

1.3.1	Dexamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Deksametazon Krka 20 mg tablete

Deksametazon Krka 40 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Deksametazon Krka 20 mg tablete

Ena tableta vsebuje 20 mg deksametazona.

Deksametazon Krka 40 mg tablete

Ena tableta vsebuje 40 mg deksametazona.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Deksametazon Krka 20 mg tablete

Ena tableta vsebuje 389,5 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Deksametazon Krka 40 mg tablete

Ena tableta vsebuje 779 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Deksametazon Krka 20 mg tablete

Bele ali skoraj bele, okrogle tablete s prirezanimi robovi ter z razdelilno zarezo in vtisnjeno oznako 20 na eni strani (debelina: 4,0–6,0 mm; premer: 10,7–11,3 mm). Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

Deksametazon Krka 40 mg tablete

Bele ali skoraj bele, ovalne tablete z razdelilno zarezo na obeh straneh (debelina: 6,0–8,0 mm; dolžina: 18,7–19,3 mm). Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Dermatologija

Navadni pemfigus.

Avtoimunske bolezni/revmatologija

Miozitis.

Hematološke motnje

Idiopatska trombocitopenična purpura pri odraslih.

Onkologija

Metastatska kompresija hrbtenjače.

Preprečevanje in zdravljenje bruhanja, ki ga povzroči uporaba citostatikov in emetogene kemoterapije,

1.3.1	Dexamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

v okviru antiemetičnega zdravljenja.

Zdravljenje simptomatskega multiplega mieloma, akutne limfoblastne levkemije, Hodgkinove bolezni in ne-Hodgkinovega limfoma v kombinaciji z drugimi zdravili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Upoštevajte, da to zdravilo vsebuje visok odmerek učinkovine.
Zdravilo Deksametazon Krka je priporočljivo jemati v najmanjšem še učinkovitem odmerku.

Običajni odmerki deksametazona so od 0,5 mg do 10 mg na dan, odvisno od tega, katero bolezen zdravimo. Pri hujših bolezenskih stanjih so lahko potrebni odmerki, ki so večji od 10 mg. Odmerek je treba prilagoditi glede na odziv posameznega bolnika in resnost bolezni. Za zmanjšanje neželenih učinkov je treba uporabiti najmanjši še učinkoviti odmerek.

Če ni predpisano drugače, je treba upoštevati naslednja priporočila glede odmerjanja: Spodaj navedena priporočila glede odmerjanja so podana kot usmeritev. Začetne in dnevne odmerke je treba vedno določiti na podlagi odziva posameznega bolnika in resnosti bolezni.

- **Pemfigus:** Začetni odmerek 300 mg tri dni, čemur sledi zmanjševanje odmerka glede na klinične potrebe.
- **Miozitis:** 40 mg 4 dni, v ciklih.
- **Idiopatska trombocitopenična purpura:** 40 mg 4 dni, v ciklih.
- **Metastatska kompresija hrbtenjače:** Začetni odmerek in trajanje zdravljenja sta odvisna od vzroka in resnosti bolezni. Za paliativno zdravljenje se lahko uporabljajo zelo veliki odmerki do 96 mg. Za optimalno odmerjanje in zmanjšanje števila tablet se lahko uporabi kombinacija manjših (4 mg in 8 mg) in večjih jakosti (20 mg ali 40 mg).
- **Preprečevanje in zdravljenje bruhanja, ki ga povzroči uporaba citostatikov, emetogene kemoterapije, v okviru antiemetičnega zdravljenja:** od 8 mg do 20 mg (ena 20 mg tableta ali polovica 40 mg tablete) pred kemoterapijo, nato od 4 mg do 16 mg/dan drugi in tretji dan kemoterapije.
- **Zdravljenje simptomatskega multiplega mieloma, akutne limfoblastne levkemije, Hodgkinove bolezni in ne-Hodgkinovega limfoma v kombinaciji z drugimi zdravili:** Običajno odmerjanje je 40 mg ali 20 mg enkrat na dan.

Odmerek in pogostnost uporabe sta odvisna od protokola zdravljenja in sočasno uporabljenih zdravil. Pri uporabi deksametazona je treba upoštevati navodila za uporabo deksametazona, ki so opisana v povzetku glavnih značilnosti sočasno uporabljenega/ih zdravil/a. Če teh navodil ni, je treba upoštevati lokalne ali mednarodne protokole in smernice za zdravljenje. Zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, morajo skrbno pretehtati, kakšen odmerek deksametazona naj se uporabi, pri čemer morajo upoštevati stanje bolnika in njegove bolezni.

Okvara ledvic

Pri bolnikih na hemodializi je lahko očistek zdravila preko dializata večji, zato bo morda treba prilagoditi odmerek.

Okvara jeter

Pri bolnikih s hudo boleznijo jeter bo morda potrebna prilagoditev odmerka. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter so lahko biološki učinki deksametazona povečani zaradi počasnejše presnove (podaljšan plazemski razpolovni čas) in hipoalbuminemije (povečana plazemska koncentracija proste učinkovine), kar lahko povzroči tudi več neželenih učinkov.

