

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dexamethason Krka 0,5 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena tablete satur 0,5 mg deksametazona (Dexamethasonum).

Palīgviela: laktozes monohidrāts (104,0 mg)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Tabletes.

Baltas, apaļas, plakanas tabletes ar dalījuma līniju vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Endokrīnās sistēmas darbības traucējumi:

- Primāras un sekundāras (ar hipofīzes funkciju saistītas) virsnieru garozas nepietiekamības aizstājterapija (izņemot akūtas virsnieru nepietiekamības gadījumus, kad sakarā ar spēcīgāku minerālkortikoīdo iedarbību piemērotāks ir kortizons vai hidrokortizons);
- iedzimta virsnieru hiperplāzija;
- subakūts tireoidīts un smagas radiācijas iedarbības izraisītas vairogdziedzera iekaisuma formas.

Reimatiska rakstura patoloģijas:

- reimatoīds artrīts (arī hronisks juvenils artrīts), ar reimatoīdu artrītu saistītas patoloģijas ārpus locītavām (plaušu reimatisms, sirds un/vai acu izmaiņas, ādas asinsvadu iekaisums), kā arī pārejas terapija laikā, kad vēl nav parādījusies galvenā terapijai izmantojamā preparāta iedarbība, piemēram, pacientiem, kuriem nav panākta apmierinoša nesteroīdo pretiekaisuma grupas preparātu analgētiskā un pretiekaisuma iedarbība.

Sistēmiskas saistaudu patoloģijas, vaskulīta sindroms un amiloidoze (noteiktu pamatslimības gaitā iestājušos stāvokļu simptomātiska un papildterapija):

- sistēmiskas sarkanās vilkēdes terapija (poliserozīta un iekšējo orgānu darbības traucējumu terapija);
- Šēgrēna sindroms (plaušu, nieru un smadzeņu darbības traucējumu terapija);
- sistēmiska skleroze (miozīta, perikardīta un alveolīta terapija);
- polimiozīts, dermatomiozīts;
- sistēmisks vaskulīts;
- amiloidoze (aizstājterapija virsnieru nepietiekamības gadījumā).

Ādas patoloģijas:

- pemfigus;
- bulozs, herpes infekcijai līdzīgs dermatīts;
- ekzfoliatīvs dermatīts;
- smagas eksudatīvas eritēmas formas;
- *erythema nodosum*;
- seborejisks dermatīts (smagas formas);
- psoriāze (smagas formas);
- ēde;

- (pret standarta terapiju rezistenta) nātrene;
- sēnīšu infekcijai līdzīga mikoze;
- dermatomiozīts;
- sklerodermija;
- Kvinkes tūska.

Pret tradicionālajiem terapijas veidiem rezistentas alerģiska rakstura patoloģijas:

- astma;
- kontaktdermatīts;
- atopisks dermatīts;
- seruma slimība;
- alerģisks rinīts;
- paaugstināta jutība pret zālēm;
- asins transfūzijas izraisīta nātrene.

Acu patoloģijas:

- redzes spēju apdraudošas patoloģijas (akūts centrāls horioretinīts, redzes nerva iekaisums), alerģiska rakstura patoloģijas (konjunktivīts, uveīts, sklerīts, keratīts, irīts);
- sistēmiski imūnās sistēmas darbības traucējumi (sarkoidoze, temporālais arterīts);
- proliferatīvas acs dobuma izmaiņas (endokrīna rakstura oftalmopātija, pseidoaudzējs);
- simpatētiska oftalmija;
- imūnās sistēmas darbību nomācoša terapija radzenes transplantācijas gadījumos.

Kuņģa-zarnu trakta patoloģijas:

- čūlainais kolīts (smagi saasinājumi);
- Krona slimība (smagi saasinājumi);
- hronisks autoimūns hepatīts;
- atgrūšanas reakcijas pēc aknu transplantācijas.

Elpceļu patoloģijas:

- akūts toksisks bronhiolīts;
- hronisks bronhīts;
- alerģiska bronhu/plaušu aspergiloze;
- neraksturīgas alerģiska rakstura alveolīta formas;
- idiopātisks fibrozējošs alveolīts;
- sarkoidoze;
- eozinofīliska infiltrācija;
- zibenīga vai diseminēta plaušu tuberkuloze, preparātu lietojot vienlaicīgi ar piemērotiem prettuberkulozes ķīmijterapeitiskajiem līdzekļiem;
- tuberkulozs pleirīts, preparātu lietojot vienlaicīgi ar piemērotiem prettuberkulozes ķīmijterapeitiskajiem līdzekļiem;
- pleirīts sistēmisku saistaudu patoloģiju gadījumos;
- plaušu asinsvadu iekaisums;
- berilioze (granulomatozs iekaisums);
- obliterējošs bronhīts pēc saindēšanās ar indīgām gāzēm;
- radiācijas vai aspirācijas izraisīts pneumonīts.

