

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

DEXA-EASE 2 MG

Để thuốc xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

1. THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén chứa:

Hoạt chất: Dexamethasone (Ph. Eur)2 mg

Tá dược: Đường lactose/Tinh bột ngô (85:15), Magnesi stearate.

2. DẠNG BẢO CHẾ:

Viên nén.

Mô tả dạng bào chế: Viên nén tròn, dẹt, có màu trắng đến trắng nhạt, đường kính 6 mm, một mặt có khắc chữ “D2”.

3. CHỈ ĐỊNH

Dexamethasone được chỉ định để điều trị một số rối loạn nội tiết và phi nội tiết, trong một số trường hợp phù não và để xét nghiệm chẩn đoán tăng chức năng vỏ thượng thận.

- Các rối loạn nội tiết: Thiếu năng vỏ thượng thận nguyên phát hoặc thứ phát, tăng sản thượng thận bẩm sinh.
- Các rối loạn phi nội tiết: Dexamethasone có thể được sử dụng để điều trị các trường hợp phi nội tiết có đáp ứng với corticosteroid bao gồm:
 - o Dị ứng và phản vệ: Phù mạch thần kinh, phản vệ.
 - o Bệnh tạo keo viêm động mạch: Viêm đa cơ dạng thấp, viêm đa động mạch hình nút.
 - o Rối loạn về máu: Thiếu máu tan máu, bệnh bạch cầu, u tủy.
 - o Các rối loạn tim mạch: Hội chứng sau nhồi máu cơ tim.
 - o Dạ dày – ruột: Bệnh Crohn, viêm loét đại tràng.
 - o Tăng canxi máu: Bệnh u hạt.
 - o Nhiễm trùng (cùng với hóa trị liệu thích hợp): Lao phổi.
 - o Rối loạn cơ: Viêm đa cơ.
 - o Rối loạn thần kinh: Tăng áp lực nội sọ thứ phát do khối u não.
 - o Rối loạn về mắt: Viêm màng bồ đào trước và sau, viêm dây thần kinh thị giác.
 - o Rối loạn về thận: Viêm thận lupus.
 - o Bệnh hô hấp: Hen phế quản, viêm phổi hít phải.
 - o Rối loạn thấp khớp: Viêm khớp dạng thấp.



- Rối loạn về da: Pemphigus thông thường.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Cách dùng

Dùng theo đường uống. Uống nguyên viên cùng với nước.

Liều dùng

Lưu ý chung: Cần điều chỉnh liều dùng trên từng bệnh nhân dựa vào tình trạng bệnh và đáp ứng của bệnh nhân. Để giảm thiểu tác dụng phụ, nên sử dụng liều thấp nhất mà vẫn có thể kiểm soát tình trạng bệnh (xem mục 10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC).

Liều khởi đầu thay đổi từ 0,5 mg đến 9 mg mỗi ngày, tùy theo bệnh đang điều trị. Các bệnh nghiêm trọng có thể cần đến liều cao hơn 9 mg. Liều khởi đầu nên được duy trì hoặc điều chỉnh cho đến khi bệnh nhân có đáp ứng đạt yêu cầu. Cả chế độ liều vào buổi tối giúp làm giảm cứng khớp buổi sáng và chế độ chia liều đều liên quan đến sự ức chế mạnh hơn trên trục hạ đồi-tuyến yên-tuyến thượng thận. Nếu bệnh nhân không đạt được đáp ứng lâm sàng mong muốn sau khoảng thời gian hợp lý, cần ngừng sử dụng dexamethasone và chuyển sang liệu pháp điều trị khác.

Sau khi bệnh nhân có đáp ứng phù hợp với liều khởi đầu, cần xác định liều duy trì bằng cách giảm dần liều khởi đầu cho đến liều thấp nhất mà vẫn duy trì đáp ứng lâm sàng. Liều duy trì không nên vượt quá 1,5 mg dexamethasone mỗi ngày.

Bệnh nhân cần được theo dõi các dấu hiệu cần cho việc điều chỉnh liều, bao gồm những thay đổi về tình trạng lâm sàng dẫn đến bệnh hồi phục hoặc trở nên nặng hơn, khả năng đáp ứng thuốc trên từng bệnh nhân và ảnh hưởng của các stress (ví dụ phẫu thuật, nhiễm trùng, chấn thương). Trong thời gian stress, có thể cần phải tăng liều tạm thời.

Để tránh tình trạng suy tuyến thượng thận và/hoặc tái phát bệnh nền, có thể cần phải ngừng thuốc từ từ (xem mục 6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

Có thể chuyển từ dexamethasone sang dùng những glucocorticoid khác tương đương theo nguyên tắc sau đây:

Từ đơn vị miligam sang đơn vị miligam, dexamethasone tương đương với betamethasone, mạnh hơn methylprednisolone và triamcinolone từ 4 đến 6 lần, mạnh hơn prednisone và prednisolone từ 6 đến 8 lần, mạnh hơn hydrocortisone từ 25 đến 30 lần và mạnh hơn cortisone khoảng 35 lần.

Xét nghiệm ức chế Dexamethasone:

1. Xét nghiệm hội chứng Cushing: Uống 2 mg dexamethasone lúc 11 giờ tối, sau đó lấy máu để xác định cortisol huyết tương lúc 8 giờ sáng hôm sau.

Để có độ chính xác cao hơn, uống 500 mcg dexamethasone mỗi 6 giờ trong 48 giờ. Đo nồng độ cortisol huyết tương lúc 8 giờ sáng ngày thứ ba. Lấy mẫu nước tiểu 24 giờ để xác định sự bài tiết 17-hydroxycorticosteroid.

2. Xét nghiệm để phân biệt hội chứng Cushing do tiết ACTH quá mức từ tuyến yên với hội chứng do các nguyên nhân khác gây ra: Uống 2 mg dexamethasone mỗi 6 giờ trong 48 giờ. Đo cortisol huyết tương lúc 8 giờ sáng ngày hôm sau. Lấy mẫu nước tiểu 24 giờ để xác định bài tiết 17-hydroxycorticosteroid.

Sử dụng ở trẻ em: Liều dùng nên được giới hạn ở một liều duy nhất trong ngày và dùng cách ngày để giảm sự chậm sự phát triển và giảm thiểu sự ức chế trục hạ đồi-tuyến yên-tuyến thượng thận.

Sử dụng ở người cao tuổi: Điều trị cho bệnh nhân cao tuổi, đặc biệt nếu dùng lâu dài cần được lên kế hoạch, lưu ý đến hậu quả nghiêm trọng hơn của các tác dụng phụ thường gặp của corticosteroid ở người cao tuổi, đặc biệt là loãng xương, đái tháo đường, tăng huyết áp, hạ kali máu, dễ bị nhiễm trùng và móng da. Cần giám sát lâm sàng chặt chẽ để tránh các phản ứng đe dọa tính mạng (xem mục 10. Tác dụng không mong muốn của thuốc).

