

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Dexamethason KRKA solution for injection 4 mg/1 ml
Дексаметазон KRKA инжекционен разтвор 4 mg/1 ml

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml от инжекционния разтвор (1 ампула) съдържа 4 mg dexamethasone phosphate под формата на натриева сол.

Помощните вещества са изброени в раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор: безцветен до бледо жълт, бистър разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1. Показания**

Dexamethasone се прилага интравенозно или интрамускулно при спешни състояния или на пациенти, които не могат да се лекуват перорално.

Алергични състояния: Овладяване на тежки алергични състояния, които не се поддават на конвенционално лечение, при астма, атопичен дерматит, контактен дерматит, реакции на свръхчувствителност към лекарства, хроничен или сезонен алергичен ринит и серумна болест. *Дерматологични болести:* херпетиформен дерматит, ексфолиативна еритродермия, фунгоидна микоза, пемфигус и остра многоформена еритема (синдром на Стивънс-Джоунс).

Ендокринни заболявания: първична или вторична адренкортикова недостатъчност (по избор лекарството е хидрокортизон или кортизон; може да се използва в съчетание с аналогични синтетични минералокортикоиди, ако е приложимо; при детски минералокортикоидни добавки е от особена важност), адренална хиперплазия, хиперкалцемиа, свързана с рак и несупуративен тиреоидит.

Стомашно-чревни заболявания: помага на пациента по време на критичния период на болестта при регионален ентерит (болест на Крон) и улцерозен колит.

Хематологични заболявания: придобита (автоимунна) хемолитична анемия, вродена (еритоидна) хипопластична анемия (анемия на Даямънд-Блекфън), идиопатична тромбоцитопенична пурпура при възрастни, аплазия на чистите червени кръвни телца и определени случаи на вторична тромбоцитопения.

Други: диагностично тестване на адренкортикова хиперфункция, трихинелоза с неврологично или миокардно развитие, туберкулозен менингит със субарахноидно блокиране или предстоящо блокиране, когато се употребява с подходящата антитуберкулозна химиотерапия. *Неопластични заболявания:* за палиативно овладяване на левкемии и лимфоми. *Заболявания на нервната система:* тежко влошаване на състоянието при множествена склероза, церебрална едема, свързана с първични или метастазни мозъчни тумори, краниотомиа или наранявания на главата.

Очни заболявания: симпатическа офталмия, темпорален артериит, увеит и състояния с очни възпаления, неподдаващи се на местни кортикостероиди.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 11-13212/29.05.06

697/22.05.06



Бъбречни заболявания: за пораждаване на диуреза или намаляване на албуминурия, при идиопатичен нефротичен синдром или на такъв, причинен от еритематоден лупус.

Респираторни заболявания: натравяне с берил, бързотечна или разсейваща се белодробна туберкулоза, когато се употребява едновременно с подходящата антитуберкулозна химиотерапия, идиопатични еозинофилни пневмонии, симптоматична саркоидоза.

Ревматични заболявания: допълнителна терапия за краткосрочно приемане (помага на пациента при тежки епизоди или влошаване на състоянието) при остър подагрен артрит, остър ревматичен ендомиокардит, анкилозен спондилит, псориазисен артрит, ф ревматичен артрит, включително ревматичен артрит при младежи (при някои случаи може да се изисква поддържаща терапия с малки дози). За лечението на дерматомиозит, полимиозит и системен еритематоден лупус.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировката трябва да се определя индивидуално, в зависимост от заболяването на пациента, предполагаемата продължителност на лечението, поносимостта към кортикостероиди и отговора на организма.

Парентерално приложение

Dexamethasone се прилага парентерално в спешни случаи, в случаи, когато пероралната терапия не е възможна и при състоянията, включени в показанията.

Лекарството се прилага чрез интравенозна или интрамускулна инжекция, или чрез интравенозна инфузия (с глюкоза или физиологичен разтвор).