Hematoloģiskas patoloģijas:

- iedzimta vai iegūta hroniska tīra aplastiska anēmija;
- autoimūna hemolītiska anēmija;
- sekundāra trombocitopēnija pieaugušajiem;
- eritroblastopēnija;
- akūta limfoblastiska leikoze (ierosinošai terapijai);
- mielodisplāzijas sindroms;
- ļaundabīga angioimunoblastiska T-šūnu limfoma (kombinācijā ar citostatiskajiem līdzekļiem);
- plazmocitoma (kombinācijā ar citostatiskajiem līdzekļiem);
- smaga anēmija pēc mielofibrozes ar mieloīdu metaplāziju vai limfoplazmocitoīdu imunocitomu;
- sistēmiska histiocitoze (ar sistēmiskiem traucējumiem).

Nieru patoloģijas:

- primārs un sekundārs glomerulonefrīts (Gudpāščera sindroms);

- nieru darbības traucējumi sistēmisku saistaudu patoloģiju (sistēmiskas sarkanās vilkēdes vai Šēgrēna sindroma) gadījumos;
- sistēmisks vaskulīts (parasti kombinācijā ar ciklofosfamīdu):
 - o glomerulonefrīts mezglainā poliarterīta gadījumā;
 - o Čērga – Strausa sindroms;
 - o Vegenera granulomatoze;
 - o Henoka – Šēnleina purpura;
 - o jaukta tipa krioglobulinēmija;
 - o nieru darbības traucējumi Takajasu arterīta gadījumā;
- intersticiāls nefrīts;
- imūnās sistēmas darbību nomācoša terapija nieru transplantācijas gadījumos;
- diurēzes ierosināšanai vai proteīnūrijas samazināšanai idiopātiska nefrotiskā sindroma (bez urēmijas) gadījumā, kā arī nieru darbības traucējumu terapijai sistēmiskas sarkanās vilkēdes gadījumā.

Ļaundabīgas patoloģijas:

- paliatīva terapija pieaugušiem leikozes un limfomas slimniekiem;
- akūta leikoze bērniem;
- hiperkalciēmija ļaundabīgu patoloģiju gadījumā.

Smadzeņu tūska:

- primāru vai metastazējušu smadzeņu audzēju, kraniotomijas vai galvas ievainojumu izraisīta smadzeņu tūska.

Citas indikācijas:

- tuberkulozs meningīts ar subarahnoidālu blokādi (kopā ar piemērotu prettuberkulozes terapiju);
- trihinoze gadījumos, kad ir skarta nervu sistēma vai miokards;
- virsnieru garozas hiperfunkcijas diagnostiski testi.

4.2 Devas un lietošanas veids

Preparāta devas lielums ir jāpielāgo katram pacientam individuāli un atbilstoši slimībai, paredzamajam terapijas ilgumam, zāļu panesībai un organisma reakcijai uz terapiju.

Terapija

Pieaugušajiem ieteicamā sākumdeva ir no 0,5 mg līdz 9 mg dienā. Parastā balstdeva ir 0,5 mg - 3 mg dienā. Dienas devu var sadalīt 2 - 4 daļās.

Deksametazona sākumdeva pacientam ir jāsaņem tik ilgi, līdz tiek sasniegta klīniska atbildes reakcija. Pēc tam devas lielums pakāpeniski ir jāsamazina līdz minimālajam efektīvajam līmenim. Ja terapija ar lielām preparāta devām ir ilgusi vairāk nekā dažas dienas, deva pakāpeniski ir jāsamazina vairāku secīgu dienu vai pat ilgākā laikā.

Ilgu laiku perorāli lietojot lielas preparāta devas, deksametonu ir ieteicams lietot kopā ar ēdienu, bet starp ēdienreizēm- antacīdos līdzekļus.

Devas bērniem

Aizstājterapijas gadījumā ieteicamās preparāta perorālās devas lielums ir 0,02 mg/kg ķermeņa masas vai 0,67 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma, sadalot 3 devās. Citu indikāciju gadījumā ieteicamās devas lielums ir no 0,08 mg līdz 0,3 mg/kg ķermeņa masas vai 2,5 - 10 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma, sadalot 3 vai 4 devās.

Diagnostiski testi attiecībā uz virsnieru garozas hiperfunkciju

Īslaicīgi testi ar 1 mg lielām deksametonu devām: plkst. 23.00 pacients iekšķīgi lieto 1 mg deksametonu. Nākamajā dienā plkst. 8.00 tiek paņemts asins paraugs, lai serumā noteiktu kortizola koncentrāciju.

Specifisks, 2 dienas ilgs tests ar 2 mg deksametonu: 2 dienas ik pēc 6 stundām pacients iekšķīgi lieto pa 2 mg deksametonu. 17-hidroksikortikosteroīdu koncentrācijas noteikšanai ņem 24 stundu urīna paraugu.