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Nhiễm nấm toàn thân; nhiễm trùng toàn thân, trừ khi sử dụng liệu pháp chống nhiễm trùng đặc hiệu; người quá mẫn vạm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Tiêm vắc xin virus sống (xem mục 6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Có nguy cơ tăng tác dụng phụ toàn thân với các chất ức chế CYP3A (xem mục 9. Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Hội chứng ly giải khối u (TLS) đã được báo cáo ở những bệnh nhân có bệnh ác tính về huyết học sau khi sử dụng dexamethasone riêng lẻ hoặc kết hợp với các tác nhân hóa trị liệu khác. Những bệnh nhân có nguy cơ cao mắc TLS như bệnh nhân có tỷ lệ tăng sinh cao, tải trọng khối u cao và độ nhạy cao với các tác nhân gây độc tế bào, cần được theo dõi chặt chẽ và thực hiện các biện pháp phòng ngừa thích hợp.

Có thể giảm thiểu các tác dụng không mong muốn bằng cách sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian tối thiểu và khi thích hợp, bằng cách dùng một liều duy nhất vào buổi sáng và dùng cách ngày. Cần thường xuyên theo dõi bệnh nhân để hiệu chỉnh liều phù hợp với chuyển biến của bệnh. Nên giảm dần liều khi có thể (xem mục 4. Liều dùng, cách dùng).

Corticosteroid có thể làm tình trạng nhiễm nấm toàn thân diễn tiến nghiêm trọng hơn, do đó không nên sử dụng thuốc trong những trường hợp này trừ khi cần kiểm soát các phản ứng thuốc đe dọa tính mạng do amphotericin. Hơn nữa, đã có báo cáo các trường hợp sử dụng đồng thời amphotericin và hydrocortisone dẫn đến phì đại tim và suy tim.

Các báo cáo cho thấy mối liên hệ rõ ràng giữa việc sử dụng corticosteroid và vỡ thành tự do thất trái sau nhồi máu cơ tim gần đây; do đó, cần hết sức thận trọng khi sử dụng corticosteroid ở những bệnh nhân này.

Một báo cáo cho thấy việc sử dụng corticosteroid trong sốt rét thể não có liên quan đến tình trạng hôn mê kéo dài và tăng tỷ lệ mắc bệnh viêm phổi và xuất huyết tiêu hóa.

Dùng hydrocortisone hoặc cortisone liều trung bình và liều cao có thể gây tăng huyết áp, giữ muối, nước, và tăng bài tiết kali, nhưng những tác dụng này ít khả năng xảy ra với các dẫn xuất tổng hợp, ngoại trừ khi dùng liều cao. Việc hạn chế muối trong chế độ ăn và bổ sung kali có thể cần thiết. Tất cả các loại corticosteroid đều làm tăng bài tiết canxi.

Ở những bệnh nhân đang điều trị bằng corticosteroid phải chịu căng thẳng bất thường (ví dụ như bệnh tật, chấn thương hoặc phẫu thuật) nên tăng liều trước, trong và sau tình huống căng thẳng. Thiếu năng vỏ thượng thận thứ phát do thuốc có thể do ngưng corticosteroid quá nhanh và có thể được giảm thiểu bằng cách giảm dần liều theo tuần hoặc theo tháng, tùy theo liều và thời gian điều trị, nhưng thiếu năng vỏ thượng thận thứ phát cũng có thể kéo dài tới một năm sau khi ngưng thuốc. Nếu có bất kỳ tình huống căng thẳng nào trong thời gian này, nên sử dụng lại corticosteroid. Nếu bệnh nhân đang dùng corticosteroid, có thể phải tạm thời tăng liều hiện tại. Muối và/hoặc mineralocorticoid nên được dùng đồng thời, vì việc tiết mineralocorticoid có thể bị suy giảm.

Ngưng corticosteroid sau thời gian điều trị kéo dài có thể gây ra các triệu chứng ngưng thuốc bao gồm sốt, đau cơ, đau khớp và khó chịu. Tình trạng này vẫn có thể xảy ra ở cả những bệnh nhân không có bằng chứng suy tuyến thượng thận.

Không nên ngưng thuốc đột ngột ở những bệnh nhân đã dùng corticosteroid toàn thân với liều cao hơn liều sinh lý (khoảng 1 mg dexamethasone) trong hơn ba tuần. Cách giảm liều phụ thuộc phần lớn vào khả năng bệnh tái phát khi liều corticosteroid toàn thân giảm. Đánh giá lâm sàng chuyển biến của bệnh có thể cần thiết trong quá trình ngưng thuốc. Nếu bệnh không có khả năng tái phát khi ngưng thuốc corticosteroid toàn thân, nhưng không chắc chắn về tình trạng ức chế tuyến dưới đồi-tuyến yên-thượng thận (HPA), liều corticosteroid toàn thân có thể được giảm nhanh đến liều sinh lý. Khi đạt được liều dexamethasone 1 mg/ngày, cần giảm liều chậm lại để phục hồi trục HPA.

Việc ngưng đột ngột liệu pháp corticosteroid toàn thân khi đã kéo dài đến ba tuần là phù hợp trong trường hợp đánh giá bệnh không có khả năng tái phát. Với liều dexamethasone lên đến 6 mg/ngày trong ba tuần, việc dùng liều đột ngột không có khả năng dẫn đến ức chế trục HPA có liên quan về mặt lâm sàng ở đa số bệnh nhân. Với các nhóm bệnh nhân sau đây, cần cân nhắc ngưng từ từ liệu pháp corticosteroid toàn thân ngay cả khi đã kết thúc các đợt điều trị kéo dài ba tuần hoặc ngắn hơn:

- Bệnh nhân đã dùng nhiều đợt corticosteroid toàn thân, đặc biệt nếu đã dùng hơn ba tuần.
- Bệnh nhân đã được điều trị một đợt ngắn hạn trong vòng một năm kể từ khi ngừng liệu pháp dài hạn (nhiều tháng hoặc nhiều năm).
- Bệnh nhân có nguyên nhân khác gây thiếu năng và thượng thận ngoài liệu pháp corticosteroid ngoại sinh.
- Bệnh nhân sử dụng corticosteroid toàn thân với liều dexamethasone cao hơn 6 mg/ngày.
- Bệnh nhân dùng nhiều liều lặp lại vào buổi tối.

Bệnh nhân nên mang theo thẻ 'điều trị bằng steroid', trong đó có hướng dẫn rõ các biện pháp phòng ngừa cần thực hiện để giảm thiểu rủi ro và cung cấp thông tin chi tiết về người kê đơn, thuốc, liều lượng và thời gian điều trị.

Chống chỉ định sử dụng vắc-xin virus sống cho những bệnh nhân đang dùng liều corticosteroid ức chế miễn dịch. Có khả năng không đạt được phản ứng kháng thể huyết thanh dự kiến nếu sử dụng vắc-xin virus hoặc vi khuẩn bất hoạt cho những bệnh nhân đang dùng liều corticosteroid ức chế miễn dịch. Tuy nhiên, có thể tiến hành các thủ thuật tiêm chủng cho những bệnh nhân đang dùng corticosteroid như một liệu pháp thay thế, ví dụ đối với bệnh Addison.

Chỉ nên dùng dexamethasone trong bệnh lao đang hoạt động đối với các trường hợp lao bùng phát hoặc lao lan tỏa, khi đó, corticosteroid được sử dụng để kiểm soát bệnh kết hợp với phác đồ điều trị lao thích hợp. Nếu dùng corticosteroid cho những bệnh nhân mắc bệnh lao tiềm ẩn hoặc có phản ứng với tuberculin, cần theo dõi chặt chẽ vì bệnh có khả năng tái phát. Trong thời gian điều trị bằng corticosteroid kéo dài, cần dùng liệu pháp hóa trị dự phòng ở những bệnh nhân này.