Starejši

1.3.1	Dexamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri načrtovanju zdravljenja starejših bolnikov, zlasti dolgotrajnem, je treba upoštevati resnejše posledice običajnih neželenih učinkov kortikosteroidov v visoki starosti (osteoporoza, sladkorna bolezen, hipertenzija, zmanjšana odpornost, psihološke spremembe). Pri teh bolnikih je lahko plazemska koncentracija deksametazona večja in njegovo izločanje počasnejše kot pri mlajših bolnikih, zato je treba odmerek ustrezno prilagoditi.

Pediatrična populacija

Izločanje deksametazona je pri otrocih in odraslih približno enako, če je odmerek prilagojen na njihovo telesno površino. Pri določanju odmerka je treba upoštevati morebitne učinke na rast in razvoj in znake zaviranja delovanja nadledvičnih žlez.

Dolgotrajno zdravljenje

V primeru dolgotrajnega zdravljenja z glukokortikoidi je pri več boleznih po začetnem zdravljenju z deksametazonom treba preiti na zdravljenje s prednizonom/prednizolonom, da se zmanjša zaviranje delovanja skorje nadledvičnih žlez.

Prenehanje zdravljenja

Ob nenadnem prenehanju dolgotrajnega zdravljenja z velikimi odmerki glukokortikoidov lahko pride do akutne odpovedi skorje nadledvičnih žlez. V takih primerih je zato potrebno postopno zmanjševanje odmerka glukokortikoida in postopno prenehanje zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Deksametazon je treba jemati med ali po obroku, da zmanjšamo draženje prebavil. Izogibati se je treba pijacem, ki vsebujejo alkohol ali kofein.

Zdravilo Deksametazon Krka je na voljo v obliki tablet po 4 mg, 8 mg, 20 mg in 40 mg. Tablete se lahko delijo na enaki polovici; tako dobimo dodatni jakosti po 2 mg in 10 mg prav tako pa olajšamo požiranje tablet.

Kadar ni možno odmerjanje vsak drugi dan, lahko bolnik celoten dnevni odmerek glukokortikoida običajno vzame zjutraj v enkratnem odmerku, pri nekaterih bolnikih pa ga je treba razdeliti na več odmerkov.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sistemska okužba, razen v primeru specifičnega protimikrobnega zdravljenja.

Razjeda na želodcu ali dvanajstniku.

Zaradi možnosti virusne okužbe je med zdravljenjem z velikimi terapevtskimi odmerki deksametazona (in drugih kortikosteroidov) kontraindicirano cepljenje z živimi cepivi (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Insuficienca skorje nadledvične žleze

Insuficienca skorje nadledvične žleze, ki je posledica zdravljenja z glukokortikoidi, lahko, odvisno od odmerka in trajanja zdravljenja, traja več mesecev, v nekaterih primerih več kot eno leto po končanem zdravljenju. Če med zdravljenjem z deksametazonom pride do posebnih fizično stresnih stanj (poškodba, operacija, porod itd.), bo morda treba začasno povečati odmerek. Zaradi morebitnega tveganja pri stresnih stanjih je treba pri dolgotrajnem zdravljenju bolnikom izdelati kortikosteroidno kartico. Tudi v primeru dolgotrajne insuficiencie skorje nadledvične žleze po prenehanju zdravljenja je lahko v fizično stresnih situacijah potrebno dajanje glukokortikoidov. Akutno insuficienco skorje nadledvične žleze, ki je posledica zdravljenja, lahko zmanjšamo s počasnim zmanjševanjem odmerka do načrtovanega časa prenehanja zdravljenja.

Pri naslednjih boleznih zdravljenje z deksametazonom začnemo samo v primeru najresnejših indikacij,

1.3.1	Dexamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

potrebno pa je lahko tudi dodatno ciljno protimikrobno zdravljenje:

- akutne virusne okužbe (pasavec (herpes zoster), herpes simpleks, norice, herpetični keratitis)
- HBsAG-pozitiven kronični aktivni hepatitis
- približno 8 tednov pred cepljenjem z živimi cepivi in do 2 tedna po njem (glejte poglavji 4.3 in 4.5)
- sistemske mikoze in parazitoze (npr. gliste (Nematoda))
- poliomyelitis
- limfadenitis po cepljenju proti tuberkulozi
- akutne in kronične bakterijske okužbe
- pri tuberkulozi v anamnezi (tveganje za ponovno aktivacijo) uporaba samo s tuberkulostatiki
- znana strongiloidoza (okužba s parazitskimi glistami) ali sum nanjo; zdravljenje z glukokortikoidi lahko povzroči superinfekcijo in diseminacijo z razširjeno migracijo ličink

Prav tako pri naslednjih boleznih zdravljenje z deksametazonom začnemo samo v primeru najresnejših indikacij, potrebno pa je lahko tudi dodatno specifično zdravljenje:

- razjede na prebavilih
- huda osteoporoza (ker imajo kortikosteroidi negativen vpliv na ravnovesje kalcija)
- visok krvni tlak, ki ga je težko uravnati
- sladkorna bolezen, ki jo je težko uravnati
- psihiatrične motnje (vključno s tistimi v anamnezi)
- glavkom z ozkim zakotjem in glavkom s širokim zakotjem
- razjede in poškodbe roženice
- hudo srčno popuščanje

Anafilaktična reakcija

Lahko pride do resnih anafilaktičnih reakcij.