Ekvivalentās kortikosteroīdu devas

0,75 mg deksametazona	5 mg prednizona
25 mg kortizona	4 mg metilprednizolona
20 mg hidrokortizona	4 mg triamcinolona

5 mg prednizolona

0,75 mg betametazona

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām. Deksametazons ir kontrindicēts arī akūtu vīrusu, bakteriālu un sēnīšu infekciju gadījumos (ja nav ordinēta piemērota terapija), kā arī Kušinga sindroma gadījumā, vakcinējoties ar dzīvām vakcīnām un zīdīšanas periodā (izņemot neatliekamas palīdzības gadījumus).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacientiem, kuri saņem ilgstošu deksametazona terapiju, pēc terapijas pārtraukšanas ir iespējams glikokortikoīdu abstinences sindroms (arī bez redzamām virsnieru nepietiekamības pazīmēm). Sindroma izpausmes var būt drudzis, izdalījumi no deguna, konjunktīvas piesarkums, galvassāpes, reibonis, miegainība vai aizkaitināmība, muskuļu un locītavu sāpes, vemšana, ķermeņa masas samazināšanās, nespēks, bieži – arī krampji. Tādēļ deksametazona devas lielums ir jāsamazina ļoti pakāpeniski. Pēkšņa zāļu lietošanas pārtraukšana var izraisīt pacienta nāvi.

Ja pacients terapijas vai zāļu lietošanas pārtraukšanas laikā ir pakļauts ievērojamam stresam (traumām, ķirurģiskām manipulācijām vai smagai slimībai), ir vai nu jāpalielina deksametazona deva vai arī jālieto hidrokortizons vai kortizons.

Pacientiem, kuri saņem ilgstošu deksametazona terapiju un pēc tās pārtraukšanas cieš no smaga stresa, deksametazona lietošana ir jāatsāk, jo terapijas izraisītā virsnieru nepietiekamība var saglabāties vairākus mēnešus pēc terapijas pārtraukšanas.

Deksametazona vai dabīgo glikokortikoīdu lietošana pacientiem ar čūlainu kolītu var maskēt jau esošas vai jaunas infekcijas, kā arī zarnu perforācijas pazīmes.

Deksametazona lietošana var saasināt sistēmiskas sēnīšu infekcijas, latentu amebiāzi vai plaušu tuberkulozi.

Pacientiem ar aktīvu plaušu tuberkulozi deksametazonu (kopā ar prettuberkulozes līdzekļiem) ir atļauts lietot tikai zibenīgas vai smagas diseminētas plaušu tuberkulozes gadījumos. Pacientiem ar neaktīvu plaušu tuberkulozi, kurus ārstē ar deksametazonu, kā arī pacientiem, kuriem novēro pozitīvus tuberkulīna testa rezultātus, profilaktiski ir jāsaņem attiecīgi ķīmijterapeitiski preparāti.

Īpaša piesardzība un rūpīga medicīniska kontrole ir nepieciešama pacientiem ar osteoporozi, hipertensiju, sirds mazspēju, tuberkulozi, glaukomu, aknu vai nieru mazspēju, diabētu, aktīvu peptisku čūlu, nesen veidotām zarnu anastomozēm, čūlaino kolītu un epilepsiju. Piesardzība ir jāievēro, preparātu lietojot pacientiem pirmajās nedēļās pēc miokarda infarkta, pacientiem ar trombemboliju, *myasthenia gravis*, glaukomu, hipotireoīdismu, psihozi vai psihoneirozi, kā arī gados vecākiem pacientiem.

Deksametazona terapijas laikā ir iespējami diabēta saasinājumi, kā arī pāreja no latentām diabēta formām uz klīniskām diabēta izpausmēm.

Ilgstošas terapijas gadījumā ir jākontrolē kālija jonu koncentrācija serumā.

Deksametazona terapijas laikā ir kontrindicēta vakcinācija ar dzīvām vakcīnām. Imunizācija ar nedzīvām vīrusu vai baktēriju vakcīnām neizraisa paredzēto antivielu sintēzi un neizraisa paredzamo aizsargājošo iedarbību. Deksametazonu parasti nelieto 8 nedēļas pirms un 2 nedēļas pēc vakcinācijas.

Pacientiem, kuriem ilgstoši ievada vai kuri ilgstoši lieto lielas deksametazona devas, ir jāizvairās no saskares ar masalu slimniekiem. Nejauša kontakta gadījumā ir ieteicama profilaktiska terapija ar imūnglobulīnu.

Pacientiem, kuri nav slimojuši ar vējbakām un tiek ārstēti ar kortikosteroīdiem imūnsupresīvās devās, ieteicams veikt pasīvo imunizāciju.

Piesardzība ir jāievēro pacientiem, kuri atveseļojas pēc nesen veiktām ķirurģiskām operācijām vai kaulu lūzumiem, jo deksametazona lietošana var aizkavēt brūču un kaulu lūzumu dzīšanu.

Pacientiem ar aknu cirozi vai hipotireoīdismu palielinās glikokortikoīdu iedarbības intensitāte.

Glikokortikoīdi var ietekmēt ādas paaugstinātas jutības testu rezultātus.

Bērniem un pusaudžiem deksametazons ir jālieto tikai absolūtu indikāciju gadījumos. Terapijas laikā rūpīgi jākontrolē bērna vai pusaudža augšana un attīstība.

Svarīga informācija par kādu no preparāta sastāvdaļām

Dexamethason Krka satur laktozi. Pacienti ar retām iedzimtām patoloģijām, kas ir raksturīgas ar galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes–galaktozes malabsorbciju, šīs zāles lietot nav atļauts.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīga deksametazona un nesteroido pretiekaisuma līdzekļu lietošana palielina kuņģa–zarnu trakta asiņošanas un čūlu veidošanās risku.

