

1.3.1	Dexamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Dexamethason Krka 0,5 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 0,5 mg deksametazona.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 40,38 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Tablete so bele ali skoraj bele, okrogle, s prirezanimi robovi (premer: 4,8–5,2 mm, debelina: 1,4–2,2 mm).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Endokrine bolezni:

- nadomestno zdravljenje primarne in sekundarne (hipofizne) odpovedi skorje nadledvičnih žlez (razen pri akutni odpovedi nadledvičnih žlez, kjer sta zaradi močnejšega mineralokortikoidnega učinka ustreznejša kortizon in hidrokortizon),
- prirojena adrenalna hiperplazija,
- subakutni tiroiditis in hujše oblike radiacijskega tiroiditisa.

Revmatske bolezni:

- revmatoidni artritis (vključno z juvenilnim kroničnim artritismom) in zunaj sklepna prizadetost pri revmatoidnem artritisu (revmatična pljuča, spremembe na srcu, očeh, kožni vaskulitis), za premostitveno zdravljenje v obdobju, ko temeljna zdravila še ne učinkujejo, in pri bolnikih, kjer z nesteroidnimi antirevmatikami nismo dosegli zadovoljivega protibolečinskega in protivnetnega učinka.

Sistemske veznotkivne bolezni, vaskulitični sindromi in amiloidoza (pomožno in simptomatično zdravljenje pri določenih stanjih v poteku osnovne bolezni):

- sistemski lupus eritematosus (zdravljenje poliserozitisa in prizadetosti notranjih organov),
- Sjögrenov sindrom (zdravljenje prizadetosti pljuč, ledvic in možganov),
- sistemska skleroza (zdravljenje miozitisa, perikarditisa in alveolitisa),
- polimiozitis, dermatomiozitis,
- sistemski vaskulitisi,
- amiloidoza (nadomestno zdravljenje odpovedi nadledvičnih žlez).

Kožne bolezni:

- pemfigus,
- herpetiformni bulozni dermatitis,
- eksfoliativni dermatitis,
- eksudativni eritem (hujše oblike),
- nodozni eritem,
- seboroični dermatitis (hujše oblike),

1.3.1	Dexamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- psoriaza (hujše oblike),
- lihen,
- urtikarija (ki se ne odziva na standardno zdravljenje),
- fungoidna mikoza,
- sklerodermija,
- Quinckejev edem.

Alergijske bolezni (ki se ne odzivajo na konvencionalno zdravljenje):

- astma,
- kontaktni dermatitis,
- atopijski dermatitis,
- serumska bolezen,
- alergijski rinitis,
- preobčutljivost za zdravila,
- urtikarija po transfuziji krvi.

Očesne bolezni:

- bolezni, pri katerih je ogrožen vid (akutni centralni horioretinitis, nevritis optičnega živca), alergijske bolezni (konjunktivitis, uveitis, skleritis, keratitis, iritis),
- sistemske imunske bolezni (sarkoidoza, temporalni arteritis),
- proliferativne spremembe v orbiti (endokrini oftalmopatija, psevdotumor),
- simpatična oftalmija,
- imunosupresivno zdravljenje pri presaditvi roženice.

Bolezni prebavil:

- ulcerozni kolitis (hudi zagoni),
- Crohnova bolezen (hudi zagoni),
- kronični avtoimuni hepatitis,
- zavrnitvena reakcija po presaditvi jeter.

Bolezni dihal:

- akutni toksični bronhiolitis,
- kronični bronhitis,
- alergijska bronhopulmonalna aspergiloza,
- ekstrinzični alergijski alveolitis,
- idiopatični fibrozirajoči alveolitis,
- sarkoidoza,
- eozinofilni infiltrat,
- pljučna tuberkuloza s hujšo splošno prizadetostjo (ob ustreznem antituberkuloznem zdravljenju),
- tuberkulozni plevritis (ob ustreznem antituberkuloznem zdravljenju),
- plevritisi pri sistemskih veznotkivnih boleznih,
- pljučni vaskulitisi,
- berilioza (granulomsko vnetje),
- obliterantni bronhiolitis po zastrupitvi s toksičnimi plini,
- radiacijski ali aspiracijski pnevmonitis.

Hematološke bolezni:

- prirojena in pridobljena kronična čista aplastična anemija,
- avtoimunska hemolitična anemija,
- sekundarna trombocitopenija odraslih,
- eritroblastopenija,
- akutna limfoblastna levkemija (indukcijsko zdravljenje),
- mielodisplastični sindrom,
- angioimunoblastni maligni limfom celic T (v kombinaciji s citostatiki),
- plazmocitom (v kombinaciji s citostatiki),
- huda anemija pri mielofibrozi z mieloidno metaplazijo ali limfoplazmocitoidnim imunocitomom,
- sistemska histiocitoza (sistemska prizadetost).

