

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dexamethason Krka 4 mg/ ml šķīdums injekcijām vai infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 ml šķīduma injekcijām vai infūzijām (1 ampula) satur 4 mg deksametazona fosfāta (Dexamethasoni phosphas), kas atbilst 4,37 mg deksametazona nātrija fosfāta.

Palīgvielas:

glicerīns	dinātrija edetāts	dinātrija fosfāta dihidrāts
22,50 mg	0,10 mg	0,80 mg

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām vai infūzijām

Dzidrs, bezkrāsains vai viegli iedzeltens šķīdums injekcijām vai infūzijām.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Deksametazonu intravenozi vai intramuskulāri ievada akūtos gadījumos, kā arī gadījumos, kad tā perorāla lietošana nav iespējama.

Endokrīnie 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 hidro kortizons);

- iedzimta virsnieru hiperplāzija;
- subakūts vairogdziedzera iekaisums un smagas radiācijas iedarbības izraisītas vairogdziedzera iekaisuma formas.

Reimatiski traucējumi: (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).

- reimatoīds artrīts, arī hronisks juvenils artrīts, kā arī ar reimatoīdu artrītu saistītas patoloģijas ārpus locītavām (plaušu reimatisms, sirds un/vai acu izmaiņas, ādas asinsvadu iekaisums).

Sistēmiskas saistaudu patoloģijas, vaskulīta sindroms.

Ādas patoloģijas:

- pemfigus;
- smagas *erythema multiforme* formas (Stīvensa – Džonsona sindroms);
- eksfoliatīvs dermatīts;
- bulozs, herpes infekcijai līdzīgs dermatīts;
- smagas eksudatīvas eritēmas formas;
- *erythema nodosum*;
- smagas seborejiska dermatīta formas;
- smagas psoriāzes formas;
- pret standarta terapiju rezistenta nātrene;

- sēnīšu infekcijai līdzīgas mikozes;
- 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);
- alerģijas izpausmes (konjunktivīts, uveīts, sklerīts, keratīts, irīts);
- sistēmiski imūnās sistēmas darbības traucējumi (sarkoidoze, temporālais arterīts);
- proliferatīvas acs dobuma izmaiņas (endokrīna oftalmopātija, pseidoaudzējs);
- simpatētiska oftalmija;
- imūnās sistēmas darbību nomācoša terapija radzenes transplantācijas gadījumos.

Preparātu lieto sistēmiski vai lokāli (ievada subkonjunktivāli, retrobulbāri vai parabulbāri).

Kuņģa- zarnu trakta traucējumi:

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

Elpceļu traucējumi:

- (simptomātiska) sarkoidoze;
- akūts toksisks bronhiolīts;
- hronisks bronhīts un astma (smagi saasinājumi),
- zibenīga vai izkliedēta plaušu tuberkuloze, preparātu lietojot vienlaicīgi ar piemērotiem prettuberkulozes ķīmijterapeitiskajiem līdzekļiem;
- berilioze (granulomatozs iekaisums);
- radiācijas vai aspirācijas izraisīts pneumonīts.

Hematoloģiski traucējumi:

- iedzimta vai iegūta tīra aplastiska anēmija;
- autoimūna hemolītiska anēmija;
- sekundāra trombocitopēnija pieaugušajiem;
- eritroblastopēnija;
- akūta limfoblastiska leikoze (ierosinošai terapijai);
- idiopātiska trombocitopēniska purpura (tikai intravenozai ievadei – intramuskulāra ievade ir kontrindicēta).

Nieru darbības traucējumi:

- 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 *lupus erythematosus* gadījumā.

Ļaundabīgas patoloģijas:

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

Smadzeņu tūska:

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

Šoks:

- pret klasiskiem terapijas veidiem rezistents šoka stāvoklis;

- šoks pacientiem ar virsnieru garozas nepietiekamību;
- anafilaktisks šoks (intravenozi pēc adrenalīna ievades);
- ievadei pirms operācijas, lai novērstu šoku iespējamās vai diagnosticētas virsnieru garozas nepietiekamības gadījumā.

Citas indikācijas:

- tuberkulozs meningīts ar subarahnoidālu blokādi (kopā ar piemērotu prettuberkulozes terapiju);
- trihinoze gadījumos, kad ir skarta nervu sistēma vai miokards;
- cistisks aponeirozes vai cīpslas (ganglija) audzējs.