Có sự gia tăng tác dụng của corticosteroid ở bệnh nhân suy giáp và những người bị xơ gan.

Corticosteroid có thể che giấu một số dấu hiệu nhiễm trùng và có thể gây xuất hiện các bệnh nhiễm trùng mới trong quá trình sử dụng. Ức chế đáp ứng chống viêm và chức năng miễn dịch làm tăng nguy cơ và mức độ nghiêm trọng của các nhiễm trùng. Lúc này, biểu hiện lâm sàng của các nhiễm trùng thường không điển hình, những bệnh nhiễm trùng nghiêm trọng như nhiễm trùng huyết và lao có thể bị che giấu và đạt đến giai đoạn tiến triển trước khi được phát hiện. Có khả năng xảy ra tình trạng giảm sức đề kháng và không thể xác định được vị trí nhiễm trùng ở những bệnh nhân dùng corticosteroid.

Thủy đậu là mối quan tâm đặc biệt, vì bệnh thường nhẹ nhưng có thể gây tử vong ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch. Bệnh nhân (hoặc cha mẹ của trẻ) không có tiền sử mắc thủy đậu rõ ràng nên được tư vấn tránh tiếp xúc gần với người bệnh thủy đậu hoặc herpes zoster; nếu bị phơi nhiễm, cần đến cơ sở y tế để được điều trị khẩn cấp. Cần miễn dịch thụ động bằng immunoglobulin varicella-zoster (VZIG) cho những bệnh nhân không có miễn dịch tiếp xúc đang dùng



corticosteroid toàn thân hoặc đã sử dụng corticosteroid trong vòng ba tháng trước đó; nên chừa khoảng mười ngày kể từ khi có tiếp xúc với bệnh thủy đậu. Nếu có chẩn đoán xác nhận bệnh thủy đậu, bệnh nhân cần được chăm sóc chuyên khoa và điều trị khẩn cấp. Không nên ngừng dùng corticosteroid và có thể cần tăng liều.

Bệnh sởi có thể diễn tiến nghiêm trọng hoặc thậm chí gây tử vong ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch. Cần đặc biệt thận trọng đối với trẻ em hoặc người lớn bị suy giảm miễn dịch để tránh tiếp xúc với bệnh sởi. Nếu xảy ra tiếp xúc, có thể chỉ định tiêm dự phòng immunoglobulin (IG) tiêm bắp. Bệnh nhân tiếp xúc cần đi khám ngay lập tức.

Corticosteroid có thể kích hoạt bệnh amip hoặc bệnh giun lươn tiềm ẩn, hoặc làm trầm trọng thêm bệnh đang hoạt động. Do đó, nên loại trừ bệnh amip và bệnh giun lươn tiềm ẩn hoặc đang hoạt động trước khi bắt đầu điều trị bằng corticosteroid ở bất kỳ bệnh nhân nào có nguy cơ mắc hoặc có các triệu chứng có liên quan đến một trong hai tình trạng này.

Sử dụng corticosteroid trong thời gian dài có thể gây đục thủy tinh thể dưới bao, tăng nhãn áp có thể gây tổn thương dây thần kinh thị giác và có thể làm tăng nguy cơ nhiễm trùng mắt thứ phát do nấm hoặc vi-rút. Steroid có thể làm tăng hoặc giảm khả năng hoạt động và số lượng tinh trùng.

Khủng hoảng u tế bào ưa crôm:

Đã có báo cáo về cơn khủng hoảng u tế bào ưa crôm có thể dẫn đến tử vong sau khi dùng corticosteroid toàn thân. Chỉ nên sử dụng corticosteroid cho bệnh nhân đang nghi ngờ hoặc đã xác định mắc u tế bào ưa crôm sau khi có đánh giá nguy cơ/lợi ích phù hợp.

Thận trọng đặc biệt: Cần đặc biệt cẩn thận khi xem xét sử dụng corticosteroid toàn thân và cần theo dõi thường xuyên đối với những bệnh nhân mắc các tình trạng sau: suy thận, tăng huyết áp, đái tháo đường hoặc những bệnh nhân có tiền sử gia đình mắc đái tháo đường, suy tim sung huyết, loãng xương, bệnh cơ do steroid trước đó, bệnh tăng nhãn áp (hoặc tiền sử gia đình mắc bệnh tăng nhãn áp), nhược cơ, viêm loét đại tràng không đặc hiệu, viêm túi thừa, vảy nến ruột, loét dạ dày tá tràng đang hoạt động hoặc tiềm ẩn, có tiền sử mắc các rối loạn cảm xúc nghiêm trọng bao gồm các trường hợp ở hiện tại hoặc trong quá khứ (đặc biệt là rối loạn tâm thần do steroid trước đó), suy gan và động kinh. Kích ứng phúc mạc sau thủng đường tiêu hóa có thể biểu hiện rất ít hoặc không có biểu hiện ở những bệnh nhân dùng liều cao corticosteroid. Thuyên tắc mỡ được báo cáo là một biến chứng có thể xảy ra của tình trạng tăng tiết cortisol.

Corticosteroid cần được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân bị herpes simplex mắt, vì có thể gây thủng giác mạc.

Bệnh nhân/và người chăm sóc cần được cảnh báo về các phản ứng có hại về tâm thần nghiêm trọng có thể xảy ra với steroid toàn thân (xem mục 10. Tác dụng không mong muốn của thuốc). Các triệu chứng thường xuất hiện trong vòng vài ngày hoặc vài tuần sau khi bắt đầu điều trị. Ở thời

điểm bắt đầu, loại, mức độ nghiêm trọng hoặc thời gian kéo dài của các phản ứng có hại không phụ thuộc vào liều lượng sử dụng, tuy nhiên, việc dùng liều cao/phối nhiễm toàn thân có thể gây ra nguy cơ cao hơn so với việc sử dụng liều thấp/tác dụng tại chỗ (xem thêm mục 9. Tương tác, tương kỵ của thuốc). Mặc dù các phản ứng có thể cần phải điều trị đặc hiệu, nhưng hầu hết đều hồi phục sau khi giảm liều hoặc ngừng thuốc. Bệnh nhân/người chăm sóc nên được khuyến khích tìm đến tư vấn y tế nếu có tiến triển các triệu chứng về tâm lý đáng lo ngại, đặc biệt là nếu nghi ngờ có tâm trạng chán nản hoặc ý định tự tử. Bệnh nhân/người chăm sóc nên cảnh giác với các rối loạn tâm thần có thể xảy ra trong hoặc ngay sau khi giảm liều/ngừng thuốc steroid toàn thân, mặc dù các phản ứng này đã được báo cáo là không xảy ra thường xuyên.

Cần đặc biệt thận trọng khi cân nhắc sử dụng corticosteroid toàn thân cho những bệnh nhân có tiền sử hoặc đang mắc các rối loạn cảm xúc nghiêm trọng, hoặc đã xảy ra ở những người thân trực hệ. Những rối loạn này bao gồm bệnh trầm cảm hoặc hưng cảm-trầm cảm và loạn thần do steroid trước đó.

Những bệnh nhân mắc các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase Lapp hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Trẻ sơ sinh non tháng: Bằng chứng hiện có cho thấy các tác dụng phụ kéo dài về phát triển thần kinh ở trẻ sơ sinh non tháng mắc bệnh phổi mãn tính sau khi điều trị sớm (< 96 giờ) với liều khởi đầu là 0,25 mg/kg hai lần mỗi ngày.