1.3.1	Dexamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Bolezni ledvic:

- primarni in sekundarni glomerulonefritis (Goodpasturjev sindrom),
- ledvična prizadetost pri sistemskih vezivnotkivnih boleznih (sistemski lupus eritematozus, Sjögrenov sindrom),
- sistemski vaskulitisi (praviloma v kombinaciji s ciklofosfamidom):
 - glomerulonefritis pri nodoznem poliarteritisu,
 - Churg-Straussov sindrom,
 - Wegenerjeva granulomatoza,
 - Henoch-Schönleinova purpura,
 - mešana krioglobulinemija,
 - ledvična prizadetost pri Takayasujevem arteritisu,
- intersticijski nefritis,
- imunosupresivno zdravljenje pri presaditvi ledvic,
- sprožitev diureze ali zmanjšanje proteinurije pri idiopatskem nefrotičnem sindromu (brez uremije) in prizadetosti ledvic pri sistemskem lupusu eritematozusu.

Maligne bolezni:

- paliativno zdravljenje levkemij in limfomov pri odraslih,
- akutna levkemija pri otrocih,
- hiperkalcemija pri malignih boleznih.

Možganski edem:

- možganski edem zaradi primarnih ali metastatičnih možganskih tumorjev, kraniotomije ali poškodb glave.

Druge indikacije:

- tuberkulozni meningitis s subarahnoidalnim blokom (ob ustreznem antituberkuloznem zdravljenju),
- trihinoza z nevrološkimi simptomi ali trihinoza miokarda,
- diagnostično testiranje hiperfunkcije nadledvičnih žlez.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Velikost odmerka prilagodimo vsakemu posameznemu bolniku glede na njegovo bolezen, predvideno trajanje zdravljenja, prenašanje zdravila in odziv na zdravljenje.

Zdravljenje

Priporočeni začetni odmerek za odrasle je od 0,5 mg do 9 mg na dan. Vzdrževalni odmerek je navadno od 0,5 mg do 3 mg na dan. Dnevni odmerek razdelimo lahko na 2 do 4 odmerke.

Začetne odmerke deksametazona moramo dajati, dokler se ne pojavi klinični učinek, nato pa jih moramo postopno zmanjševati, dokler ne najdemo najmanjšega odmerka zdravila, ki še vzdržuje ustrezen klinični učinek. Kadar traja zdravljenje z velikimi odmerki dlje kot nekaj dni, je treba odmerek zmanjševati postopoma več dni zapored ali celo daljše obdobje.

Starejši bolniki od 65 let, jetrni in ledvični bolniki: Pri starejših bolnikih od 65 let, jetrnih in ledvičnih bolnikih je potrebna posebna previdnost in skrben zdravniški nadzor (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Za peroralno odmerjanje pri nadomestnem zdravljenju priporočamo 0,02 mg na kg telesne mase ali 0,67 mg na m² telesne površine, razdeljene na tri odmerke, za druge indikacije pa 0,08 mg do 0,3 mg na kg telesne mase ali 2,5 mg do 10 mg na m² telesne površine, razdeljene na 3 ali 4 odmerke.

Za odmerke, ki se jih ne da realizirati s to jakostjo, so na voljo druge oblike tega zdravila.

Diagnostično testiranje hiperfunkcije nadledvičnih žlez

Kratki 1-miligramski deksametazon test: 1 mg deksametazona peroralno ob 23. uri, kri za določanje serumske koncentracije kortizola odvzamemo ob 8. uri naslednjega dne.

1.3.1	Dexamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Specifični dvodnevni 2-miligramski deksametazonski test: dva dni po 2 mg deksametazona peroralno vsakih 6 ur, koncentracijo 17-hidroksikortikosteroida določimo v 24-urnem urinu.

Ekvivalentni odmerki kortikosteroidov

deksametazon 0,75 mg	prednizon 5 mg
kortizon 25 mg	metilprednizolon 4 mg
hidrokortizon 20 mg	triamcinolon 4 mg
prednizolon 5 mg	betametazon 0,75 mg

Način uporabe

Med daljšim peroralnim zdravljenjem z velikimi odmerki priporočamo jemanje deksametazona s hrano, med obroki pa jemanje antacidov.