Препоръчаните начални средни дневни дози при интравенозно или интрамускулно приложение варират от 0.5 до 9 mg или повече, ако е необходимо. Началните дози на dexamethasone трябва да се прилагат до получаване на клиничен отговор, след това дозата трябва постепенно да се намалява до най-ниското клинично ефективно ниво. Когато високи дози се прилагат за повече от няколко дни, дозата трябва да се намали постепенно в продължение на няколко последователни дни или дори за по-дълъг период от време.

Локално приложение

Препоръчаната еднократна вътреставна доза dexamethasone е 0.4 до 4 mg. Дозата зависи от размера на засегнатата става: обичайната доза за големите стави е 2 до 4 mg dexamethasone, и 0.8 до 1 mg за малките стави. Вътреставната инжекция може да се повтори след 3 до 4 месеца; тя може да се приложи само 3 до 4 пъти в една отделна става за целия живот и може да се приложи едновременно в най-много 2 стави. Почестото приложение може да доведе до увреждане на ставния хрущял и до костна некроза.

Обичайната доза при интрабурсално инжектиране е 2 до 3 mg dexamethasone, при инжектиране в сухожилните влагалища - 0.4 до 1 mg, а в сухожилията - 1 до 2 mg.

При интралезийно инжектиране се използва същата доза dexamethasone както при вътреставно инжектиране. Лекарството може да се инфилтрира в най-много две лезии едновременно.

Препоръчаната доза за инфилтриране в меките тъкани (периартикуларно) е 2 до 6 mg dexamethasone.

Дозировка за деца

Дозата за интрамускулна инжекция при субституираща терапия е 0.02 mg/kg телесно тело или 0.67 mg/m² телесна повърхност, разделена в три приема, през два дни или алтернативно 0.008 до 0.01 mg/kg телесно тегло или 0.2 до 0.3 mg/m² телесна повърхност дневно.

При другите показания препоръчаната доза е 0.02 до 0.1 mg/kg телесно тегло или 0.8 до 5 mg/m² телесна повърхност, прилагани през 12 до 24 часа.

Доза dexamethasone от 0.75 mg е еквивалентна на доза от 4 mg methylprednisolone и triamcinolone, и на доза от 5 mg prednisone и prednisolone, на 20 mg hydrocortisone, и на 25 mg cortisone.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към dexamethasone или някоя друга съставка на лекарството.

Dexamethasone е противопоказан при остри вирусни, бактериални и системни микотични инфекции (когато не е започната подходяща терапия), синдром на Cushing, ваксиниране с жива ваксина и кърмене (с изключение на спешните случаи).

Интрамускулното приложение е противопоказано при пациенти с тежки нарушения на хемостазата.

4.4. Предупреждения и предпазни мерки при употреба

По време на парентерално лечение с кортикостероиди може да възникнат (рядко) реакции на свръхчувствителност. Поради това преди началото на лечението трябва да се вземат подходящи мерки с оглед на тази възможност (особено при пациенти с анамнеза за алергични реакции към други лекарства). При пациенти, подложени на продължителна терапия с dexamethasone, може да се наблюдава синдром на отнемане (включително и без видими признаци на надбъбречна недостатъчност) при преустановяване на лечението (фебрилитет, назални секрети, зачервяване на конюнктивата, главоболие, замаяване, сънливост или раздразнителност, болка в мускулите и ставите, повръщане, загуба на тегло, слабост, често и гърчове). Поради това дозата на dexamethasone трябва да се намалява постепенно. Внезапното прекъсване може да има фатални последици.

Ако пациентът е подложен на необичаен стрес (дължащ се на травма, операция, тежко заболяване) по време на терапията или по време на преустановяване на лечението, дозата на dexamethasone трябва да се увеличи или да се приложи hydrocortisone или cortisone.

При пациенти, които се лекуват с dexamethasone продължително време и са подложени на тежък стрес след преустановяване на лечението, приложението на dexamethasone трябва да се възобнови, тъй като индуцираната надбъбречна недостатъчност може да персистира няколко месеца след прекратяване на терапията.