Tendinitis

Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z glukokortikoidi in fluorokinoloni, je povečano tveganje za pojav tendinitisa in pretrganja kite.

Miastenija gravis

Na začetku zdravljenja z deksametazonom lahko pride do poslabšanja že obstoječe miastenije gravis.

Motnje vida

Pri sistemski in topikalni uporabi kortikosteroidov lahko poročajo o motnjah vida. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, kot so zamegljen vid ali druge motnje vida, ga je potrebno upoštevati za napotitev k oftalmologu zaradi ovrednotenja možnih vzrokov, ki lahko vključujejo katarakto, glavkom ali redke bolezni, kot je centralna serozna horioretinopatija, o katerih so poročali po sistemski in topikalni uporabi kortikosteroidov.

Dolgotrajna uporaba kortikosteroidov lahko povzroči posteriorne subkapsularne katarakte, glavkom z morebitno poškodbo vidnega živca in lahko poveča tveganje za pojav sekundarnih glivičnih ali virusnih okužb oči.

Kortikosteroide je treba uporabljati previdno pri bolnikih z okužbo oči z virusom herpes simpleks, ker lahko pride do perforacije roženice.

Perforacija črevesa

Zaradi tveganja za pojav perforacije črevesa lahko v naslednjih primerih deksametazon uporabljamo samo v nujnih primerih in ob ustreznem spremljanju:

- hud ulcerozni kolitis z nevarnostjo perforacije
- divertikulitis
- enteroanastomoza (takoj po operaciji)

1.3.1	Dexamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri bolnikih, ki prejemajo velike odmerke glukokortikoidov, so lahko znaki peritonealnega draženja po perforaciji prebavil odsotni.

Sladkorna bolezen

Pri dajanju deksametazona sladkornim bolnikom je treba upoštevati večjo potrebo po inzulinu ali peroralnih antidiabetikih.

Srčno-žilne bolezni

Med zdravljenjem z deksametazonom je potrebno redno spremljanje krvnega tlaka, zlasti pri dajanju večjih odmerkov in pri bolnikih z visokim krvnim tlakom, ki ga je težko uravnati. Bolnike s hudim srčnim popuščanjem je treba skrbno spremljati zaradi tveganja, da se njihovo stanje poslabša.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z velikimi odmerki deksametazona, lahko pride do bradikardije.

Pri bolnikih, ki so pred kratkim doživeli miokardni infarkt, je kortikosteroide treba uporabljati previdno, saj so poročali o rupturi miokarda.

Okužbe

Zdravljenje z deksametazonom lahko prikrije znake že prisotne ali razvijajoče se okužbe, zaradi česar je težje postaviti diagnozo. Dolgotrajna uporaba že majhnih odmerkov deksametazona poveča tveganje za pojav okužb, tudi z mikroorganizmi, ki jih sicer redko povzročajo (t.i. oportunistične okužbe).

Cepljenje

Cepljenje z inaktiviranim cepivom je vedno možno. Treba pa je upoštevati, da lahko večji odmerki kortikoidov vplivajo na imunski odziv in s tem na uspešnost inokulacije.

Med dolgotrajnim zdravljenjem z deksametazonom so priporočljivi redni zdravniški pregledi (vključno s pregledom vida vsake tri mesece).

Presnovne motnje

Pri velikih odmerkih je potreben zadosten vnos kalcija in omejen vnos natrija, prav tako pa je treba spremljati koncentracijo kalija v serumu. Glede na odmerek in dolžino zdravljenja lahko pričakujemo negativen vpliv na presnovo kalcija, zato je priporočljiva profilaksa za osteoporozo. To pride v poštev predvsem pri bolnikih s sočasnimi dejavniki tveganja, kot so družinska nagnjenost, višja starost, obdobje po menopavzi, nezadosten vnos beljakovin in kalcija, hudo kajenje, čezmerno uživanje alkohola in nezadostna telesna aktivnost. Preventiva vključuje zadosten vnos kalcija in vitamina D ter telesno aktivnost. Pri že obstoječi osteoporozi je treba razmisliti o dodatnem zdravljenju z zdravili. Pri bolnikih z migreno je treba kortikosteroide uporabljati previdno, saj lahko povzročijo zastajanje tekočine.

Psihološke spremembe

Psihološke spremembe se kažejo v različnih oblikah, najpogosteje kot euforia. Pojavijo pa se lahko tudi depresija, psihotične reakcije in samomorilna nagnjenja. Te bolezni so lahko resne. Običajno se pojavijo v nekaj dneh ali tednih po začetku zdravljenja. Tveganje je večje pri večjih odmerkih. Večina teh težav izgine po zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja, če pa se težave pojavijo, bo mogoče potrebno specifično zdravljenje. V nekaj primerih je do duševnih motenj prišlo pri zmanjševanju odmerka ali prenehanju zdravljenja.

