπτυξη του εγκεφάλου. Δεν υπάρχει καμία απόδειξη ότι τα κορτικοστεροειδή οδηγούν σε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών, όπως λυκόστομα/λαγώχειλος στον άνθρωπο (βλέπε παράγραφο 5.3). Η μακροχρόνια ή επαναλαμβανόμενη θεραπεία με κορτικοστεροειδή στην κύηση αυξάνει τον κίνδυνο επιβράδυνσης της ενδομήτριας ανάπτυξης. Σε νεογέννητα που εκτίθενται σε κορτικοστεροειδή κατά την προγεννητική περίοδο, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανεπάρκειας των επινεφριδίων, που υπό κανονικές συνθήκες υποχωρεί αυτόματα μετά τη γέννηση και σπάνια είναι κλινικής σημασίας. Η δεξαμεθαζόνη πρέπει να συνταγογραφείται κατά τη διάρκεια της κύησης, και ιδιαίτερα κατά το πρώτο τρίμηνο, μόνο εάν το όφελος υπερτερεί των κινδύνων για τη μητέρα και το παιδί.

##### Θηλασμός

Τα γλυκοκορτικοειδή απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση της δεξαμεθαζόνης στο ανθρώπινο γάλα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τα νεογέννητα/βρέφη. Βρέφη μητέρων που λαμβάνουν υψηλές δόσεις συστηματικών κορτικοστεροειδών για παρατεταμένες περιόδους μπορεί να έχουν κάποιο βαθμό καταστολής των επινεφριδίων.

Θα πρέπει να ληφθεί απόφαση σχετικά με το εάν θα συνεχιστεί/διακοπεί ο θηλασμός ή θα συνεχιστεί/διακοπεί η θεραπεία με δεξαμεθαζόνη λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού στο παιδί και το όφελος της θεραπείας με δεξαμεθαζόνη για τη μητέρα.

##### Γονιμότητα

Η δεξαμεθαζόνη μειώνει τη βιοσύνθεση της τεστοστερόνης και την ενδογενή έκκριση ACTH που επηρεάζει τη σπερματογένεση και τον κύκλο των ωοθηκών.

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

Δεν υπάρχουν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Η δεξαμεθαζόνη μπορεί να προκαλέσει σύγχυση, ψευδαισθήσεις, ζάλη, υπνηλία, κόπωση, συγκοπή και θολή όραση (βλέπε παράγραφο 4.8). Εάν επηρεαστούν, θα πρέπει να δοθούν οδηγίες στους ασθενείς να μην οδηγούν, να μην χρησιμοποιούν μηχανήματα ή να μην εκτελούν επικίνδυνα καθήκοντα ενώ λαμβάνουν θεραπεία με δεξαμεθαζόνη.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η συχνότητα των αναμενόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών συσχετίζεται με τη σχετική ισχύ της ουσίας, τη δόση, την ώρα της ημέρας χορήγησης και τη διάρκεια της θεραπείας. Κατά τη διάρκεια μιας βραχυπρόθεσμης θεραπείας, σύμφωνα με τις συστάσεις δοσολογίας και τη στενή παρακολούθηση των ασθενών, ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών είναι χαμηλός.