4.3 Kontraindikacije

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

Akutne virusne, bakterijske in sistemske glivične okužbe (brez ustreznega zdravljenja).

Cushingov sindrom.

Vakcinacija z živimi vakcinami.

Sočasno dajanje ritodrina in deksametazona med porodom.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih, ki so se dalj časa zdravili z deksametazonom, se po prekinitvi zdravljenja lahko pojavi (tudi brez očitnih znakov nadledvične insuficience) sindrom odtegnitve glukokortikoidov (povišana telesna temperatura, izcedek iz nosu, rdeče veznice, glavobol, omotica, zaspanost ali razdražljivost, bolečine v mišicah in sklepih, bruhanje, hujšanje, oslabeledost, pogosto tudi krči). Zato moramo odmere deksametazona zelo počasi zmanjševati. Nenadna odtegnitev zdravila je lahko smrtno nevarna.

Če med zdravljenjem ali med opuščanjem zdravila bolnik doživi hujši stres (poškodbo, operacijo ali hudo bolezen), moramo povečati odmerek deksametazona ali dati hidrokortizon ali kortizon.

Bolnikom, ki so dalj časa jemali deksametazon in so po prenehanju zdravljenja doživeli hujši stres, ga je treba ponovno začeti dajati, ker je inducirana nadledvična insuficienca lahko prisotna še nekaj mesecev po prenehanju zdravljenja.

Zdravljenje z deksametazonom ali naravnimi glukokortikoidi lahko prikrije znake že prisotne ali nove okužbe ter znake perforacije črevesa pri bolnikih z ulceroznim kolitisom.

Deksametazon lahko povzroči eksacerbacijo sistemske glivične okužbe, prikrite amebiaze ali pljučne tuberkuloze.

Bolnikom z aktivno pljučno tuberkulozo dajemo deksametazon (skupaj z antituberkulotiki) samo pri fulminantni ali zelo razširjeni pljučni tuberkulozi. Bolnike z neaktivno pljučno tuberkulozo, ki se zdravijo z deksametazonom, ali bolnike s pozitivno tuberkulinsko reakcijo moramo zaščititi kemoprofilaktično.

Posebna previdnost in skrben zdravniški nadzor sta potrebna pri bolnikih z osteoporozo, hipertenzijo, srčnim popuščanjem, tuberkulozo, glavkomom, okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic, sladkorno boleznijo, aktivno želodčno razjedo, svežim črevesnim anastomozam, ulceroznim kolitisom in epilepsijo. Previdnost je potrebna pri bolnikih v prvih tednih po miokardnem infarktu, pri bolnikih s trombembolijami, miastenijo gravis, glavkomom, hipotirozo, psihozo ali psihonevrozo in pri bolnikih starejših od 65 let.

Med zdravljenjem z deksametazonom se lahko poslabša sladkorna bolezen oziroma preide od latentne v klinično manifestno bolezen.

Pri dolgotrajnem zdravljenju je treba spremljati koncentracijo serumskega kalija.

Vakcinacija z živimi vakcinami je med zdravljenjem z deksametazonom kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Imunizacija z mrtvo virusno ali bakterijsko vakcino pa ne povzroči pričakovanega

1.3.1	Dexamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

porasta protiteles in nima pričakovanega zaščitnega učinka. Navadno ga ne dajemo 8 tednov pred vakcinacijo in 2 tedna po njej.

Bolniki, ki dalj časa dobivajo oziroma jemljejo večje odmerke deksametazona, naj se izogibajo bolnikov z ošpicami; ob morebitnem stiku pa priporočamo profilakso z imunoglobulinom.

Previdnost je potrebna pri bolnikih po svežih kirurških posegih in zlomih, ker deksametazon lahko upočasni celjenje ran in zlomov.

Pri bolnikih z jetrno cirozo ali hipotirozo je učinek glukokortikoidov okrepljen.

Glukokortikoidi lahko motijo kožne teste preobčutljivosti.

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

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, je potrebno razmisliti o napotitvi 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.

Feokromocitomska kriza

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

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

Pediatrična populacija

Otroke in mladostnike zdravimo z deksametazonom samo pri strogi indikaciji. Med zdravljenjem je treba skrbno spremljati rast in razvoj otroka oziroma mladostnika.

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.

Posebne informacije o nekaterih sestavinah zdravila

Zdravilo Dexamethason 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

Sočasno dajanje deksametazona in nesteroidnih protivnetnih zdravil povečuje tveganje za krvavitve iz prebavil in nastanek razjed.