Možganski edem ali povečan intrakranialni tlak

Kortikosteroidi se ne smejo uporabljati pri poškodbah glave, saj bolniku verjetno ne bodo koristili oz. bodo morda celo povzročili škodo.

Sindrom lize tumorja

V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih s hematološkimi malignimi obolenji poročali o sindromu

1.3.1	Dexamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

lize tumorja (TLS, tumour lysis syndrome) po uporabi deksametazona, samostojno ali skupaj z drugimi kemoterapevtiki. Bolnike z velikim tveganjem za TLS, kot so tisti z veliko hitrostjo proliferacije celic, visokim tumorskim bremenom in veliko občutljivostjo za citotoksična zdravila, je treba skrbno spremljati in uvesti ustrezne previdnostne ukrepe.

Prenehanje zdravljenja

Odmerke glukokortikoidov je treba zmanjševati postopno.

Pri prekinitvi ali prenehanju dolgotrajnega dajanja glukokortikoidov je treba upoštevati naslednja tveganja:

- Poslabšanje ali ponovni pojav osnovne bolezni, akutna insuficienca skorje nadledvične žleze, sindrom odtegnitve kortikosteroidov (odtegnitveni sindrom lahko vključuje povišano telesno temperaturo, bolečine v mišicah in sklepih, vnetje nosne sluznice (rinitis), izgubo telesne mase, srbečo kožo in vnetje oči (konjunktivitis)).
- Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z glukokortikoidi, so lahko določene virusne bolezni (norice, ošpic) zelo hude.
- Posebej ogroženi so otroci in osebe z oslabljenim imunskim sistemom, ki še niso imeli noric ali ošpic. Če med zdravljenjem z deksametazonom pridejo v stik z ljudmi, okuženimi z virusom ošpic ali noric, je po potrebi treba uvesti preventivno zdravljenje.

Feokromocitomska kriza

Po dajanju sistemskih kortikosteroidov so poročali o feokromocitomski krizi, ki je lahko usodna.

Bolnikom s feokromocitomom ali sumom nanj lahko kortikosteroide dajemo samo po skrbni presoji razmerja med tveganjem in koristjo.

Pediatrična populacija

Kortikosteroidi povzročijo od odmerka odvisno zaviranje rasti pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih, ker lahko povzročijo prezgodnje zaprtje epifize, kar je lahko ireverzibilno. Za dolgotrajno zdravljenje pri otrocih mora biti zato indikacija zelo resna in potrebno je redno spremljanje njihove rasti.

Razpoložljivi dokazi kažejo, da lahko po zgodnjem zdravljenju (< 96 ur po rojstvu) nedonošenčkov s kronično boleznijo pljuč z začetnim odmerkom 0,25 mg/kg dvakrat na dan pride do pojava dolgoročnih neželenih učinkov na razvoj živčevja.

Starejši

Neželeni učinki sistemskih kortikosteroidov so lahko zlasti v visoki starosti povezani z resnejšimi posledicami, med katerimi so predvsem osteoporoza, hipertenzija, hipokaliemija, sladkorna bolezen, dovzetnost za okužbe in tanjšanje kože. Da se preprečijo življenjsko ogrožajoče reakcije, je potrebno skrbno klinično spremljanje.

Vpliv na diagnostične teste

Glukokortikoidi lahko zavrejo kožno reakcijo pri testiranju alergij. Vplivajo lahko tudi na test bakterijskih okužb z nitro-tetrazolijevim modrilom in povzročijo lažno negativne rezultate.

Opomba o doping

Jemanje deksametazona lahko povzroči pozitivne rezultate dopinških testov.

Zdravilo Deksametazon Krka vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pred uporabo zdravila Deksametazon Krka v kombinaciji z drugim zdravilom je treba prebrati povzetek glavnih značilnosti sočasno uporabljenega zdravila.

1.3.1	Dexamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Farmakodinamične interakcije

Bolnike, ki jemljejo nesteroidna protivnetna zdravila, je treba spremljati, ker lahko ta zdravila povečajo pojavnost in/ali resnost želodčnih razjed. Pri hipoprotrombinemiji je treba acetilsalicilno kislino v kombinaciji s kortikosteroidi uporabljati previdno.

Kortikosteroidi povečajo ledvični očistek salicilatov, zato lahko po prenehanju dajanja steroidov odmerki salicilatov zmanjšamo. Prenehanje zdravljenja s steroidi lahko povzroči zastrupitev s salicilati zaradi povečane koncentracije salicilatov v serumu.

Kortikosteroidi zmanjšajo učinek antidiabetičnih zdravil, kot so inzulin, sulfonilsečnina in metformin. Občasno se lahko pojavi hiperglikemija in diabetična ketoacidoza.

Pri sladkornih bolnikih so zato na začetku zdravljenja potrebni pogostejši testi krvi in urina.

Hipokaliemičen učinek acetazolamida, diuretikov zanke, tiazidnih diuretikov, kaliuretikov, injekcij amfotericina B, (glukomineralnih) kortikosteroidov, tetrakozaktida in odvajal se bo povečal.