Vienlaicīga zāļu (piemēram, fenitoīna, fenobarbitāla, karbamazepīna, primidona, rifabutīna vai rifampicīna), kuras pastiprina enzīma CYP 3A4 aktivitāti, kā arī zāļu (piemēram, efedrīna un aminoglutetimīda), kuras paātrina glikokortikoīdu grupas vielu metabolisko klīrensu, lietošana vājina deksametazona iedarbību, tādēļ šādos gadījumos ir jāpalielina deksametazona deva.

Deksametazona un iepriekš nosaukto zāļu mijiedarbība var traucēt deksametazona nomākuma testu. Tas ir jāievēro, vērtējot testa rezultātus apstākļos, kad tests ir veikts, deksametazonu lietojot vienlaicīgi ar jebkurām no iepriekš nosauktajām zālēm.

Vienlaicīgas deksametazona un zāļu (piemēram, ketokonazola vai makrolīdu grupas antibiotisko līdzekļu), kuras nomāc CYP 3A4 enzīma aktivitāti, lietošanas rezultātā var palielināties deksametazona koncentrācija serumā.

Deksametazons vidēji intensīvi palielina CYP 3A4 aktivitāti. Vienlaicīga preparāta un citu zāļu (piemēram, indinavira vai eritromicīna), kuras metabolizē CYP 3A4, lietošana var paātrināt to klīrensu, kā rezultātā samazinās šo vielu koncentrācija serumā.

Ketokonazols, nomācot CYP 3A4 enzīma aktivitāti, var paaugstināt deksametazona koncentrāciju plazmā un, no otras puses, nomākt glikokortikoīdu sintēzi virsnierēs. Tādēļ, samazinot deksametazona devu, ir iespējama virsnieru nepietiekamība.

Deksametazona lietošana vājina pret diabētu preparātu, antihipertensīvo līdzekļu, prazikvantela un nātrijurētisko preparātu terapeitisko efektivitāti (ir jāpalielina šo preparātu deva), kā arī veicina heparīna, alendazola un kālijurētisko preparātu aktivitāti (nepieciešamības gadījumā ir jāsamazina šo zāļu devas).

Deksametazona lietošana var izmainīt kumarīna grupas antikoagulantu iedarbību, tādēļ vienlaicīgas terapijas gadījumā ir ieteicams biežāk kontrolēt protrombīna laiku.

Vienlaicīga lielu glikokortikoīdu devu un bēta₂ receptoru agonistu lietošana palielina hipokaliēmijas risku. Pacienti ar hipokaliēmiju ir novērota pastiprināta sirds glikozīdu tieksme izraisīt aritmiju, kā arī pastiprināta to toksicitāte.

Antacīdie līdzekļi kuņģī vājina deksametazona absorbciju. Deksametazona lietošana kopā ar ēdienu vai alkoholiskajiem dzērieniem nav pētīta, tomēr zāļu lietošana kopā ar ēdienu, kas satur daudz nātrija, nav ieteicama. Smēķēšana deksametazona farmakokinētiku neietekmē.

Glikokortikoīdu lietošana nierēs pastiprina salicilātu klīrensu, tādēļ dažkārt serumā ir grūti sasniegt salicilātu terapeitiskās koncentrācijas. Piesardzība ir jāievēro attiecībā uz pacientiem, kuriem pakāpeniski samazina kortikosteroīdu devas, jo var palielināties salicilātu koncentrācija serumā un attīstīties intoksikācija ar salicilātiem.

Vienlaicīgi lietojot perorālos kontracepcijas līdzekļus, var palielināties glikokortikoīdu izvadīšanas pusperiods, kā rezultātā pastiprinās to bioloģiskā iedarbība un palielinās nevēlamo blakusparādību biežums.

Vienlaicīga deksametazona un ritodrīna lietošana ir kontrindicēta dzemdību laikā, jo sakarā ar plaušu tūska mātei var iestāties nāve.

Vienlaicīga deksametazona un talidomīda lietošana var izraisīt toksisku epidermas nekrolīzi.

Mijiedarbība ar potenciālo terapeitisko ieguvumu: vienlaicīga deksametazona un metoklopramīda, difenhidramīna, proklorperazīna vai 5-HT₃ receptoru antagonistu (serotonīna vai 5-hidroksitriptamīna 3. tipa receptoru antagonistu, piemēram, ondansetrona vai granisetrona) lietošana ir efektīva ķīmijterapeitisko preparātu (cisplatīna, ciklofosfamīda, metotreksāta vai fluoruracila) lietošanas izraisītas slikta dūša un vemšanas profilaksei.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Nav iespējams izslēgt kaitīgu preparāta ietekmi uz augli un jaundzimušo. Preparāta lietošana kavē augļa intrauterīno augšanu. Grūtniecēm deksametazonu ir atļauts ordinēt tikai atsevišķos, steidzamos gadījumos un tikai tad, ja paredzamais ieguvums mātei attaisno risku auglim. Īpašu piesardzību ieteicams ievērot preeklampsijas gadījumā. Saskaņā ar vispārējiem uz glikokortikoīdu terapiju attiecīgajiem ieteikumiem, grūtniecības laikā pamatslimības kontrolei ir jālieto vismazākā efektīvā preparāta deva. Mātēm, kuras grūtniecības laikā ilgstoši ir saņēmušas lielas kortikosteroīdu grupas vielu devas, dzimušie bērni ir rūpīgi jākontrolē attiecībā uz iespējamu virsnieru nepietiekamību.