Učinek deksametazona je zmanjšan pri sočasnem jemanju zdravil, ki aktivirajo encim CYP 3A4 (npr. fenitoin, fenobarbiton, karbamazepin, primidon, rifabutin, rifampicin) ali povečajo presnovni očistek glukokortikoidov (efedrin in aminoglutetimid), zato je treba v teh primerih povečati odmerek deksametazona.

Interakcije med deksametazonom in naštetimi zdravili lahko ovirajo deksametazonski supresijski test. Če je test narejen med sočasnim zdravljenjem z deksametazonom in katerim od naštetih zdravil, je treba to pri vrednotenju izvida upoštevati.

Pri sočasnem jemanju deksametazona in zdravil, ki zavirajo aktivnost encima CYP 3A4 (npr. ketokonazol, makrolidni antibiotiki) se lahko poveča serumska koncentracija deksametazona. Deksametazon je zmeren aktivator encima CYP 3A4. Med sočasnim jemanjem deksametazona in drugih zdravil, ki se presnavlja s pomočjo CYP 3A4 (npr. indinavira, eritromicina), se zaradi povečanja očistka lahko zmanjšajo serumske koncentracije teh zdravil.

1.3.1	Dexamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Ketokonazol z zaviranjem aktivnosti encima CYP 3A4 lahko povzroči povečanje serumske koncentracije deksametazona. Po drugi strani ketokonazol lahko zavira tvorbo glukokortikoidov v nadledvičnih žlezah, zato se med zmanjševanjem odmerka deksametazona lahko pojavi nadledvična insuficienca.

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 natančno spremljati glede pojava sistemskih neželenih učinkov kortikosteroidov.

Deksametazon oslabi terapevtski učinek antidiabetičnih zdravil, antihipertenzivov, prazikvantela in natriuretikov (povečati je treba odmerek naštetih zdravil); okrepi pa delovanje heparina, albendazola in kaliuretikov (po potrebi moramo zmanjšati odmerek naštetih zdravil).

Deksametazon lahko spremeni učinek kumarinskih antikoagulantov, zato med sočasnim zdravljenjem priporočamo pogostejša preverjanja protrombinskega časa.

Sočasna uporaba velikih odmerkov glukokortikoidov in agonistov receptorjev beta2 poveča tveganje za hipokalemijo. Pri bolnikih s hipokalemijo se povečata aritmogenost in toksičnost srčnih glikozidov. Antacidi zmanjšajo želodčno absorpcijo deksametazona. Vpliv sočasnega jemanja deksametazona s hrano ali z alkoholom ni raziskan, ne priporočamo pa sočasnega uživanja zdravil in živil z večjo vsebnostjo natrija. Kajenje ne vpliva na farmakokinetiko deksametazona.

Glukokortikoidi povečujejo ledvični očistek salicilatov, zato je včasih težko doseči terapevtsko serumsko koncentracijo salicilatov. Previdnost je potrebna pri bolnikih, pri katerih postopno zmanjšujemo odmerek kortikosteroidov, ker lahko pride do povečanja serumskih koncentracij salicilatov in intoksikacije s salicilati.

Pri sočasnem dajanju peroralnih kontraceptivov se lahko podaljša razpolovna doba glukokortikoidov, kar okrepi njihov biološki učinek in poveča pogostost neželenih učinkov.

Sočasno dajanje ritodrina in deksametazona med porodom je kontraindicirano, ker lahko povzroči smrt matere zaradi pljučnega edema (glejte poglavje 4.3).

Sočasno jemanje deksametazona in talidomida lahko povzroči toksično epidermalno nekrolizo.

Potencialno koristne interakcije: Sočasno dajanje deksametazona in metoklopramida, difenhidramina, proklorperazina ali antagonistov receptorjev 5-HT₃ (serotoninskih oziroma 5-hidroksitriptaminskih receptorjev tipa 3, kot sta ondasetron in granisetron) učinkovito preprečuje slabost in bruhanje, ki ju povzroči kemoterapija (cisplatin, ciklofosfamid, metotreksat, fluorouracil).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo zavira intrauterino rast otroka. Nosečnicam predpišemo deksametazon le v posameznih nujnih primerih, kadar pričakovana korist za mater upravičuje tveganje za otroka. Posebno previdnost svetujemo pri pre-eklampsiji. Za zdravljenje z glukokortikoidi med nosečnostjo na splošno svetujejo najmanjši učinkovit odmerek, s katerim je še mogoče nadzorovati osnovno bolezen. Otroke mater, ki so med nosečnostjo dalj časa dobivale večje odmerke kortikosteroidov, je treba skrbno nadzorovati glede morebitne odpovedi nadledvičnih žlez.