Лечението с dexamethasone или естествени глюкокортикоиди може да маскира признаците на съществуваща или нова инфекция и признаците на чревна перфорация. Приложението на dexamethasone може да обостри системните микотични инфекции, латентната амебиаза и белодробната туберкулоза.

Пациенти с активна белодробна туберкулоза трябва да се лекуват с dexamethasone (заедно с туберкулостатици) само в случай на фулминантна или тежка дисеминирана белодробна туберкулоза. Болни с неактивна белодробна туберкулоза, които се лекуват с dexamethasone, или пациенти с туберкулинова реактивност, трябва да получават химиопрофилактика.

Препоръчва се предпазливост и стриктно лекарско наблюдение при пациенти с остеопороза, хипертония, сърдечна недостатъчност, туберкулоза, глаукома, чернодробна или бъбречна недостатъчност, диабет, активна пептична язва, прясна чревна анастомоза, улцерозен колит и епилепсия. Специално внимание е необходимо при пациенти през първата седмица след инфаркт на миокарда, болни с тромбоемболизъм, *myasthenia gravis*, глаукома, хипотиреоидизъм, психоза или психоневроза и при пациенти в напреднала възраст.

По време на лечение с dexamethasone може да възникне обостряне на диабет или преминаване от латентна фаза към клинично изявено заболяване.

При продължително лечение трябва да се мониторира серумните нива на калия.

Ваксинирането с живи вирусни ваксини по време на лечение с dexamethasone е противопоказано. Имунизацията с убити вирусни или бактериални ваксини не води до очакваното образуване на антитела и няма очаквания защитен ефект. Dexamethasone обикновено не се прилага 8 седмици преди и 2 седмици след ваксиниране.

Пациенти, лекувани продължително с високи дози dexamethasone, без анамнеза за морбили, трябва да избягват контакт със заразени лица. При случаен контакт се препоръчва профилактично прилагане на имуноглобулин.

Препоръчва се предпазливост при пациенти, които се възстановяват от прекарана наскоро хирургическа операция или фрактури на костите, тъй като dexamethasone може да забави заздравяването на раните и фрактурите.

Ефектът на глюкокортикостероидите се потенцира при пациенти с чернодробна цироза или хипотиреоидизъм.

Вътреставното приложение на dexamethasone може да доведе до локални и системни ефекти. Честото приложение може да предизвика лезии на ставния хрущял и костна некроза.

Преди вътреставно приложение трябва да се евакуира синовиалната течност от ставата и тя да се изследва (да се провери дали не е инфектирана). Прилагането на кортикостероид в инфектирани стави трябва да се избягва. Ако след инжектирането се получи инфектиране на ставата, трябва да се започне подходящо антибиотично лечение.

Пациентите трябва да се предупредят да избягват физическо напрежение на лекуваната става до излекуване на възпалението.

Приложението на лекарството в нестабилни стави трябва да се избягва.

Кортикостероидите може да повлияят резултатите от кожните алергични проби.

Dexamethasone се прилага при деца и юноши само при стриктни показания. По време на лечение с dexamethasone е необходимо стриктно наблюдение на растежа и развитието на детето или юношата.

Трябва да се избягва употребата на кортикостероиди при пациенти с очен Herpes simplex поради риск от корнеална перфорация.

4.5. Лекарствени взаимодействия

Едновременната употреба на dexamethasone и нестероидни противовъзпалителни средства увеличава риска от кървене от стомашно-чревния тракт и образуване на язва. Ефективността на dexamethasone се намалява при едновременно приложение с rifampicin, carbamazepine, phenobarbitone, phenytoin (diphenylhydantoin), primidone, ephedrine и aminoglutethimide, поради това дозата на dexamethasone трябва да се увеличи при такива комбинации. Взаимодействията с тези лекарствени продукти може да повлияе на dexamethasone suppression test. Ако тестът се провежда по време

на едновременно приложение на dexamethasone и някои от изброените лекарства, това трябва да се има предвид при преценка на резултатите.