Hipokaliemija poveča možnost za srčne aritmije, zlasti torsade de pointes, in poveča toksičnost srčnih glikozidov. Pred začetkom zdravljenja s kortikosteroidi je treba hipokaliemijo odpraviti ter bolnike klinično spremljati (elektrolite in z elektrokardiografijo). Obstajajo tudi poročila o primerih, v katerih je pri sočasni uporabi amfotericina B in hidrokortizona prišlo do povečanja srca in srčnega popuščanja.

Zdravila za zdravljenje razjed: Karbenoksolon poveča tveganje za pojav hipokaliemije.

Klorokin, hidroksiklorokin in meflokin: Povečano tveganje za pojav miopatij in kardiomiopatij.

Sočasno dajanje zaviralcev ACE poveča tveganje za pojav krvnih motenj.

Kortikosteroidi lahko vplivajo na učinek antihipertenzivnih zdravil na zniževanje krvnega tlaka. Med zdravljenjem z deksametazonom bo morda treba prilagoditi odmerek antihipertenziva.

Talidomid: Med sočasnim jemanjem s talidomidom je potrebna velika previdnost, ker so poročali o primerih toksične epidermalne nekrolize.

Med zdravljenjem z deksametazonom se lahko zmanjša učinek cepljenj.

Zaradi možnosti virusne okužbe je med zdravljenjem z velikimi terapevtskimi odmerki deksametazona (in drugih kortikosteroidov) kontraindicirano cepljenje z živimi cepivi. V tem primeru je treba cepljenje preložiti, in sicer po zaključku zdravljenja s kortikosteroidi morajo miniti najmanj 3 meseci. Druge vrste imunizacije med zdravljenjem z velikimi terapevtskimi odmerki kortikosteroidov so nevarne zaradi tveganja za nevrološke zaplete in zmanjšanje ali odsotnost povečanja titrov protiteles (v primerjavi s pričakovanimi vrednostmi) in posledično manjšega zaščitnega učinka. Vendar pa so bolniki, ki so kortikosteroide prejeli lokalno (parenteralno) ali le za kratek čas (manj kot 2 tedna), v majhnih odmerkih, lahko imunizirani.

Zaviralci holinesteraze: Pri bolnikih z miastenijo gravis lahko sočasna uporaba zaviralcev holinesteraze in kortikosteroidov povzroči resno mišično šibkost. Če je možno, je treba zaviralce holinesteraze prenehati dajati najmanj 24 ur pred začetkom zdravljenja s kortikosteroidi.

Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z glukokortikoidi in fluorokinoloni, je povečano tveganje za pojav tendinitisa in pretrganja kite.

Pri sočasnem zdravljenju z zaviralci encimov CYP3A, vključno z zdravili, ki vsebujejo kobicistat, se pričakuje povečano tveganje za sistemske neželene učinke. Te kombinacije se je treba izogibati, razen kadar koristi odtehtajo povečano tveganje za sistemske neželene učinke kortikosteroidov. V tem primeru je treba bolnike spremljati glede pojava sistemskih neželenih učinkov kortikosteroidov.

Farmakokinetične interakcije

1.3.1	Dexamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Učinki drugih zdravil na deksametazon:

Deksametazon se presnavlja s citokromom P450 3A4 (CYP3A4).

Dajanje deksametazona sočasno z induktorji CYP3A4, kot so efedrin, barbiturati, rifabutin, rifampicin, fenitoin in karbamazepin, lahko privede do zmanjšane plazemske koncentracije deksametazona, zato je treba odmerek povečati.

Aminoglutetimid lahko pospeši presnovo deksametazona in zmanjša njegovo učinkovitost. Po potrebi se mora odmerek deksametazona prilagoditi.

Smole, ki vežejo žolčne kisline, kot jeolestiramin, lahko zmanjšajo absorpcijo deksametazona.

Lokalna gastrointestinalna zdravila, antacidi, aktivno oglje: Med sočasnim dajanjem prednizolona in deksametazona so poročali o zmanjšani absorpciji glukokortikoidov, zato mora biti med dajanjem glukokortikoidov in dajanjem lokalnih gastrointestinalnih zdravil, antacidov ali aktivnega oglja vsaj dvourni presledek.

Dajanje deksametazona z zaviralci CYP3A4, kot so azolni antimikotiki (npr. ketokonazol, itrakonazol), zaviralci proteaz HIV (npr. ritonavir) in makrolidni antibiotiki (npr. eritromicin), lahko povzroči povečano plazemsko koncentracijo in zmanjšan očistek deksametazona. Po potrebi se mora odmerek deksametazona zmanjšati.

Ketokonazol lahko z zaviranjem CYP3A4 povzroči povečanje plazemske koncentracije deksametazona; lahko pa tudi zavira tvorbo kortikosteroidov v nadledvičnih žlezah in ob prenehanju zdravljenja s kortikosteroidi povzroči insuficienco skorje nadledvične žleze.