Indikācijas deksametazona intraartikulārai ievadei vai ievadei mīkstajos audos:

- reimatoīds artrīts (smags atsevišķas locītavas iekaisums);
- ankilozējošs spondilīts (gadījumos, kad locītavas iekaisuma process nereaģē uz konvencionālo terapiju);
- psoriātisks artrīts (oligoartikulārs un tendosinovīts);
- monoartrīts (pēc šķidruma evakuācijas no locītavas);
- locītavu osteoartrīts (tikai sinovīta un eksudāta gadījumos);
- ārpuslocītavu reimatisms (epikondilīts, tendosinovīts, bursīts);

Lokālai lietošanai (injekcijām bojājumos):

- kelloīdi,
- hipertrofiskas, iekaisušas un infiltrētas brūces ēdes, psoriāzes, gredzenveida granulomas, sklerotiska folikulīta, diskveida vilkēdes un ādas sarkoidozes gadījumos;
- lokalizēta matu izkrišana.

4.2 Devas un lietošanas veids

Preparāta deva jāpielāgo katram pacientam individuāli un atbilstoši slimībai, paredzamajam terapijas ilgumam, kortikosteroīdu grupas vielu panesībai un organisma reakcijai uz terapiju.

Parenterāla ievade

Deksametazonu parenterāli ievada akūtos gadījumos, gadījumos, kad perorāla preparāta lietošana nav iespējama un apakšpunktā "Terapeitiskās indikācijas" minētajos gadījumos.

Injekciju šķīdumu ievada intravenozas vai intramuskulāras injekcijas, vai intravenozas infūzijas veidā (kopā ar glikozes vai fizioloģisko šķīdumu).

Ieteicamais vidējais intravenozi vai intramuskulāri ievadāmās sākumdevas lielums ir robežās no 0,5 mg līdz 9 mg dienā. Nepieciešamības gadījumā tas var būt lielāks. Deksametazona sākumdeva ir jāievada tik ilgi, līdz tiek sasniegta klīniska atbildes reakcija. Vēlāk preparāta deva ir pakāpeniski jāsamazina līdz vismazākajam, klīniski joprojām efektīvajam lielumam. Ja lielas preparāta devas ievada ilgāk par dažām dienām, devas lielums ir pakāpeniski jāsamazina vairāku sekojošu dienu laikā vai pat ilgākā laika posmā.

Lokāla ievade

Ieteicamais vienreizējas intraartikulāri ievadāmās deksametazona devas lielums ir robežās no 0,4 mg līdz 4 mg. Devas lielums ir atkarīgs no skartās locītavas izmēriem. Lielo locītavu gadījumā parastais deksametazona devas lielums ir no 2 mg līdz 4 mg, bet mazo locītavu gadījumā – no 0,8 mg līdz 1 mg. Intraartikulāro injekciju var atkārtot pēc 3 - 4 mēnešiem. Attiecīgajā locītavā šādu injekciju pacienta dzīves laikā ir atļauts izdarīt 3 - 4 reizes un vienlaicīgi to nav atļauts izdarīt vairāk kā divās locītavās. Biežāka preparāta ievade var radīt locītavas skrimšļaudu bojājumus un izraisīt kaulu nekrozi.

Intrabursālas injekcijas gadījumā parastā deksametazona deva ir 2 mg - 3 mg, injicējot cīpslu apvalkos – 0,4 mg - 1 mg, bet injicējot saitēs – no 1 mg līdz 2 mg.

Injicējot bojājumos, deksametazona deva atbilst tai, ko izmanto intraartikulāru injekciju gadījumos. Preparātu ir atļauts vienlaicīgi ievadīt ne vairāk kā divos bojājumos.

Ieteicamais deksametazona devas lielums mīksto audu infīlācijai (periartikulārai ievadei), ir no 2 mg līdz 6 mg.

Devas bērniem

Aizstājterapijas gadījumā intramuskulārai injekcijai paredzētais preparāta devas lielums ir 0,02 mg/kg ķermeņa masas vai 0,67 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma. Šādu devu, sadalot 3 daļās, ievada katru 3. dienu. Preparātu var ievadīt arī katru dienu – pa 0,008 - 0,01 mg/kg ķermeņa masas vai 0,2 - 0,3 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma.