Dexamethasone намалява терапевтичния ефект на антидиабетните лекарства, антихипертензивните средства, praziquantel и натриуретичните средства (дозата на тези лекарства трябва да се увеличи). Той засилва активността на хепарина, albendazole и калиуретичните средства (дозата на тези лекарства трябва да се намали, ако е необходимо).

Dexamethasone може да промени ефекта на кумариновите антикоагуланти, поради това при едновременно приложение са необходими по-чести проверки на протромбиновото време.

Едновременното приложение на високи дози глюкокортикостероиди и бета₂-рецепторни агонисти повишава риска от хипокалиемия. При пациенти с хипокалиемия се наблюдава по-силно проаритмично действие и токсичност на сърдечните гликозиди.

Глюкокортикостероидите увеличават бъбречния клирънс на салицилатите, поради което понякога е трудно да се достигне терапевтична серумна концентрация на салицилатите. Необходима е предпазливост при пациенти, при които дозата на кортикостероида се намалява постепенно, тъй като може да се получи повишаване на серумните концентрации на салицилатите и интоксикация.

Ако едновременно се прилагат орални контрацептиви, полуживотът на глюкокортикостероидите може да се удължи, биологичният им ефект да се засили и да се повиши честотата на нежеланите реакции.

Едновременното приложение на ritodrine и dexamethasone по време на раждане е противопоказано, тъй като може да предизвика белодробен оток. Има съобщение за смърт на майката при това положение.

Взаимодействия с потенциална терапевтична полза: Едновременното приложение на dexamethasone и metoclopramide, diphenhydramine, prochlorperazine или 5-HT₃ рецепторни антагонисти (serotonin или 5-hydroxy-tryptamine рецептори тип 3, като ondansetron или granisetron) е ефективно за предотвратяване на гадене и повръщане, предизвикани от химиотерапия (cisplatin, cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil).

4.6. Бременност и кърмене

Не може да се изключат увреждащи ефекти на dexamethasone върху плода и новороденото. Лекарството подтиква интраутеринния растеж на плода. Dexamethasone трябва да се използва по време на бременност само в спешни случаи, когато потенциалната полза за майката надхвърля потенциалния риск за плода. Препоръчва се особена предпазливост при прееклампсия. Съгласно общите препоръки, по време на бременност трябва да се използва най-малката ефективна доза за лечение на основното заболяване. Децата, родени от майки, получавали глюкокортикостероиди по време на бременността, трябва да се наблюдават внимателно за признаци на надбъбречна недостатъчност.

Доказано е, че глюкокортикостероидите преминават през плацентата и достигат високи концентрации в плода. Dexamethasone се метаболизира по-слабо в плацентата в сравнение напр. с prednisone. Поради това в плода може да се получат високи концентрации. Според някои данни, дори фармакологични дози глюкокортикостероиди може да повишат риска от плацентарна недостатъчност, олигохидрамнион, забавяне на феталния растеж или вътрематерна смърт, повишение на броя на левкоцитите (неутрофилите) на плода и надбъбречна недостатъчност. Няма данни за тератогенни ефекти на глюкокортикостероидите.

Препоръчва се приложението на допълнителни дози кортикостероиди по време на раждане на жени, които са ги получавали по време на бременността. Когато раждането се протрахира или се планира cezарово сечение, се препоръчва интравенозно приложение на 100 mg hydrocortisone през 8 часа в периода около раждането.

Малки количества глюкокортикостероиди се появяват в кърмата. Поради това не се препоръчва кърмене по време на лечение с dexamethasone (особено когато се използват супрафизиологични дози). Възможните ефекти включват забавяне на растежа на кърмачето и намаление на секрецията на ендогенните глюкокортикостероиди.

4.7. Влияние върху управлението на моторни превозни средства и работа с машини

Няма налични данни за ефект на лекарството върху способността да се шофира моторни превозни средства или да се работи с машини.

4.8. Нежелани реакции

Честотата на нежеланите реакции зависи от дозата и продължителността на лечение. Най-честите нежелани реакции при краткотрайно лечение са: повишен апетит и повишение на телесното тегло, психически нарушения, непоносимост към глюкоза и преходна надбъбречна недостатъчност.

