

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дексаметазон Krka 4 mg/ml инжекционен разтвор

Dexamethason Krka 4 mg/ml solution for injection

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20310038
Разрешение №	861/MH/HB-58788
Одобрение №	30-03-2022

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от инжекционния разтвор (1 ампула) съдържа 4 mg дексаметазонов фосфат (*dexamethasone phosphate*) като 4,37 mg дексаметазонов натриев фосфат (*dexamethasone sodium phosphate*), който е еквивалентен на 3,32 mg дексаметазон (*dexamethasone*).

Помощни вещества: натрий (0,6 mg/ml или 0,026 mmol/ml).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Инжекционният разтвор е бистър, безцветен до бледо жълт

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

Ендокринни заболявания:

- Заместителна терапия при първична или вторична адренокортикова недостатъчност (с изключение на остра надбъбречна недостатъчност, при която кортизон или хидрокортизон са по-подходящи поради своето силно минералкортикоидно действие),
- Вродена надбъбречна хиперплазия,
- Подостър тиреоидит и тежки форми на радиационен тиреоидит.

Ревматични заболявания: (за лечение по време на периода, в който основните лекарства все още не са започнати да се приемат, т.е. при пациенти, при които болкоуспокояващото и противовъзпалително въздействие на нестероидни противовъзпалителни лекарства са незадоволителни)

- Ревматоиден артрит, включително ювенилен хроничен артрит, и при извън ставни прояви при ревматоиден артрит (ревматоидни бели дробове, промени в сърцето, очите, кожен васкулит),

Кожни нарушения:

- Пемфигус,
- Тежка форма на еритема мултиформе (синдром на Stevens-Johnson),
- Ексфолиативен дерматит,
- Булозен херпетиформен дерматит,
- Ексудативна еритема (тежка форма),
- Еритема нодозум,
- Себореен дерматит (тежка форма),
- Псориазис (тежка форма),
- Уртикария (която не отговаря на стандартното лечение),
- Микозни инфекции,



- Дерматомиозит,
- Склеродермия,
- Оток на Квинке.

Алергични заболявания (които не отговарят на конвенционално лечение):

- Астма,
- Контактен дерматит,
- Атопичен дерматит,
- Серумна болест,
- Алергичен ринит,
- Свръхчувствителност към лекарства,
- Уртикария, след преливане на кръв.

Нарушения на очите:

- Заболявания, застрашаващи зрението (остър централен хориоретинит, неврит на зрителния нерв),
- Алергични заболявания (конюнктивит, увеит, склерит, кератит, ирит),
- Системни имунни заболявания (саркоидоза, темпорален артериит),
- Проллиферативни промени на орбита (ендокринна офталмопатия, псевдотумор),
- Симпатетикова офталмия,
- Имуносупресивно лечение при трансплантация на роговицата.

Лекарството се използва системно или локално (субконюнктивално, ретробулбарно или парабулбарно).

Стомашино-чревни нарушения:

- Улцерозен колит (тежко начало),
- Болест на Крон (тежко начало),
- Хроничен автоимунен хепатит,
- Реакция на отхвърляне след трансплантация на черен дроб.

Респираторни нарушения:

- Саркоидоза (симптоматична),
- Остър токсичен бронхиолит,
- Хроничен бронхит и астма (остра екзацербация),
- Белодробна туберкулоза с тежка обща слабост (в съчетание с подходящо антитуберкулозно лечение),
- Берилиоза (грануломатозно възпаление),
- Радиационен или аспирационен пневмонит.

Хематологични нарушения:

- Вродена или придобита хронична апластична анемия,
- Автоимунна хемолитична анемия,
- Вторична тромбоцитопения при възрастни,
- Еритробластопения,
- Остра лимфобластна левкемия (въвеждащо лечение),
- Идиопатична тромбоцитопенична пурпура (само интравенозно приложение, мускулното приложение е противопоказано!).

Бъбречни нарушения:

- Имуносупресивно лечение след бъбречна трансплантация,
- Индукция на диуреза или намаляване на протеинурията при идиопатичен нефритичен синдром (без уремия), и при бъбречно увреждане при системен лупус еритематозус.