Ir pierādīts, ka glikokortikoīdi iekļūst placentas audos un var sasniegt augstu koncentrāciju augļa organismā. Placentā deksametazons metabolizējas mazāk nekā, piemēram, prednizons, tādēļ augļa organismā ir iespējama augsta deksametazona koncentrācija serumā. Saskaņā ar dažiem datiem, farmakoloģiskas glikokortikoīdu grupas vielu devas var palielināt placentas nepietiekamības, oligohidramniju, kavētas augļa augšanas vai intrauterīnas bojāejas risku, kā arī bērnam izraisīt leukocītu (neitrofilo šūnu) skaita palielināšanos un virsnieru nepietiekamību. Pierādījumi, kas apstiprinātu glikokortikoīdu grupas vielu teratogēno iedarbību, nav iegūti.

Sievietēm, kuras grūtniecības laikā ir saņēmušas glikokortikoīdus, dzemdību laikā ir ieteicams ievadīt glikokortikoīdu papilddevas. Ilgu dzemdību, kā arī plānota ķeizargrieziena gadījumā peripartālā perioda laikā ir ieteicams ik pēc 8 stundām intravenozi ievadīt pa 100 mg hidrokortizona.

Neliels glikokortikoīdu daudzums izdalās mātes pienā, tādēļ mātēm, kuras ārstē ar deksametazonu (īpaši, ja tiek izmantotas suprafizioloģiskas devas, kuru lielums ir aptuveni 1 mg), zīdīt bērnu nav ieteicams, jo var tikt kavēta bērna augšana, kā arī samazināties endogēno kortikosteroīdu sekrēcija.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Dexamethason Krka neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Deksametazona lietošanas laikā iespējamās nevēlamās blakusparādības to biežuma secībā ir sistematizētas šādās grupās:

- ļoti bieži: >1/10,
- bieži: >1/100, <1/10,
- retāk: >1/1000, <1/100,
- reti: >1/10 000, <1/1000,
- ļoti reti: <1/10 000, ieskaitot atsevišķus gadījumus.

Nevēlamo blakusparādību biežums ir atkarīgs no preparāta devas lieluma un terapijas ilguma.

Īslaicīgas deksametazona terapijas izraisītas nevēlamās blakusparādības, kas sistematizētas pēc atsevišķām orgānu sistēmām:

Imūnās sistēmas traucējumi

- retāk: paaugstinātas jutības reakcijas.

Endokrīnās sistēmas traucējumi

- bieži: pārejoša virsnieru nepietiekamība.

Metabolisma un barošanās traucējumi

- bieži: samazināta oglekļa hidratu panesība, ēstgribas un ķermeņa masas palielināšanās.
- retāk: hipertrigliceridēmija.

Psihiskie traucējumi

- bieži: psihiski traucējumi.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

- retāk: peptiska čūla un akūts pankreatīts.

Ilgstošas deksametazona terapijas izraisītas nevēlamās blakusparādības, kas sistematizētas pēc atsevišķām orgānu sistēmām:

Imūnās sistēmas traucējumi

- retāk: vājināta imūnās sistēmas pretestība un pastiprināta uzņēmība pret infekcijām.

Endokrīnās sistēmas traucējumi

- bieži: ilgstoša virsnieru nepietiekamība, kavēta bērnu un pusaudžu augšana.

Metabolisma un barošanās traucējumi

- bieži: centrāla aptaukošanās.

Acu slimības

- retāk: katarakta, glaukoma.

Asinsvadu sistēmas traucējumi

- retāk: hipertensija.

Ādas un zemādas audu bojājumi

- bieži: plāna un trausla āda.

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

- bieži: muskuļu atrofija, osteoporoze,
- retāk: aseptiska kaulu nekroze.

Atsevišķās orgānu sistēmās ir iespējamās arī šādas nevēlamas, deksametazona terapijas izraisītas blakusparādības (tās ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā):

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

- trombemboliskas komplikācijas, samazināts monocītu un/vai limfocītu skaits, leukocitoze, eozinofīlija (tāpat kā citu glikokortikoidu lietošanas gadījumā),
- reti: trombocitopēnija un ne-trombocitopēniska purpura.

Imūnās sistēmas traucējumi

- reti: izsitumi, nātrene, angioneirotiska tūska, bronhu spazmas, anafilaktiskas reakcijas.

Sirds funkcijas traucējumi

- multifokālas kambaru ekstrasistoles, intermitējoša bradikardija, sirds mazspēja.
- ļoti reti: miokarda plīsums pēc neseno pārciesta miokarda infarkta.

Asinsvadu sistēmas traucējumi

- hipertensīva encefalopātija, hipertensija.

Nervu sistēmas traucējumi

- papillas tūska un paaugstināts intrakraniālais spiediens (smadzeņu pseidoaudzējs) pēc terapijas pārtraukšanas, vertigo, krampji, galvassāpes.