Нечести нежелани реакции са: алергичните реакции, хипертриглицеридемия, пептична язва и остър панкреатит. Продължителното лечение най-често води до централно затлъстяване, кожна ранимост, мускулна атрофия, остеопороза, забавяне на растежа и продължителна надбъбречна недостатъчност, нечести са асептична костна некроза, катаракта, глаукома, хипертония и намалена имунна защита и повишена чувствителност към инфекции.

При пациенти, подложени на продължително лечение с dexamethasone, може да се наблюдава синдром на отнемане (включително и без видими признаци на надбъбречна недостатъчност) при преустановяване на лечението (фебрилитет, назални секрети, зачервяване на конюнктивата, главоболие, замайване, сънливост или раздразнителност, болка в мускулите и ставите, повръщане, загуба на тегло, слабост, често и гърчове).

Локални нежелани реакции (след парентерално приложение): хипер- или хипопигментация на кожата, атрофия на кожата и подкожната тъкан, стерил абсцес и зачервяване на кожата.

Нежелани реакции по системата орган-клас:

Хематологични: левкоцитоза, еозинофилия (както и при другите глюкокортикостероиди), намален брой на моноцити и/или лимфоцити, тромбоемболични събития, рядко тромбцитопения и нетромбцитопенична пурпура.

Сърдечно-съдови: мултифокални камерни екстрасистоли, интермитентна брадикардия, хипертония и хипертонична енцефалопатия. Възможна е руптура на сърцето при пациенти с пресен миокарден инфаркт.

Централна нервна система: личностни или поведенчески промени, които най-често се проявяват с еуфория. Съобщават се и други нежелани реакции: безсъние, раздразнителност, хиперкинезия, депресия и рядко психози. След лечение може да възникне оток на оптичния диск и повишено вътречерепно налягане (мозъчен псевдотумор). Може да се появят и неврологични нежелани реакции като вертиго, гърчове и главоболие.

Ендокринни и метаболитни: подтискане и атрофия на надбъбречните жлези (намален отговор към стрес), синдром на Cushing, хирзутизъм, менструални

нарушения, намалена поносимост към въглехидрати, повишена нужда от инсулин или орални антидиабетни средства при диабетици, преминаване от латентен към клинично активен диабет, отрицателен азотен баланс, дължащ се на катаболизъм на протеините, задръжка на натрий и вода, повишена загуба на калий, оток и хипокалиемична алкалоза, импотентност и забавяне на растежа при деца и юноши.

Стомашно-чревни: гадене, хълцане, езофагит, стомашна и дуоденална язва. Възможно е също и перфорация и кървене от стомашно-чревния тракт (хематемеза, мелена), панкреатит и перфорация на жлъчния мехур и червата (особено при пациенти с хронично възпаление на червата).

Кости и мускули: слабост, стероидна миопатия (мускулна слабост, дължаща се на катаболизъм на мускулите), остеопороза (повишена екскреция на калций) и компресивни фрактури на прешлените, асептична остеонекроза (най-често асептична некроза на главата на фемура и хумеруса), скъсване на сухожилие (особено при едновременна употреба с някои хинолони), лезии на ставния хрущял и костна некроза (при чести вътреставни инжекции).

Кожна: забавено заздравяване на рани, изтъняване и лесна ранимост на кожата, стрии, петехии и екхимози, еритема, засилено потоотделяне, акне, подтисната реакция към кожни тестове. Възможни са и алергичен дерматит, уртикария и ангиоедем.

Очи: повишено вътреочно налягане, глаукома, катаракта или екзофталм.

Реакциите на свръхчувствителност са редки, те се проявяват с обрив, уртикария, ангиоедем, бронхоспазъм и анафилактична реакция.

4.9. Предозиране

Има редки съобщения за остро предозиране или смърт, дължаща се на остро предозиране.

Предозирането може да предизвика, обикновено не по-рано от няколко седмици след прилагането на прекомерната доза, повечето от нежеланите реакции (изброени в раздел „Нежелани реакции“), предимно синдром на Cushing.