Злокачествени заболявания:

- Палиативно лечение на левкемия и лимфома при възрастни,
- Остра левкемия при деца,



- Хиперкалциемия при злокачествени заболявания.

Мозъчен оток:

- Оток на мозъка, поради първични или метастатични мозъчни тумори, краниотомия или наранявания на главата.

Други показания:

- Туберкулозен менингит със субарахноидален блок (в съчетание с подходящо антитуберкулозно лечение),
- Трихинелоза с неврологични усложнения или инфаркт на миокарда,
- Кистозен тумор на апоневроза или сухожилието (ганглий),
- Дексаметазон Krga е показан 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), при които е необходима кислородна терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

Инжекционният разтвор може да се прилага интравенозно (като инжекция или инфузия с глюкоза или физиологичен разтвор), мускулно и локално (артрикуларно, в кожни лезии, в меките тъкани).

Парентерално приложение

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

Инжекционният разтвор се прилага интравенозно или интрамускулно, или чрез интравенозна инфузия (с глюкоза или физиологичен разтвор).

Препоръчаните начални средни дневни дози при интравенозно или интрамускулно приложение варират от 0,5 mg до 9 mg или повече, ако е необходимо. Началните дози на дексаметазон 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.

За лечение на Covid-19

Възрастни пациенти: 6 mg IV веднъж дневно в продължение на до 10 дни.

Педиатрична популация

Педиатричните пациенти (юноши на възраст над 12 години) се препоръчват да приемат доза от 6 mg IV веднъж дневно в продължение на до 10 дни.

Продължителността на лечението трябва да се определя от клиничния отговор и индивидуалните нужди на пациента.

Пациенти в старческа възраст, бъбречно увреждане, чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата.

Локално приложение

Препоръчаната еднократна вътреставна доза дексаметазон е 0,4 mg до 4 mg. Дозата зависи от размера на засегнатата става: обичайната доза за големите стави е 2 mg до 4 mg дексаметазон, и 0,8 mg 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. Може да се приложи едновременно в най-много 2 стави. По-честото приложение може да доведе до увреждане на ставния хрущял и до костна некроза.

Обичайната доза при интрабурсално инжектиране е 2 mg до 3 mg дексаметазон, инжектиране в сухожилните влагалища – 0,4 mg до 1 mg, а в сухожилията – 1 mg до 2 mg.



При интралезийно инжектиране се използва същата доза дексаметазон 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 mg до 6 mg дексаметазон.

Педиатрична популация

Дозата за интрамускулна инжекция при субституираща терапия е 0,02 mg/kg телесно тегло или 0,67 mg/m² телесна повърхност, разделена в три приема, през два дни или алтернативно 0,008 mg/kg до 0,01 mg/kg телесно тегло или 0,2 mg/m² до 0,3 mg/m² телесна повърхност дневно.

При другите показания препоръчаната доза е 0,02 mg/kg до 0,1 mg/kg телесно тегло или 0,8 mg/m² до 5 mg/m² телесна повърхност, прилагани през 12 до 24 часа.

Еквивалентни дози на кортикостероидите

дексаметазон 0,75 mg	преднизон 5 mg
кортизон 25 mg	метилпреднизолон 4 mg
хидрокортизон 20 mg	триамцинолон 4 mg
преднизолон 5 mg	бетаметазон 0,75 mg

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някоя от другите съставки на лекарството, изброени в точка 6.1.

Остри вирусни, бактериални и системни микотични инфекции (когато не е започната подходяща терапия),

Синдром на Cushing,

Ваксиниране с жива ваксина,

Кърмене (с изключение на спешните случаи).

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

4.4 Специални 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 дексаметазон, 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 дексаметазон 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 дексаметазон трябва да се увеличи или да се приложи хидрокортизон или кортизон.

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

Лечението с дексаметазон или естествени глюкокортикоиди може да замаскира признаците на съществуваща или нова инфекция и признаците на чревна перфорация.

Приложението на дексаметазон може да обостри системните микотични инфекции, патогенни амебиаза и белодробната туберкулоза.