Οι συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες της βραχυχρόνιας θεραπείας με δεξαμεθαζόνη (ημέρες/εβδομάδες) περιλαμβάνουν αύξηση βάρους, ψυχολογικές διαταραχές, δυσανεξία στη γλυκόζη και παροδική φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια. Η μακροχρόνια θεραπεία με δεξαμεθαζόνη (μήνες/έτη) προκαλεί συνήθως παχυσαρκία, ευθραυστότητα δέρματος, μυϊκή ατροφία, οστεοπόρωση, καθυστερημένη ανάπτυξη και μακροχρόνια υπερνεφρική (επινεφριδιακή) ανεπάρκεια (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Ανεπιθύμητες ενέργειες
	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Αυξημένη ευαισθησία ή έξαρση (λανθανουσών) λοιμώξεων* (συμπεριλαμβανομένης της σηψαιμίας, της φυματίωσης, των οφθαλμικών λοιμώξεων, της ανεμοβλογιάς, της ιλαράς, των μυκητιασικών και ιογενών λοιμώξεων) με συγκάλυψη των κλινικών συμπτωμάτων, ευκαιριακές λοιμώξεις
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λευκοκυττάρωση, λεμφοπενία, ηωσινοπενία, πολυκυτταραιμία, πηκτικότητα μη φυσιολογική
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας και της ανοσοκαταστολής (βλέπε επίσης «Λοιμώξεις και παρασιτώσεις»).
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Καταστολή του άξονα "υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια" και επαγωγή του συνδρόμου Cushing (τυπικά συμπτώματα: σεληνοειδές προσώπειο, ερυθραιμία, παχυσαρκία κορμού), δευτερογενής ανεπάρκεια των επινεφριδίων και της υπόφυσης* (ιδιαίτερα σε κατάσταση στρες, όπως σε περίπτωση τραύματος ή χειρουργικής επέμβασης), καταστολή της βρεφικής, παιδικής και εφηβικής ανάπτυξης, ανωμαλία της εμμήνου ρύσεως και αμηνόρροια, υπερτρίχωση
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Αύξηση βάρους, αρνητικό ισοζύγιο πρωτεϊνών και ασβεστίου*, αυξημένη όρεξη, κατακράτηση νατρίου και υγρών*, απώλεια καλίου* (προσοχή: διαταραχές καρδιακού ρυθμού), υποκαλιαιμική αλκάλωση, εκδήλωση λανθάνοντος σακχαρώδους διαβήτη, μειωμένη ανοχή στους υδατάνθρακες με αυξημένη απαίτηση για αντιδιαβητική θεραπεία*, υπερχοληστερολαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές*	Ψυχολογική εξάρτηση, κατάθλιψη, αϋπνία, επιδείνωση σχιζοφρένειας, ψυχικές διαταραχές που κυμαίνονται από ευφορία μέχρι την εκδήλωση ψύχωσης
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση με οίδημα της οπτικής θηλής στα παιδιά (εγκεφαλικός ψευδοόγκος) συνήθως μετά από διακοπή της θεραπείας, εκδήλωση λανθάνουσας επιληψίας, αυξημένοι σπασμοί σε έκδηλη επιληψία, ίλιγγος, κεφαλαλγία
Οφθαλμικές διαταραχές	Αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, γλαύκωμα*, οίδημα της οπτικής θηλής, καταρράκτης*

	κυρίως με οπίσθια υποκάψια θολερότητα, ατροφία του κερατοειδούς και του σκληρού χιτώνα, αυξημένες οφθαλμικές ιογενείς, μυκητιασικές και βακτηριακές λοιμώξεις, επιδείνωση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με έλκη του κερατοειδούς*, Χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια, Όραση θαμπή
Καρδιακές διαταραχές	Ρήξη του καρδιακού μυ μετά από πρόσφατο ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια σε ασθενείς με προδιάθεση, καρδιακή ανεπάρκεια αντιστάθμισης *
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση, αγγειίτιδα, αυξημένη αρτηριοσκλήρυνση και κίνδυνος θρόμβωσης/ θρομβοεμβολής (αύξηση της πηκτικότητας του αίματος μπορεί να οδηγήσει σε θρομβοεμβολικές επιπλοκές)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Λόξυγκας
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Δυσπεψία, διάταση της κοιλίας*, διάτρηση γαστρικού έλκους, αιμορραγία γαστρικού έλκους, οξεία παγκρεατίτιδα, ελκώδης οισοφαγίτιδα, καντιντίαση του οισοφάγου, μετεωρισμός, ναυτία, έμετος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Υπερτρίχωση, δερματική ατροφία, τελαγγειεκτασία, ραγάδες, ερύθημα, ακμή από στεροειδή, πετέχειες, εκχύμωση, αλλεργική δερματίτιδα, κνίδωση, αγγειονευρωτικό οίδημα, λέπτυνση των τριχών, διαταραχές χρώσης, αυξημένη ευθραυστότητα των τριχοειδών, περιστοματική δερματίτιδα, υπεριδρωσία, τάση προς εκχυμώσεις
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πρόωρη σύγκλιση επιφύσεων, οστεοπόρωση, κατάγματα σπονδυλικής στήλης και μακρών οστών, άσηπτη νέκρωση μηριαίων και βραχιόνιων οστών, ρήξη τενόντων, μυοπάθεια των εγγύς μυών, μυϊκή αδυναμία, απώλεια μυϊκής μάζας
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Ανικανότητα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Μειωμένη απόκριση στον εμβολιασμό και στα δερματικά τεστ. Καθυστερημένη επούλωση των πληγών, δυσφορία, αίσθημα κακουχίας, σύνδρομο στέρησης από στεροειδή: μια πολύ ταχεία μείωση της δοσολογίας των κορτικοστεροειδών μετά από παρατεταμένη θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε οξεία ανεπάρκεια των επινεφριδίων, υπόταση και θάνατο. Μπορεί να εμφανιστεί "σύνδρομο στέρησης" με πυρετό, μυαλγία, αρθραλγία, ρινίτιδα, επιπεφυκίτιδα, επώδυνα κνησμώδη δερματικά οζίδια και απώλεια βάρους