Еднократно приложение на по-голямо количество от лекарството обикновено не води до клинично значима интоксикация.

Няма специфичен антидот. Лечението на предозирането е поддържащо и симптоматично. Хемодиализата не е ефективна за ускорено отделяне на dexamethasone от организма.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Според Анатомио-терапевтичната химическа класификация (АТС) dexamethasone спада към групата на системните кортикостероиди (H02AB02).

Dexamethasone е синтетичен хормон на надбъбречната кора (кортикостероид) с глюкокортикоидно действие. Той има противовъзпалително и имunosупресиращо действие и повлиява също енергийния метаболизъм, хомеостазата на глюкозата, и (чрез отрицателна обратна връзка) секрецията на хипоталамус-активиращия фактор и трофичните хормони от аденохипофизата.

Действието на глюкокортикостероидите не е напълно изяснено. До този момент има достатъчно данни за механизма на действие на глюкокортикостероидите, които показват, че те действат на клетъчно ниво. Има две добре определени рецепторни системи, намиращи се в цитоплазмата на клетката, чрез свързването с глюкокортикоидните рецептори, кортикостероидите

противовъзпалителните и имуносупресорни ефекти и регулират хомеостазата на глюкозата. Чрез свързването с минералкортикостероидните рецептори те регулират метаболизма на натрия и калия и водно-електролитния баланс.

Глюкокортикостероидите са липоразтворими вещества, които преминават лесно през клетъчната мембрана в таргетните клетки. Свързването на хормона с рецептора индуцира промяна на структурата на рецептора, което води до повишения му афинитет към ДНК. Комплексът хормон/рецептор навлиза в клетъчното ядро и се свързва с регулаторните области на молекулата на ДНК, известни още като елемент за отговор на глюкокортикоидите (glucocorticoid response element - GRE). Активираният рецептор, свързан с GRE или със специфични гени, регулира транскрипцията на mPНК, която може да се засили или да се намали. Новообразуваната mPНК се пренася до рибозомите, което се последва от образуване на нови протеини. В зависимост от таргетните клетки и процесите, които протичат в клетката, образуването на нови протеини също може да се засили (напр. тирозин трансминазата в чернодробните клетки) или да се намали (напр. IL-2 в лимфоцитите). Тъй като глюкокортикоидните рецептори се намират във всички видове тъкани, приема се, че те действат върху повечето клетки в организма.

Действие върху енергийния метаболизъм и хомеостазата на глюкозата: dexamethasone, заедно с инсулин, глюкогон и катехоламините, регулира съхраняването и изразходването на енергията. В черния дроб той засилва образуването на глюкоза от пируват или аминокиселини и образуването на гликоген. В периферните тъкани, особено в мускулите, той намалява консумацията на глюкоза и мобилизира аминокиселините (от протеините), които в черния дроб действат като субстрат за глюконеогенеза. Директният ефект върху мастния метаболизъм е центрипетално преразпределение на мастната тъкан и засилване на липолитичния ефект на катехоламините.

Чрез свързването си с рецепторите в проксималните бъбречни тубули, dexamethasone засилва бъбречния кръвоток и гломерулната филтрация, инхибира образуването и секретирането на вазопресин и подобрява способността на бъбреците да екскретират киселини.

Чрез увеличаване броя и афинитета на β -адренергичните рецептори, които предават позитивните инотропни ефекти на катехоламините, dexamethasone увеличава директно сърдечния контрактилитет и периферния съдов тонус.

Когато се прилага във високи дози, dexamethasone инхибира продукцията на колаген тип I и тип III от фибробластите и образуването на глюкозоаминогликани. Чрез инхибиране на образуването на екстрацелуларен колаген и матрикс, той забавя зарастването на раните. Терапията с високи дози dexamethasone за продължително време индуцира прогресивна костна резорбция като пряк ефект и намалява образуването на костна тъкан като непряк ефект (засилена секреция на паратироиден хормон и намалена секреция на калцитонин). Освен това, той индуцира отрицателен калциев баланс – намалена резорбция на калций от червата и увеличена екскреция с урината. Обикновено това води до вторичен хиперпаратиреоидизъм и фосфатурия.