Psihiskie traucējumi

- personības un uzvedības izmaiņas, kuru visbiežākās izpausmes ir eiforija. Ir aprakstīts arī bezmiegs, aizkaitināmība, hiperkinēzija un depresija.
- reti: psihozes.

Endokrīnās sistēmas traucējumi

- virsnieru nepietiekamība un atrofija (samazināta reaktivitāte uz stresu), Kušinga sindroms, kavēta bērnu un pusaudžu augšana, neregulāras menstruācijas, hirsutisms.

Metabolisma un barošanās traucējumi

- pāreja no latentā diabēta uz tā klīniskajām izpausmēm, vājāka ogļhidrātu panesība, paaugstināta nepieciešamība pēc insulīna vai perorāli lietojamajiem pret diabēta līdzekļiem diabēta slimniekiem, proteīnu katabolisma procesu radīta negatīva slāpekļa balance, hipokalēmiska alkalozē, nātrija jonu un ūdens aizture organismā, palielināts kālija jonu zudums.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

- ezofagīts, slikta dūša, žagas,
- retāk: peptiskas kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūlas. Ir iespējama arī čūlu perforācija un asiņošana kuņģa-zarnu traktā (asins vemšana, melēna), pankreatīts, žultspūšļa un zarnu perforācija (īpaši pacientiem ar hroniskām iekaisīgām zarnu slimībām).

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

- muskuļu vājums, steroīdu lietošanas izraisīta miopātija (muskuļu audu katabolisma izraisīts muskuļu vājums), osteoporoze (pastiprināta kalcija jonu ekskrēcija) un skriemeļu kompresijas lūzumi, aseptiska kaulu nekroze (visbiežāk novēro aseptisku augšstilba un pleca kaulu galviņu nekrozi), cīpslu plīsumi (īpaši gadījumos, kad vienlaicīgi tiek lietotas dažas hinolonu grupas vielas), locītavu skrimšļaudu bojājumi un kaulu nekroze (biežu intraartikulāru injekciju gadījumos).

Ādas un zemādas audu bojājumi

- kavēta brūču dzīšana, plāna un trausla āda, strijas, petēhijas un ekhimozes, apsārtums, pastiprināta svīšana, pinnes, ādas testu reakciju nomākums.
- ļoti reti: angioneirotiska tūska, alerģisks dermatīts, nātrene.

Acu slimības

- acs iekšējā spiediena palielināšanās, glaukoma, katarakta, eksoftalms.

Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības

- reti: impotence.

Vispārēji traucējumi

- tūska.

Glikokortikoīdu abstinences sindroma simptomi un pazīmes

Ja ar glikokortikoīdiem ilgstoši ārstētiem pacientiem preparāta devu samazina pārāk strauji, ir iespējamās virsnieru nepietiekamības pazīmes, hipotensija un nāves iestāšanās.

Dažos gadījumos abstinences sindroma simptomi var būt līdzīgi simptomiem un pazīmēm, ko novēro pacientam ārstējamās slimības pasliktinājuma vai recidīva gadījumā.

Smagu nevēlamu blakusparādību gadījumā terapija ir jāpārtrauc.

4.9 Pārdozēšana

Akūta preparāta pārdozēšana, kā arī akūtas pārdozēšanas izraisīti nāves gadījumi ir aprakstīti reti. Pārdozēšana var izraisīt (bet parasti ne agrāk kā vairākas nedēļas pēc preparāta ieņemšanas) vairumu iepriekš nosaukto nevēlamo blakusparādību (skatīt apakšpunktu 4.8), galvenokārt Kušinga sindromu. Vienreizēja lielāka tablešu daudzuma ieņemšanas rezultātā klīniski nozīmīga intoksikācija neiestājas. Specifisks antidots nav pieejams. Terapijai ir jābūt uzturošai un simptomātiskai. Deksametazona ekstrakcijas paātrināšanai no organisma hemodialīze nav efektīva.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: glikokortikoīdi, ATĶ kods: H02A B02.

Deksametazons ir sintētisks virsnieru garozas hormons (kortikosteroīds) ar glikokortikoīdu iedarbību. Tam ir raksturīga pretiekaisuma un imūnās sistēmas darbību nomācoša iedarbība. Viela ietekmē arī enerģētiskos metabolisma procesus, glikozes homeostāzi un hipotalamu aktivizējošā faktora sekrēciju (ar negatīvas atgriezeniskās saites starpniecību), kā arī hipofīzes priekšējās daivas trofiskā hormona sekrēciju.

Glikokortikoīdu iedarbība vēl nav pilnīgi izpētīta. Pašlaik ir iegūti pietiekami daudz liecību par glikokortikoīdu darbības mehānismu, kas pierāda to iedarbību šūnu līmenī. Pastāv divas labi definētas šūnu citoplazmā konstatētas receptoru sistēmas. Ar glikokortikoīdu receptoru starpniecību kortikosteroīdu grupas vielas regulē pretiekaisuma un imūnās sistēmas darbību nomācošo iedarbību, kā arī glikozes homeostāzi, bet ar minerālkortikoīdu receptoru starpniecību tās regulē nātrija un kālija jonu metabolismu, kā arī elektrolītu un ūdens līdzsvaru organismā.

