

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Хъм Рег. №	20040484
Разрешение №	66027 17-07-2024
СМ/МР -	
Допълнително №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

DEXAMETHASONE SOPHARMA 4 mg/ml solution for injection
ДЕКСАМЕТАЗОН СОФАРМА 4 mg/ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка ампула от 1 ml инжекционен разтвор съдържа активно вещество дексаметазонов натриев фосфат (*dexamethasone sodium phosphate*), еквивалентен на 4 mg дексаметазонов фосфат (*dexamethasone phosphate*).

Всяка ампула от 2 ml инжекционен разтвор съдържа активно вещество дексаметазонов натриев фосфат (*dexamethasone sodium phosphate*) еквивалентен на 8 mg дексаметазонов фосфат (*dexamethasone phosphate*).

Помощни вещества с известно действие: пропиленгликол, натрий.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Бистър, безцветен разтвор с pH 7.0 - 8.5 и осмоларитет 410-413 mosmol/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Дексаметазон Софарма инжекционен разтвор е показан при всички състояния, където е показано лечение с глюкокортикоиди.

Дексаметазон Софарма инжекционен разтвор се прилага за овладяване на спешни състояния и когато пероралното лечение с глюкокортикоиди е невъзможно.

Системно приложение:

- Мозъчен оток, причинен от мозъчен тумор, неврохирургични интервенции, мозъчен абсцес, бактериален менингит;
- Политравматичен шок и профилактика на посттравматичен белодробен шок;
- Тежък остър астматичен пристъп;
- Първоначално парентерално лечение на обширни тежки остри кожни заболявания като еритродермия, пемфигус вулгарис, остри екземи;
- Първоначално парентерално лечение на автоимунни заболявания като системен лупус еритематозус (по-специално висцерални форми);
- Активен ревматоиден артрит с тежко прогресиращо протичане, като например бързи деструктивни форми и/или с извънставни прояви;
- Тежки инфекциозни заболявания с токсични състояния (например туберкулоза, коремен тиф, бруцелоза), само с подходяща съпътстваща антиинфекциозна терапия;
- Палиативно лечение на злокачествени тумори;
- Профилактика и лечение на постоперативно повръщане или повръщане, причинено от цитостатици, като част от антиеметичния режим.
- при лечението на заболяването от коронавирус 2019 (COVID-19) при възрастни пациенти и юноши (на възраст над 12 години и с телесно тегло най-малко 40 kg), които се нуждаят от допълнителна кислородна терапия.

Локално приложение:



- Интраартикуларни инжекции: персистиращо възпаление на една или няколко стави след системно лечение на възпалителни ставни заболявания, активирана артроза, остри форми на раменно-скапуларна периартропатия;
- Инфилтрационна терапия (само ако е строго показана) при небактериален тендинит и бурсит, периартропатия, инсерционна тендинопатия.
- Офталмология: субконюнктивална употреба при неинфекциозен кератоконюнктивит, склерит (с изключение на некротизиращ склерит), преден увеит и междинен увеит

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозировката зависи от вида и тежестта на заболяването и от индивидуалния отговор на пациента към терапията. Обикновено началните дози са сравнително високи. Острите тежки състояния изискват по-високи дози от хроничните заболявания. Освен ако не е предписано друго, се препоръчва следната дозировка:

Системни показания:

- Мозъчен оток: в зависимост от причината и тежестта, начална доза от 8-10 mg (до 80 mg) i.v., последвана от 16-24 mg (до 48 mg)/ден, разделена на 3-4 (до 6) отделни дози i.v. за 4-8 дни. По време на лъчетерапия, както и при консервативно лечение на неоперабилни мозъчни тумори, може да се наложи по-дълъг период на приложение на по-ниски дози дексаметазон.
- Мозъчен оток, причинен от бактериален менингит: 0,15 mg/kg телесно тегло на всеки 6 часа в продължение на 4 дни; да се започне преди приложението на първата доза антибиотик.
- Политравматичен шок/профилактика на посттравматичен белодробен шок: първоначално 40-100 mg i.v., повторение на дозата след 12 часа или приложение на 16-40 mg на всеки 6 часа в продължение на 2-3 дни.
- Анафилактичен шок: първоначално инжекция епинефрин i.v., последвана от 40-100 mg i.v. дексаметазон. Дозата може да се повтори, ако е необходимо.
- Тежък остър астматичен пристъп: възможно най-рано 8-20 mg i.v., инжекциите от 8 mg могат да се повтарят на всеки 4 часа, ако е необходимо. Допълнително могат да се прилагат аминофилин i.v. и секретолитици.
- Остри кожни заболявания: в зависимост от вида и тежестта на заболяването дневни дози от 8-40 mg i.v., в някои случаи до 100 mg, последвани от перорално лечение с по-ниски дози.
- Активни фази на системни ревматични заболявания, като например системен лупус еритематозус: 6-16 mg/ден.
- Активен ревматоиден артрит с тежко прогресиращо протичане: 12-16 mg/ден при бързи деструктивни форми, 6-12 mg/ден при рецидивирани прояви.
- Тежки инфекциозни заболявания с токсични състояния (напр. туберкулоза, тиф, само като допълнение при съответна антиинфекциозна терапия): 4-20 mg/ден i.v., в отделни случаи (напр. тиф) първоначално до 200 mg.
- Палиативна терапия при злокачествени тумори: първоначално 8-16 mg/ден, 4-12 mg/ден при продължителна терапия.
- Профилактика и терапия на повръщане, причинено от цитостатици (като част от антиеметичен режим): 10-20 mg i.v. или p.os преди началото на химиотерапията, последвано от, ако е необходимо, 4-8 mg 2-3 пъти дневно за 1-3 дни (при умерено еметогенна химиотерапия) или до 6 дни (при силно еметогенна химиотерапия).
- Профилактика и терапия на постоперативно повръщане: еднократна доза от 8-20 mg i.v. преди началото на операцията.
- За лечение на Covid-19: при възрастни пациенти 6 mg i.v. веднъж дневно до 10 дни.

