

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Zexyden 4 mg tablete
Zexyden 20 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Zexyden 4 mg tablete

Jedna tableta sadrži 4 mg deksametazona.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži 74 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).

Zexyden 20 mg tablete

Jedna tableta sadrži 20 mg deksametazona.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži 370 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Zexyden 4 mg tablete

Bijele do gotovo bijele, okrugle, ravne tablete promjera 6 mm, s utisnutim brojem "4" na jednoj strani.

Zexyden 20 mg tablete

Bijele do gotovo bijele, okrugle, ravne tablete promjera 12 mm, s razdjelnim urezom na jednoj strani. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Neurologija

- Edem mozga uzrokovan tumorom mozga, neurokirurškim zahvatom, moždanim apscesom
- Bakterijski meningitis, u kombinaciji s drugim lijekovima
- Tuberkuloza središnjeg živčanog sustava

Bolesti pluća i dišnog sustava

- Akutne egzacerbacije astme, kada je prikladna primjena oralnog kortikosteroida
- Krup

Dermatologija

- Početno liječenje opsežnih, teških, akutnih kožnih bolesti koje reagiraju na glukokortikoide, primjerice eritrodermija, *pemphigus vulgaris*, akutni ekcem

Autoimuni poremećaji/reumatologija

- Početno liječenje autoimunih poremećaja kao što je sistemni eritemski lupus
- Aktivne faze sistemskih vaskulitisa kao što je nodozni panarteritis (trajanje liječenja mora se ograničiti na dva tjedna u slučajevima istodobne serologije pozitivne na hepatitis B).

- Teški progresivni tijek aktivnog reumatoidnog artritisa, primjerice brzo napredujući destruktivni oblici i/ili izvanzglobne manifestacije
- Miozitis.

Hematološki poremećaj

- Imunosna trombocitopenijska purpura u odraslih osoba.

Infektologija

- Teške infektivne bolesti s toksičnim stanjima, samo uz antiinfektivnu terapiju.

Onkologija

- Palijativno liječenje neoplastičnih bolesti.
- Profilaksa i liječenje povraćanja induciranog kemoterapijom u sklopu antiemetičkog liječenja.
- Liječenje simptomatskog multiplog mijeloma, akutne limfoblastične leukemije, Hodgkinove bolesti i ne-Hodgkinova limfoma u kombinaciji s drugim lijekovima.
- Kompresija kralježnične moždine neoplazmom, kao dopunsko liječenje uz operativni zahvat ili radioterapiju, samo u slučajevima jake boli i/ili neurološkog deficita.

Ostalo

- Prevencija i liječenje povraćanja nakon operacije, u sklopu antiemetičkog liječenja.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Visina doze ovisi o vrsti i težini bolesti te o individualnom odgovoru na liječenje. Općenito se primjenjuju relativno visoke inicijalne doze, koje su značajno više kod akutnih i teških stanja nego kod kroničnih bolesti. Da bi se minimizirale nuspojave, treba primjenjivati najmanju učinkovitu dozu.

Navedene preporuke za doziranje koriste se kao opće smjernice. Početne i ukupne dnevne doze uvijek treba odrediti na temelju težine bolesti i odgovora pojedinog bolesnika.

- **Edem mozga:** početna intravenozna doza ovisno o uzroku i težini 8 do 10 mg (do 80 mg), zatim oralna doza održavanja 16 do 24 mg/dan, podijeljeno na 3-4 (do 6) pojedinačnih doza. Dugotrajnija primjena nižih doza može biti potrebna tijekom zračenja i u konzervativnoj terapiji inoperabilnih tumora mozga.
- **Bakterijski meningoencefalitis:** terapiju započeti prije prve doze antibiotika. Odrasli: 0,15 mg/kg svakih 6 sati tijekom 4 dana. Djeca: 0,4 mg/kg svakih 12 sati tijekom 2 dana.
- **Tuberkuloza središnjeg živčanog sustava:** intravenski: 0,4 mg/kg/dan tijekom 1. tjedna, 0,3 mg/kg/dan tijekom 2. tjedna, 0,2 mg/kg/dan tijekom 3. tjedna i 0,1 mg/kg/dan tijekom 4. tjedna. Zatim oralno liječenje tijekom četiri tjedna, počevši s 4 mg/dan i smanjujući za 1 mg svaki tjedan.
- **Akutna astma:** Odrasli: 16 mg/dan tijekom dva dana. Djeca: 0,6 mg/kg tijekom jednog ili dva dana.
- **Krup:** Djeca: 0,15 mg/kg – 0,6 mg/kg jednokratno. Primjena u dojenčadi mlađe od 3 mjeseca se ne preporučuje jer sigurnost i djelotvornost u toj populaciji nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.
- **Vaskulitis velikih žila:** početna doza 6 – 9 mg/dan
- **Teški aktivni nodozni panarteritis:** odrasli 0,15 mg/kg/dan (najviše 12 mg/dan); djeca 0,15 – 0,30 mg/kg/dan (najviše 9 mg/kg/dan)
- **Akutne kožne bolesti:** ovisno o prirodi i proširenosti bolesti, dnevne doze od 8-40 mg, u nekim slučajevima do 100 mg, nakon čega treba slijediti titracija prema niže, u skladu s kliničkim odgovorom.
- **Aktivna faza reumatskih sistemskih poremećaja:** sistemni eritemski lupus 6-16 mg/dan.