Пациенти с активна белодробна туберкулоза трябва да се лекуват с дексаметазон (или преднизон, туберкулостатици) само в случай на фулминантна или тежка дисеминирана белодробна



туберкулоза. Болни с неактивна белодробна туберкулоза, които се лекуват с дексаметазон, 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 и 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, миастения гравис, глаукома, хипотиреоидизъм, психоза или психоневроза и при пациенти в старческа възраст. По време на лечение с дексаметазон 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 дексаметазон е противопоказано. Имунизацията с убити вирусни или бактериални ваксини не води до очакваното образуване на антитела и няма очаквания защитен ефект. Дексаметазон обикновено не се прилага 8 седмици преди и 2 седмици след ваксиниране. Пациенти, лекувани продължително с високи дози дексаметазон, 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 дексаметазон може да забави заздравяването на раните и фрактурите. Ефектът на глюкокортикостероидите се потенцира при пациенти с чернодробна цироза или хипотиреоидизъм. Вътреставното приложение на дексаметазон 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 не се препоръчва. Кортикостероидите може да повлияят резултатите от кожните алергични проби. Трябва да се избягва употребата на кортикостероиди при пациенти с очен Herpes simplex поради риск от корнеална перфорация. Терапията с кортикостероиди за системно приложение не трябва да се прекратява при пациенти, които вече са лекувани със системни (перорални) кортикостероиди по други причини (напр. пациенти с хронична обструктивна белодробна болест), но при тях не се налага кислородна терапия. От постмаркетинговия опит има съобщения за синдром на туморен разпад (TLS) при пациенти с малигнен хематологичен заболявания 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, с висок туморен товар и висока чувствителност към цитотоксични средства, трябва да бъдат внимателно проследявани и да бъдат предприети съответни предпазни мерки.

Зрителни смущения

При системно и локално приложение на кортикостероиди са възможни съобщения за зрителни смущения. Ако при пациент са налице симптоми като замъглено зрение или други зрителни смущения, пациентът трябва да бъде насочен за консултация с офталмолог за оценка на възможните причини, които могат да включват катаракта, глаукома или редки заболявания като централна серозна хориоретинопатия (ЦСХ), за които се съобщава след системно и локално използване на кортикостероиди.

Криза при феохромоцитом

При феохромоцитом след приложение на системни кортикостероиди се съобщава за криза.



която може да бъде летална. При пациенти с подозиран или установен феохромоцитом кортикостероиди трябва да се прилагат само след подходяща оценка на съотношението полза/риск.

Хипертрофична кардиомиопатия

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).

Педиатрична популация

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

Наличните данни предполагат дълготрайни нарушения в развитието на нервната система след ранното лечение (<96 часа) при недоносени бебета с хронично белодробно заболяване при начални дози от 0,25 mg/час два пъти дневно.

Специална информация за някои от помощните вещества

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременната употреба на дексаметазон и нестероидни противовъзпалителни средства увеличава риска от кървене от стомашно-чревния тракт и образуване на язви.

Ефективността на дексаметазон се намалява при едновременно приложение с на лекарства, които активират ензима CYP3A4 (напр. фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, примидон, рифабутин, рифампицин) или увеличават на метаболитния клирънс на глюкокортикоиди (ефедрин и аминоглутетимид), поради което дозата на дексаметазон трябва да се увеличи в тези случаи. Взаимодействията между дексаметазон и гореспоменатите лекарства могат да повлияят на дексаметазон suppression test. Ако тестът се провежда по време на едновременно приложение на дексаметазон и някое от изброените лекарства, това трябва да се има предвид при преценка на резултатите.

Дексаметазон намалява терапевтичния ефект на антидиабетните лекарства, антихипертензивните лекарства, празиквантел и натриуретичните лекарства (дозата на тези лекарства трябва да се увеличи). Той засилва активността на хепарина, албендазол и калиуретичните средства (дозата на тези лекарства трябва да се намали, ако е необходимо). Дексаметазон 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 глюкокортикоиди и бета₂-рецепторни агонисти повишава риска от хипокалиемия. При пациенти с хипокалиемия се наблюдава по-силно проаритмично действие и токсичност на сърдечните гликозиди.