Локално приложение:

Локалната инфилтрационна или инжекционна терапия обикновено се извършва когато се инжектира в малки стави и субконюнктивално, доза от 2 mg дексаметазон е достатъчна.



Педиатрична популация

- Мозъчен оток, причинен от бактериален менингит: 0,4 mg/kg телесно тегло на всеки 12 часа в продължение на 2 дни; да се започне преди приложението на първата доза антибиотик.
- Посттравматичен шок/профилактика на посттравматичен белодробен шок: първоначално 40 mg i.v., повторение на дозата след 12 часа или приложение на 16-40 mg на всеки 6 часа в продължение на 2-3 дни.
- Анафилактичен шок: първоначално i.v. инжекция епинефрин, последвана от 40 mg i.v.; ако е необходимо, инжекцията трябва да се повтори.
- Тежък остър астматичен пристъп, възможно най-скоро 0,15-0,3 mg/kg телесно тегло i.v. или per os, или 1,2 mg/kg телесно тегло първоначално като болус, последвано от 0,3 mg/kg на всеки 4-6 часа. Допълнително може да се приложи аминофилин и секретолитична терапия.
- Профилактика и лечение на следоперативно повръщане: при деца на възраст 2 години еднократна доза от 0,15 – 0,5 mg/kg телесно тегло (макс. 16 mg) преди началото на операцията.
- За лечение на Covid-19: При педиатрични пациенти (юноши на възраст 12 и повече години) се препоръчва да приемат 6 mg/доза i.v. веднъж дневно в продължение на 10 дни. Продължителността на лечението трябва да се определя от клиничния отговор и индивидуалните нужди на пациента.

Специални популации:

При пациенти с чернодробно увреждане и пациенти с хипотиреоидизъм - пропорционално пониски дози може да са достатъчни или може да се наложи намаляване на дозата при пациенти с хипотиреоидизъм или чернодробна цироза (вж. точка 5.2).

За лечение на Covid-19

При пациенти в старческа възраст, с бъбречно увреждане, с чернодробно увреждане - не е необходимо коригиране на дозата.

Начин на приложение

Лекарственият продукт се прилага чрез бавна (2-3 минути) интравенозна инжекция или инфузия, но може да се прилага и мускулно при проблеми с вените, като се запазва кръвоносната функция на пациента.

Лекарственият продукт може да се прилага и чрез инфилтрация, интраартикуларно или субконюнктивално.

Интраартикуларната инжекция трябва да се прилага при строги асептични условия. Една интраартикуларна инжекция като цяло е достатъчна за успешно облекчаване на симптомите. Ако се счита, че е необходима допълнителна инжекция, тя трябва да се приложи най-рано 3-4 седмици по-късно. Броят на инжекциите в една става трябва да бъде ограничен до 3-4. Необходим е медицински преглед на ставата, особено при повторение на инжекциите. Инфилтрация: Лекарственият продукт се инфилтрира в областта на най-интензивната болка или в точката на прикрепване на сухожилията или в ставите.

Внимание! Да не се инжектира в сухожилие! Трябва да се избягват къси интервали между инжекциите! Трябва да се вземат мерки за осигуряване на строги асептични условия.

За инструкции относно приготвянето на инфузионния разтвор преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1

Вътреставното инжектиране е противопоказано при:

- - ставна или периакуларна инфекция на ставата, която трябва да се лекува



- - бактериален артрит;
- - нестабилност на третираната става;
- - предразположеност към кървене (спонтанно или поради антикоагуланти);
- - периартикуларна калцификация;
- - аваскуларна остеонекроза;
- - разкъсване на сухожилие;
- - стави на Charcot.

Инфилтрацията без съпътстващо допълнително лечение е противопоказана в случай на инфекции в областта на приложение, както и субконюнктивална употреба при вирусни, бактериални и микозни очни заболявания, както и при наранявания и улцеративни процеси на роговицата.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

В отделни случаи на приложение на дексаметазон са наблюдавани тежки анафилактични реакции с циркулаторен колапс, спиране на сърцето, аритмии, бронхоспазм и/или понижаване или повишаване на кръвното налягане.

Терапията с дексаметазон може да увеличи риска от бактериални, вирусни, гъбични, паразитни и опортюнистични инфекции поради имunosупресивното му действие. Симптомите на съществуваща или възникваща инфекция могат да бъдат маскирани и по този начин диагностицирането може да бъде трудно. Латентни инфекции като туберкулоза и хепатит В могат да се активират отново.

Ако по време на лечението с дексаметазон настъпят необичайни стресови ситуации или физически стрес (травма, хирургическа интервенция, раждане на дете и др.), може да се наложи временно повишаване на дозата.

При следните заболявания лечението с дексаметазон трябва да се предписва само ако е строго показано и необходимо, като се провежда и специфична антиинфекциозна терапия:

- остри вирусни инфекции (хепатит В, херпес зостер, херпес симплекс, варицела, херпесен кератит);
- HBsAg-положителен хроничен активен хепатит;
- приблизително 8 седмици преди и до 2 седмици след профилактично ваксиниране с живи атенюирани ваксини;
- системни микози и паразитози (напр. нематоди);
- при пациенти със съмнение за или потвърдена стронгилоидоза, лечението с глюкокортикостероиди може да предизвика активиране и масово разпространение на инфекцията.
- полиомиелит;
- лимфаденит след ваксиниране с BCG ваксина;
- остри и хронични бактериални инфекции;
- при анамнеза за туберкулоза, приложението трябва да се извършва само при туберкулоустатична защита.

Хипертрофична кардиомиопатия се съобщава след системно приложение на кортикостероиди, включително дексаметазон, за преждевременно родени бебета. В повечето съобщавани случаи това е обратимо при спиране на лечението. При недоносени новородени, лекувани със системен дексаметазон, трябва да се направи диагностична оценка и проследяване на сърдечната функция и структура (точка 4.8).