Estrogeni, vključno s peroralnimi kontraceptivi, lahko zavirajo presnovo določenih kortikosteroidov in tako povečajo njihov učinek.

Učinki deksametazona na druga zdravila

Deksametazon je zmeren induktor CYP3A4. Med sočasnim jemanjem deksametazona in drugih zdravil, ki se presnavljajo s pomočjo CYP3A4, lahko pride do povečanega očistka in zmanjšane plazemske koncentracije teh zdravil.

Tuberkulostatiki: Med sočasno uporabo prednizolona so opazili zmanjšanje plazemske koncentracije izoniazida. Bolnike, ki jemljejo izoniazid, je treba skrbno spremljati.

Ciklosporin: Sočasna uporaba ciklosporina in kortikosteroidov lahko povzroči povečan učinek obeh učinkovin. Poveča se tveganje za pojav možganskih krčev.

Prazikvantel: Tveganje za neuspešno zdravljenje zaradi zmanjšane plazemske koncentracije prazikvantela, ki je posledica povečane jetrne presnove.

Peroralni antikoagulanti (kumarin): Sočasno zdravljenje s kortikosteroidi lahko tako poveča kot tudi zmanjša učinek peroralnih antikoagulantov. Pri uporabi velikih odmerkov ali zdravljenju, ki traja več kot 10 dni, obstaja tveganje za krvavitve, specifične za zdravljenje s kortikosteroidi (sluznica v prebavilih, krhkost žil). Bolnike, ki uporabljajo kortikosteroide v kombinaciji s peroralnimi antikoagulanti, je treba skrbno spremljati (kontrolni pregledi 8. dan in nato vsaka dva tedna med zdravljenjem in po njem).

Atropin in drugi antiholinergiki: Med sočasnim dajanjem z deksametazonom lahko pride do povečanega očesnega tlaka.

Nedepolarizirajoči mišični relaksanti: Učinek sproščanja mišic lahko traja dlje.

Somatotropin: Učinek rastnega hormona je lahko zmanjšan.

Protirelin: Med dajanjem protirelina lahko pride do zmanjšanega povečanja TSH.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Deksametazon prehaja skozi posteljico. Dajanje kortikosteroidov brejim živalim lahko povzroči nenormalnosti pri razvoju plodu, vključno z razcepljenim nebom, znotrajmaterničnim zastojem v rasti in učinki na rast in razvoj možganov. Ni dokazov, da kortikosteroidi povzročajo povečano pojavnost kongenitalnih malformacij, kot je razcepljeno nebo/razcepljena ustnica, pri ljudeh (glejte poglavje 5.3). Dolgotrajno ali ponavljajoče se zdravljenje s kortikosteroidi med nosečnostjo poveča

1.3.1	Dexamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

tveganje znotrajmaterničnega zastoja v rasti. Pri novorojenčkih, ki so bili v prenatalnem obdobju izpostavljeni kortikosteroidom, obstaja povečano tveganje za pojav insuficience skorje nadledvične žleze, ki v normalnih okoliščinah po rojstvu spontano izgine in je redko klinično pomembna. Med nosečnostjo, zlasti v prvem trimesečju, deksametazon predpišemo le, kadar pričakovana korist upravičuje tveganje za mater in otroka.

Dojenje

Glukokortikoidi se izločajo v materino mleko. Ni zadostnih informacij o izločanju deksametazona v materino mleko. Tveganja za novorojenčke/dojenčke ne moremo izključiti. Pri dojenčkih mater, ki dalj časa jemljejo velike odmerke sistemskih kortikosteroidov, se lahko pojavi določena stopnja zaviranja delovanja nadledvičnih žlez.

Odločiti se je treba med nadaljevanjem/prenehanjem dojenja in nadaljevanjem/prenehanjem zdravljenja z deksametazonom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja z deksametazonom za mater.

Plodnost

Deksametazon zmanjša biosintezo testosterona in endogeno izločanje adrenokortikotropnega hormona, kar ima vpliv na spermatogenezo in cikel jajčnikov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile opravljene.

Deksametazon lahko povzroči zmedenost, halucinacije, omotico, somnolenco, utrujenost, sinkopo in zamegljen vid (glejte poglavje 4.8). Bolnike s temi simptomi je treba opozoriti, da med zdravljenjem z deksametazonom ne smejo voziti, upravljati strojev ali opravljati nevarnih dejavnosti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Pojavnost pričakovanih neželenih učinkov je povezana z relativno jakostjo učinkovine, odmerkom, časom uporabe in trajanjem zdravljenja. Med kratkotrajnim zdravljenjem, ob upoštevanju priporočil za odmerjanje in skrbnem spremljanju bolnikov, je tveganje za pojav neželenih učinkov majhno.

Običajni neželeni učinki kratkotrajnega zdravljenja z deksametazonom (dnevi/tedni) so povečanje telesne mase, psihološke motnje, glukozna intoleranca in prehodna insuficienca skorje nadledvične žleze. Dolgotrajno zdravljenje z deksametazonom (meseči/leta) običajno povzroči centralno debelost, krhkost kože, mišično atrofijo, osteoporozo, zastoj v rasti in dolgotrajno insuficienco skorje nadledvične žleze (glejte tudi poglavje 4.4).