- **Aktivni reumatoidni artritis teškog progresivnog tijeka:** napredovanje u brzim destruktivnim oblicima 12-16 mg/dan, s izvanzglobnim manifestacijama 6-12 mg/dan.
- **Miozitis:** 40 mg tijekom 4 dana, u ciklusima.
- **Imunosna trombocitopenijska purpura:** 40 mg tijekom 4 dana, u ciklusima, maksimalno 3 ciklusa.
- **Teške infektivne bolesti s toksičnim stanjima:** 4-20 mg/dan, tijekom nekoliko dana, samo uz odgovarajuću antiinfektivnu terapiju.
- **Palijativno liječenje neoplastičnih bolesti:** u početku 8-16 mg/dan, kod dugotrajnijeg liječenja 4-12 mg/dan.
- **Profilaksa i liječenje povraćanja inducirano kemoterapijom u sklopu antiemetičkog liječenja:** 10-20 mg prije kemoterapije, zatim 4-8 mg 2 do 3 puta dnevno, tijekom 1 do 3 dana (umjerene emetogene terapija), ili do 6 dana (visoko emetogene terapija).
- **Prevenција i liječenje postoperativnog povraćanja u sklopu antiemetičkog liječenja:** jedna doza od 8-20 mg prije operacije. Djeca od 2. godine starosti: 0,15-0,5 mg/kg, najviše 16 mg.
- **Liječenje multiplog mijeloma, akutne limfoblastične leukemije, Hodgkinove bolesti i ne-Hodgkinova limfoma u kombinaciji s drugim lijekovima:** uobičajeno doziranje je 40 mg ili 20 mg jednom dnevno.
- **Kompresija kralježnične moždine neoplazmom:** početna doza, naredne doze i trajanje liječenja ovisno o uzroku i težini. Nakon inicijalne intravenske doze od 10-16 mg slijede oralne doze 10-16 mg/dan, podjeljene u više pojedinačnih doza.

Navedene doze i učestalost primjene prilagođuju se prema terapijskom protokolu i povezanoj liječenju. Potrebno je pažljivo odrediti dozu uzimajući u obzir opće stanje i status bolesti određenog bolesnika. Ovisno o podležućim bolestima, kliničkim simptomima i odgovoru na liječenje, ukoliko je potrebno treba odrediti postupno smanjenje i/ili prekid liječenja.

Oštećenje funkcije bubrega

Bolesnici na aktivnoj hemodijalizi mogu imati povećani klirens lijeka kroz dijalizat i stoga im može biti potrebna prilagodba doze steroida.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s teškom bolešću jetre može biti potrebna prilagodba doze. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre mogu biti pojačani biološki učinci deksametazona zbog njegova sporijeg metabolizma (produljeni poluvijek u plazmi) i hipoalbuminemije (povećanih razina slobodnog lijeka u plazmi), što također može uzrokovati dodatne nuspojave.

Starije osobe

Liječenje starijih bolesnika, osobito ako je dugotrajno, treba planirati imajući na umu ozbiljnije posljedice čestih nuspojava kortikosteroida u starijoj dobi (osteoporoza, dijabetes melitus, hipertenzija, smanjen imunitet, psihološke promjene). U takvih bolesnika koncentracija deksametazona u plazmi može biti viša, a njegovo izlučivanje sporije nego u mlađih bolesnika, stoga njegovu dozu treba prilagoditi u skladu s time.

Pedijatrijska populacija

Izlučivanje deksametazona približno je jednako u djece i odraslih ako se doziranje prilagodi njihovoj tjelesnoj površini. Doziranje treba planirati imajući na umu moguće učinke na rast i razvoj te znakove adrenalne supresije.

Dugotrajno liječenje

Za dugotrajno liječenje nekoliko stanja, nakon početne terapije, liječenje glukokortikoidima mora se promijeniti s deksametazona na prednizon/prednizolon da bi se smanjila supresija funkcije adrenalnog korteksa.

Prekid liječenja

Moguće je akutno adrenokortikalno zatajenje nakon naglog prekida dugotrajnog liječenja velikim dozama glukokortikoida. Stoga se doze glukokortikoida u takvim slučajevima moraju postupno smanjivati te liječenje treba postupno prekinuti (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Tabletu treba progutati cijelu, s dovoljnom količinom tekućine, uz obrok ili nakon obroka kako bi se minimizirala nadraženost gastrointestinalnog trakta.

Moraju se izbjegavati pića koja sadrže alkohol ili kofein.

Zexyden je dostupan u tabletama od 4 mg i 20 mg. Tablete od 20 mg mogu se razdijeliti na jednake polovice te primijeniti pojedinačne doze od 10 mg. Za doziranje koje se ne može postići ovim jačinama, na tržištu su dostupni drugi lijekovi.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Sistemska infekcija, osim ako se ne primijeni specifična antiinfektivna terapija.

Ulkus želuca ili dvanaesnika.