Glikokortikoīdi ir taukos šķīstošas vielas, kas caur šūnas membrānu viegli iekļūst mērķa šūnās. Hormona saistība ar receptoru ierosina receptora konformācijas izmaiņas, kā rezultātā pieaug tā afinitāte pret DNS. Hormona un receptora komplekss iekļūst šūnas kodolā un saistās ar DNS molekulas regulācijas reģionu, kas ir pazīstams arī kā uz glikokortikoīdiem reaģējošais elements (GRE). Ar GRE vai specifiskiem gēniem saistītais aktivētais receptors regulē mRNS transkripciju, to veicinot vai vājinot. No jauna izveidojusies mRNS nonāk ribosomās, kam seko jaunu proteīnu molekulu sintēze. Atkarīgi no mērķa šūnu veida un šūnā notiekošajiem procesiem, jauno proteīnu molekulu sintēze var tikt gan veicināta (piemēram, tirozīna transamināzes sintēze aknu šūnās), gan nomākta (piemēram, IL-2 sintēze limfocītu šūnās). Tā kā glikokortikoīdu receptori atrodas visos audos, paredzams, ka to iedarbība izpaudīsies vairumā organisma šūnu.

Iedarbība uz enerģētisko metabolismu un glikozes homeostāzi: deksametazons kopā ar insulīnu, glikagonu un kateholamīnu grupas vielām organismā regulē enerģijas uzglabāšanu un patēriņu. Aknās tas veicina glikozes sintēzi no piruvāta vai aminoskābēm, kā arī glikogēna sintēzi. Perifērajos audos, īpaši muskuļos, deksametazons samazina glikozes patēriņu un no proteīniem mobilizē aminoskābes, kas aknās ir glikoneoģenēzes substrāts. Tiešā ietekme uz taukvielu metabolismu raksturīga ar centripetālu taukaudu pārsadali un pastiprinātu lipolītisko atbildreakciju pret kateholamīniem.

Ar nieru proksimālo kanāliņu receptoru starpniecību deksametazons pastiprina asins plūsmu nierēs un glomerulārās filtrācijas ātrumu, nomāc vazopresīna sintēzi un sekrēciju, kā arī uzlabo nieru spēju izvadīt skābes molekulas.

Palielinot bēta adrenerģisko receptoru, kas pārvada kateholamīnu grupas vielu pozitīvo inotropo iedarbību, skaitu un pastiprinot to afinitāti, deksametazons tieši pastiprina sirds kontrakcijas spēju un paaugstina perifēro asinsvadu tonusu.

Lietojot lielas deksametazona devas, tas nomāc fibroblastisko I un III tipa kollagēna sintēzi, kā arī glikozaminoglikānu sintēzi. Tādējādi, nomācot ekstracelulārā kollagēna un matricē sintēzi, viela kavē brūču dzīšanu. Ilgstoša lielu deksametazona devu lietošana netieši izraisa progresējošu kaulu resorbciju, kā arī tieši nomāc kaulu veidošanās procesus (pieaug parathormona sekrēcija un samazinās kalcitonīna sekrēcija). Turklāt deksametazona iedarbība rada negatīvu kalcija jonu bilanci – samazinās kalcija jonu absorbcija zarnu traktā un palielinās to ekskrēcija ar urīnu. Minētais parasti izraisa sekundāru hiperparatireoidismu un fosfatūriju.

Iedarbība uz hipotalamu un hipofīzi: Deksametazona glikokortikoīdā iedarbība ir 30 reizes spēcīgāka par kortizola iedarbību. Tādējādi salīdzinājumā ar endogēno kortizolu tas ir daudz spēcīgāks KRF un AKTH sekrēcijas inhibitors. Rezultātā samazinās kortizola sekrēcija un pēc ilgstoša KRF un AKTH sekrēcijas nomākuma iestājas arī virsnieru atrofija. Lietojot deksametazona dienas devas, kuru lielums atbilst 20 - 30 mg prednizona, virsnieru nepietiekamība var parādīties jau pēc 5 - 7 terapijas dienām vai pēc 30 dienas ilgas terapijas ar mazām devām. Pēc īslaicīgas (līdz 5 dienas ilgas) terapijas ar lielām devām pārtraukšanas virsnieru garozas funkcija normas robežās var atgriezties nedēļas laikā, bet pēc ilgstošas terapijas stāvoklis normalizējas vēlāk – parasti ne vēlāk kā pēc gada. Dažiem pacientiem ir iespējama neatgriezeniska virsnieru garozas atrofija.