Глюкокортикоидите 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 перорални 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 ритодрин и дексаметазон по време на раждане е противопоказано, тъй като може да предизвика смърт на майката в резултат на белодробен оток.

Взаимодействия с потенциална терапевтична полза: Едновременното приложение на дексаметазон и



дексаметазон и метоклопрамид, дифенхидрамин, прохлорфеназин или 5-HT₃ рецепторни антагонисти (серотонин или 5-хидрокси-триптан рецептори тип 3, като ондасетрон или гранисетрон) е ефективно за предотвратяване на гадене и повръщане, предизвикани от химиотерапия (цисплатина, циклофосфамид, метотрексат, флуороурацил). Очаква се едновременното лечение с инхибитори на СУРЗА, включително продукти, съдържащи кобицистат, да увеличи риска от системни кортикостероидни ефекти. Комбинирането трябва да се избягва, освен ако ползата превишава увеличения риск от системни кортикостероидни ефекти, в който случай пациентите трябва да се проследяват за системни кортикостероидни ефекти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Не може да се изключат увреждащи ефекти на дексаметазон върху плода и новороденото. Лекарството потиска интраутеринния растеж на плода. Дексаметазон 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 преекламписия. 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. Дексаметазон се метаболизира по-слабо в плацентата в сравнение напр. с преднизон. Поради това в плода може да се получат високи концентрации. Според някои данни, дори фармакологични дози глюкокортикоиди могат да повишат риска от плацентарна недостатъчност, олигохидрамнион, забавяне на феталния растеж или вътрематочна смърт, повишение на броя на левкоцитите (неутрофилите) на плода и надбъбречна недостатъчност. Приложението на кортикостероиди при бременни животни може да причини нарушения във феталното развитие, включително цепнато небце, забавен вътрематочен растеж и ефекти върху растежа и развитието на мозъка. Няма доказателства, че кортикостероидите причиняват конгенитални малформации като цепнати небце/устна при хора. Вижте също точка 5.3 на КХП. 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 цезарово сечение, се препоръчва интравенозно приложение на 100 mg хидрокортизон през 8 часа в периода около раждането.

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

Малки количества глюкокортикостероиди се отделят в кърмата. Поради това не се препоръчва кърмене по време на лечение с дексаметазон особено когато се използват супрафизиологични дози (около 1 mg). Възможните ефекти включват забавяне на растежа на кърмачето и намаление на секрецията на ендогенните глюкокортикостероиди.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

- Много чести ($\geq 1/10$)
- Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
- Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)
- Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)



- Много редки (<1/10 000)
- С неизвестна честота (честотата не може да бъде оценена от наличните данни)

	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвата и лимфната система			тромбоемболични усложнения, намаляване на моноцитите и/или броя на лимфоцитите, левкоцитоза, еозинофилия (както и при другите глюкокортикоиди) тромбоцитопения, нетромбоцитопенична пурпура		
Нарушения на имунната система		отслабен имунитет, повишена чувствителност към инфекции	обрив, бронхоспазм, анафилактична реакция		
Нарушения на ендокринната система	преходна и дълго-срочна надбъбречна супресия, забавяне на растежа при деца и юноши, атрофия (намаляване на реакция на стрес), синдром на Cushing, нередовна менструация, хирзутизъм				
Нарушения на метаболизма и храненето	намалена въглехидратната поносимост, повишен апетит и наддаване на тегло, централно затлъстяване, преход от латентен до клинично изявен диабет, повишени	хипертриглицеридемия		хипокалиемичен алкалоза, отрицателен азотен баланс, поради протеинов катаболизъм	