Glukokortikoidi prehajajo skozi posteljico v plod in so v njem lahko v veliki koncentraciji.

Deksametazon se v posteljici manj učinkovito presnavlja kot npr. prednizon, zato so lahko serumske koncentracije deksametazona v plodu velike. Nekateri podatki kažejo, da glukokortikoidi v farmakoloških odmerkih lahko povečajo tveganje za insuficienco posteljice, oligohidroamnion, upočasnjeno rast plodu ali intrauterino smrt, povečanje števila otrokovih levkocitov (nevtrofilcev) in tudi insuficienco nadledvičnih žlez.

Na živalih so se pokazali teratogeni učinki. Dajanje kortikosteroidov brejim živalim lahko povzroči nepravilen razvoj plodu, vključno z razcepljenim nebom, zastojem rasti v maternici in učinki na rast in razvoj možganov. Ni dokazov, da uporaba kortikosteroidov pri ljudeh poveča pogostnost prirojenih anomalij, kot sta razcepljeno nebo in razcepljena ustnica. Glejte tudi poglavje 5.3.

Nekateri priporočajo tudi dajanje dodatnih odmerkov glukokortikoidov med porodom ženskam, ki so med nosečnostjo prejemale glukokortikoide. Če je porod daljši ali če načrtujejo carski rez, svetujejo v

1.3.1	Dexamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

peripartalnem obdobju dajanje 100 mg hidrokortizona na 8 ur intravensko.

Dojenje

Glukokortikoidi se v majhnih količinah izločajo v materino mleko. Zato materam, ki se zdravijo z deksametazonom, zlasti z odmerki, večjimi od fizioloških (približno 1 mg), odsvetujemo dojenje, ker to lahko povzroči upočasnjeno rast otroka in zmanjšano izločanje endogenih kortikosteroidov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Dexamethason Krka nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z deksametazonom, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost neželenih učinkov je odvisna od trajanja zdravljenja in velikosti odmerka.

Neželeni učinki kratkotrajnega zdravljenja z deksametazonom na posamezne organske sisteme so:

Bolezni imunskega sistema

- občasni: preobčutljivostne reakcije.

Bolezni endokrinega sistema

- pogosti: prehodna supresija nadledvičnih žlez, glukozna intoleranca.

Presnovne in prehranske motnje

- pogosti: zmanjšana toleranca za ogljikove hidrate, povečan apetit in povečanje telesne mase,
- občasni: hipertrigliceridemija.

Psihiatrične motnje

- pogosti: psihične motnje.

Bolezni prebavil

- občasni: peptična razjeda in akutni pankreatitis.

Neželeni učinki dolgotrajnega zdravljenja z deksametazonom na posamezne organske sisteme so:

Bolezni imunskega sistema

- občasni: zmanjšana imunska odpornost ter povečana dovzetnost za okužbe.

Bolezni endokrinega sistema

- pogosti: dolgotrajna supresija nadledvičnih žlez, upočasnjena rast otrok in mladostnikov.

Presnovne in prehranske motnje

- pogosti: centralna debelost.

Očesne bolezni

- občasni: katarakta, glavkom.

Žilne bolezni

- občasni: hipertenzija.

Bolezni kože in podkožja

- pogosti: eritem, stanjšana in ranljiva koža.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

1.3.1	Dexamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- pogosti: mišična atrofija, osteoporoza,
- občasni: aseptična kostna nekroza.

V posameznih organskih sistemih se lahko pojavijo tudi naslednji neželeni učinki zdravljenja z deksametazonom (navedeni po padajoči resnosti):

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

- redki: trombembolični zapleti, zmanjšano število monocitov in/ali limfocitov, levkocitoza, eozinofilija (tako kot pri drugih glukokortikoidih), trombocitopenija in netrombocitopenična purpura.

Bolezni imunskega sistema

- redki: izpuščaj, angioedem, bronhospazem, anafilaktična reakcija.

Srčne bolezni

- zelo redki: multifokalna prekatna ekstrasistolija, intermitentna bradikardija, srčno popuščanje, ruptura srca pri bolnikih s svežim miokardnim infarkt.

Žilne bolezni

- občasni: hipertenzivna encefalopatija.

Bolezni živčevja

- občasni: edem papile vidnega živca in povečanje intrakranialnega tlaka (možganski psevdotumor) po končanem zdravljenju, vrtoglavica, glavobol,
- zelo redki: krči.