Освен това терапията с дексаметазон трябва да се провежда само при наличие на сериозни показания и при необходимост с допълнителна специфична терапия в случай на:

- стомашно-чревни язви;



- остеопороза;
- трудно контролируема хипертония;
- трудно контролируем захарен диабет;
- психиатрични заболявания (също анамнестични), включително суицидност. В такива случаи се препоръчва неврологично и психиатрично наблюдение;
- тесноъгълна и широкоъгълна глаукома: препоръчва се офталмологично наблюдение и съпътстваща терапия за глаукома;
- язви и наранявания на роговицата: препоръчва се офталмологично наблюдение и съпътстваща терапия.

Феохромоцитомна криза

Съобщава се за феохромоцитомна криза, която може да бъде фатална, след прилагане на системни кортикостероиди. Кортикостероидите трябва да се прилагат на пациенти със съмнение или установен феохромоцитом само след подходяща оценка на съотношението риск/полза.

Зрителни нарушения

При системна и локална употреба на кортикостероиди могат да възникнат нарушения на зрението. Ако пациентът има симптоми като замъглено зрение или други зрителни смущения, той трябва да бъде насочен към офталмолог за консултация, за да се оценят възможните причини. Те включват, но не се ограничават до катаракта, глаукома или редки заболявания като централна серозна хориоретинопатия (CSC), съобщени след употреба на системни или локални кортикостероиди.

Поради възможен риск от чревна перфорация, дексаметазон трябва да се прилага само при жизненоважни показания и под съответен контрол при:

- тежък улцерозен колит с придружаваща перфорация, абсцеси или гнойно възпаление и без перитонеално дразнене;
- дивертикулит;
- ентероанастомоза (веднага след операцията).

При пациенти на високи дози глюкокортикостероиди признаците на перитонеално дразнене след стомашно-чревна перфорация може да не се проявят.

Трябва да се има предвид, че пациентите с диабет, които приемат дексаметазон, може да се нуждаят от по-високи дози инсулин или перорални антидиабетни средства.

По време на лечението с дексаметазон е необходимо често проследяване на кръвното налягане, особено при прилагане на високи дози и при пациенти с хипертония, която трудно се контролира.

Пациентите с тежка сърдечна недостатъчност трябва да бъдат внимателно наблюдавани поради риск от влошаване на състоянието им.

При прилагане на високи дози дексаметазон може да възникне брадикардия.

Могат да възникнат тежки анафилактични реакции.

Рискът от болка в сухожилията, тендинит и разкъсване на сухожилие се увеличава при едновременно приложение на флуорохинолони и глюкокортикостероиди.

По време на лечението с дексаметазон съществуващата миастения гравис може да се влоши.



По принцип е възможна ваксинация с инактивирани ваксини. Все пак трябва да се има предвид, че имунният отговор се инхибира от високи дози кортикостероиди и по този начин успешната ваксинация е компрометирана.

Ако се прилагат високи дози за продължителни периоди, трябва да се осигури достатъчен прием на калий и може да се наложи диета с ограничен прием на натрий. Трябва да се следят стойностите на серумния калий.

Специфични вирусни заболявания (варицела, морбили) могат да станат особено тежки при пациенти, лекувани с глюкокортикостероиди. Особено застрашени са пациентите с отслабена имунна система (имунокомпрометирани), които не са боледували от морбили или варицела. Ако по време на терапията с дексаметазон тези пациенти влязат в контакт с хора, болни от морбили или варицела, те трябва да бъдат насочени към лекар и да се започне профилактично лечение.

Очаква се едновременното лечение с инхибитори на CYP3A, включително продукти, съдържащи кобицистат, да увеличи риска от системни кортикостероидни нежелани реакции. Комбинирането трябва да се избягва, освен ако ползата надхвърля повишения риск от системни кортикостероидни нежелани реакции, при което пациентите трябва да бъдат проследявани за системни кортикостероидни нежелани реакции).

Приложението на дексаметазон може да доведе до положителни резултати при допинг контрол.

Рязкото намаляване на дозата или прекъсване на кортикостероидната терапия след продължителна употреба може да доведе до обостряне или рецидив на основното заболяване и може да доведе до остра надбъбречна недостатъчност/синдром на отнемане на кортизон. Прекратяването на лечението с кортикостероиди, особено след продължителна употреба, трябва да става бавно, с постепенно намаляване на дозата.

При постмаркетинговите проучвания се съобщава за синдром на туморен разпад (TLS) при пациенти със злокачествени тумори след употребата на дексаметазон самостоятелно или в комбинация с други химиотерапевтични средства. Пациенти с висок риск от TLS, като пациенти с висока степен на пролиферация, голямо туморно натоварване и висока чувствителност към цитотоксични агенти, трябва да бъдат внимателно наблюдавани и лекувани с подходящи предпазни мерки.

При интравенозно приложение инжектирането трябва да е бавно (поне 2-3 минути). След твърде бързо приложение могат да се появят кратки и по същество безвредни нежелани реакции под формата на неприятни изтръпвания или парестезии, които продължават до 3 минути.

Дексаметазон е лекарство, предназначено за краткотрайна употреба. Ако това лекарство се използва за по-дълъг период от време, са необходими допълнителни предпазни мерки и грижи, както са описани за продължителна употреба на лекарства, съдържащи глюкокортикостероиди.

След локално приложение, трябва да се имат предвид възможните системни нежелани реакции и взаимодействия.

Вътреставното приложение на глюкокортикоиди повишава риска от ставни инфекции. Продължителната и повтаряща се употреба на глюкокортикоиди в носещите стави може да доведе до обостряне на промените в ставата, свързани с износването. Това може да се дължи на прекомерна употреба на засегнатата става след намаляването на болката или други симптоми.



Системните кортикостероиди не трябва да се преустановяват при пациенти, които вече са лекувани със системни (перорални) кортикостероиди по други причини (напр. пациенти с хронична обструктивна белодробна болест), но не се нуждаят от допълнителен кислород.

Локално приложение в офталмологията

Синдромът на Кушинг и/или надбъбречната супресия могат да бъдат свързани със системната абсорбция на офталмологичен дексаметазон след интензивно или продължително лечение на предразположени пациенти, включително деца и пациенти, лекувани с инхибитори на CYP3A4 (включително ритонавир и кобицистат). В тези случаи лечението трябва да се прекрати постепенно.