\* βλέπε επίσης την παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

### *Φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια*

Η φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια, η οποία προκαλείται από τη θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή, μπορεί, ανάλογα με τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας, να παραμείνει για πολλούς μήνες και σε ορισμένες περιπτώσεις περισσότερο από ένα χρόνο, μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

### *Ψυχολογικές μεταβολές*

Οι ψυχολογικές μεταβολές εκδηλώνονται με διάφορες μορφές, με πιο συνηθισμένη την ευφορία. Μπορεί επίσης να εμφανιστούν κατάθλιψη, ψυχωσικές αντιδράσεις και τάσεις αυτοκτονίας. Αυτές οι ασθένειες μπορεί να είναι σοβαρές. Συνήθως ξεκινούν μέσα σε λίγες ημέρες ή εβδομάδες από την έναρξη του φαρμάκου. Είναι πιο πιθανό να συμβούν σε υψηλές δόσεις. Τα περισσότερα από αυτά τα προβλήματα εξαφανίζονται εάν η δόση μειωθεί ή διακοπεί το φάρμακο (βλέπε παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

### *Λοιμώξεις*

Η θεραπεία με δεξαμεθαζόνη μπορεί να αποκρύψει τα συμπτώματα μιας υπάρχουσας ή υπό εξέλιξη λοίμωξης καθιστώντας έτσι πιο δύσκολη τη διάγνωση και μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης (βλέπε παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

### *Διάτρηση του εντέρου*

Τα κορτικοστεροειδή μπορούν να συσχετιστούν με αυξημένο κίνδυνο διάτρησης του παχέος εντέρου σε σοβαρή ελκώδη κολίτιδα με απειλούμενη διάτρηση, εκκολπωματίτιδα και εντερο-αναστόμωση (αμέσως μετά την εγχείρηση).

Σημεία περιτοναϊκού ερεθισμού μετά από διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα μπορεί να απουσιάζουν σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις γλυκοκορτικοειδών (βλέπε παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

### *Καρδιαγγειακές διαταραχές*

Μπορεί να εμφανιστεί βραδυκαρδία, επιδείνωση σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας και δυσκολία ρύθμισης της υψηλής αρτηριακής πίεσης. Πρέπει να δίδεται προσοχή κατά τη χρήση κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου καθώς έχει αναφερθεί ρήξη του μυοκαρδίου (βλέπε παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα κορτικοστεροειδή προκαλούν μια δοσοεξαρτώμενη αναστολή της ανάπτυξης κατά τη βρεφική, παιδική και εφηβική ηλικία, καθώς τα κορτικοστεροειδή μπορεί να προκαλέσουν πρόωρο κλείσιμο των επιφύσεων, το οποίο μπορεί να είναι μη αναστρέψιμο (βλέπε παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

### Ηλικιωμένοι

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των συστηματικών κορτικοστεροειδών μπορεί να έχουν σοβαρές συνέπειες ειδικά σε ασθενείς προχωρημένης ηλικίας, όπως οστεοπόρωση, υπέρταση, υποκαλιαιμία, διαβήτη, ευαισθησία σε λοίμωξη και ατροφία του δέρματος (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

### 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.

### **Ελλάδα**

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

## Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία, Τηλ: + 357 22608607 Φαξ: + 357 22608669

Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs)

### 4.9 Υπερδοσολογία

#### Συμπτώματα

Οι αναφορές οξείας τοξικότητας ή/και θανάτων μετά από υπερδοσολογία με γλυκοκορτικοειδή είναι σπάνιες.

Η υπερβολική δόση ή η παρατεταμένη χρήση μπορεί να οδηγήσει σε έξαρση των ανεπιθύμητων ενέργειων του γλυκοκορτικοειδούς.

#### Διαχείριση

Δεν υπάρχει διαθέσιμο αντίδοτο. Η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική με τη δόση της δεξαμεθαζόνης να μειώνεται ή να αποσύρεται αργά όπου είναι δυνατόν. Πιθανώς να μην ενδείκνυται θεραπεία για αντιδράσεις που οφείλονται σε χρόνια δηλητηρίαση εκτός και εάν ο ασθενής πάσχει από μία κατάσταση που θα τον καθιστούσε ασυνήθιστα ευαίσθητο σε ανεπιθύμητες ενέργειες από τα κορτικοστεροειδή. Στην περίπτωση αυτή, θα πρέπει να κενωθεί το στομάχι και να χορηγηθεί συμπτωματική θεραπεία, όπως απαιτείται. Αναφυλακτικές αντιδράσεις και αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορούν να αντιμετωπιστούν με επινεφρίνη (αδρεναλίνη), τεχνητό αερισμό θετικής πίεσης και αμινοφυλλίνη. Ο ασθενής πρέπει να διατηρείται ζεστός και ήρεμος. Ο βιολογικός χρόνος ημιζωής της δεξαμεθαζόνης στο πλάσμα είναι περίπου 190 λεπτά.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Κορτικοστεροειδή για συστηματική χρήση, γλυκοκορτικοειδή, κωδικός ATC: H02AB02

#### Μηχανισμός δράσης

Η δεξαμεθαζόνη είναι ένα πολύ ισχυρό και μακράς διάρκειας δράσης γλυκοκορτικοειδές με αμελητέες ιδιότητες κατακράτησης νατρίου και επομένως, είναι ιδιαίτερα κατάλληλο για χρήση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και υπέρταση.