Действие върху хипоталамуса и хипофизната жлеза: dexamethasone притежава 30 пъти по-мошен глюкокортикоиден ефект от кортизола. Поради това неговото действие води до по-силно инхибиране на секрецията на CRF и АСТН в сравнение с действието на ендогенния кортизол. Това води до намалена секреция на кортизол и, след продължително подтискане на секрецията на CRF и АСТН, до атрофия на надбъбрека. Надбъбречна недостатъчност може да се наблюдава още на 5-ия до 7-ия

ден след прилагането на dexamethasone в дневни дози, еквивалентни на 20 до 30 mg prednisone, или след 30 дни лечение с ниски дози. След прекратяване на краткотрайна терапия (до 5 дни) с високи дози dexamethasone, функцията на надбъбречната кора може да се нормализира за една седмица. След продължително лечение нормализирането се наблюдава по-късно, обикновено до една година. При някои пациенти може да последва необратима атрофия на надбъбрека.

Противовъзпалителното и имunosупресорното действие на глюкокортикоидите се проявява на базата на техните молекулни и биохимични ефекти. Молекулните противовъзпалителни ефекти се дължат на свързването на глюкокортикоидите с глюкокортикоидните рецептори и на промяна на експресията на редица гени, регулиращи образуването на различни информационни молекули, протеини и ензими, участващи във възпалителната реакция. Биохимичните противовъзпалителни ефекти се дължат на блокирането на образуването и функционирането на хуморалните медиатори на възпалението: простагландини, тромбосани, цитокини и левкотриени. Dexamethasone намалява образуването на левкотриени чрез намаляване на освобождаването на арахидонова киселина от клетъчните фосфолипиди, което той постига чрез инхибиране на активността на фосфолипаза A₂. Действието на фосфолипазата не е директен ефект, а се дължи на увеличаване на концентрацията на липокортин (макрокортин), който е инхибитор на фосфолипаза A₂. Инхибиращото действие на dexamethasone върху образуването на простагландините и тромбосана е резултат от намаляването на образуването на специфична mДНК и оттам на степента на образуване на циклооксигеназа. Освен това, чрез повишение на концентрацията на липокортин, dexamethasone подтиква образуването на PAF. Други биохимични противовъзпалителни ефекти включват намаляване на образуването на TNF и IL-1.

5.2. Фармакокинетика

Dexamethasone phosphate достига максимални плазмени концентрации още 5 минути след интравенозното приложение и до един час след интрамускулно инжектиране. Когато се инжектира локално в ставите и меките тъкани (лезии), резорбцията му е по-бавна. Интравенозното приложение се последва от бързо начало на действието. При интрамускулно инжектиране клиничният ефект настъпва 8 часа след приложението. Действието персистира продължително време, 17 до 28 дни след интрамускулното инжектиране и 3 дни до 3 седмици след локално приложение. Биологичният полуживот на dexamethasone е 24 до 72 часа. В плазмата и синовиалната течност dexamethasone phosphate бързо се превръща в dexamethasone. В плазмата приблизително 77% от dexamethasone се свързва с плазмените протеини, предимно с албумините. Само малки количества dexamethasone се свързват с не-албуминовите протеини. Dexamethasone е липорастворимо вещество и поради това той навлиза в интер- и интрацелуларното пространство. В централната нервна система (хипоталамус, хипофизна жлеза), той оказва своето действие чрез свързване с мембранните рецептори. В периферните тъкани той се свързва и действа чрез цитоплазмените рецептори. Разграждането му се осъществява в мястото му на действие, т.е. в клетката. Той се метаболизира предимно в черния дроб. Малки количества dexamethasone се метаболизират в бъбрека и другите тъкани. Екскретира се предимно с урината.