Пациенти в старческа възраст

Тъй като при по-възрастните пациенти има повишен риск от остеопороза, трябва внимателно да се прецени съотношението полза/риск от инжекционната терапия с дексаметазон.

Педиатрична популация

Недоносени новородени:

Наличните доказателства сочат, че ранното прилагане (преди 96-тия час) на дексаметазон при недоносени новородени с бронхопулмонална дисплазия в начални дози от 0,25 mg/kg двукратно дневно води до дълготрайни нарушения на нервно-психичното развитие.

Съотношението полза/риск трябва внимателно да се прецени преди лечение с този лекарствен продукт на деца и юноши във фазата на растеж.

Във фазата на растеж на децата трябва внимателно да се прецени съотношението полза/риск от инжекционната терапията с дексаметазон.

Този лекарствен продукт съдържа пропилен гликол.

Този лекарствен продукт съдържа пропилен гликол (20 mg/ml), поради което трябва да се използва с повишено внимание при кърмачета и деца под 5-годишна възраст, особено когато се прилага във високи дози, предписани за дълъг период от време.

Едновременното приложение с който и да е субстрат на алкохолдеhidрогеназата, като етанол, може да причини сериозни нежелани реакции при новородени.

Едновременното приложение с който и да е субстрат на алкохолдеhidрогеназата, като етанол, може да причини нежелани реакции при деца под 5-годишна възраст.

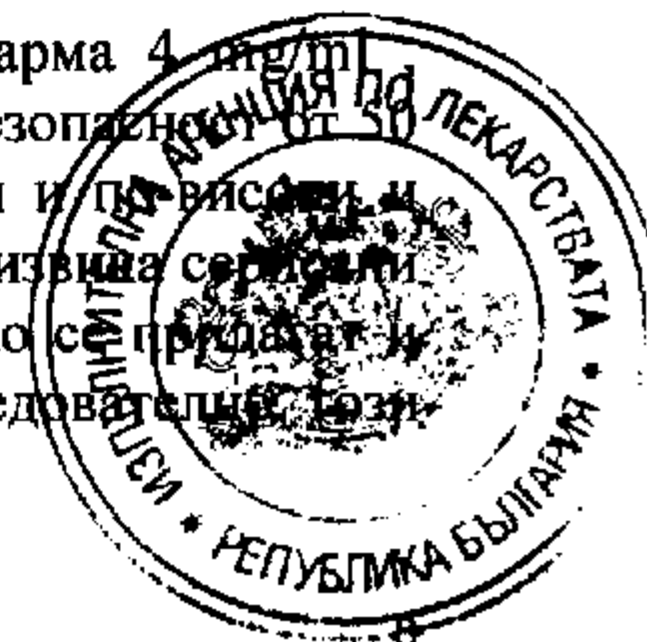
Следните групи от педиатричната популация са особено изложени на риск от развитие на пропиленгликолова токсичност:

- Новородени (на възраст под 4 седмици)

Този лекарствен продукт не трябва да се използва при недоносени или доносни новородени. Препаратът може да се използва при новородени само след внимателна преценка, когато ползата от лечението с продукта надвишава риска. Ако при новородени са необходими по-високи дози от Дексаметазон Софарма 4 mg/ml инжекционен разтвор от 0,05 ml/kg/ден, приемът на пропилен гликол може да превиши максималния праг на безопасност от 1 mg/kg/ден, което може да причини сериозни нежелани реакции. Когато се прилага едновременно някакъв субстрат за алкохолдеhidрогеназа, като етанол, по-специално, когато се прилагат други препарати, съдържащи пропилен гликол или алкохол, е необходимо внимателно медицинско наблюдение за признаци на токсичност.

- Кърмачета (деца на възраст над 4 седмици) и деца на възраст под 5 години

Когато се изискват дози, по-високи от 2,5 ml/kg/ден от Дексаметазон Софарма 4 mg/ml, съответната доза на пропиленгликол може да превиши максималния праг на безопасност от 50 mg/kg/ден. Едновременното приложение на продукта в дози от 50 mg/kg/ден и по-високи и всеки субстрат за алкохолдеhidрогеназа (като например етанол), може да предизвика сериозни нежелани реакции при кърмачета и деца на възраст под 5 години, особено ако се прилагат и други лекарствени продукти, които съдържат пропиленгликол или алкохол. Следователно този



лекарствен продукт трябва да се използва с повишено внимание при тази група. Във фазата на растеж на децата трябва внимателно да се прецени съотношението полза/риск от лечението с Дексаметазон Софарма 4 mg/ml инжекционен разтвор.

В случаите, в които се прилага максимална дневна доза (100 mg):

- *Възрастни и деца над 5 години*

- Въпреки че не е доказано, че пропиленгликолят причинява репродуктивна токсичност или токсичност за развитието при животни или хора, той може да достигне до плода и да се открие в млякото. Вследствие на това прилагането на пропиленгликол при бременни или кърмещи пациенти трябва да се обмисля за всеки отделен случай.

- Необходимо е медицинско наблюдение при пациенти с увредена бъбречна или чернодробна функция, тъй като са докладвани различни нежелани събития, дължащи се на пропиленгликол, като бъбречна дисфункция (остра тубулна некроза), остра бъбречна недостатъчност и чернодробна дисфункция.