Cijepljenje živim cjepivima tijekom liječenja visokim terapijskim dozama deksametazona (i drugih kortikosteroida) zbog mogućnosti virusne infekcije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Adrenokortikalna insuficijencija

Adrenokortikalna insuficijencija koju uzrokuje liječenje glukokortikoidima, može, ovisno o dozi i duljini liječenja, potrajati više mjeseci, a u nekim slučajevima i dulje od godinu dana nakon prekida liječenja. Tijekom liječenja deksametazonom zbog određenih stanja fizičkog stresa (ozljede, operacije, porođaja, itd.), može biti potrebno privremeno povećati dozu. Zbog mogućeg rizika kod stresnih stanja treba izraditi ID karticu s naznačenom kortikosteroidnom terapijom za bolesnike koji su na dugotrajnom liječenju. Čak i u slučajevima dugotrajne adrenokortikalne insuficijencije, nakon prekida liječenja može biti potrebna primjena glukokortikoida u situacijama fizičkog stresa. Akutna adrenokortikalna insuficijencija izazvana terapijom može se minimizirati sporim smanjivanjem doze do planiranog vremena prekida.

Liječenje deksametazonom treba provoditi samo u slučaju najjačih indikacija i, po potrebi, primijeniti dodatno ciljano antiinfektivno liječenje za sljedeće bolesti:

- akutne virusne infekcije (herpes zoster, herpes simpleks, vodene kozice, herpetični keratitis)
- HBsAg-pozitivan kronični aktivni hepatitis
- približno 8 tjedana prije i do 2 tjedna nakon cijepljenja živim cjepivima (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5)
- sistemske mikoze i parazitoze (npr. nematode)
- poliomijelitis
- limfadenitis nakon cijepljenja BCG-om (besežiranja)
- akutne i kronične bakterijske infekcije
- kod preboljele tuberkuloze (rizik od ponovne aktivacije) primjenjivati samo pod tuberkulostatskom zaštitom
- poznata ili suspektna strongiloidoza (infestacija končastim glistama). Liječenje glukokortikoidima može dovesti do hiperinfekcije sa *Strongyloides stercoralis* i diseminacije sa široko rasprostranjenom migracijom larvi.

Osim toga, liječenje deksametazonom smije se provoditi samo kod jakih indikacija i, po potrebi, provoditi dodatno specifično liječenje za:

- gastrointestinalne ulkuse
- tešku osteoporozu (jer kortikosteroidi negativno utječu na ravnotežu kalcija)
- visoki krvni tlak koji je teško regulirati
- dijabetes melitus koji je teško regulirati
- psihijatrijske poremećaje (uključujući povijest istih)
- glaukom zatvorenog kuta i glaukom širokog (otvorenog) kuta
- ulceracije rožnice i ozljede rožnice
- teško zatajenje srca

Anafilaktička reakcija

Moguće su ozbiljne anafilaktičke reakcije.

Tendinitis

Rizik od tendinitisa i puknuća tetive povećan je u bolesnika koji se istodobno liječe glukokortikoidima i fluorokinolonima.

Miastenija gravis

Na početku liječenja deksametazonom moguće je inicijalno pogoršanje već postojeće miastenije gravis.

Poremećaj vida

Pri sustavnoj i topikalnoj uporabi kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako bolesnik ima simptome kao što su zamućen vid ili neke druge poremećaje vida, treba razmotriti potrebu da ga se uputi oftalmologu radi procjene mogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna korioritinopatija (CSCR) koja je zabilježena nakon sustavne i topikalne uporabe kortikosteroida.

Dugotrajna primjena kortikosteroida može uzrokovati posteriorne subkapsularne katarakte, glaukom s mogućim oštećenjem optičkog živca te može povećati rizik od sekundarnih infekcija oka zbog gljivica ili virusa.

Kortikosteroide treba oprezno primjenjivati u bolesnika s očnim herpes simpleksom zbog moguće perforacije rožnice.

Perforacija crijeva

Zbog rizika od perforacije crijeva, deksametazon se smije primjenjivati samo u slučaju hitne indikacije i pod primjerenim nadzorom za:

- teški ulcerativni kolitis s rizikom od perforacije
- divertikulitis
- enteroanastomozu (odmah nakon operacije)

Znakovi nadraženosti peritoneuma nakon gastrointestinalne perforacije mogu biti odsutni u bolesnika koji primaju visoke doze glukokortikoida.

Dijabetes

Kada se deksametazon primjenjuje dijabetičarima, mora se uzeti u obzir veća potreba za inzulinom ili oralnim antidijabetičkim lijekovima.

Kardiovaskularni poremećaji

Potrebno je redovito pratiti krvni tlak tijekom liječenja deksametazonom, a posebice tijekom primjene većih doza te u bolesnika s visokim krvnim tlakom koji je teško regulirati. Zbog rizika od pogoršanja treba redovito pratiti bolesnike s teškom insuficijencijom srca.

Moguća je bradikardija u bolesnika koji se liječe visokim dozama deksametazona.

Treba oprezno postupati kada se kortikosteroidi primjenjuju u bolesnika koji su nedavno imali infarkt miokarda jer je zabilježena ruptura miokarda.

Infekcije

Liječenje deksametazonom može prikriti simptome već postojeće ili nove infekcije pa zbog toga postavljanje dijagnoze može biti otežano. Dugotrajna primjena čak i malih doza deksametazona dovodi do povećanog rizika od infekcije, čak i mikroorganizmima koji inače rijetko uzrokuju infekcije (takozvane oportunističke infekcije).

Cijepljenje

Cijepljenja inaktiviranim cjepivima uvijek su moguća. Međutim, treba imati na umu da na imunološku reakciju, a stoga i na uspjeh cijepljenja, mogu utjecati veće doze kortikoida.

Savjetuju se redoviti liječnički pregledi (uključujući pregled vida svaka tri mjeseca) tijekom dugotrajnog liječenja deksametazonom.