Psihiatrične motnje

- občasni: spremembe osebnosti in obnašanja, ki se najpogosteje kažejo kot evforija; opazili so tudi nespečnost, razdražljivost, hiperkinezijo, depresijo,
- redki: psihoze.

Bolezni endokrinega sistema

- pogosti: supresija in atrofija nadledvičnih žlez (zmanjšana odzivnost na stres), Cushingov sindrom, menstruacijske motnje, hirsutizem.

Presnovne in prehranske motnje

- pogosti: prehod latentne sladkorne bolezni v klinično manifestno bolezen, pri bolnikih s sladkorno boleznijo povečana potreba po inzulinu ali peroralnih antidiabetikih, zadrževanje natrija in vode, povečano izločanje kalija,
- zelo redki: hipokalemična alkalozna, negativna bilanca dušika zaradi katabolizma beljakovin.

Bolezni prebavil

- občasni: slabost, kolcanje, peptične razjede želodca ali dvanajstnika,
- zelo redki: ezofagitis, perforacije razjed in krvavitve iz prebavil (hematemeza, melena), pankreatitis, perforacija žolčnika in perforacija črevesja (predvsem pri bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo).

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

- pogosti: mišična slabost, steroidna miopatija (mišična oslabeledost zaradi katabolizma mišic),
- zelo redki: kompresivne frakture vretenc, ruptur kit (zlasti ob sočasnem jemanju nekaterih kinolonov).

Bolezni kože in podkožja

- pogosti: upočasnjeno celjenje ran, strije, petehije in ekhimoze, močnejše potenje, akne, zaviranje kožnih alergijskih testov,
- zelo redki: alergijski dermatitis, urtikarija, atrofija kože in podkožja.

Očesne bolezni

- občasni: povečan očesni tlak,
- redki: zamegljen vid (glejte tudi poglavje 4.4),
- zelo redki: eksoftalmus,
- neznana pogostnost: horioretinopatija.

Motnje reprodukcije in dojk

- redki: impotenca.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

- zelo redki: edemi.

1.3.1	Dexamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Simptomi in znaki sindroma odtegnitve glukokortikoidov

Pri prehitrem zmanjšanju odmerka pri bolnikih, ki so se dalj časa zdravili z glukokortikoidom, se lahko pojavijo znaki nezadostnega delovanja nadledvičnih žlez, hipotenzija in smrt.

V nekaterih primerih so simptomi odtegnitvenega sindroma lahko podobni simptomom in znakom poslabšanja oziroma ponovitve bolezni, zaradi katere smo bolnika zdravili.

Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba zdravljenje prekiniti.

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

Poročila o akutnem prevelikem odmerjanju ali smrti zaradi tega so redka. Pri prevelikem odmerjanju se lahko, običajno šele po večtedenskem dajanju, pojavi večina neželenih učinkov, ki so naštetih v poglavju 4.8, zlasti Cushingov sindrom.

Enkratno zaužitje večje količine tablet ne povzroči klinično pomembne zastrupitve. Specifičnega antidota ne poznamo. Zdravljenje je vzdrževalno in simptomatsko. Hemodializa ni učinkovita metoda za pospešeno izločanje deksametazona iz telesa.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

Deksametazon je sintetični hormon skorje nadledvičnih žlez (kortikosteroid) z glukokortikoidnim delovanjem. Deluje protivnetno in imunosupresivno, deluje tudi na energetske presnovo in glukozno homeostazo ter (prek negativne povratne zanke) na izločanje hipotalamičnega sprožilnega dejavnika in tropnega hormona iz adenohipofize.

Delovanje glukokortikoidov še ni dokončno raziskano. Danes je dovolj dokazov, da je osnovni mehanizem njihovega delovanja na celični ravni. Obstajata dva dobro definirana receptorska sistema, ki se nahajata v citoplazmi celic. Prek glukokortikoidnih receptorjev uravnavajo kortikosteroidi protivnetno in imunosupresivno delovanje ter glukozno homeostazo, prek mineralokortikoidnih pa presnovo natrija in kalija ter ravnovesje elektrolitov in vode.