Citu indikāciju gadījumos ieteicamās devas lielums ir pa 0,02 - 0,1 mg/kg ķermeņa masas vai 0,8 - 5 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma ik pēc 12 – 24 stundām.

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 sistēmisku sēnīšu infekciju gadījumos (ja nav ordinēta piemērota terapija), kā arī Kušinga sindroma gadījumā, vakcinējoties ar dzīvām vakcīnām un zīdīšanas periodā (izņemot neatliekamas palīdzības gadījumus).

Pacienti ar smagiem hemostāzes traucējumiem intramuskulāra ievade ir kontrindicēta.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Parenterālas kortikosteroīdu lietošanas laikā, lai gan reti, ir iespējamas paaugstinātas jutības reakcijas. Tādēļ, ievērojot šādu parādību iespēju, pirms terapijas sākuma ir jāveic piemēroti pasākumi (minētais īpaši attiecas uz pacientiem, kuru anamnēzē ir paaugstinātas jutības reakcijas pret jebkurām zālēm).

Pacienti, kuri saņem ilgstošu deksametazona terapiju, pēc terapijas atcelšanas ir iespējams kortikosteroīdu 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 preparāta atcelšana var izraisīt pacienta nāvi.

Ja pacients terapijas vai preparāta atcelšanas laikā ir pakļauts ievērojamam stresam (traumām, ķirurģiskām manipulācijām vai smagai slimībai), ir vai nu jāpalielina deksametazona deva vai arī jāordinē hidrokortizons vai kortizons.

Pacienti, 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 var maskēt jau esošas vai jaunas infekcijas, kā arī zarnu perforācijas pazīmes.

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

Pacienti ar aktīvu plaušu tuberkulozi deksametazonu (kopā ar prettuberkulozes līdzekļiem) ir atļauts lietot tikai zibenīgas vai smagas diseminētas plaušu tuberkulozes gadījumos. Pacienti 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 mazspēju, nieru mazspēju, diabētu, aktīvu peptisku čūlu, nesen veidotām zarnu anastomozēm, čūlainu 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 neievada 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.

Intraartikulāra kortikosteroīdu grupas vielu ievade var izraisīt gan lokālas, gan sistēmiskas parādības. Bieža preparāta ievade var radīt locītavas skrimšļaudu bojājumus un izraisīt kaulu nekrozi.

Pirms preparāta intraartikulāras ievades no locītavas ir jāevakuē sinoviālais šķidrums un tas ir jāizmeklē attiecībā uz iespējamu infekciju. No kortikosteroīdu grupas vielu ievades inficētās locītavās ir jāizvairās. Ja pēc injekcijas attīstās septiska locītavas infekcija, ir jāordinē piemērota terapija ar antibiotiskajiem līdzekļiem.

Pacienti ir jāinstruē, ka līdz iekaisuma izārstēšanai locītavas nedrīkst pakļaut pārliekai slodzei.

Ir jāizvairās injicēt preparātu nestabilās locītavās.

Kortikosteroīdi var ietekmēt ādas paaugstinātas jutības testu rezultātus.

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

Svarīga informācija par kādu no preparāta sastāvdaļām

Viena šī preparāta deva satur mazāk nekā 1 mmol (23 mg) nātrija jonu – šāds daudzums ir nenozīmīgs.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīga deksametazona un nesteroīdo 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 ietekmēt deksametazona nomākuma testu. Tas ir jāievēro, vērtējot testa rezultātus apstākļos, kad tests ir veikts, deksametazonu vienlaicīgi lietojot ar jebkurām no iepriekš nosauktajām zālēm.

Vienlaicīga deksametazona un zāļu, kas inhibē citohroma CYP 3A4 enzīma aktivitāti (piemēram, ketokonazols, makrolīdu antibiotikas), var palielināt deksametazona limeni 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 enzīma CYP 3A4 aktivitāti, var paaugstināt deksametazona koncentrāciju plazmā vai arī 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, albandazola un kālijurētisko preparātu aktivitāti (nepieciešamības gadījumā ir jāsamazina šo zāļu devas).