Poremećaji metabolizma

Kod primjene visokih doza treba pratiti dovoljan unos kalcija i ograničeni unos natrija, kao i razine kalija u serumu. Ovisno o duljini i režimu doziranja, može se očekivati negativan utjecaj na metabolizam kalcija, pa se preporučuje profilaksa za osteoporozu. Ovo se prije svega odnosi na koegzistirajuće faktore rizika, kao što su obiteljska sklonost, starija dob, razdoblje poslije menopauze, nedovoljan unos proteina i kalcija, intenzivno pušenje, prekomjeren unos alkohola, kao i nedovoljna tjelovježba. Prevencija se sastoji od dovoljnog unosa kalcija i vitamina D te fizičke aktivnosti. Treba razmotriti dodatno liječenje u slučaju već prisutne osteoporoze. Kortikosteroidi se moraju oprezno primjenjivati u bolesnika s migrenom jer kortikosteroidi mogu uzrokovati zadržavanje tekućine.

Psihološke promjene

Psihološke promjene manifestiraju se u raznim oblicima, a najčešći je euforija.

Također su moguće depresija, psihotične reakcije i suicidalne tendencije.

Ove bolesti mogu biti ozbiljne. Obično započinju u roku od nekoliko dana ili tjedana nakon početka primjene lijeka. Vjerojatnije su kod visokih doza. Većina ovih problema nestane ako se doza smanji ili se prekine primjena lijeka. Međutim, ako se problemi jave, možda će ih biti potrebno liječiti. U nekoliko slučajeva javili su se mentalni zdravstveni problemi kod snižavanja doza ili prekida primjene.

Moždani edem ili povišeni intrakranijalni tlak

Kortikosteroidi se ne smiju primjenjivati ako postoji ozljeda glave jer vjerojatno neće biti koristi od njih ili čak mogu štetno djelovati.

Sindrom lize tumora

Nakon stavljanja lijeka u promet, sindrom lize tumora (TLS, engl. tumour lysis syndrome) prijavljen je u bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima, nakon primjene deksametazona samog ili u kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima. Bolesnici s visokim rizikom od razvoja TLS-a, poput bolesnika s visokom stopom proliferacije, velikim tumorskim opterećenjem i jakom osjetljivošću prema citotoksičnim lijekovima, trebali bi biti pažljivo praćeni uz prikladne mjere opreza.

Prekid liječenja

Doze glukokortikoida treba smanjivati postupno.

U obzir treba uzeti sljedeće rizike kod pauze ili prekida dugotrajne primjene glukokortikoida:

- Pogoršanje ili relaps podležće bolesti, akutna adrenalna insuficijencija, sindrom ustezanja kortikosteroida („sindrom ustezanja“ može uključivati vrućicu, bol u mišićima i zglobovima, upalu sluznice nosa (rinitis), smanjenje tjelesne težine, svrbež kože i upalu oka (konjunktivitis)).
- Određene virusne bolesti (vodene kozice, ospice) u bolesnika liječenih glukokortikoidima mogu biti jako teške.
- Osobit rizik imaju djeca te osobe s narušenim imunološkim sustavom bez prethodne infekcije vodenim kozicama ili ospicama. Ako ove osobe dođu u kontakt s osobama koje imaju ospice ili vodene kozice dok se liječe deksametazonom, po potrebi treba uvesti preventivno liječenje.

Feokromocitomna kriza

Feokromocitomna kriza, koja može biti smrtonosna, zabilježena je nakon primjene sistemskih kortikosteroida. Kortikosteroide treba primjenjivati samo u bolesnika u kojih postoji sumnja na feokromocitom ili potvrđeni feokromocitom, i to nakon primjerene procjene omjera rizika i koristi.

Pedijatrijska populacija

Kortikosteroidi uzrokuju inhibiciju rasta ovisnu o dozi u dojenčadi, u djetinjstvu i adolescenciji budući da mogu potaknuti rano zatvaranje epifiza, što može biti ireverzibilno. Stoga, tijekom dugotrajnog liječenja deksametazonom, indikacija mora biti vrlo jasna u djece, a njihova brzina rasta treba se redovito provjeravati.

Nakon početka liječenja (< 96 sati nakon poroda) nedonoščadi s kroničnom bolesti pluća, pri početnoj dozi od 0,25 mg/kg dva puta dnevno, dostupni dokaz ukazuje na pojavu dugotrajnih neurorazvojnih štetnih događaja.

Starije osobe

Nuspojave sistemskih kortikosteroida mogu imati ozbiljne posljedice, osobito u starijoj dobi, uglavnom osteoporozu, hipertenziju, hipokalemiju, dijabetes, podložnost infekcijama i atrofiju kože. Potrebno je pažljivo kliničko praćenje radi prevencije reakcija opasnih po život.

Utjecaj na dijagnostičke pretrage

Glukokortikoidi mogu potisnuti reakcije na koži u alergološkim testovima. Također mogu utjecati na nitrobluetetrazolijski test (engl. nitroblue tetrazolium test) za bakterijske infekcije i uzrokovati lažno negativne rezultate.

Napomena o doppingu

Upotreba testova na dopping kada se uzima deksametazon može dovesti do pozitivnih rezultata.

Zexyden sadrži laktozu i natrij

Zexyden sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Prije primjene lijeka Zexyden u kombinaciji s bilo kojim drugim lijekom, mora se pročitati sažetak opisa svojstava tog lijeka.