	нужди за инсулин или перорални антидиабетични средства при пациенти с диабет, задръжка на натрий вода, увеличена загуба на калий				
Психични нарушения	психични разстройства	промени в личността и в поведението най-често се проявяват като еуфория, безсъние, раздразнителност, хиперкинезия, депресия	психози		
Нарушения на нервната система		оток на папилата, повишено вътречерепно налягане (псевдотумор на мозъка), световъртеж, главоболие	гърчове		
Нарушения на очите		катаракта, глаукома, повишено вътреочно налягане	замъглено зрение (вж. точка 4.4)	екзофталм	хориоретинопатия
Сърдечни нарушения				мултифокални и камерни екстрасистоли, интермитентна бради-кардия, руптура на миокарда след скорошен инфаркт на миокарда	хипертрофична кардиомиопатия при преждевременно родени бебета (вж. точка 4.4)
Съдови нарушения		хипертония, хипертонична енцефалопатия			
Стомашно-чревни нарушения		остър панкреатит, гадене, хълцане, пептична язва на стомаха или дванадесетопръстника		езофагит, язва перфорации и кървене от страна на стомашно-чревния тракт (хематемеза, мелена),	



				панкреатит, перфорации на жлъчния мехур и червата (особено при пациенти с хронично възпалително заболяване на червата),	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	тънка и крехка кожа, забавено заздравяване на рани, стрии, петехии и екхимози, повишено изпотяване, акне, потискане на кожни тестове			ангиоедем, алергичен дерматит, уртикария	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	мускулна атрофия, остеопороза, стероидна миопатия (мускулна слабост поради мускулен катаболизъм)	асептична костна некроза		вертебрални компресивни фрактури, разкъсване на сухожилие (особено при едновременната употреба с някои хинолони), ставния увреждания на хрущяла и некроза на костта (при чести вътреставни инжекции)	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			импотентност		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				оток, хиперили хипопигментация на кожата, атрофия на кожата или подкожната тъкан, стерил абсцес и зачервяване на кожата	



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.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

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 (виж точка 4.8) и най-вече синдром на Кушинг.

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

Поведение

Няма специфичен антидот. Лечението на предозирането е поддържащо и симптоматично.

Хемодиализата не е ефективна за ускорено отделяне на дексаметазон от организма.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Кортикостероиди за системна употреба, глюкокортикоиди, АТС код: N02AB02.

Механизъм на действие

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

Фармакодинамични ефекти

Глюкокортикостероидите са липоразтворими вещества, които преминават лесно през клетъчната мембрана в таргетните клетки. Свързването на хормона с рецептора илюстрира промяна на структурата на рецептора, което води до повишения му афинитет към ДНК. Комплексът хормон-рецептор навлиза в клетъчното ядро и се свързва с регулаторния елемент на молекулата на ДНК, известни още като елемент за отговор на глюкокортикоидите (glucocorticoid response element - GRE). Активираният рецептор, свързан с GRE илюстрира



специфични гени, регулира транскрипцията на mРНК, която може да се засили или да се намали. Новообразуваната mРНК 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.

Клинична ефикасност и безопасност

Действие върху енергийния метаболизъм и хомеостазата на глюкозата: дексаметазон, заедно с инсулин, глюкагон 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, дексаметазон 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, дексаметазон увеличава директно сърдечния контрактилитет и периферния съдов тонус.

Когато се прилага във високи дози, дексаметазон 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 дексаметазон 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.

Ефекти върху хипоталамуса и хипофизната жлеза:

Дексаметазон има 30 пъти по-висок глюкокортикоиден ефект от кортизола. Поради това, той е по-потенциален инхибитор на СРФ и АКТХ-секреция, в сравнение с ендогенния кортизол. Това води до намалена секреция на кортизол и, след продължителна супресия на СРФ и АКТХ-секреция, също до адrenalна атрофия. Адrenокортикалната недостатъчност може да се появи най-рано до 7 дни от приложението на дексаметазон в дневна доза, еквивалентна на 20 mg до 30 mg преднизон или след 30-дневна ниска дозова терапия. След прекратяване на краткотрайна терапия (до 5 дни) с високи дози, функцията на адrenalния кортекс може да се върне към нормалното за една седмица, а след дълготрайна терапия, нормализирането се появява по-късно, обикновено до една година. При някои пациенти, може да се прояви необратима адrenокортикална атрофия.