Trẻ em: Corticosteroid gây chậm phát triển ở trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ và thanh thiếu niên; tình trạng này có thể không hồi phục. Cần giới hạn điều trị ở liều tối thiểu trong thời gian ngắn nhất có thể. Để giảm thiểu tình trạng ức chế trục hạ đồi-tuyến yên-tuyến thượng thận và chậm phát triển, nên giới hạn điều trị, nếu có thể chỉ dùng một liều cách ngày.

Cần theo dõi thận trọng sự phát triển và tăng trưởng của trẻ sơ sinh và trẻ em khi điều trị bằng corticosteroid kéo dài.

7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Có sự khác biệt về khả năng đi qua nhau thai của từng loại thuốc corticosteroid, dexamethasone dễ dàng qua được nhau thai.

Dùng corticosteroid cho động vật có thai có thể gây ra các bất thường về sự phát triển của thai nhi bao gồm hở hàm ếch, chậm phát triển trong tử cung và ảnh hưởng đến sự phát triển và tăng trưởng của não. Không có bằng chứng cho thấy corticosteroid làm tăng tỷ lệ mắc các bất thường bẩm sinh, chẳng hạn như hở hàm ếch/hở môi ở người. Khi dùng trong thời gian dài hoặc dùng lặp lại trong thai kỳ, corticosteroid có thể làm tăng nguy cơ chậm phát triển của thai nhi trong tử cung. Về mặt lý thuyết, tình trạng suy tuyến thượng thận có thể xảy ra ở trẻ sơ sinh sau khi tiếp xúc với corticosteroid trước khi sinh nhưng thường tự khỏi sau khi sinh và hiếm khi quan trọng về mặt lâm

sáng. Giống như tất cả các loại thuốc, corticosteroid chỉ nên được kê đơn khi lợi ích cho mẹ và con lớn hơn nguy cơ. Tuy nhiên, khi corticosteroid là cần thiết, bệnh nhân mang thai bình thường có thể được điều trị như những bệnh nhân không mang thai.

Phụ nữ cho con bú

Corticosteroid có thể đi vào sữa mẹ, mặc dù không có dữ liệu có sẵn đối với dexamethasone. Trẻ sơ sinh của những bà mẹ dùng corticosteroid toàn thân liều cao trong thời gian dài có thể bị suy tuyến thượng thận ở mức độ nào đó.

8. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc trên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

- Cần thận trọng khi sử dụng dexamethasone với thalidomide, vì đã có báo cáo về tình trạng hoại tử biểu bì nhiễm độc khi dùng đồng thời hai loại thuốc này.
- Aspirin cần được sử dụng thận trọng khi kết hợp với corticosteroid trong trường hợp giảm prothrombin máu. Độ thanh thải salicylate qua thận tăng lên do corticosteroid và do đó, liều salicylate nên được giảm cùng với việc ngừng steroid.
- Điều trị đồng thời với chất ức chế CYP3A, bao gồm các sản phẩm có chứa cobicistat, dự kiến sẽ làm tăng nguy cơ tác dụng phụ toàn thân. Nên tránh kết hợp trừ khi lợi ích lớn hơn nguy cơ tăng tác dụng phụ toàn thân của corticosteroid, trong trường hợp đó, bệnh nhân cần được theo dõi các tác dụng phụ toàn thân của corticosteroid.
- Dexamethasone được chuyển hóa bởi cytochrome P450 3A4 (CYP 3A4).
- Dùng đồng thời dexamethasone với các chất gây cảm ứng enzym cytochrome P450 3A4 (ví dụ như phenytoin, barbiturat, rifabutin, carbamazepine và rifampicin) có thể làm tăng độ thanh thải chuyển hóa của corticosteroid, dẫn đến giảm nồng độ trong máu và giảm hoạt động sinh lý, do đó có thể cần phải điều chỉnh liều dùng của dexamethasone. Ngoài ra, dùng đồng thời dexamethasone với các chất ức chế CYP 3A4 đã biết (ví dụ như ketoconazole, kháng sinh nhóm macrolide như erythromycin) có khả năng làm tăng nồng độ dexamethasone trong huyết tương. Tác dụng của các thuốc khác lên quá trình chuyển hóa dexamethasone có thể ảnh hưởng đến các xét nghiệm ức chế dexamethasone, cần thận trọng khi dùng các thuốc này.
- Dexamethasone là chất gây cảm ứng CYP 3A4 ở mức độ trung bình. Dùng đồng thời với các thuốc khác được chuyển hóa bởi CYP 3A4 (ví dụ như erythromycin và thuốc chống HIV như indinavir, ritonavir, lopinavir, saquinavir) có thể làm tăng độ thanh thải của các thuốc này, dẫn đến giảm nồng độ trong huyết tương. Theo kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường, đã có báo cáo về việc tăng và giảm nồng độ phenytoin khi dùng đồng thời dexamethasone, dẫn đến thay đổi trong việc kiểm soát cơn động kinh. Mặc dù ketoconazole có thể làm tăng nồng độ dexamethasone trong huyết tương thông qua ức chế CYP 3A4, nhưng ketoconazole đơn độc có thể ức chế tổng hợp

Tâm thần: Nhiều phản ứng tâm thần bao gồm rối loạn cảm xúc (như cáu kỉnh, hưng phấn, trầm cảm, tâm trạng không ổn định và ý nghĩ tự tử), phản ứng loạn thần (bao gồm hưng cảm, hoang tưởng, ảo giác và lâm trầm trọng thêm bệnh tâm thần phân liệt), rối loạn hành vi, dễ cáu gắt, lo âu, rối loạn giấc ngủ và rối loạn nhận thức như lú lẫn và mất trí nhớ đã được báo cáo. Các phản ứng này khá phổ biến và có thể xảy ra ở cả người lớn và trẻ em. Ở người lớn, tỷ lệ phản ứng nghiêm trọng ước tính khoảng 5-6%. Các tác động tâm lý cũng có thể xảy ra khi ngừng corticosteroid, nhưng tần suất chưa được xác định.

Nội tiết: Kinh nguyệt không đều, vô kinh, hội chứng Cushing, ức chế sự phát triển ở trẻ em và thanh thiếu niên, tuyến thượng thận và tuyến yên không đáp ứng thử phát (đặc biệt trong các tình huống căng thẳng như chấn thương, phẫu thuật hoặc bệnh), giảm dung nạp carbohydrate, giảm biểu hiện của đái tháo đường tiềm ẩn, tăng đường huyết, tăng nhu cầu insulin hoặc thuốc hạ đường huyết dùng đường uống ở bệnh nhân đái tháo đường, chứng rụng lông.

Tác dụng chống viêm và ức chế miễn dịch: Tăng nguy cơ và mức độ nghiêm trọng của nhiễm trùng, che giấu triệu chứng lâm sàng của nhiễm trùng. Nhiễm trùng cơ hội, tái phát bệnh lao tiềm ẩn (xem mục 6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Rối loạn mắt: Đục thủy tinh thể dưới bao sau, tăng áp lực nội nhãn, phù gai thị, móng giác mạc hoặc củng mạc, lâm trầm trọng thêm bệnh lý mắt do virus, glaucoma, lồi mắt, bệnh hắc võng mạc.