Farmakodinamičke interakcije

Bolesnike koji uzimaju nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL-e) treba pratiti jer NSAIL-i mogu uzrokovati povećanje incidencije i/ili ozbiljnost želučanih ulkusa. Mora se pažljivo primjenjivati acetilsalicilatna kiselina u kombinaciji s kortikosteroidima kod hipoprotrombinemije.

Kortikosteroidi povećavaju bubrežni klirens salicilata. Zato se doziranje salicilata može smanjiti nakon što se prekine primjena steroida. Ustezanje steroida može rezultirati intoksikacijom salicilatima zbog povećanja koncentracije salicilata u serumu.

Kortikosteroidi smanjuju učinak antidijabetičkih lijekova poput inzulina, sulfonilureje i metformina. Povremeno su moguće hiperglikemija i dijabetička ketoacidoza. Zato se u početku liječenja mora provoditi češće testiranje krvi i mokraće u dijabetičara.

Povećat će se hipokalemijski učinak acetazolamida, diuretika Henleove petlje, tiazidskih diuretika, kaliuretika, injekcija amfotericina B (glukomineral)-kortikosteroida, tetrakozaktida i laksativa. Hipokalemija potiče srčane aritmije, osobito *torsade de pointes* i povećava toksičnost srčanih glikozida. Prije početka liječenja kortikosteroidima, mora se korigirati hipokalemija, a bolesnike treba klinički pratiti s obzirom na elektrolite te elektrokardiografski. Osim toga, zabilježeni su slučajevi u

kojima je istodobna primjena amfotericina B i hidrokortizona dovela do povećanja srca i zatajenja srca.

Lijekovi protiv ulkusa: karbenoksolon povećava rizik od hipokalemije.

Klorokin, hidroksiklorokin i meflokin: povećan rizik od miopatija i kardiomiopatija.

Istodobna primjena ACE inhibitora uzrokuje povećan rizik od poremećaja krvi. Kortikosteroidi mogu utjecati na učinak smanjenja krvnog tlaka antihipertenzivnih lijekova. Možda će biti potrebno prilagoditi dozu antihipertenziva tijekom liječenja deksametazonom.

Talidomid: istodobnu primjenu s talidomidom treba oprezno provoditi jer su zabilježeni slučajevi toksične epidermalne nekrolize.

Može biti smanjen učinak cjepiva za vrijeme liječenja deksametazonom.

Kontraindicirano je cijepljenje živim cjepivima tijekom liječenja visokim terapijskim dozama deksametazona (i drugih kortikosteroida) zbog mogućnosti virusne infekcije. U ovom slučaju cijepljenje treba odgoditi za barem 3 mjeseca nakon što završi liječenje kortikosteroidima. Ostale vrste imunizacije tijekom liječenja visokim terapijskim dozama kortikosteroida opasne su zbog rizika od neuroloških komplikacija te smanjenog ili nepostojećeg povećanja titara antitijela (u odnosu na očekivane vrijednosti) te stoga i manjeg protektivnog učinka. Međutim, bolesnici koji su primali kortikosteroide lokalno (parenteralno) ili tijekom kraćeg razdoblja (manje od 2 tjedna) i u manjim dozama mogu se imunizirati.

Inhibitori kolinesteraze: istodobna primjena inhibitora kolinesteraze i kortikosteroida može uzrokovati ozbiljnu slabost mišića u bolesnika s miastenijom gravis. Ako je moguće, primjena inhibitora kolinesteraze mora se prekinuti barem 24 sata prije početka terapije kortikosteroidom.

Povećan je rizik od tendinitisa i puknuća tetiva u bolesnika koji se istodobno liječe glukokortikoidima i fluorokinolonima.

Očekuje se da će istodobna primjena inhibitora CYP3A, uključujući lijekove koji sadrže kobicistat, povećati rizik od sistemskih nuspojava. Kombinaciju treba izbjegavati, osim kada korist nadmašuje povećani rizik od sistemskih nuspojava kortikosteroida, a u tom slučaju je bolesnike potrebno pratiti radi otkrivanja sistemskih nuspojava kortikosteroida.

Farmakokinetičke interakcije

Učinci drugih lijekova na deksametazon:

Deksametazon se metabolizira putem citokroma P450 3A4 (CYP3A4). Primjena deksametazona s induktorima CYP3A4, kao što su efedrin, barbiturati, rifabutin, rifampicin, fenitoin i karbamazepin može dovesti do smanjenih koncentracija deksametazona u plazmi i zato treba povećati dozu.

Aminoglutetimid može ubrzati smanjenje deksametazona i smanjiti njegovu djelotvornost. Po potrebi treba prilagoditi dozu deksametazona.

Smole koje vežu žučne kiseline, poput kolestiramina, mogu smanjiti apsorpciju deksametazona.

Gastrointestinalni lijekovi s topikalnom primjenom, antacidi, aktivni ugljen: zabilježena je smanjena resorpcija glukokortikoida tijekom istodobne primjene prednizolona i deksametazona. Zato treba odgoditi primjenu glukokortikoida i gastrointestinalnih lijekova s topikalnom primjenom, antacida, aktivnog ugljena (ostaviti razmak od barem dva sata).