5.3. Предклинични данни за безопасност

При перорално приложение на женски мишки LD₅₀ на dexamethasone е била 6.5 g/kg и над 3 g/kg при плъхове. При женските мишки значителна смъртност е наблюдавана



след еднократна доза от 3630 mg/m² (1210 mg/kg) при перорално приложение и след еднократна доза от 2382 mg/m² (794 mg/kg) при интравенозно приложение.

Dexamethasone, както и другите кортикостероиди, може да увеличи броя на вродените малформации при различни животински видове. Най-често наблюдаваната малформация при мишките (при дози, надхвърлящи 4 до 10 пъти максималната препоръчвана доза при човека) е било цепнатото небце, а забавяне на феталния растеж и имунен дефицит са наблюдавани след приложение на човешки терапевтични дози. Повечето изследователи приемат, че цепнатото небце може да се дължи на инхибирането на простагландиновата синтеза.

При плъховете (в човешки терапевтични дози или дози, които са няколко пъти по-високи от терапевтичната доза при човека), е наблюдавано повишение на честотата на вродени малформации на мекото небце, сърцето и коремната стена, забавяне на растежа на фетусите и поколението и промени в имунологичния статус и поведението. При изследванията, проведени върху плъхове, е установено, че пренаталното приложение на dexamethasone води до намаление на сърдечната честота и постсинаптичния β -адренергичен отговор. Клиничното значение на тези находки обаче не е установено.

При зайци (след кожно приложение на терапевтични дози на dexamethasone-съдържаща маз), е наблюдавана повишена честота на забавяне на феталния растеж.

При мини прасета е наблюдавана вродена миопатия и забавяне на феталния растеж на потомството на животни, получавали по време на гестационния период dexamethasone в дози, подобни на човешките терапевтични дози.

При rhesus маймуни, получавали в ранния стадий на гестацията dexamethasone в дози, близки до терапевтичните при човека, или по-високи, са наблюдавани аплазия на черепа и в единични случаи *cranium bifidum*. *Cranium bifidum* и вродена аплазия на кожата са установени при потомството на маймуни rhesus, получавали дози dexamethasone от 10 mg/kg дневно от ден 22 до ден 50 от гестацията. При маймуни rhesus, получавали dexamethasone в късен стадий на гестацията, токсичните ефекти са включвали намален размер на черепа, намалено фетално тегло и структурни и хистологични промени в мозъка.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Glycerol, sodium edetate, disodium hydrogen phosphate dihydrate, water for injections.

6.2. Несъвместимости

При смесване на dexamethasone с chlorpromazine, diphenhydramine, doxapram, doxorubicin, daunorubicin, idarubicin, hydromorphone, ondansetron, prochlorperazine, gallium nitrate и vancomycin се образуват преципитати.

Приблизително 16% от dexamethasone в 2.5% разтвор на глюкоза и 0.9% разтвор на натриев хлорид с amikacin е бил разграден.

Някои лекарства, като lorazepam, трябва да се смесват с dexamethasone в стъклени бутилки, не в пластмасови сакове (концентрациите на lorazepam се понижават под 90% между 3 - 4 часа, когато се съхраняват в сакове от поливинилхлорид на стайна температура).

Някои лекарства, като metaraminol, развиват така наречената "обратно развиваща се несъвместимост" в продължение на 24 часа, когато се смесват с dexamethasone.

Dexamethasone и glucocorticolate: крайното рН на разтвора е 6.4, което е извън рамките на стабилността.

6.3. Срок на годност

5 години.

6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

Да се съхранява на места, недостъпни за деца.

6.5. Естество и съдържание на опаковката

Ампула: 25 ампули от 1 ml инжекционен разтвор (4 mg/1 ml) в сгъваема кутия.

6.6. Указания за употреба/работа с продукта

Инжекционният разтвор трябва да се прилага интравенозно (чрез инжектиране или инфузия в разтвор от глюкоза или физиологичен разтвор), интрамускулно или локално (чрез вътреставно инжектиране в лезията или инфилтриране в меките тъкани).

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ И ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА / ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА ОДОБРЕНИЕ ИЛИ ЧАСТИЧНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА НА КХП

5 октомври, 2001 г.