Този лекарствен продукт съдържа 0,12 mmol/ml **натрий**. Това е по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в ампула, тоест практически не съдържа натрий. В случаите, когато се прилага максимална дневна доза (100 mg), съдържанието на натрий е 3,04 mmol/25 ml.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

- Едновременната употреба с лекарства, индуктори на чернодробни ензими (CYP 3A\$), като фенитоин, фенобарбитал, рифампицин, карбамазепин, примидон, може да доведе до повишение на метаболитния клирънс на дексаметазон, понижение на плазмените му нива и намаляване на неговия ефект.
- Протромбиновото време или INR трябва често да се контролира при пациенти, които се лекуват едновременно с дексаметазон и кумаринови антикоагуланти, поради инхибиране на адекватния отговор към кумариновите производни и риск от спонтанно кървене. При едновременно приложение с дексаметазон можа да се наложи корекция на дозата на антикоагуланта.
- Едновременно приложение на кортикостероиди със салидиуретици и лаксативи може да засили хипокалиемията.
- При едновременно приложение на кортикостероиди със сърдечни глюкозиди може да се засили токсичността им поради предизвиканото от кортикостероидите увеличено излъчване на калий.
- Едновременното приложение с ACE-инхибитори води до повишен риск от промени в кръвната картина.
- Кортикостероидите оказват влияние на глюкозния толеранс, при което се налага коригиране дозите на хипогликемичните лекарства (вкл. инсулин) – ефектът им може да бъде намален.
- При едновременно приложение с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), салицилати и индометацин се увеличава рискът от гастроинтестинални усложнения (стомашно-чревни язви и кървене).

Едновременната употреба с перорални контрацептиви (например, естрогени като инхибитори на овулацията) може да удължи времето на полуетелиминиране на кортикостероидите, да усили биологичния им ефект и да се повиши рискът от възникване на нежелани реакции.

- Недеполяризиращи миорелаксанти: мускулната релаксация може да бъде удължена.
- Атропин, други антихолинергични: възможно е допълнително повишаване на вътреочното налягане при едновременно приложение с дексаметазон.
- Празиквантел: възможно е намаляване на концентрацията на празиквантел в кръвта.
- Хлорохин, хидроксихлорохин, мефлохин: съществува повишен риск от миокардиопатия.
- Протирелин: повишаването на TSH, в резултат на протирелин, може да бъде намалено при прилагане на дексаметазон.



- Имуносупресивни вещества: има повишена податливост към инфекции и евентуално влошаване или проява на латентни инфекции.
- Циклоспорин: повишава се нивото на циклоспорин в кръвта и рискът от поява на церебрални конвулсии също се увеличава.
- Флуорохинолони: могат да повишат риска от проблеми със сухожилията.
- Влияние върху тестове: кожните реакции при алергични тестове могат да бъдат намалени.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Изследвания при животни показват, че прилагането на високи дози дексаметазон може да доведе до нарушения в развитието на плода. Не са провеждани добре контролирани проучвания при достатъчен брой бременни жени.

Прилагането на кортикостероиди при бременни животни може да причини аномалии в развитието на плода, включително цепнато небце, забавяне на интраутеринния растеж и ефекти върху растежа и развитието на мозъка. Няма доказателства, че приложението на кортикостероиди е причина за повишена честота на вродени аномалии, като цепнато небце/устна при хората (виж точка 5.3).

Дексаметазон може да се използва по време на бременност само при спешни случаи, когато очаквания терапевтичен ефект за майката превишава потенциалния риск за плода. Деца, родени от майки, получавали кортикостероиди по време на бременността, трябва внимателно да се наблюдават за признаци на надбъбречна недостатъчност.

Проучванията показват повишен риск от неонатална хипогликемия след пренатално приложение на краткосрочни кортикостероиди, включително дексаметазон, при жени, изложени на риск от късно преждевременно раждане.

Кърмене

Кортикостероидите се екскретират в майчината кърма. Досега не е установено, че това може да навреди на новороденото. Дексаметазон трябва да се използва с повишено внимание при кърмещи жени само когато е строго необходимо. Ако поради заболяването са необходими по-високи дози, кърменето трябва да се преустанови.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Дексаметазон Софарма не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции се класифицират по честота по следния начин: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ и $<1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ и $<1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ и $<1/1\,000$) и много редки ($<1/10\,000$), включително единични съобщения, с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Рискът от нежелани реакции е малък при краткотрайна терапия с дексаметазон, освен при терапия с високи парентерални дози, когато се налага преценка на възможността за електролитен дисбаланс, отоци, повишено кръвно налягане, остра сърдечна недостатъчност, нарушение на сърдечния ритъм, или спазми, както и инфекции с клинична изява дори при краткотрайно приложение. Трябва да се обърне внимание и на появата на пептични язви (често причинени от стрес), които могат да протичат безсимптомно поради лечението с кортикостероиди, както и намалената толерантност към глюкоза.

Честотата на нежеланите реакции зависи от дозата и продължителността на лечение.



Високи дози дексаметазон се прилагат обикновено за кратък период от време и поради това нежелани реакции се наблюдават рядко. С изключение на свръхчувствителността другите нежелани реакции се свързват с продължителната системна кортикостероидна терапия. Могат да се проявят следните нежелани реакции, които са силно зависими от дозата и продължителността на лечението и тяхната честота не може да бъде оценена. Нежеланите реакции са изброени само според системата орган-клас на MedDRA.

Нежелани реакции по системата орган-клас:

Инфекции и инфестации:

Маскиране на инфекция, поява, обостряне или реактивиране на вирусни, гъбични, бактериални инфекции, инфекции, причинени от паразити, както и опортюнистични инфекции, активиране на стронгилоидоза (виж точка 4.4.).

Нарушения на кръвта и лимфната система: умерена левкоцитоза, лимфопения, еозинопения, полицитемия.

Нарушения на имунната система:

Реакции на свръхчувствителност (например индуцирана от лекарствения продукт екзантема), тежки анафилактични реакции като аритмия, бронхоспазм, повишаване или понижаване на кръвното налягане, циркулаторен колапс, сърдечен арест, отслабване на имунния отговор.

Нарушения на ендокринната система:

Надбъбречна супресия и индукция на синдром на *Cushing*, (типични симптоми са луноподобно лице (*facies lunata*), затлъстяване и плетора) (вж. точка 4.4).

Нарушения на метаболизма и храненето:

Задръжка на натрий с отоци, повишена екскреция на калий (внимание: опасност от аритмии), повишаване на телесното тегло, намален глюкозен толеранс, захарен диабет, хиперхолестеролемия и хипертриглицеридемия, повишен апетит.