Primjena deksametazona s inhibitorima CYP3A4, kao što su azolni antifungici (npr. ketokonazol, itrakonazol), inhibitori HIV proteaze (npr. ritonavir) i makrolidni antibiotici (npr. eritromicin) može dovesti do povećanih koncentracija u plazmi i smanjenog klirensa deksametazona. Po potrebi treba smanjiti dozu deksametazona.

Ketokonazol može povećati koncentraciju deksametazona u plazmi tako što inhibira CYP3A4, a također i potisnuti adrenalnu sintezu kortikosteroida te uzrokovati adrenalnu insuficijenciju nakon prekida liječenja kortikosteroidima.

Estrogeni, uključujući oralne kontraceptive, mogu kočiti metabolizam određenih kortikosteroida i tako pojačati njihov učinak.

Učinci deksametazona na druge lijekove

Deksametazon je umjereni induktor CYP3A4. Primjena deksametazona s tvarima koje se metaboliziraju putem CYP3A4 može dovesti do povećanog klirensa ovih tvari i njihove smanjene koncentracije u plazmi.

Tuberkulostatici: zabilježeno je smanjenje koncentracija izoniazida u plazmi tijekom istodobne primjene prednizolona. Bolesnike koji uzimaju izoniazid treba pažljivo pratiti.

Ciklosporin: istodobna primjena ciklosporina i kortikosteroida može dovesti do pojačanog učinka obiju tvari. Postoji povećan rizik od cerebralnih napadaja.

Prazikvantel: smanjene koncentracije prazikvantela u plazmi stvaraju rizik za neuspješno liječenje zbog povećanog jetrenog metabolizma deksametazona.

Oralni antikoagulansi (kumarin): istodobna terapija s kortikosteroidima može ili pojačati ili dovesti do slabljenja učinka oralnih antikoagulansa. U slučaju visokih doza ili liječenja koje traje više od 10 dana, postoji rizik od krvarenja specifičnog za terapije kortikosteroidima (gastrointestinalna sluznica, vaskularna osjetljivost). Bolesnici koji uzimaju kortikosteroide u kombinaciji s oralnim antikoagulansima moraju se pažljivo pratiti (kontrola na 8. dan, a zatim svaka dva tjedna tijekom i nakon liječenja).

Atropin i drugi antikolinergici: moguća su povećanja intraokularnog tlaka tijekom istodobne primjene s deksametazonom.

Nedepolarizirajući miorelaksansi: učinak opuštanja mišića može dulje trajati.

Somatotropin: može biti smanjen učinak hormona rasta.

Protirelin: moguće je smanjeno povećanje hormona TSH tijekom primjene protirelina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Deksametazon prolazi kroz posteljicu. Primjena kortikosteroida u gravidnih životinja može uzrokovati abnormalnosti u fetalnom razvoju, uključujući rascjep nepca, intrauterino zaostajanje u rastu i negativne učinke na rast i razvoj mozga. Ne postoji dokaz da kortikosteroidi dovode do povećane incidencije kongenitalnih abnormalnosti, poput rascjepa nepca/usne u ljudi (vidjeti dio 5.3).

Dugotrajna ili ponovljena terapija kortikosteroidima tijekom trudnoće povećava rizik od intrauterinog zaostajanja u rastu. U novorođenčadi koja su u prenatalnom razdoblju izložena kortikosteroidima postoji povećan rizik od adrenalne insuficijencije, koja se u normalnim okolnostima nakon poroda spontano ispravlja i rijetko je klinički značajna.

Tijekom trudnoće, a osobito u prvom tromjesečju, deksametazon treba propisivati samo ako je korist veća od rizika za majku i dijete.

Dojenje

Glukokortikoidi se izlučuju u majčino mlijeko. Nema dovoljno informacija o izlučivanju deksametazona u majčino mlijeko u ljudi. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad.

Dojenčad majki koje uzimaju visoke doze sistemskih kortikosteroida tijekom duljih razdoblja ima adrenalnu supresiju u određenoj mjeri.

Odluka o tome hoće li se nastaviti ili prestati s dojenjem, odnosno nastaviti ili prekinuti terapija deksametazonom, mora se donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist od terapije deksametazonom za ženu.

Plodnost

Deksametazon smanjuje biosintezu testosterona i endogenu sekreciju adrenokortikotropnog hormona (ACTH), što djeluje na spermatogenezu i ovarijski ciklus.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu obavljena ispitivanja učinaka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Deksametazon može uzrokovati konfuziju, halucinacije, omaglicu, somnolenciju, umor, sinkopu I zamagljen vid (vidjeti dio 4.8). Ako iskuse navedeno, bolesnicima se treba savjetovati da ne upravljaju vozilima, ne koriste strojeve i ne obavljaju opasne zadatke tijekom liječenja deksametazonom.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Incidencija očekivanih nuspojava u korelaciji je s relativnom potentnosti tvari, dozom, dobu dana kad je lijek primijenjen i trajanjem liječenja. Tijekom kratkotrajne terapije, ako se slijede preporuke za doziranje i bolesnici pažljivo prate, rizik od nuspojava je nizak.

Uobičajene nuspojave kod kratkotrajnog liječenja deksametazonom (dani/tjedni) uključuju povećanje tjelesne težine, psihološke poremećaje, intoleranciju glukoze i prolaznu adrenokortikalnu insuficijenciju. Dugotrajno liječenje deksametazonom (mjeseci/godine) obično uzrokuje pretilost centralnog tipa, krhkost kože, atrofiju mišića, osteoporozu, zaostajanje u rastu i dugoročnu nadbubrežnu insuficijenciju (također vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi).