Glukokortikoidi so liposolubilni in brez težav prehajajo skozi celično membrano v tarčno celico. Vezava hormona na receptor povzroči konformacijsko spremembo receptorja, kar poveča njegovo afiniteto za DNK. Kompleks hormon-receptor preide v celično jedro in se veže na regulacijski del molekule DNK. Ta je znan tudi kot del, ki odgovarja na glukokortikoide (glucocorticoid response

1.3.1	Dexamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

element – GRE). Aktivirani receptor, vezan na GRE ali specifične gene, uravnava transkripcijo mRNK. Lahko jo poveča ali zmanjša. Nova mRNK potuje do ribosoma, čemur sledi tvorba novih beljakovin. Odvisno od tarčnih celic in celičnih procesov je tudi tvorba novih beljakovin lahko povečana (npr. tirozinska transaminaza v jetrnih celicah) ali zmanjšana (npr. IL-2 v limfocitih). Ker se glukokortikoidni receptorji nahajajo v vseh tkivih, lahko pričakujemo, da bodo delovali na večino telesnih celic.

Delovanje na energetsko presnovo in glukozno homeostazo: Deksametazon v sodelovanju z inzulinom, glukagonom in kateholamini uravnava shranjevanje in izkoriščanje energije. V jetrih povečuje tvorbo glukoze iz piruvata ali aminokislin in tvorbo glikogena. V perifernih tkivih, zlasti v mišicah, zmanjšuje izkoriščanje glukoze in mobilizira aminokislino (iz beljakovin), ki so v jetrih substrat glukoneogeneze. Neposredni učinek na presnovo maščob je centripetalna redistribucija maščevja in povečani lipolitični odziv na kateholamine.

Prek receptorjev v ledvičnih proksimalnih tubulih povečuje pretok krvi v ledvicah in glomerulno filtracijo, zavira tvorbo in izločanje vazopresina in povečuje zmožnost ledvic, da izločajo kisline. Prek povečanja števila in afinitete adrenergičnih receptorjev β , ki prenašajo pozitivne inotropične učinke kateholaminov, neposredno povečuje kontraktilnost srčne mišice in periferni žilni tonus. V velikih odmerkih deksametazon zavira fibroblastno tvorbo kolagena tipa I in III ter tvorbo glikozaminoglikanov, zato prek zaviranja tvorbe ekstracelularnega kolagena in matriksa upočasnjuje zaraščanje ran. Veliki odmerki po daljšem jemanju posredno povzročajo progresivno resorpcijo kosti, neposredno pa zmanjšano tvorbo kosti (povečano izločanje paratiroidnega hormona in zmanjšano izločanje kalcitonina). Povzroča tudi negativno ravnovesje kalcija – zmanjšano absorpcijo kalcija v črevesju in povečano izločanje s sečem. To navadno povzroči sekundarni hiperparatiroidizem in fosfaturijo.

Delovanje na hipotalamus in hipofizo: Deksametazon ima 30-krat močnejši glukokortikoidni učinek kot kortizol. Zaradi tega tudi močneje zavira izločanje CRF in ACTH kot endogeni kortizol. Posledica tega je zmanjšano izločanje kortizola, po daljši supresiji izločanja CRF in ACTH tudi atrofija nadledvičnic. Adrenokortikalna insuficienca se lahko pojavi že po 5- do 7-dnevnem dajanju deksametazona v dnevni odmerkih, ki so ekvivalentni odmerkom od 20 mg do 30 mg prednizona ali po 30-dnevnem dajanju majhnih odmerkov. Po ustavitvi kratkotrajnega zdravljenja (do 5 dni) z velikimi odmerki se lahko delovanje skorje nadledvičnih žlez normalizira po enem tednu, po dolgotrajnem zdravljenju pa je za povrnitev normalnega delovanja potreben daljši čas, navadno do enega leta. Pri nekaterih bolnikih lahko pride do trajne adrenokortikalne atrofije.

Protivnetno in imunosupresivno delovanje glukokortikoidov temelji na učinkih na molekularnem nivoju in na biokemičnih učinkih. Protivnetni učinki na molekularnem nivoju so posledica vezave glukokortikoidov na glukokortikoidne receptorje in spreminjanja izraznosti številnih genov, ki uravnava tvorbo različnih informacijskih molekul, beljakovin in encimov, vpletenih v vnetni odziv. Biokemični protivnetni učinki glukokortikoidov so posledica preprečevanja tvorbe in delovanja humoralnih vnetnih mediatorjev: prostaglandinov, tromboksanov, citokinov in levkotrienov. Deksametazon zmanjšuje tvorbo levkotrienov z zmanjšanjem sproščanja arahidonske kisline iz celičnih fosfolipidov, kar je posledica zaviranja učinka fosfolipaze A₂. Na fosfolipazo ne deluje neposredno, temveč prek povečanja koncentracije lipokortina (makrokortina), ki zavira fosfolipazo A₂. Tvorbo prostaglandinov in tromboksanov zavira prek zmanjšanja tvorbe specifične mDNK in s tem tudi obsega tvorbo ciklooksigenaze. Poleg tega prek povečanja koncentracije lipokortina zmanjšuje tudi nastajanje PAF. Drugi biokemični protivnetni učinki so zmanjšanje tvorbe TNF in IL-1.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Deksametazon se po peroralnem dajanju hitro in skoraj popolno absorbira. Biološka uporabnost tablet deksametazona je približno 80-odstotna (v literaturi so različni podatki za biološko uporabnost – od 53 % do 112 %). Maksimalno plazemsko koncentracijo po peroralnem dajanju doseže po 1 do 2 urah, največji učinek se pojavi tudi po 1 do 2 urah, po enkratnem odmerku deluje okrog 2,75 dneva.