Chuyển hóa: Cân bằng nitơ âm tính do tăng dị hóa protein. Cân bằng canxi âm tính.

Tim mạch: Vỡ cơ tim sau nhồi máu cơ tim gần đây (xem mục 6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Khác: Quá mẫn bao gồm phản vệ, tăng bạch cầu, huyết khối tắc mạch, tăng cân, tăng cảm giác thèm ăn, buồn nôn, khó chịu, nổi.

Triệu chứng và dấu hiệu khi ngừng thuốc:

Việc giảm liều corticosteroid quá nhanh sau khi điều trị kéo dài có thể dẫn đến suy thượng thận cấp, hạ huyết áp và tử vong (xem mục 6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Trong một số trường hợp, triệu chứng ngừng thuốc có thể mô phỏng sự tái phát của bệnh mà bệnh nhân đang điều trị.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Các báo cáo về độc tính cấp và/hoặc tử vong sau khi dùng quá liều glucocorticoid rất hiếm gặp. Hiện không có thuốc giải độc. Có thể không chỉ định điều trị cho các phản ứng ngộ độc mãn tính, trừ khi bệnh nhân có tình trạng nhạy cảm bất thường với các ảnh hưởng xấu do corticosteroid. Trong trường hợp này, cần rửa dạ dày và điều trị triệu chứng nếu cần thiết.

Các phản ứng phản vệ và quá mẫn có thể được điều trị bằng epinephrine (adrenaline), thở máy áp lực dương và aminophylline. Bệnh nhân cần được giữ ấm và yên tĩnh.

Thời gian bán hủy sinh học của dexamethasone trong huyết tương là khoảng 190 phút.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Mã ATC: H02AB02

Nhóm dược lý: Glucocorticoid

Dexamethasone là một glucocorticoid. Thuốc có các tác dụng và hiệu quả tương tự như các glucocorticoid cơ bản khác, đồng thời là một trong những dẫn chất có hoạt lực mạnh nhất. Glucocorticoid là nhóm corticosteroid có nguồn gốc từ vỏ thượng thận, bao gồm cả hợp chất tự nhiên và tổng hợp, có khả năng hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Chúng gây ra những tác động chuyển hóa sâu rộng và đa dạng, đồng thời điều biến đáp ứng miễn dịch của cơ thể đối với nhiều loại kích thích khác nhau.

Các glucocorticoid nội sinh (hydrocortison và cortison), vốn có thêm đặc tính giữ muối và nước, được sử dụng để điều trị thay thế trong trường hợp suy vỏ thượng thận. Các dẫn chất tổng hợp, bao gồm dexamethasone, chủ yếu được dùng do tác dụng kháng viêm mạnh trong điều trị các bệnh lý liên quan đến nhiều hệ cơ quan khác nhau.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dexamethasone được hấp thu dễ dàng qua đường tiêu hóa.

Thời gian bán hủy sinh học của dexamethasone trong huyết tương khoảng 190 phút.

Dexamethasone gắn với protein huyết tương thấp hơn so với hầu hết các corticosteroid khác và ước tính khoảng 77%.

Có tới 65% liều dùng được bài tiết qua nước tiểu trong vòng 24 giờ, tỷ lệ bài tiết tăng khi dùng đồng thời với phenytoin.

Các corticosteroid halogen hóa mạnh hơn như dexamethasone dường như đi qua hàng rào nhau thai với sự bất hoạt rất nhỏ.

Dexamethasone có hoạt tính glucocorticoid chiếm ưu thế với xu hướng ít gây giữ natri và nước ở thận. Do đó, dexamethasone không phải là liệu pháp thay thế hoàn toàn và cần bổ sung muối và/hoặc deoxycorticosterone. Cortisone và hydrocortisone cũng hoạt động chủ yếu như glucocorticoid, mặc dù hoạt tính mineralocorticoid của chúng lớn hơn của dexamethasone. Việc

Rx *This drug is taken with prescription only*

DEXA-EASE 2 MG

Keep out of children's reach.

Carefully read this package insert before using.

1. COMPOSITION

Each tablet contains:

Active ingredient: Dexamethasone (Ph. Eur)2 mg

Excipients: Lactose monohydrate/Maize starch (85:15), Magnesi stearate.

2. PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM:

Tablet.

Description of the dosage form: Round, flat tablets, white to almost white, 6 mm in diameter, "D2" on one side.

3. INDICATIONS

Dexamethasone is indicated as a treatment for certain endocrine and non-endocrine disorders, in certain cases of cerebral oedema, and for diagnostic testing of adrenocortical hyperfunction.

- Endocrine disorders: Primary or secondary adrenocortical insufficiency, congenital adrenal hyperplasia.
- Non-endocrine disorders: Dexamethasone may be used in the treatment of non-endocrine corticosteroid responsive conditions, including:
 - o Allergy and anaphylaxis: Angioneurotic oedema, anaphylaxis.
 - o Arteritis collagenosis: Polymyalgia rheumatica, polyarteritis nodosa.
 - o Blood disorders: Haemolytic anaemia, leukaemia, myeloma.
 - o Cardiovascular disorders: Post-myocardial infarction syndrome.
 - o Gastro-intestinal: Crohn's disease, ulcerative colitis.
 - o Hypercalcaemia: Sarcoidosis.
 - o Infections (with appropriate chemotherapy): Miliary tuberculosis.
 - o Muscular disorders: Polymyositis.
 - o Neurological disorders: Raised intra-cranial pressure secondary to cerebral tumours.
 - o Ocular disorders: Anterior and posterior uveitis, optic neuritis.
 - o Renal disorders: Lupus nephritis.
 - o Respiratory disease: Bronchial asthma, aspiration pneumonitis.
 - o Rheumatic disorders: Rheumatoid arthritis.
 - o Skin disorders: Pemphigus vulgaris.



4. METHOD OF ADMINISTRATION, POSOLOGY

Method of administration

For oral administration. Take the tablet whole with water.

Posology

General considerations: Dosage must be individualised on the basis of the disease and the response of the patient. In order to minimise side effects, the lowest possible dosage adequate to control the disease process should be used (see section 10. UNDESIRABLE EFFECTS).

The initial dosage varies from 0.5 mg to 9 mg a day depending on the disease being treated. In more severe diseases, doses higher than 9 mg may be required. The initial dosage should be maintained or adjusted until the patient's response is satisfactory. Both the dose in the evening, which is useful in alleviating morning stiffness, and the divided dosage regimen are associated with greater suppression of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. If satisfactory clinical response does not occur after a reasonable period of time, discontinue dexamethasone tablets and transfer the patient to other therapy.

After a favourable initial response, the proper maintenance dosage should be determined by decreasing the initial dosage in small amounts to the lowest dosage that maintains an adequate clinical response. Chronic dosage should preferably not exceed 1.5 mg dexamethasone daily.

Patients should be monitored for signs that might require dosage adjustment, including changes in clinical status resulting from remissions or exacerbations of the disease, individual drug responsiveness, and the effect of stress (e.g. surgery, infection, trauma). During stress it may be necessary to increase dosage temporarily.

To avoid hypoadrenalism and/or a relapse of the underlying disease, it may be necessary to withdraw the drug gradually (see section 6. Special warnings and precautions for use).