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

Vienlaicīga lielu glikokortikoīdu devu un bēta₂ receptoru antagonistu lietošana palielina hipokalēmijas risku. Pacientiem 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 grupas vielu lietošana nierēs pastiprina salicilātu grupas vielu 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 tūsku mātei var iestāties nāve.

Vienlaicīga deksametazona un talidomīda lietošana var izraisīt toksisku epidermas nekrolīzi.

Mijiedarbība ar potenciālo terapeitisko ieguvumu: vienlaicīga deksametazona un metoklopramīda, difenhidramīna, prochlorperazīna 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 sliktas dūšas 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 ir ieteicams ievērot preeklampsijas gadījumā. Saskaņā ar vispārējiem uz glikokortikoīdu terapiju attiecīgajiem ieteikumiem, grūtniecības laikā fona slimības kontrolei ir jālieto vismazākā efektīvā preparāta deva. Mātēm, kuras grūtniecības laikā ilgstoši ir saņēmušas lielas kortikosteroīdu devas, dzimušie bērni ir rūpīgi jākontrolē attiecībā uz iespējamu virsnieru nepietiekamību.

Ir pierādīts, ka glikokortikoīdu grupas vielas 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 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 kortikoīdu grupas vielas, dzemdību laikā ir ieteicams ievadīt glikokortikoīdu papilddevas. Ilgušu 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 fosfāta 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, <1/1 000,

- 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 oghidrātu panesība, ēstgribas un ķermeņa masas palielināšanās.
- retāk: hipertrigliceridēmija.

Psihiskie traucējumi

- bieži: traucējumi garīgajā sfērā.

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 nevēlamās, deksametazona terapijas izraisītas blakusparādības (tās ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā):

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

- ar trombemboliju saistītas komplikācijas, samazināts monocītu un/vai limfocītu skaits, leukocitoze, eozinofīlija (tāpat kā citu glikokortikoidu lietošanas gadījumos),
- 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 pretdiabēta līdzekļiem diabēta slimniekiem, proteīnu katabolisma procesu radīta negatīva slāpekļa bilance, 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 plīsumi (īpaši pacientiem ar hroniskām iekaisīgām zarnu trakta slimībām).

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

- muskuļu vājums, steroīdu lietošanas izraisīta miopātija (muskuļu katabolisma izraisīts muskuļu vājums), osteoporoze (pastiprināta kalcija jonu ekskrecija) 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 un reakcijas ievadīšanas vietā

- tūska, ādas hiper- vai hipopigmentācija, ādas vai zemādas slāņa atrofija, sterili abscesi un ādas apsārtums.

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 arī 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 ievades) vairumu iepriekš nosaukto nevēlamo blakusparādību (skatīt apakšpunktu 4.8), galvenokārt Kušinga sindromu. Specifisks vielas antidots nav pieejams. Terapijai ir jābūt uzturošai un simptomātiskai. Paātrinot deksametazona ekskreciju no organisma, hemodialīze nav efektīva.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: glikokortikoīdi, ATK 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 metabolismu procesus, glikozes homeostāzi un hipotalamu aktivizējošā faktora sekrēciju (ar negatīvas atgriezeniskās saites starpniecību), kā arī hipofīzes priekšējās daivas trofiskā hormona sekrēciju.

Glikokortikoīdu grupas vielu 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 kortikosteroīdi 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 palielinās 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 sintēze. Atkarīgi no mērķa šūnu veida un šūnā notiekošajiem procesiem, jauno proteīnu 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, ir 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, jo īpaši muskuļu audos, deksametazons samazina glikozes patēriņu un no proteīniem mobilizē aminoskābes, kas aknās ir glikoneoģenēzes substrāts. Tiešā ietekme uz taukvielu metabolismu ir raksturīga ar centripetālu taukaudu pārsadali un pastiprinātu lipolītisku atbildreakciju pret kateholamīnu grupas vielu iedarbību.

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.