Glikokortikoīdu grupas vielu *pretiekaisuma un imūnās sistēmas darbību nomācošās iedarbības* pamatā ir to molekulārā un bioķīmiskā iedarbība. Molekulāro pretiekaisuma iedarbību nosaka glikokortikoīdu saistība ar glikokortikoīdu receptoriem un vairāku gēnu, kas regulē daudzu iekaisuma procesos iesaistīto informatīvo molekulu, proteīnu un enzīmu sintēzi, darbības izpausmju izmaiņas. Glikokortikoīdu bioķīmisko pretiekaisuma iedarbību izraisa humorālo iekaisuma procesu mediatoru (prostaglandīnu, tromboksānu, citokīnu un leukotriēnu) sintēzes un funkciju blokāde. Deksametazona iedarbība, kavējot arahidonskābes atbrīvošanos no šūnu fosfolipīdu molekulām, samazina leukotriēnu veidošanos, kā rezultātā iestājas fosfolipāzes A₂ aktivitātes nomākums. Šāda iedarbība uz fosfolipāzi nav tieša, bet gan parādās sakarā ar lipokortīna (makrokortīna), kas ir fosfolipāzes A₂ inhibitors, koncentrācijas palielināšanos. Deksametazona inhibējošo iedarbību uz prostaglandīnu un tromboksānu sintēzi nosaka tā kavējošā ietekme uz specifiskas mDNS sintēzi un tādējādi arī uz sintezētās ciklooksigenāzes daudzumu. Turklāt palielinoties lipokortīna koncentrācijai, deksametazons nomāc arī PAF sintēzi. Citas bioķīmiskās pretiekaisuma iedarbības izpausmes ir samazināta ANF un IL-1 sintēze.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Iekšķīgi lietots deksametazons ātri un gandrīz pilnīgi absorbējas. Deksametazona tablešu biopieejamība ir aptuveni 80% (literatūrā ir iespējams atrast atšķirīgu biopieejamības vērtējumu, kas ir robežās no 53 līdz 112%). Pēc vienreizējas devas iekšķīgas lietošanas maksimālā tās koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc 1 - 2 stundām. Devas iedarbība saglabājas aptuveni 2,75 dienas.

Plazmā aptuveni 77% deksametazona saistās ar plazmas proteīniem (galvenokārt ar albumīniem). Ar ne-albumīnu tipa proteīniem saistās tikai neliels deksametazona daudzums. Deksametazons ir taukos šķīstoša viela, tādēļ tas spēj iekļūt inter- un intracelulārajā telpā. Centrālajā nervu sistēmā (hipotalama un hipofīzes audos) tā iedarbība izpaužas, vielai saistoties ar membrānu receptoriem. Perifērajos audos deksametazons saistās ar citoplazmas receptoriem, ar kuru starpniecību arī izpaužas vielas iedarbība. Vietas noārdīšanās notiek tās iedarbības vietā, t. i., šūnās. Deksametazona metabolisma procesi

galvenokārt notiek aknās, tomēr tos novēro arī nierēs un citos audos. Vielas ekskrecija galvenokārt notiek ar urīnu.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Dzīvniekiem gadījumos, kad deksametazona iedarbības intensitāte bija līdzīga tai, ko izmanto klīniskajā praksē, ir novērotas nevēlamas blakusparādības, kam var būt klīniska nozīme.

Akūtās toksicitātes pētījumu rezultāti liecina, ka iekšķīgi lietota deksametazona toksicitāte ir neliela: novērotā LD₅₀ žurkām un pelēm bija attiecīgi > 3 g/kg un 6,5 g/kg. Intraperitoneāli un intravenozi ievadītas vielas LD₅₀ žurkām bija attiecīgi 54 mg/kg un > 64 mg/kg, bet pelēm intraperitoneāli ievadītas vielas LD₅₀ bija 410 mg/kg. Subkutāni ievadīta deksametazona LD₅₀ pelēm, žurkām un trušiem bija attiecīgi 4400 mg/kg, 14 mg/kg un 7 mg/kg. Pēc vienreizējas deksametazona devas toksicitātes klīniskās izpausmes bija acu asarošana, hiperkinēzija, caureja, ķermeņa masas samazināšanās, trīce un krampji.

Atkārtota deksametazona ievade žurkām izraisīja ķermeņa augšanas ātruma samazināšanos, liesas un aizkrūts dziedzera masas izmaiņas, kā arī asins sastāva izmaiņas, bet trušiem novēroja aknu audu nekrozi. Jaundzimušiem žurku mazuļiem deksametazons izraisīja miokarda hipertrofiju.

Pēc FDA klasifikācijas attiecībā uz grūtniecību deksametazons ir "C" grupas viela. Ir pierādīts, ka daudzām eksperimentālo dzīvnieku sugām tas palielina iedzimtu anomāliju gadījumu biežumu. Teratogenitātes eksperimentu rezultāti atklāja galvaskausa un sejas daļas kroplības, sirds anomālijas, aukslēju šķeltni, samazinātu augļa masu, imūndeficītu un ekstraembrionālas struktūras.

In vitro un *in vivo* veiktu deksametazona genotoksicitātes analīžu laikā ir pierādīts, ka vielas iedarbība var apdraudēt ģenētisko materiālu, tomēr Eimsa testa rezultāti attiecībā uz jebkādam mutagenitātes izpausmēm bija negatīvi.

Ir pierādīts, ka deksametazons nomāc vēža šūnu augšanu un jaunu asinsvadu veidošanos.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

laktozes monohidrāts
kukurūzas ciete
povidons
talks
magnija stearāts
koloidāls bezūdens silīcija dioksīds

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Sargāt no gaismas un mitruma.
Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija folijas/PVH/PVDH plēves blisteri pa 10 tabletēm kartona kārbīņā.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovēnija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS

Reģ. Nr.: 96-0272

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 1996. gada 20. jūnijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2007. gada oktobris.