Психични нарушения:

депресивни състояния, еуфория, нарушения на съня, промени в настроението, раздразнителност, хиперактивност, психози, мании, халюцинации, тревожност, склонност към самоубийство.

Нарушения на нервната система:

проява на латентна епилепсия, увеличаване на вероятността от припадък в случай на проявена епилепсия, повишено интракраниално налягане с едем на папилата (*pseudotumor cerebri*),

Нарушения на очите:

Катаракта, особено със задна субкапсуларна непрозрачност, глаукома, влошаване на симптомите, свързани с язва на роговицата, повишена поява на вирусни, гъбични и бактериални инфекции на окото, влошаване на бактериални инфекции на роговицата, птоза, мидриаза, хемоза, ятрогенна перфорация на склерата, хориоретинопатия. Редки случаи на обратим екзофталм, а след субконюнктивално приложение и херпес симплекс кератит, перфорация на роговицата в случай на съществуващ кератит, замъглено зрение (виж също точка 4.4).

Сърдечни нарушения: хипертрофична кардиомиопатия при преждевременно родени бебета (вж. точка 4.4).

Съдови нарушения:



Хипертония, повишен риск от атеросклероза и тромбоза, васкулит (също като следствие от прекъсване на терапията след продължително лечение), повишена чупливост на капилярите.

Стомашно-чревни нарушения: пептична язва на стомаха или дуоденума, перфорации и кървене от стомаха или червата (хематемезис, мелена), панкреатит, стомашни неразположения.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Стрии (striae rubrae), атрофии, телеангиектазии, петехии и екхимози, дерматит, подобен на розацея (орален), стероидно акне, промени в пигментацията на кожата, хипертрихоза.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан: мускулна слабост, стероидна миопатия, мускулна атрофия и слабост, остеопороза (дозозависима, възможна и при краткосрочно приложение), компресионни фрактури на прешлените, асептична костна некроза, руптури на сухожилия, тендинит, епидурална липоматоза, инхибиране на растежа при деца.

Нарушения на репродуктивната система и гърдата:

Нарушена секреция на полови хормони (впоследствие нередовна менструация до аменорея, хирзутизъм, импотентност).

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Бавно заздравяване на рани.

Локално приложение: Възможни са симптоми на локално дразнене и непоносимост (усещане за топлина, продължителна болка), особено при приложение в окото. Не може да се изключи развитието на кожна атрофия и атрофия на подкожната тъкан на мястото на инжектиране, ако кортикостероидите не се инжектират внимателно в ставната кухина.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. Дамян Груев № 8, 1303 София, тел: +359 28903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Не са известни остри интоксикации с дексаметазон. Хроничното предозиране може да потенцира нежеланите реакции (вж. точка 4.8.), особено тези, които не са свързани с ендокринната система, метаболизма и електролитния баланс.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Глюкокортикоиди. АТС код: N02AB02.

Механизъм на действие

Глюкокортикостероидите, подобни на дексаметазон, проявяват своята биологична активност чрез активиране на транскрипцията на чувствителни кортикостероидни гени. Противовъзпалителни, имunosупресивни и антипролиферативни ефекти се постигат чрез намаляване на създаването, освобождаването и активността на възпалителни медиатори и чрез инхибиране на специфични функции и миграция на възпалителни клетки. Освен това кортикостероидите могат да инхибират ефектите на чувствителните Т-лимфоцити и макрофаги върху прицелните клетки.



Фармакодинамични ефекти

Дексаметазон е монофлуориден глюкокортикостероид с изразен антиалергичен, противовъзпалителен и стабилизиращ клетъчната мембрана ефект, както и ефекти върху метаболизма на въглехидратите, протеините и мазнините.

Глюкокортикостероидният ефект на дексаметазон е около 7,5 пъти по-силен от преднизолон и преднизон и 30 пъти по-силен от хидрокортизон; дексаметазонът няма минералкортикоиден ефект.

Ако е необходима продължителна терапия с кортикостероиди, трябва да се има предвид възможната индукция на преходна адренокортикална недостатъчност. Потискането на хипоталамо-хипофизо-надбъбречната ос, наред с други неща, зависи и от индивидуални фактори.

Проучването RECOVERY (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY)¹ е изследовател-инициирано, индивидуално рандомизирано, контролирано, отворено, с адаптивна платформа проучване за оценка на ефектите от потенциални лечения при пациенти, хоспитализирани с COVID-19. Проучването е проведено в 176 болници във Великобритания.

Включени са 6425 пациенти, рандомизирани да получават или дексаметазон (2104 пациенти), или само обичайните грижи (4321 пациенти). 89% от пациентите са имали лабораторно потвърдена инфекция на SARS-CoV-2.

При рандомизацията 16% от пациентите получават инвазивна механична вентилация или екстракорпорална мембранна оксигенация, 60% получават само кислород (със или без неинвазивна вентилация), а 24% не получават нито едното, нито другото.

Средната възраст на пациентите е 66,1 +/- 15,7 години. 36% от пациентите са жени. 24% от пациентите са имали анамнеза за диабет, 27% - за сърдечни заболявания и 21% - за хронични белодробни заболявания.

¹ www.recoverytrial.net

Първична крайна точка

Смъртността през изследвания период от 28 дни е била значително по-ниска в групата на дексаметазон, отколкото в групата на обичайните грижи, като смъртни случаи са съобщени при съответно 482 от 2104 пациенти (22,9%) и при 1110 от 4321 пациенти (25,7%) (коефициент на съотношение е 0,83; 95% доверителен интервал [CI], 0,75 до 0,93; P <0,001).

В групата на дексаметазон честотата на смъртността е по-ниска от тази в групата с обичайните грижи за пациентите, получаващи инвазивна механична вентилация (29,3% срещу 41,4%; коефициент на съотношение е 0,64; 95% доверителен интервал [CI], 0,51 до 0,81) и при тези, получаващи допълнително кислород без инвазивна механична вентилация (23,3% срещу 26,2%; коефициент на съотношение е 0,82; 95% доверителен интервал [CI], 0,72 до 0,94).