Противовъзпалително и имunosупресивно действие на глюкокортикоидите се базира на техните молекулярни и биохимични ефекти. Причината за молекулярните и притивовъзпалителните ефекти е глюкокортикоидното свързване към глюкокортикоидните рецептори и намаляване експресията на редица гени, регулиращи формирането на няколко информационни молекули, протеини и ензими, свързани с възпалителния отговор. Биохимичните противовъзпалителни ефекти на глюкокортикоидите са резултат от намаляването на образуването и функционирането на хуморалните възпалителни медиатори: простагландини, тромбосани, цитокини и левкотриени. Дексаметазон намалява образуването на левкотриени чрез потискане освобождаването на арахидонова киселина от клетъчните фосфолипиди, което е резултат от инхибицията на фосфолипазата A_2 активност. Действието на фосфолипазата е



директно, а е резултат от повишаване на концентрацията на липокортин (макрокортин), който е инхибитор на фосфолипаза A₂. Дексаметазон инхибира образуването на простагландини и тромбосани чрез потискане на формирането на специфични mДНК и поради това, повишаване на образуването на циклооксигеназа. В допълнение, също така се намалява продукцията на ПАФ чрез повишаване на липокортиновата концентрация. Други биохимични и противовъзпалителни ефекти включват намаляване на формирането на TNF и IL-1.

Изпитването RECOVERY (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY)¹ е иницирано от изследовател, индивидуално рандомизирано, контролирано, отворено, с адаптивна платформна изпитване за оценка на потенциалните ефектите на потенциалните лечения при пациенти, хоспитализирани с COVID-19.

Изпитването е проведено в 176 болнични организации във Великобритания.

Включени са 6 425 пациенти, рандомизирани да получават или дексаметазон (2 104 пациенти), или само обичайните грижи (4 321 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.

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 2 104 пациенти (22,9%) и при 1 110 от 4 321 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 смърт е по-ниска от тази в групата с обичайни грижи сред 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, които получават допълнително кислород без инвазивна механична вентилация (23,3% срещу 26,2%; коефициент на съотношение е 0,82; 95% CI, 0,72 до 0,94).

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

Вторични крайни точки

Пациентите в групата на дексаметазон са имали по-кратка продължителност на хоспитализация от тези в групата на обичайните грижи (медиана, 12 дни спрямо 13 дни) и по-голяма вероятност за 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 пациенти, 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).

Изход	Дексаметазон (n = 2 104)	Обичайни грижи (n = 4 321)	Коефициент на съотношение на риска (95 % доверителен интервал)
	брой/общ брой на пациенти (%)		

¹ www.recoverytrial.net



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 смърт 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 от сериозните нежелани реакции са хипергликемия, една е стероидно-индуцирана психоза и една е кървене от горната част на стомашно-чревния 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, към момента на рандомизация.²

	Дексаметазон	Обичайни грижи		Относителен риск (95% CI)
Без кислород ($\chi^2=0,70$; $p=0,40$)				1,31 (0,60-2,83)
<70	10/197 (5,1%)	18/462 (3,9%)		1,46 (0,88-2,45)
≥70 <80	25/114 (21,9%)	35/224 (15,6%)		1,06 (0,76-1,49)
≥80	54/190 (28,4%)	92/348 (26,4%)		1,19 (0,91-1,55)
Субтотал	89/501 (17,8%)	145/1034 (14,0%)		
Само кислород ($\chi^2=2,54$; $p=0,11$)				0,58 (0,43-0,78)
<70	53/675 (7,9%)	193/1473 (13,1%)		0,98 (0,77-1,25)
≥70 <80	104/306 (34,0%)	178/531 (33,5%)		0,85 (0,70-1,04)
≥80	141/298 (47,3%)	311/600 (51,8%)		0,82 (0,72-0,94)
Субтотал	298/1279 (23,3%)	682/2604 (26,2%)		
Механична вентилация ($\chi^2=0,28$; $p=0,60$)				0,61 (0,46-0,81)
<70	66/269 (24,5%)	217/569 (38,1%)		0,85 (0,53-1,34)
≥70 <80	26/49 (53,1%)	58/104 (55,8%)		0,39 (0,10-1,47)
≥80	3/6 (50,0%)	8/10 (80,0%)		0,64 (0,51-0,81)
Субтотал	95/324 (29,3%)	283/683 (41,4%)		
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 (source: Horby P. et al., 2020; <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1> ; doi: <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

Абсорбция

Дексаметазонов фосфат достига максимални плазмени концентрации още 5 минути след интравенозното приложение и до 1 час след интрамускулно инжектиране. Когато се инжектира локално в ставите и меките тъкани (лезиите), 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 дексаметазон е 24 до 72 часа.