The following equivalents facilitate changing to dexamethasone from other glucocorticoids:

Milligram for milligram, dexamethasone is approximately equivalent to betamethasone, 4 to 6 times more potent than methylprednisolone and triamcinolone, 6 to 8 times more potent than prednisone and prednisolone, 25 to 30 times more potent than hydrocortisone, and about 35 times more potent than cortisone.

Dexamethasone suppression tests:

1. Tests for Cushing's syndrome: 2 milligram dexamethasone is given orally at 11 p.m., then blood is drawn for plasma cortisol determination at 8 a.m. the following morning.

For greater accuracy, 500 microgram dexamethasone is given orally every 6 hours for 48 hours. Plasma cortisol is measured at 8 a.m. on the third morning. Twenty-four-hour urine collections are made for determination of 17-hydroxycorticosteroid excretion.

2. Test to distinguish Cushing's syndrome caused by pituitary ACTH excess from the syndrome induced by other causes: 2 milligram dexamethasone is given orally every 6 hours for 48 hours. Plasma cortisol is measured at 8 a.m. on the morning following the last dose. Twenty-four-hour urine collections are made for determination of 17-hydroxycorticosteroid excretion.

Use in children: Dosage should be limited to a single dose on alternate days to lessen retardation of growth and minimise suppression of hypothalamo-pituitary-adrenal axis.

Use in the elderly: Treatment of elderly patients, particularly if long term, should be planned bearing in mind the more serious consequences of the common side effects of corticosteroids in old age, especially osteoporosis, diabetes, hypertension, hypokalaemia, susceptibility to infection and thinning of the skin. Close clinical supervision is required to avoid life threatening reactions (see section 10. UNDESIRABLE EFFECTS).

5. CONTRAINDICATIONS

- Systemic fungal infections; systemic infection unless specific anti-infective therapy is employed; hypersensitivity to any component of the drug.
- Administration of live virus vaccines (see section 6. Special warnings and precautions for use).

6. SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE

There is an increased risk of systemic side-effects with CYP3A inhibitors (refer to section 9. drug interaction and incompatibility).

In post marketing experience tumour lysis syndrome (TLS) has been reported in patients with haematological malignancies following the use of dexamethasone alone or in combination with other chemotherapeutic agents. Patient at high risk of TLS, such as patients with high proliferative rate, high tumour burden, and high sensitivity to cytotoxic agents, should be monitored closely and appropriate precaution taken.

Undesirable effects may be minimised by using the lowest effective dose for the minimum period and when appropriate by administering the daily requirement as a single morning dose or whenever possible as a single morning dose on alternative days. Frequent patient review is required to appropriately titrate the dose against disease activity. When reduction in dosage is possible, the reduction should be gradual (see section 4. Method of administration, posology).

Corticosteroids may exacerbate systemic fungal infections and should not be used in the presence of such infections unless they are needed to control life-threatening drug reactions due to

amphotericin. Moreover, there have been cases reported in which concomitant use of amphotericin and hydrocortisone was followed by cardiac enlargement and heart failure.

Reports in the literature suggest an apparent association between use of corticosteroids and left-ventricular free-wall rupture after a recent myocardial infarction; therefore, corticosteroids should be used with great caution in these patients.

A report shows that the use of corticosteroids in cerebral malaria is associated with a prolonged coma and an increased incidence of pneumonia and gastro-intestinal bleeding.

Average and large doses of hydrocortisone or cortisone can cause elevation of blood pressure, retention of salt and water, and increased excretion of potassium, but these effects are less likely to occur with synthetic derivatives, except when used in large doses. Dietary salt restriction and potassium supplementation may be necessary.

All corticosteroids increase calcium excretion.

In patients on corticosteroid therapy subjected to unusual stress (e.g. intercurrent illness, trauma, or surgical procedure), dosage should be increased before, during and after the stressful situation. Drug-induced secondary adrenocortical insufficiency may result from too rapid withdrawal of corticosteroids and may be minimised by gradual dosage reduction, being tapered off over weeks and months, depending on the dose and duration of treatment, but may persist for up to a year after discontinuation of therapy. In any stressful situation during that period, therefore, corticosteroid therapy should be reinstated. If the patient is already receiving corticosteroids, the current dosage may have to be temporarily increased. Salt and/or a mineralocorticoid should be given concurrently, since mineralocorticoid secretion may be impaired.

Stopping corticosteroids after prolonged therapy may cause withdrawal symptoms including fever, myalgia, arthralgia, and malaise. This may occur in patients even without evidence of adrenal insufficiency.

In patients who have received more than physiological doses of systemic corticosteroids (approximately 1 mg dexamethasone) for greater than three weeks, withdrawal should not be abrupt. How dose reduction should be carried out depends largely on whether the disease is likely to relapse as the dose of systemic corticosteroids is reduced. Clinical assessment of disease activity may be needed during withdrawal. If the disease is unlikely to relapse on withdrawal of systemic corticosteroids but there is uncertainty about hypothalamic-pituitary adrenal (HPA) suppression, the dose of systemic corticosteroids may be reduced rapidly to physiological doses. Once a daily dose of 1 mg dexamethasone is reached, dose reduction should be slower to allow the HPA-axis to recover.

Abrupt withdrawal of systemic corticosteroid treatment, which has continued up to three weeks is appropriate if it is considered that the disease is unlikely to relapse. Abrupt withdrawal of doses of

up to 6 mg daily of dexamethasone for three weeks is unlikely to lead to clinically relevant HPA-axis suppression, in the majority of patients. In the following patient groups, gradual withdrawal of systemic corticosteroid therapy should be considered even after courses lasting three weeks or less:

- Patients who have had repeated courses of systemic corticosteroids, particularly if taken for greater than three weeks.
- When a short course has been prescribed within one year of cessation of long term therapy (months or years).
- Patients who may have reasons for adrenocortical insufficiency other than exogenous corticosteroid therapy.
- Patients receiving doses of systemic corticosteroid greater than 6 mg daily of dexamethasone.
- Patients repeatedly taking doses in the evening.

Patients should carry 'steroid treatment' cards, which give clear guidance on the precautions to be taken to minimise risk, and which provide details of prescriber, drug, dosage, and the duration of treatment.

Administration of live virus vaccines is contra-indicated in individuals receiving immunosuppressive doses of corticosteroids. If inactivated viral or bacterial vaccines are administered to individuals receiving immunosuppressive doses of corticosteroids, the expected serum antibody response may not be obtained. However, immunisation procedures may be undertaken in patients who are receiving corticosteroids as replacement therapy, e.g. for Addison's disease.

The use of dexamethasone in active tuberculosis should be restricted to those cases of fulminating or disseminated tuberculosis in which the corticosteroid is used for the management of the disease in conjunction with an appropriate antituberculous regimen. If corticosteroids are indicated in patients with latent tuberculosis or tuberculin reactivity, close observation of the disease is necessary as reactivation may occur. During prolonged corticosteroid therapy, these patients should receive prophylactic chemotherapy.

There is an enhanced effect of corticosteroids in patients with hypothyroidism and in those with cirrhosis.

Corticosteroids may mask some signs of infection, and new infections may appear during their use. Suppression of the inflammatory response and immune function increases the susceptibility to infections and their severity. The clinical presentation may often be atypical, and serious infections such as septicaemia and tuberculosis may be masked and reach an advanced stage before



being recognised. There may be decreased resistance and inability to localise infection in patients on corticosteroids.