Няма ясен ефект на дексаметазон сред пациенти, които към момента на рандомизация не са получавали никаква дихателна подкрепа при (17,8% срещу 14,0%; коефициент на съотношение е 1,19; 95% доверителен интервал [CI], 0,91 до 1,55).

Вторични крайни точки

Пациентите от групата на дексаметазон са имали по-кратка продължителност на хоспитализация от тези в групата на обичайните грижи (медиана, 12 дни срещу 13 дни) и по-голяма вероятност да бъдат изписани живи в рамките на 28 дни (коефициент на съотношение 1,10; 95% доверителен интервал [CI], 1,03 до 1,17).

В съответствие с първичната крайна точка най-голям ефект по отношение на изписването от болница в рамките на 28 дни се наблюдава при пациентите, които към момента на рандомизация са получавали инвазивна механична вентилация (коефициент на съотношение 1,48; 95% доверителен интервал [CI] 1,16, 1,90), последвано само от кислород (коефициент на съотношение 1,15; 95% доверителен интервал [CI], 1,06-1,24) без благоприятен ефект при пациенти, които не получават кислород (коефициент на съотношение 0,96; 95% доверителен интервал [CI] 0,85-1,08).



Исход	Дексметзон (n = 2 104)	Обичайни Грижи (n = 4 321)	Коефициент на Съотношение на Риска (95% CI)*
Брой/общ брой на пациенти (%)			
Първични крайни точки			
Смъртност за 28 дни	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75-0,93)
Вторични крайни точки			
Изписване от болница в рамките на 28 дни	1413/2104 (67,2)	2745/4321 (63,5)	1,10 (1,03-1,17)
Инвазивна механична вентилация или смърт+	456/1780 (25,6)	994/3638 (27,3)	0,92 (0,84-1,01)
Инвазивна механична вентилация	102/1780 (5,7)	285/3638 (7,8)	0,77 (0,62-0,95)
Смърт	387/1780 (21,7)	827/3638 (22,7)	0,93 (0,84-1,03)

*Коефициентите на съотношение са преизчислени за възрастта спрямо смъртността за 28 дни и изписването от болница. За резултата от инвазивна механична вентилация или смъртност и нейните подкатегории съотношенията на риска се коригират според възрастта.

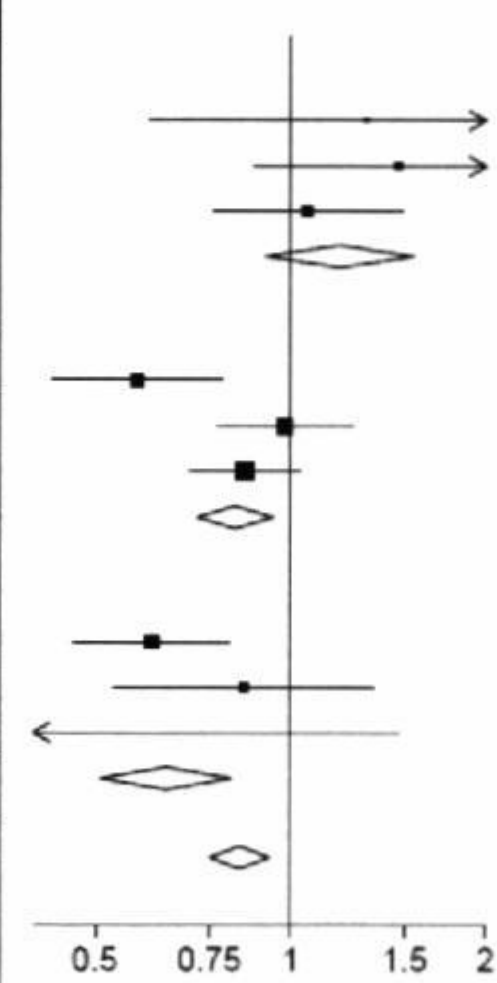
+Пациентите на инвазивна механична вентилация към момента на рандомизация са изключени от тази категория.

Безопасност

Има съобщени четири сериозни нежелани събития (SAE), свързани с проучваното лечение: две сериозните нежелани реакции са хипергликемия, една е стероидно-индуцирана психоза и една е кървене от горната част на гастро-интестиналния тракт. При всички тези събития пациентите са се възстановили.

Анализи на подгрупи

Ефекти от разпределението на Дексаметазон върху смъртността за 28 дни по възраст и дихателна подкрепа, получена към момента на рандомизация.²

	Дексаметазон	Обичайни грижи		Относителен риск (95% CI)
Без кислород ($\chi^2=0,70$; $p=0,40$)				
<70	10/197 (5,1%)	18/462 (3,9%)		1,31 (0,60-2,83)
≥70<80	25/114 (21,9%)	35/224 (15,6)		1,46 (0,88-2,45)
≥80	54/190 (28,4%)	92/348 (26,4)		1,06 (0,76-1,49)
Субтотал	89/501 (17,8%)	145/1034 (14,0%)		1,19 (0,91-1,55)
Само кислород ($\chi^2=2,54$; $p=0,11$)				
<70	53/675 (7,9%)	193/1473 (13,1%)		0,58 (0,43-0,78)
≥70<80	104/306 (34,0%)	178/531 (33,5%)		0,98 (0,77-1,25)
≥80	141/298 (47,3%)	311/600 (51,8%)		0,85 (0,70-1,04)
Субтотал	298/1279 (23,3%)	682/2604 (26,2%)		0,82 (0,72-0,94)
Механична вентилация ($\chi^2=0,28$; $p=0,60$)				
<70	66/269 (24,5%)	217/569 (38,1%)		0,61 (0,46-0,81)
≥70<80	26/49 (53,1%)	58/104 (55,8%)		0,85 (0,53-1,34)
≥80	3/6 (50,0%)	8/10 (80,0%)		0,39 (0,10-1,47)
Субтотал	95/324 (29,3%)	283/683 (41,4%)		0,64 (0,51-0,81)
Всички участници	482/2104 (22,9%)	1110/4321 (25,7%)		0,83 (0,75-0,93)
				P < 0,001
		Дексаметазон подобрене	Обичайни грижи подобрене	