Preglednica z neželenimi učinki

	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	povečana dovzetnost za ali poslabšanje (prikritih) okužb* (vključno s septikemijo, tuberkulozo, okužbami oči, noricami, ošpicami, glivičnimi in virusnimi okužbami) s prikritimi kliničnimi simptomi, oportunistične okužbe
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	levkocitoza, limfopenija, eozinopenija, policitemija, nenormalno strjevanje krvi
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaksijo, imunosupresijo (glejte tudi "Infekcijske in parazitske bolezni")
Bolezni endokrinega sistema	zaviranje osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza in povzročitev Cushingovega sindroma (značilni simptomi: obraz kot polna luna, pletora, centralna debelost), sekundarna

1.3.1	Dexamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	nadledvična in hipofizna insuficienca* (zlasti v primeru stresa, kot je poškodba ali operacija), zaviranje rasti pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih, neredne menstruacije in amenoreja, hirsutizem
Presnovne in prehranske motnje	povečanje telesne mase, negativno ravnovesje beljakovin in kalcija*, povečan apetit, zastajanje natrija in vode*, izguba kalija* (opozorilo: motnje srčnega ritma), hipokalemična alkalozna, manifestacija prikrite sladkorne bolezni, motena toleranca za ogljikove hidrate s potrebo po večjih odmerkih antidiabetikov*, hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija
Psihiatrične motnje*	psihološka odvisnost, depresija, nespečnost, poslabšanje shizofrenije, duševna bolezen, od evforije do izražene psihoze
Bolezni živčevja	povečan intrakranialni tlak s papiledmom pri otrocih (možganski psevdotumor), običajno po končanem zdravljenju; manifestacija prikrite epilepsije, pogostejši napadi pri znani epilepsiji, vrtoglavica, glavobol
Očesne bolezni	povečan očesni tlak, glavkom*, papiledem, katarakta*, predvsem s posteriorno subkapsularno motnostjo, atrofija roženice in beločnice, pogostejše virusne, glivične in bakterijske okužbe oči, poslabšanje simptomov, povezanih z razjedami roženice*, horioretinopatija, zamegljen vid (glejte tudi poglavje 4.4)
Srčne bolezni	ruptura srčne mišice po nedavnem miokardnem infarktu, kongestivno srčno popuščanje pri bolnikih s predispozicijo, dekompenzacija srca*
Žilne bolezni	hipertenzija, vaskulitis, povečano tveganje za aterosklerozo in trombozo/tromboembolijo (povečano strjevanje krvi lahko povzroči tromboembolične zaplete)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kolcanje
Bolezni prebavil	dispepsija, napihnjen trebuh*, želodčne razjede s perforacijo in krvavenjem, akutni pankreatitis, ulcerozni ezofagitis, kandidoza požiralnika, napenjanje, slabost, bruhanje
Bolezni kože in podkožja	hipertrihoza, atrofija kože, telangiektazija, strije, eritem, steroidne akne, petehije, ekhimoze, alergijski dermatitis, koprivnica, angioedem, redčenje las, pigmentne motnje, povečana krhkost kapilar, perioralni dermatitis, hiperhidroza, nagnjenost k podplutbam
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	prezgodnje zaprtje epifize, osteoporoza, zlomi hrbtenice in dolgih kosti, aseptična nekroza stegenice in nadlahtnice, pretrganje kit*, proksimalna miopatija, mišična šibkost, izguba mišične mase
Motnje reprodukcije in dojk	impotenca
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zmanjšan odziv na cepljenje in kožne teste; upočasnjeno celjenje ran, nelagodje, splošno slabo počutje, sindrom odtegnitve steroidov: prehitro zmanjšanje odmerka kortikosteroida po dolgotrajnem zdravljenju lahko povzroči akutno insuficienco skorje nadledvične žleze, hipotenzijo in smrt; znaki odtegnitvenega sindroma so lahko povišana telesna temperatura, mialgija, artralgiya, rinitis, konjunktivitis, boleči in srbeči kožni vozlički in izguba telesne mase

* glejte tudi poglavje 4.4

Opis izbranih neželenih učinkov

1.3.1	Dexamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Insuficienca skorje nadledvične žleze

Insuficienca skorje nadledvične žleze, ki je posledica zdravljenja z glukokortikoidi, lahko, odvisno od odmerka in trajanja zdravljenja, traja več mesecev, v nekaterih primerih več kot eno leto po končanem zdravljenju (glejte poglavje 4.4).

Psihološke spremembe

Psihološke spremembe se kažejo v različnih oblikah, najpogosteje kot evforija. Pojavijo pa se lahko tudi depresija, psihotične reakcije in samomorilna nagnjenja. Te bolezni so lahko resne. Običajno se pojavijo v nekaj dneh ali tednih po začetku zdravljenja. Tveganje je večje pri večjih odmerkih. Večina teh težav izhaja iz zmanjšanja odmerka ali prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Okužbe

Zdravljenje z deksametazonom lahko prikrije znake že prisotne ali razvijajoče se okužbe, zaradi česar je težje postaviti diagnozo in lahko pride do povečanega tveganja za pojav okužb (glejte poglavje 4.4).