Η αντιφλεγμονώδης δραστηριότητα της είναι 7 φορές μεγαλύτερη από εκείνη της πρεδνιζολόνης και, όπως και άλλα γλυκοκορτικοειδή, η δεξαμεθαζόνη έχει επίσης αντιαλλεργικές, αντιυπερτασικές και ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες.

Η δεξαμεθαζόνη έχει βιολογικό χρόνο ημιζωής 36 - 54 ώρες και επομένως είναι κατάλληλη σε συνθήκες όπου απαιτείται συνεχής δράση γλυκοκορτικοειδών.

### 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

#### Απορρόφηση και κατανομή

Η δεξαμεθαζόνη απορροφάται καλά όταν χορηγείται από το στόμα. Τα ανώτατα επίπεδα στο πλάσμα επιτυγχάνονται μεταξύ 1 και 2 ωρών μετά την κατάποση και εμφανίζουν ευρείες διακυμάνσεις από άτομο σε άτομο. Ο μέσος χρόνος ημιζωής στο πλάσμα είναι  $3,6 \pm 0,9$  ώρες. Η δεξαμεθαζόνη δεσμεύεται (περίπου στο 77%) στις πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως τις λευκοματίνες. Το ποσοστό δέσμευσης της δεξαμεθαζόνης στις πρωτεΐνες του πλάσματος, σε αντίθεση με αυτό της κορτιζόλης, παραμένει πρακτικά αμετάβλητο με αυξανόμενες συγκεντρώσεις στεροειδών. Τα κορτικοστεροειδή κατανέμονται ταχέως σε όλους τους ιστούς του σώματος. Διαπερνούν τον πλακούντα και μπορεί να απεκκρίνονται σε μικρές ποσότητες στο μητρικό γάλα.

#### Βιομετασχηματισμός

Η δεξαμεθαζόνη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ αλλά και στους νεφρούς.

## Αποβολή

Η δεξαμεθαζόνη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στα ούρα.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι τα γλυκοκορτικοειδή αυξάνουν τη συχνότητα εμφάνισης του λυκοστόματος, των αυτόματων αποβολών και της καθυστέρησης της ενδομήτριας ανάπτυξης. Σε ορισμένες περιπτώσεις αυτές οι αποκλίσεις συνδυάστηκαν με ανωμαλίες του κεντρικού νευρικού συστήματος και της καρδιάς. Σε πρωτεύοντα πλην του ανθρώπου, παρατηρήθηκαν μικρές κρανιακές ανωμαλίες. Αυτές οι επιδράσεις παρατηρήθηκαν μετά τη χρήση υψηλών δόσεων δεξαμεθαζόνης.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Μονοϋδρική λακτόζη  
Άμυλο αραβοσίτου προζελατινοποιημένο  
Πυριτίου οξείδιο, κολλοειδές άνυδρο (E551)  
Μαγνήσιο στεατικό (E572)  
Νάτριο στεατυλοφουμαρικό

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

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

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

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

Τα δισκία διατίθεται σε συσκευασίες κυψέλης (blister) από PVC/PVDC90/Φύλλο Αλουμινίου σε χάρτινο κουτί.

*Δισκία των 4 mg:*

Διαθέσιμες συσκευασίες των 20, 30, 50 ή 100 δισκίων

*Δισκία των 8 mg:*

Διαθέσιμες συσκευασίες των 20, 30, 50 ή 100 δισκίων

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Καμία ειδική υποχρέωση.

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

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**Win Medica A.E.**

Οιδίποδος 1-3 & Παράδρομος Αττικής Οδού 33-35

152 38 Χαλάνδρι, Αθήνα, Ελλάδα

Τηλ.: +30 210 74 88 821

Fax: +30 210 74 88 827

email: [info@winmedica.gr](mailto:info@winmedica.gr)

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ΕΛΛΑΔΑ

4 mg:

8 mg:

ΚΥΠΡΟΣ

4 mg:

8 mg:

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: ΕΛΛΑΔΑ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: ΚΥΠΡΟΣ

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**