Разпределение

В плазмата приблизително 77% от дексаметазон се свързва с плазмените протеини, предимно с албумините. Само малки количества дексаметазон се свързват с не-албуминовите протеини. Дексаметазон е липоразтворимо вещество и поради това той навлиза в интер- и интрацелуларното пространство.

Биотрансформация

В плазмата и синовиалната течност дексаметазонов фосфат бързо се превръща в дексаметазон. В централната нервна система (хипоталамус, хипофизна жлеза), той оказва своето действие чрез свързване с мембранните рецептори. В периферните тъкани той се свързва и действа през цитоплазмените рецептори. Разграждането му се осъществява в мястото му на действие, в клетката. Той се метаболизира предимно в черния дроб. Малки количества дексаметазон се метаболизират в бъбрека и другите тъкани.



Елиминирање

Екскретира се предимно с урината.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Нежеланите реакции на дексаметазон с възможно значење за клиничната употреба, са наблюдавани при животни при нива на експозиција, подобни на нивата на клинична експозиција.

Проучувањата за остра токсичност, покажат ниска токсичност на дексаметазон след перорално приложеније: на LD₅₀ стойности са > 3 g/kg при плъхове и 6,5 g/kg при мишки.

Интраперитонеалното и интравенозните LD₅₀ стойности при плъхове са били 54 mg/kg и > 64 mg/kg, докато интраперитонеалната LD₅₀ при мишки е 410 mg/kg. Подкожното приложеније на дексаметазон при мишки, плъхове и зайци дава LD₅₀ стойности съответно 4400 mg/kg, 14 mg/kg и 7 mg/kg. Клиничните признаци на токсичност след еднократна доза дексаметазон вклучват сълзене, хипермотилитет, диария, загуба на тегло, тремор и гърчове.

Повторното прилагане на дексаметазон при плъхове, води до намалување на телесното развитие, промени в теглото на слезката и тимуса, промени в крвта, докато при зайци предизвиква чернодробна некроза. Дексаметазон предизвикани миокардна хипертрофия при новородени плъхове. Дексаметазон се класифицира по отношение на бременноста от FDA в категория C. Той предизвиква вродени дефекти в повечето лабораторни животни.

Проучувањата за тератогенност покажат, че той причинява краниофациални малформации, сърдечни дефекти и цепка на небцето, намалува ембрионалното тегло, и предизвиква имунен дефицит и формирање на екстраембрионални структури. При проучувањата при животни, цепнато небце е наблюдавано при плъхове, мишки, хамстери, зайци, кучета и примати, но не и при коне и овце. В някои случаи тези дивергенции са били в комбинација с нарушенија на централната нервна система и сърцето. При примати, ефектите върху мозъка са наблюдавани след експозицијата. Освен това, интраутеринниот растеж може да биде забавен. Всички тези ефекти са наблюдавани при високи дози.

За оценка за генотоксичност на дексаметазон са провеждани *in vitro* и *in vivo* изследвањата коишто покажат, че той повлиява генетичниот материјал, но въпреки това теста за мутагенност на Ames е отрицателен.

В отделни предклинични изследвањата, е докажано, че дексаметазон потиска растежа на раковите клетки и ангиогенезата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Глицерол (E422)

Динатриев едетат

Натриев фосфат дихидрат

Вода за инъекции

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.



6.5 Вид и съдържание на опаковката

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

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с изискванията на местното законодателство.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №: 20010038

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

Дата на първо разрешаване: 03.01.2001

Дата на последно подновяване: 15.09.2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) <http://www.bda.bg>.