Perforacija prebavil

Kortikosteroidi so lahko povezani s povečanim tveganjem za perforacijo črevesa pri hudem ulceroznem kolitisu z nevarnostjo perforacije, divertikulitisu in enteroanastomozi (takoj po operaciji). Pri bolnikih, ki prejemajo velike odmerke glukokortikoidov, so lahko znaki peritonealnega draženja po perforaciji prebavil odsotni (glejte poglavje 4.4).

Srčno-žilne motnje

Pojavijo se lahko bradikarija, poslabšanje hudega srčnega popuščanja in visok krvni tlak, ki ga je težko uravnati. Pri bolnikih, ki so pred kratkim doživeli miokardni infarkt, je kortikosteroide treba uporabljati previdno, saj so poročali o rupturi miokarda (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Kortikosteroidi povzročijo od odmerka odvisno zaviranje rasti pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih, ker lahko povzročijo prezgodnje zaprtje epifize, kar je lahko ireverzibilno (glejte poglavje 4.4).

Starejši

Neželeni učinki sistemskih kortikosteroidov so lahko zlasti v visoki starosti povezani z resnejšimi posledicami, med katerimi so predvsem osteoporoza, hipertenzija, hipokaliemija, sladkorna bolezen, dovzetnost za okužbe in tanjšanje kože (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

1.3.1	Dexamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Poročila o akutni toksičnosti in/ali smrtnih primerih po prevelikem odmerjanju z glukokortikoidi so redka.

Preveliko odmerjanje ali dolgotrajna uporaba lahko poveča neželene učinke glukokortikoidov.

Zdravljenje

Antidota ni. Zdravljenje naj bo simptomatsko in podporno, z zmanjševanjem odmerka deksametazona ali, če je možno, postopnim prenehanjem zdravljenja. Pri reakcijah zaradi kronične zastrupitve zdravljenje načeloma ni indicirano, razen če ima bolnik stanje, zaradi katerega je neobičajno dovzeten za škodljive učinke kortikosteroidov. V tem primeru je treba izprazniti želodec in po potrebi uvesti simptomatsko zdravljenje. Anafilaktične in preobčutljivostne reakcije lahko zdravimo z epinefrinom (adrenalinom), umetnim dihanjem s pozitivnim tlakom in aminofilinom. Bolnik mora biti na toplem in ne sme govoriti. Biološki razpolovni čas deksametazona v plazmi je približno 190 minut.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: kortikosteroidi za sistemsko zdravljenje, glukokortikoidi, oznaka ATC: H02AB02.

Mehanizem delovanja

Deksametazon je zelo močan glukokortikoid z dolgim delovanjem in zanemarljivim vplivom na zadrževanja natrija, zato je še zlasti primeren za uporabo pri bolnikih s srčnim popuščanjem in hipertenzijo.

Njegovo protivnetno delovanje je 7-krat večje kot pri prednizolonu; tako kot drugi glukokortikoidi ima tudi deksametazon antialergijske, antipiretične in imunosupresivne lastnosti.

Biološki razpolovni čas deksametazona je 36 do 54 ur, zato je primeren pri stanjih, kjer je potrebno stalno delovanje glukokortikoidov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Deksametazon se po peroralnem dajanju dobro absorbira; največje plazemske koncentracije so dosežene 1 uro do 2 uri po zaužitju in se močno razlikujejo med posamezniki. Srednji plazemski razpolovni čas je $3,6 \pm 0,9$ h. V plazmi se deksametazon (do okrog 77 %) veže na plazemske beljakovine, v glavnem na albumin. Za razliko od kortizola odstotek deksametazona, ki se veže na beljakovine, pri naraščajočih koncentracijah steroidov ostane praktično nespremenjen. Kortikosteroidi se hitro porazdelijo v vsa telesna tkiva. Prehajajo skozi posteljico in se lahko v majhnih količinah izločajo v materino mleko.

Biotransformacija

Deksametazon se presnavlja predvsem v jetrih in tudi v ledvicah.

Izločanje

Deksametazon in njegovi presnovki se izločajo s sečem.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije na živalih so pokazale, da glukokortikoidi povečajo pojavnost razcepljenega neba, spontanih splavov in znotrajmaterničnega zastoja v rasti. V nekaterih primerih so se ti učinki pojavili v kombinaciji z okvarami osrednjega živčevja in srca. Pri nečloveških primatih so opazili manjše nepravilnosti kranialnega skeleta. Te učinke so opazili po uporabi velikih odmerkov deksametazona.

1.3.1	Dexamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
predgelirani koruzni škrob
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat (E470b)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PVC//Al): 10, 20, 30, 50, 60, 100, 10 × 1, 20 × 1, 30 × 1, 50 × 1, 60 × 1 in 100 × 1 tableta, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/16/02234/029-052

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. 9. 2016
Datum zadnjega podaljšanja: 27. 9. 2021

1.3.1	Dexamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25. 4. 2022