Chickenpox is of particular concern, since this normally minor illness may be fatal in immunosuppressed patients. Patients (or parents of children) without a definite history of chickenpox should be advised to avoid close personal contact with chickenpox or herpes zoster, and if exposed they should seek urgent medical attention. Passive immunisation with varicella-zoster immunoglobulin (VZIG) is needed by exposed non-immune patients who are receiving systemic corticosteroids or who have used them within the previous three months; this should be given within ten days of exposure to chickenpox. If a diagnosis of chickenpox is confirmed, the illness warrants specialist care and urgent treatment. Corticosteroids should not be stopped and the dose may need to be increased.

Measles can have a more serious or even fatal course in immunosuppressed patients. In such children or adults particular care should be taken to avoid exposure to measles. If exposed, prophylaxis with intramuscular pooled immunoglobulin (IG) may be indicated. Exposed patients should be advised to seek medical advice without delay.

Corticosteroids may activate latent amoebiasis or strongyloidiasis or exacerbate active disease. Therefore, it is recommended that latent or active amoebiasis and strongyloidiasis be ruled out before initiating corticosteroid therapy in any patient at risk of or with symptoms suggestive of either condition.

Prolonged use of corticosteroids may produce subcapsular cataracts, glaucoma with possible damage to the optic nerves, and may enhance the establishment of secondary ocular infections due to fungi or viruses. Steroids may increase or decrease the motility and number of spermatozoa.

Pheochromocytoma crisis:

Pheochromocytoma crisis, which can be fatal, has been reported after administration of systemic corticosteroids. Corticosteroids should only be administered to patients with suspected or identified pheochromocytoma after an appropriate risk/benefit evaluation.

Special precautions: Particular care is required when considering the use of systemic corticosteroids in patients with the following conditions, and frequent patient monitoring is necessary: renal insufficiency, hypertension, diabetes or in those with a family history of diabetes, congestive heart failure, osteoporosis, previous steroid myopathy, glaucoma (or family history of glaucoma), myasthenia gravis, non-specific ulcerative colitis, diverticulitis, fresh intestinal anastomosis, active or latent peptic ulcer, existing or previous history of severe affective disorders (especially previous steroid psychosis), liver failure, and epilepsy. Signs of peritoneal irritation

following gastro-intestinal perforation in patients receiving large doses of corticosteroids may be minimal or absent. Fat embolism has been reported as a possible complication of hypercortisonism. Corticosteroids should be used cautiously in patients with ocular herpes simplex, because of possible corneal perforation.

Patients/and or carers should be warned that potentially severe psychiatric adverse reactions may occur with systemic steroids (see section 10. Undesirable effects). Symptoms typically emerge within a few days or weeks of starting the treatment. Risks may be higher with high doses/systemic exposure (see also section 9, Drug interaction and incompatibility), although dose levels do not allow prediction of the onset, type, severity or duration of reactions. Most reactions recover after either dose reduction or withdrawal, although specific treatment may be necessary. Patients/carers should be encouraged to seek medical advice if worrying psychological symptoms develop, especially if depressed mood or suicidal ideation is suspected. Patients/carers should be alert to possible psychiatric disturbances that may occur either during or immediately after dose tapering/withdrawal of systemic steroids, although such reactions have been reported infrequently. Particular care is required when considering the use of systemic corticosteroids in patients with existing or previous history of severe affective disorders in themselves or in their first degree relatives. These would include depressive or manic-depressive illness and previous steroid psychosis.

Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

Preterm neonates: Available evidence suggests long-term neurodevelopmental adverse events after early treatment (< 96 hours) of premature infants with chronic lung disease at starting doses of 0.25 mg/kg twice daily.

Children: Corticosteroids cause growth retardation in infancy, childhood and adolescence, which may be irreversible. Treatment should be limited to the minimum dosage for the shortest possible time. In order to minimise suppression of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and growth retardation, treatment should be limited, where possible, to a single dose on alternate days.

Growth and development of infants and children on prolonged corticosteroid therapy should be carefully monitored.

7. PREGNANCY AND LACTATION

Pregnancy

The ability of corticosteroids to cross the placenta varies between individual drugs, however, dexamethasone readily crosses the placenta.

Administration of corticosteroids to pregnant animals can cause abnormalities of foetal development including cleft palate, intrauterine growth retardation and effects on brain growth and

development. There is no evidence that corticosteroids result in an increased incidence of congenital abnormalities, such as cleft palate / lip in man. When administered for prolonged periods or repeatedly during pregnancy, corticosteroids may increase the risk of intra-uterine growth retardation. Hypoadrenalism may, in theory, occur in the neonate following prenatal exposure to corticosteroids but usually resolves spontaneously following birth and is rarely clinically important. As with all drugs, corticosteroids should only be prescribed when the benefits to the mother and child outweigh the risks. When corticosteroids are essential however, patients with normal pregnancies may be treated as though they were in the non-gravid state.

Lactation

Corticosteroids may pass into breast milk, although no data are available for dexamethasone. Infants of mothers taking high doses of systemic corticosteroids for prolonged periods may have a degree of adrenal suppression.

8. EFFECTS ON ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINES

There have been no studies on the effects of the drug on the ability to drive and operate machinery.

9. DRUG INTERACTION AND INCOMPATIBILITY

- Dexamethasone should be used with caution with thalidomide, as toxic epidermal necrolysis has been reported with concomitant administration of these two drugs.
- Aspirin should be used cautiously in conjunction with corticosteroids in hypoprothrombinaemia. The renal clearance of salicylates is increased by corticosteroids and, therefore, salicylate dosage should be reduced along with steroid withdrawal.
- Co-treatment with CYP3A inhibitors, including cobicistat-containing products, is expected to increase the risk of systemic side-effects. The combination should be avoided unless the benefit outweighs the increased risk of systemic corticosteroid side-effects, in which case patients should be monitored for systemic corticosteroid side-effects.
- Dexamethasone is metabolised by cytochrome P450 3A4 (CYP 3A4).
- Concomitant administration of dexamethasone with cytochrome P450 3A4 enzyme inducers (e.g. phenytoin, barbiturates, rifabutin, carbamazepine, and rifampicin), may enhance the metabolic clearance of corticosteroids, resulting in decreased blood levels and reduced physiological activity. This may necessitate adjustment of the dosage of Dexamethasone. In addition, the concomitant administration of dexamethasone with known inhibitors of CYP 3A4 (e.g. ketoconazole, macrolide antibiotics such as erythromycin) has the potential to result in increased plasma concentrations of dexamethasone. Effects of other drugs on the metabolism of dexamethasone may interfere with dexamethasone suppression tests, which should be interpreted with caution during administration of such drugs.