Tablični popis nuspojava

	Nepoznato
Infekcije i infestacije	Povećana osjetljivost ili egzacerbacija (latentnih) infekcija* (uključujući septikemiju, tuberkulozu, infekcije oka, vodene kozice, ospice, gljivične i virusne infekcije) s prikrivanjem kliničkih simptoma, oportunističke infekcije
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Leukocitoza, limfopenija, eozinopenija, policitemija, abnormalna koagulacija
Poremećaji imunološkog sustava	Reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju, imunosupresiju (također vidjeti pod „Infekcije i parazitske bolesti“)
Endokrini poremećaji	Supresija osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda i induciranje Cushingova sindroma (uobičajeni simptomi: lice „okruglo poput mjeseca“, pletora, pretilost u predjelu trupa), sekundarna adrenalna i hipofizna insuficijencija* (osobito kod stresa poput ozljede ili operacije), potisnut rast u dojenačkoj dobi, djetinjstvu i adolescenciji, neredovitost menstruacije i amenoreja, hirzutizam
Poremećaji metabolizma i prehrane	Debljanje, negativna ravnoteža proteina i kalcija*, pojačan apetit, zadržavanje natrija i vode*, gubitak kalija* (oprez: poremećaji ritma), hipokalemijska alkalozna, manifestacija latentnog dijabetesa melitusa, oštećena tolerancija ugljikohidrata s potrebom povećanih doza antidijabetičke

	terapije*, hiperkolesterolemija, hipertrigliceridemija
Psihijatrijski poremećaji*	Psihološka ovisnost, depresija, nesanicna, pogoršana shizofrenija, mentalna bolest, od euforije do manifestne psihoze
Poremećaji živčanog sustava	Povećani intrakranijalni tlak s papiloedemom u djece (pseudotumor cerebri) obično nakon prestanka liječenja; manifestacije latentne epilepsije, pojačani napadaji kod manifestne epilepsije, vrtoglavica, glavobolja
Poremećaji oka	Povišen intraokularni tlak, glaukom*, papiloedem, katarakta*, uglavnom s posteriornim subkapsularnim zamućenjem, atrofijom rožnice i bjeloočnice, učestalije virusne, gljivične i bakterijske infekcije oka, pogoršanje simptoma povezanih s ulkusima rožnice*, korioretinopatija, zamućen vid (vidjeti također dio 4.4)
Srčani poremećaji	Ruptura srčanog mišića nakon nedavnog infarkta miokarda, kongestivno zatajenje srca u predisponiranih bolesnika, dekompenzacija srca*
Krvožilni poremećaji	Hipertenzija, vaskulitis, pojačana ateroskleroza i rizik od tromboze/tromboembolije (povećanje svojstva koagulacije krvi može dovesti do tromboembolijskih komplikacija)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Štucanje
Poremećaji probavnog sustava	Dispepsija, abdominalna distenzija*, želučani ulkusi s perforacijom i krvarenjem, akutni pankreatitis, ulcerativni ezofagitis, ezofagealna kandidijaza, flatulencija, mučnina, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Hipertrichoza, atrofija kože, telangiektazija, strije, eritem, steroidne akne, petehije, ekhimoza, alergijski dermatitis, urtikarija, angioneurotski edem, prorjeđivanje kose, poremećaji pigmenta, povećana krhkost kapilara, perioralni dermatitis, hiperhidroza, sklonost modricama
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Prerano zatvaranje epifize, osteoporoza, prijelomi kralježnice i dugih kostiju, aseptična nekroza bedrene i nadlaktične kosti, kidanje tetiva*, proksimalna miopatija, mišićna slabost, gubitak mišićne mase
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Impotencija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Smanjen odgovor na cijepjenje i kožne testove. Odgođeno cijepjenje rana, nelagoda, malaksalost, sindrom ustezanja steroida: prebrzo smanjenje doze kortikosteroida nakon dugotrajnog liječenja može dovesti do akutne adrenalne insuficijencije, hipotenzije i smrti. Sindrom ustezanja može se manifestirati kao vrućica, mialgija, artralgiya, rinitis, konjunktivitis, bolni čvorići na koži koji svrbe te gubitak težine

*također vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Opis odabranih nuspojava

Adrenokortikalna insuficijencija

Adrenokortikalna insuficijencija, koju uzrokuje liječenje glukokortikoidima, može, ovisno o dozi i duljini liječenja, potrajati više mjeseci, a u nekim slučajevima i dulje od godinu dana, nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi).

Psihološke promjene

Psihološke promjene manifestiraju se u raznim oblicima, a najčešći je euforija. Također su moguće depresija, psihotične reakcije i suicidalne tendencije. Ove bolesti mogu biti ozbiljne. Obično započinju u roku od nekoliko dana ili tjedana nakon početka primjene lijeka. Vjerojatnije su kod viših doza. Većina ovih problema nestane ako se doza smanji ili se prekine primjena lijeka (vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi).

Infekcije

Liječenje deksametazonom može prikriti simptome već postojeće ili nove infekcije pa zbog toga postavljanje dijagnoze može biti teže te može dovesti do povećanog rizika od infekcije (vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi).

Perforacija crijeva

Kortikosteroidi mogu biti povezani s povećanim rizikom od perforacije debelog crijeva kod teškog ulcerativnog kolitisa s rizikom od perforacije, divertikulitisa i enteroanastomoze (odmah nakon operacije).