Palielinot bēta adrenerģisko receptoru, kas pārvada kateholamīnu 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 (palielinās parathormona sekrēcija un samazinās kalcitonīna sekrēcija). Turklāt deksametazona iedarbība rada negatīvu kalcija jonu bilanci – samazinās kalcija jonu absorbcija zarnu traktā un palielinās to ekskrecija ar urīnu. Minētais parasti izraisa sekundāru hiperparatireoīdismu 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 dziedzeru nepietiekamība var parādīties jau pēc 5 - 7 terapijas dienām vai pēc 30 dienas ilgās terapijas ar mazām devām. Pēc īslaicīgas (līdz 5 dienas ilgās) terapijas ar lielām devām atcelšanas 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 *pretiekaisuma un imūnās sistēmas darbību nomācošās iedarbības* pamatā ir to molekulārā un bioķīmiskā iedarbība. Molekulāro pretiekaisuma iedarbību nosaka glikokortikoīdu grupas vielu 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 specifiskās 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-2 sintēze.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Pēc intravenozas deksametazona ievades maksimāla koncentrācija plazmā tiek sasniegta 5 minūšu laikā, bet intramuskulāras ievades gadījumā – 1 stundu pēc injekcijas. Ja preparātu ievada lokāli, injicējot locītavās vai mīkstajos audos (bojājumos), vielas absorbcija ir lēnāka nekā pēc intramuskulāras injekcijas. Pēc intravenozas preparāta ievades tā iedarbība sākas strauji. Intramuskulāras preparāta ievades gadījumā tā klīniskā iedarbība parādās 8 stundu laikā pēc devas ievades. Vielas iedarbība saglabājas ilgstoši – 17 līdz 28 dienas pēc intramuskulāras ievades vai 3 dienas līdz 3 nedēļas pēc lokālas ievades. Deksametazona bioloģiskais izvadīšanas pusperiods ilgst no 24 līdz 72 stundām. Plazmā un sinoviālajā šķidrumā notiek strauja deksametazona fosfāta pārvērtība par deksametazonu.

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. Vielas 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 perorāli ievadīta deksametazona toksicitāte ir neliela: novērotās LD₅₀ vērtības žurkām un pelēm bija attiecīgi > 3 g/kg un 6,5 g/kg. Intraperitoneāli un intravenozi ievadītas vielas LD₅₀ vērtības žurkām bija attiecīgi 54 mg/kg un > 64 mg/kg, bet pelēm intraperitoneāli ievadītas vielas LD₅₀ vērtība bija 410 mg/kg. Subkutāni ievadīta deksametazona LD₅₀ vērtības 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 dziedzeru 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 palielina iedzimtu anomāliju gadījumu biežumu. Teratogenitātes eksperimentu rezultāti atklāja galvaskausa un sejas daļas kropsības, 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

Glicerīns
Nātrija edetāts
Dinātrija fosfāta dihidrāts
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Zāles ar citiem preparātiem (izņemot apakšpunktā 6.6 minētos) sajaukt (lietot maisījumā) nedrīkst. Deksametazonu samaisot ar hlorpromazīnu, difenhidramīnu, doksaprāmu, doksorubicīnu, daunorubicīnu, idarubicīnu, hidromorfonu, ondansetronu, prochlorperazīnu, gallija nitrātu vai vankomicīnu, veidojas nogulsnes.

2,5% glikozes un 0,9% NaCl šķīdumā ar amikacīnu sadalās aptuveni 16% deksametazona.

Dažas zāles, piemēram, lorazepāms, ar deksametazonu, ir jāsamaisa stikla pudelēs, bet nevis plastmasas maisos (gadījumos, kad iegūtais šķīdums polivinilhlorīda maisos 3 - 4 stundas ir uzglabāts istabas temperatūrā, lorazepāma koncentrācija šķīdumā samazinājās zem 90%).

Dažu zāļu, piemēram, metaraminola, lietošanas gadījumos, kad tās tika samaisītas ar deksametazonu, 24 stundu laikā ir novērota t. s. "lēnas attīstības nesaderība".

Deksametazons un glikopirrolāts: iegūtā šķīduma pH vērtība ir 6,4, kas neiekļaujas stabilitātes robežās.

6.3 Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Ampulas: kartona kārbas pa 25 ampulām ar 1 ml šķīduma injekcijām vai infūzijām (4 mg/ml).

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Šo injekciju šķīdumu ir atļauts ievadīt intravenozi (injekcijas vai infūzijas veidā kopā ar glikozes vai fizioloģisko šķīdumu), intramuskulāri vai lokāli (intraartikulāri, ādas bojājumos vai mīkstajos audos).

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS

Reģ. Nr.: 96-0271

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

5.12.2007./Pārreģistrēts uz neierobežotu laiku.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2010. gada decembris.