Porazdelitev

PI_Text026777_3	- Updated:	Page 10 of 12
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Dexamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V plazmi se okrog 77 % deksametazona veže na plazemske beljakovine, v glavnem na albumin, samo majhna količina deksametazona se veže na nealbuminske beljakovine. Deksametazon je liposolubilna, zato lahko prehaja v medcelični in znotrajcelični prostor.

Biotransformacija

V centralnem živčevju (hipotalamus, hipofiza) se veže in deluje prek membranskih receptorjev, v perifernih tkivih pa se veže na citoplazemske receptorje in deluje prek njih. Razgrajuje se na mestu, kjer učinkuje, v celicah. Presnavlja se predvsem v jetrih, tudi v ledvicah in drugih tkivih.

Izločanje

Izloča se predvsem s sečem.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Škodljive učinke deksametazona z možnim pomenom za klinično uporabo so opazili na živalih pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile podobne stopnjam klinične izpostavljenosti.

Raziskave akutne toksičnosti so pokazale majhno toksičnost deksametazona po peroralni aplikaciji: LD₅₀ vrednosti so bile > 3 g/kg pri podganah in 6,5 g/kg pri miših. Pri podganah je bila intraperitonealna LD₅₀ vrednost 54 mg/kg, intravenska pa > 64 mg/kg, medtem ko je bila vrednost LD₅₀ za i.p. odmerjanje pri miših 410 mg/kg. Po subkutani aplikaciji deksametazona je bila LD₅₀ vrednost pri miših 4400 mg/kg, pri podganah 14 mg/kg in pri kuncih 7 mg/kg. Toksični učinki po enkratnem odmerku deksametazona so se kazali v obliki solzenja, povečanega gibanja, diareje, izgube teže, tresenja in krčev.

Večkratna aplikacija deksametazona je pri podganah povzročila zmanjšano rast, spremembe teže vranice in timusa, spremembe v krvi, pri kuncih pa je prišlo do nekroze jeter. Pri novorojenih podganah je deksametazon povzročil hipertrofijo srčne mišice.

Deksametazon spada v FDA nosečnostno kategorijo C. Inducira prirojene okvare pri večini laboratorijskih živali. Teratogenetski poskusi so pokazali, da povzroča okvare glave, obraza, srca, razcepljeno nebo, zmanjša težo zarodkov, inducira imunske pomanjkljivosti in nastanek ekstraembrionalnih struktur. V študijah na živalih so razcepljeno nebo opazili pri podganah, miših, hrčkih, kuncih, psih in primatih, pri konjih in ovcah pa ne. V nekaterih primerih se je ta anomalija pojavila v kombinaciji z okvarami živčevja in srca. Pri primatih so po izpostavljenosti zdravilu opazili učinke na možgane. Poleg tega lahko pride do zastoja rasti v maternici. Vse te učinke so opazili pri velikih odmerkih.

Genotoksični *in vivo* in *in vitro* testi so nakazali, da deksametazon učinkuje na genetski material, vendar je bil Amesov test mutagenosti negativen.

Izsledki posameznih predkliničnih raziskav kažejo, da deksametazon zavira rast rakavih celic in angiogenezo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
predgelirani koruzni škrob
magnezijev stearat (E470b)
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

PI_Text026777_3	- Updated:	Page 11 of 12
JAZMP-IB/027-14.11.2022		

1.3.1	Dexamethasone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PVC-Al): 10, 20, 30, 50, 60, 90 in 100 tablet, v škatli. V pretisnem omotu je 10 tablet.

Perforirani pretisni omot za enkratni odmerek (OPA/Al/PVC-Al): 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1 in 100 x 1 tableta, v škatli. V perforiranem pretisnem omotu za enkratni odmerek je 10 tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

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/92/00457/002-015

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 6. 1992
Datum zadnjega podaljšanja: 9. 5. 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14.11.2022