- Dexamethasone is a moderate inducer of CYP 3A4. Co-administration with other drugs that are metabolized by CYP 3A4 (e.g. erythromycin and anti-HIV drugs such as indinavir, ritonavir, lopinavir, saquinavir) may increase their clearance, resulting in decreased plasma concentrations. In post-marketing experience, there have been reports of both increases and decreases in phenytoin levels with dexamethasone co-administration, leading to alterations in seizure control. Although ketoconazole may increase dexamethasone plasma concentrations through inhibition of CYP 3A4, ketoconazole alone can inhibit adrenal corticosteroid synthesis and may cause adrenal insufficiency during corticosteroid withdrawal.
- Aminoglutethimide and ephedrine may enhance metabolic clearance of corticosteroids and an increase in corticosteroid dosage may be necessary. False-negative results in the dexamethasone suppression test in patients being treated with indomethacin have been reported.
- The prothrombin time should be checked frequently in patients who are receiving corticosteroids and coumarin anticoagulants at the same time as there have been reports that corticosteroids have altered the response to these anticoagulants. Studies have shown that the usual effect produced by adding corticosteroids is inhibition of response to coumarins, although there have been some conflicting reports of potentiation not substantiated by studies.
- The desired effects of hypoglycaemic agents (including insulin) are antagonised by corticosteroids.
- When corticosteroids are administered concomitantly with potassium-depleting diuretics, patients should be observed closely for development of hypokalaemia.
- Corticosteroids may affect the nitro blue tetrazolium test for bacterial infection and produce false-negative results.

10. UNDESIRABLE EFFECTS

The incidence of predictable undesirable effects, including hypothalamic-pituitary-adrenal suppression, correlates with the relative potency of the drug, dosage, timing of administration and the duration of treatment (see section 6. Special warnings and precautions for use).

Fluid and electrolyte disturbances: Sodium retention, fluid retention, congestive heart failure in susceptible patients, potassium loss, hypokalaemic alkalosis, hypertension, increased calcium excretion (see section 6. Special warnings and precautions for use).

Musculoskeletal effects: Muscle weakness, steroid myopathy, loss of muscle mass, osteoporosis (especially in post-menopausal females), vertebral compression fractures, aseptic necrosis of femoral and humeral heads, pathological fracture of long bones, tendon rupture.

Gastro-intestinal: Peptic ulcer with possible perforation and haemorrhage, perforation of the small and large bowel particularly in patients with inflammatory bowel disease, pancreatitis, abdominal distension, ulcerative oesophagitis, dyspepsia, oesophageal candidiasis.



Dermatological: Impaired wound healing, thin fragile skin, petechiae and ecchymoses, erythema, striae, telangiectasia, acne, increased sweating, suppressed reaction to skin tests, other cutaneous reactions such as allergic dermatitis, urticaria, angioneurotic oedema.

Neurological: Convulsions, vertigo, headache. Increased intracranial pressure with papilloedema (pseudotumour cerebri) may occur usually after treatment.

Psychiatric: A wide range of psychiatric reactions including affective disorders (such as irritable, euphoric, depressed and labile mood, and suicidal thoughts), psychotic reactions (including mania, delusions, hallucinations and aggravation of schizophrenia), behavioural disturbances, irritability, anxiety, sleep disturbances, and cognitive dysfunction including confusion and amnesia have been reported. Reactions are common and may occur in both adults and children. In adults, the frequency of severe reactions have been estimated to be 5-6%. Psychological effects have been reported on withdrawal of corticosteroids; the frequency is unknown.

Endocrine: Menstrual irregularities, amenorrhoea, development of Cushingoid state, suppression of growth in children and adolescents, secondary adrenocortical and pituitary unresponsiveness (particularly in times of stress as in trauma, surgery or illness), decreased carbohydrate tolerance, manifestations of latent diabetes mellitus, hyperglycaemia, increased requirements for insulin or oral hypoglycaemic agents in diabetics, hirsutism.

Anti-inflammatory and immunosuppressive effects: Increased susceptibility and severity of infections with suppression of clinical symptoms and signs. Opportunistic infections, recurrence of dormant tuberculosis (see section 6. Special warnings and precautions for use).

Eye disorders: Posterior subcapsular cataracts, increased intra-ocular pressure, papilloedema, corneal or scleral thinning, exacerbation of ophthalmic viral disease, glaucoma, exophthalmos, chorioretinopathy.

Metabolic: Negative nitrogen balance due to protein catabolism. Negative calcium balance.

Cardiovascular: Myocardial rupture following recent myocardial infarction (see section 6. Special warnings and precautions for use).

Other: Hypersensitivity, including anaphylaxis has been reported, leucocytosis, thromboembolism, weight gain, increased appetite, nausea, malaise, hiccups.

Withdrawal symptoms and signs:

Too rapid a reduction of corticosteroid dosage following prolonged treatment can lead to acute adrenal insufficiency, hypotension, and death (see section 6. Special warnings and precautions for use).

In some instances, withdrawal symptoms may simulate a clinical relapse of the disease for which the patient has been undergoing treatment.

11. OVERDOSE AND TREATMENT

Reports of acute toxicity and/or deaths following overdosage with glucocorticoids are rare. No antidote is available. Treatment is probably not indicated for reactions due to chronic poisoning unless the patient has a condition that would render him unusually susceptible to ill effects from corticosteroids. In this case, the stomach should be emptied and symptomatic treatment should be instituted as necessary.

Anaphylactic and hypersensitivity reactions may be treated with epinephrine (adrenaline), positive-pressure artificial respiration and aminophylline. The patient should be kept warm and quiet.

The biological half-life of dexamethasone in plasma is about 190 minutes.

12. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

Pharmacotherapeutic group: Glucocorticoids

ATC code: H02AB02

Dexamethasone is a glucocorticoid. It possesses the actions and effects of other basic glucocorticoids and is among the most active members. Glucocorticoids are adrenocortical steroids, both naturally occurring and synthetic, which are readily absorbed from the gastrointestinal tract. They cause profound and varied metabolic effects and in addition they modify the body's immune responses to diverse stimuli.

Naturally occurring glucocorticoids (hydrocortisone and cortisone), which also have salt retaining properties, are used as replacement therapy in adrenocortical deficiency states. Their synthetic analogs, including dexamethasone, are used primarily for their potent anti-inflammatory effects in disorders of many organ systems.

13. PHARMACOKINETIC PROPERTIES

Dexamethasone is readily absorbed from the gastro-intestinal tract.

Its biological half-life in plasma is about 190 minutes.

Binding of dexamethasone to plasma proteins is less than for most other corticosteroids and is estimated to be about 77%.

Up to 65% of a dose is excreted in the urine in 24 hours, the rate of excretion being increased following concomitant administration of phenytoin.

The more potent halogenated corticosteroids such as dexamethasone, appear to cross the placental barrier with minimal inactivation.

Dexamethasone has predominant glucocorticoid activity with little propensity to promote renal retention of sodium and water. Therefore, it does not offer complete replacement therapy and must be supplemented with salt and/or deoxycorticosterone. Cortisone and hydrocortisone also act predominately as glucocorticoids, although their mineralocorticoid action is greater than that of dexamethasone. Their use in patients with total adrenocortical insufficiency also may require supplemental salt, deoxycortisone, or both.

14. PACKAGE SIZE: Box of 5 blisters × 10 tablets.

15. STORAGE CONDITIONS: Store in dry and cool place, below 30 °C. Protect from direct light.

16. SHELF-LIFE: 24 months from the manufacturing date.

17. SPECIFICATIONS: In-house.

18. MANUFACTURER

BALKANPHARMA – RAZGRAD AD

Address: 68 Aprilsko vastanie Blvd., 7200 Razgrad, Bulgaria.

19. APPLICANT, IMPORTER AND DISTRIBUTER

GONSA JOINT STOCK COMPANY

Address: 88 Pham Thi Tanh Street, Ward 4, District 8, Ho Chi Minh City, Vietnam.

Tel: 1800 646899.