² източник: Horby P. et al., 2020; <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1>; <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>)



Ефекти от разпределението на Дексаметазон върху смъртността за 28 дни по дихателна подкрепа, получена към момента на рандомизация и анамнеза за хронично заболяване.²

	Дексаметазон	Обичайни грижи		Относителен риск (95% CI)
Без кислород ($\chi^2=0,08$; $p=0,78$)				
Предходни Заболявания	65/313 (20,8%)	100/598 (16,7%)		1,22 (0,89-1,66)
Без предходни заболявания	24/188 (12,8%)	45/436 (10,3%)		1,12 (0,68-1,83)
Субтотал	89/501 (17,8%)	145/1034 (14,0%)		1,19 (0,91-1,55)
Само кислород ($\chi^2=2,05$; $p=0,15$)				
Предходни Заболявания	221/702 (31,5%)	481/1473 (32,7%)		0,88 (0,75-1,03)
Без предходни заболявания	77/577 (13,3%)	201/1131 (17,8%)		0,70 (0,54-0,91)
Субтотал	298/1279 (23,3%)	682/2604 (26,2%)		0,82 (0,72-0,94)
Механична вентилация ($\chi^2=1,52$; $p=0,22$)				
Предходни Заболявания	51/159 (32,1%)	150/346 (43,4%)	0,75 (0,54-1,02)	
Без предходни заболявания	44/165 (26,7%)	133/337 (39,5%)	0,56 (0,40-0,78)	
Субтотал	95/324 (29,3%)	283/683 (41,4%)	0,64 (0,51-0,81)	
Всички участници	482/2104 (22,9%)	1110/4321 (25,7%)	0,83 (0,75-0,93) P <0,001	
			Дексаметазон подобрене	Обичайни грижи подобрене

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

Дексаметазон, който е дозозавсим, се свързва с плазмения албумин. Когато се прилага в много високи дози, по-голямата част циркулира свободно в кръвта. При хипоалбуминемия се повишава концентрацията на несвързан (активен) кортикостероид. След i.v. приложение на радиоактивно маркиран дексаметазон при хора максималните стойности на дексаметазон в цереброспиналната течност са регистрирани след 4 часа и са около една шеста от съпътстващата му концентрация в плазмата.

С биологичен полуживот над 36 часа дексаметазон принадлежи към групата на глюкокортикостероидите с много удължен ефект. Поради удължения ефект, ежедневното продължително приложение на дексаметазон може да доведе до кумулация и предозиране.

Елиминиране

Средният елиминационен полуживот (от серума) на дексаметазон при възрастни е приблизително 250 минути (+ 80 минути). Дексаметазон се елиминира предимно през бъбреците под формата на свободен дексаметазонов алкохол. Една част се метаболизира; метаболитите също се елиминират предимно през бъбреците под формата на глюкурониди или сулфати. Нарушената бъбречна функция няма значителен ефект върху елиминирането на дексаметазон. При тежки чернодробни заболявания, от друга страна, елиминационният полуживот е удължен.

5.3 Предклинични данни за безопасност



Остра токсичност

В рамките на първите 7 дни LD₅₀ с дексаметазон след перорално приложение на единична доза възлиза на 16 g/kg телесно тегло при мишки и над 3 g/kg телесно тегло при плъхове. След еднократно подкожно приложение, LD₅₀ през първите 7 дни възлиза на над 700 mg/kg телесно тегло при мишки и приблизително 120 mg/kg телесно тегло при плъхове. Мониторингът в продължение на 21 дни показва, че тези стойности се движат надолу, което може да се тълкува като следствие от тежки инфекции в резултат на имуносупресия, причинена от хормони.

Хронична токсичност

Няма данни за хронична токсичност при хора и животни. Симптомите на интоксикация, причинени от кортикостероиди, не са известни. При продължителна терапия с дози над 1,5 mg/ден трябва да се очакват изразени нежелани реакции (вижте точка 4.8.).

Мутагенен и канцерогенен потенциал

Наличните данни от тестове на глюкокортикостероиди не показват никакви доказателства за клинично значими генотоксични свойства.

Репродуктивна токсичност

По време на експерименти с животни дексаметазон е причинил цепване на небцето и в по-малка степен други малформации при мишки, плъхове, обикновени хамстери, зайци и кучета. Наблюдавани са нарушения на вътрематочния растеж.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

пропиленгликол
динатриев едетат
натриев цитрат
натриев хидроксид
вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други продукти, освен с изброените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

2 години.

След разтваряне: Разреденият лекарствен продукт остава стабилен в рамките на 24 часа на 25°C или в хладилник (2°C - 8°C).

Дексаметазон Софарма 4 mg/ml инжекционен разтвор след разтваряне трябва да се използва незабавно от микробиологична гледна точка. Ако това е невъзможно, потребителят носи отговорност за времето и условията на съхранение на разтвора – обикновено не трябва да се надвишават 24 часа при 2°C - 8°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

Съхранявайте ампулите в картонената опаковка, за да бъдат предпазени от светлина.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

6.5 Вид и съдържание на опаковката



Ампули от безцветно стъкло по 1 ml и 2 ml, с маркировка за отваряне на ампулата - цветна точка/пръстен. 2 или 10 ампули в блистер от PVC фолио, 1 блистер по 2 ампули, 1 блистер по 10 ампули, 10 блистера по 10 ампули в картонена кутия, заедно с листовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

Дексаметазон СОФАРМА 4 mg/ml инжекционен разтвор се прилага директно интравенозно при възможност, или в инфузия. Лекарственият продукт е съвместим с изотоничен разтвор на NaCl, разтвор на Рингер и 5 % разтвор на глюкоза (250 ml и 500 ml от всеки разтворител) и като разреден е предназначен за употреба в рамките на 24 часа.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД
ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

№ 20040494/02.11.2004

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

02.11.2004/25.02.2010

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Април, 2024.