Znakovi nadražnosti peritoneuma nakon gastrointestinalne perforacije mogu biti odsutni u bolesnika koji primaju visoke doze glukokortikoida (vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi).

Kardiovaskularni poremećaji

Moguća je bradikardija, pogoršanje teške insuficijencije srca i visoki krvni tlak koji je teško regulirati. Treba oprezno postupati kada se kortikosteroidi primjenjuju u bolesnika koji su nedavno imali infarkt miokarda jer je zabilježena ruptura miokarda (vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi).

Pedijatrijska populacija

Kortikosteroidi uzrokuju inhibiciju rasta ovisnu o dozi u dojenčadi, u djetinjstvu i adolescenciji budući da mogu potaknuti rano zatvaranje epifiza, što može biti ireverzibilno (vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi).

Starije osobe

Nuspojave sistemskih kortikosteroida mogu imati ozbiljne posljedice, osobito u starijoj dobi, uglavnom osteoporozi, hipertenziju, hipokalemiju, dijabetes, podložnost infekciji i atrofiji kože (vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Simptomi

Rijetke su prijave akutne toksičnosti i/ili smrtnih slučajeva nakon predoziranja glukokortikoidima. Predoziranje ili dugotrajna primjena mogu uvećati nuspojave glukokortikoida.

Liječenje

Nema raspoloživog antidota. Liječenje mora biti simptomatsko i suportivno, a doziranje deksametazona treba smanjiti ili polako ustezati kada je moguće. Liječenje vjerojatno nije indicirano za reakcije uzrokovane kroničnim otrovanjem, osim ako bolesnik ima stanje zbog kojeg bi bio neuobičajeno podložan štetnim učincima kortikosteroida. U tom slučaju treba isprazniti želudac i po potrebi započeti simptomatsko liječenje. Anafilaktičke reakcije i reakcije preosjetljivosti mogu se liječiti epinefrinom (adrenalinom), umjetnom respiracijom s pozitivnim tlakom i aminofilinom. Bolesnik treba biti u toplom i tihom okruženju. Biološki poluvijek deksametazona u plazmi je oko 190 minuta.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: : kortikosteroidi za sustavnu primjenu, glukokortikoidi
ATK oznaka: H02AB02.

Mehanizam djelovanja

Deksametazon je vrlo snažan i dugodjelujući glukokortikoid sa zanemarivim svojstvima zadržavanja natrija i stoga je osobito prikladan za primjenu u bolesnika sa zatajenjem srca i hipertenzijom. Njegova protuupalna potentnost 7 je puta veća nego kod prednizolona i, kao drugi glukokortikoidi, deksametazon ima i antialergijska, antipiretička i imunosupresivna svojstva. Deksametazon ima biološki poluvijek od 36-54 sata te je stoga prikladan za stanja kod kojih je potrebno kontinuirano djelovanje glukokortikoida.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i distribucija

Deksametazon se se nakon oralne primjene brzo i gotovo potpuno apsorbira. Vršne razine u plazmi dosežu se između 1 i 2 sata nakon primjene i pokazuju velike interindividualne varijacije. Bioraspoloživost deksametazona je otprilike 80%. Srednja vrijednost poluvijeka u plazmi je $3,6 \pm 0,9$ sati. Deksametazon se veže (do približno 77%) na proteine u plazmi, uglavnom albumine. Vežanje deksametazona na plazmatski albumin ovisi o dozi. Pri vrlo visokim dozama, najveći dio slobodno cirkulira u krvi. Kod hipoalbuminemije raste udio nevezanog (aktivnog) kortikoida.

Kortikosteroidi se brzo distribuiraju u sva tkiva u tijelu. Prolaze kroz posteljicu i mogu se u malim količinama izlučivati u majčino mlijeko.

Biotransformacija

Deksametazon se uglavnom metabolizira u jetri, ali i u bubrezima.

Eliminacija

Deksametazon i njegovi metaboliti izlučuju se u urinu obliku slobodnog deksametazon alkohola.. Poluvijek eliminacije (iz seruma) deksametazona u odraslih iznosi u prosjeku 250 minuta (+/- 80 minuta). Zbog dugog biološkog poluvijeka duljeg od 36 sati, kod kontinuirane svakodnevne primjene deksametazona može doći do nakupljanja i predoziranja.

Oštećenje bubrežne funkcije nema nikakav učinak na klirens deksametazona. Međutim, poluvijek eliminacije produljen je kod teških bolesti jetre.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja na životinjama pokazala su da glukokortikoidi povećavaju incidenciju rascjepa nepca, spontanih pobačaja i intrauterinog zaostajanja u rastu. U nekim slučajevima ove su divergencije bile kombinirane s defektima središnjeg živčanog sustava i srca. U drugih primata osim ljudi, zabilježene su manje kranijalne skeletne abnormalnosti. Ti su učinci zabilježeni nakon primjene visokih doza deksametazona.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Laktoza hidrat
Kukuruzni škrob, prethodno geliran
Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
Magnezijev stearat (E572)

Natrijev stearilfumarat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

20 tableta u blisteru (PVC/PVDC90//Al), u kutiji

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje <i druga rukovanja lijekom>

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alpha-Medical d.o.o.
Dragutina Golika 36
10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zexyden 4 mg tablete: HR-H-952761759
Zexyden 20 mg tablete: HR-H-274080819

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. ožujka 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/