

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дексазон 4 mg/1 ml инжекционен разтвор

Dexason 4 mg/1 ml solution for injection

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.  
Бистър, безцветен разтвор.

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20200219
Разрешение №	BG/MK, Mb-60592
Одобрение №	11-10-2022

## 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 адренокортикална 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 Стивънс - Джонсън),
- Ексофолиативен дерматит,
- Булозен херпетиформен дерматит,
- Ексудативна еритема (тежка форма),
- Еритема нодозум,
- Себорееен 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),
- Пролiferативни промени на орбита (ендокринна офталмопатия, псевдотумор),
- Симпатикова офталмия,
- Имуносупресивно лечение при трансплантация на роговицата.

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

*Стомашно-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:*

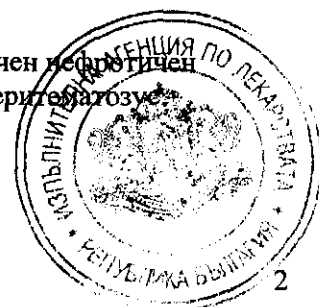
- Вродена или придобита хронична апластична анемия,
- Автоимунна хемолитична анемия,
- Вторична тромбоцитопения при възрастни,
- Еритробластопения,
- Остра лимфобластна левкемия (въвеждащо лечение),
- Идиопатична тромбоцитопенична пурпура (само интравенозно приложение, мускулното приложение е противопоказано!).

*Бъбречни нарушения:*

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

*Злокачествени заболявания:*

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



- Хиперкалциемия при злокачествени заболявания.

#### *Мозъчен оток:*

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

#### *Лечение на Covid-19*

Дексазон инжекционен разтвор е показан при лечение на заболяване, причинено от коронавирус 2019 (COVID-19) при възрастни и подрастващи пациенти (на 12 години и повече с телесно тегло най-малко 40 kg), които се нуждаят от допълнителна кислородна терапия.

#### *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 сухожилие (ганглий).

## **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 (артикуларно, 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).

Препоръчителните начални средни дневни дози при интравенозно или интрамускулно приложение варират от 0,5 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.

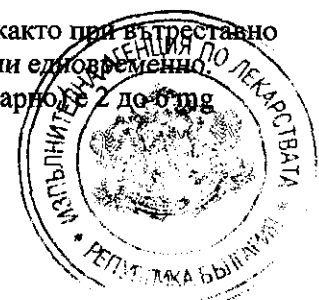
#### *Локално приложение*

Препоръчителната еднократна вътреставна доза дексаметазон е 0,4 до 4 mg. Дозата зависи от размера на засегнатата става: обичайната доза за големите стави е 2 до 4 mg дексаметазон, 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. По-честото приложение може да доведе до увреждане на ставния хрущял и до костна некроза.

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

Препоръчителната доза за инфилтриране в меките тъкани (периартикуларно) е 2 до 6 mg дексаметазон.



#### Педиатрична популация

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

При другите показания препоръчителната доза е 0,02 до 0,1 mg/kg телесно тегло или 0,8 до 5 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност, прилагани през 12 до 24 часа.

#### *За лечение на Covid-19*

#### Възрастни пациенти

6 mg интравенозно, веднъж дневно за период до 10 дни.

#### Педиатрична популация

Препоръчва се при педиатричните пациенти (юноши на възраст 12 години и повече) да се прилага интравенозно доза от 6 mg веднъж дневно за период до 10 дни.

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

#### Пациенти в старческа възраст, с бъбречно увреждане и/или чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата.

### **4.3 Противопоказания**

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

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

Синдром на Кушинг,

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**

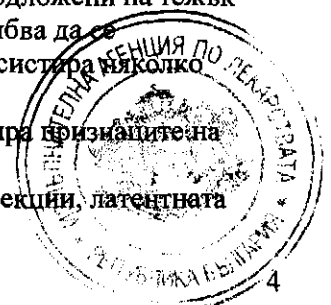
По време на парентерално лечение с кортикостероиди може да възникнат (рядко) реакции на свръхчувствителност. Поради това преди началото на лечението трябва да се вземат подходящи мерки с оглед на тази възможност (особено при пациенти с анамнеза за алергични реакции към други лекарства). При пациенти, 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, латентната амебиоза и белодробната туберкулоза.



Пациенти с активна белодробна туберкулоза трябва да се лекуват с дексаметазон (заедно с 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.

Не се препоръчва приложението на лекарството при нестабилност на ставите.

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.

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.

#### *При лечение на Covid-19*

Прилагането на системни кортикостероиди не трябва да бъде спирано при пациенти, които вече се лекуват със системни (перорални) кортикостероиди по други причини (напр. пациенти с хронична обструктивна белодробна болест), но които не се нуждаят от допълнителна кислородна терапия.

#### *Зрителни нарушения*

При системно и локално приложение на кортикостероиди са възможни съобщения за зрителни нарушения. Ако при пациент са налице симптоми като замъглено зрение или други зрителни нарушения, 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.

#### *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.

#### **4.5 Взаимодействие 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 на лекарства, които активират ензима СУР3А4 (напр. фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, примидон, рифабутин, рифампицин) или увеличават метаболитния клирънс на глюкокортикоидите (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 супресивен тест. 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 което при едновременно приложение са необходими по-чести проверки на протромбиновото време. Едновременното приложение на високи дози глюкокортикоиди и бета<sub>2</sub>-рецепторни агонисти повишава риска от хипокалиемия. При пациенти с хипокалиемия се наблюдава по-силно проаритмично действие и токсичност на сърдечните гликозиди.

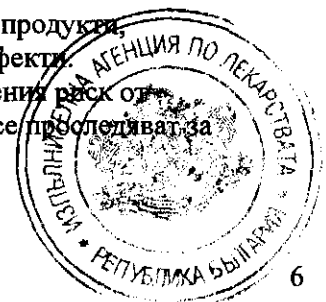
Глюкокортикоидите увеличават бъбречния клирънс на салицилатите, поради което понякога е трудно да се достигне терапевтична серумна концентрация на салицилатите. Необходима е предпазливост при пациенти, при които дозата на кортикостероида се намалява постепенно, тъй като може да се получи повишаване на 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 метоклопрамид, дифенхидрамин, прохлорфеназин или 5-HT<sub>3</sub> рецепторни антагонисти (серотонин или 5-хидрокси-триптан рецептори тип 3, като ондансетрон или гранисетрон) е ефективно за предотвратяване на гадене и повръщане, предизвикани от химиотерапия (цисплатина, циклофосфамид, метотрексат, флуороурацил).

Очаква се едновременното лечение с инхибитори на СУР3А, включително продукти, съдържащи кобицистат да увеличи риска от системни кортикостероидни ефекти. Комбинирането трябва да се избягва, освен ако ползата превишава увеличавения 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 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. 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 втрематочна 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 втрематочен 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.

### 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 за шофиране и работа 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)

Системо органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			тромбоемболични усложнения, намаляване на моноцитите и / или броя на лимфоцитите, левкоцитоза,		





			<p>еозинофилия (както и при другите глюкокортикоиди)</p> <p>тромбоцитопения, нетромбоцитопенична пурпура</p>		
Нарушения на имунната система		отслабен имунитет, повишена чувствителност към инфекции	обрив, бронхоспазм, анафилактична реакция		
Нарушения на ендокринната система	<p>преходна и дългосрочна надбъбречна супресия, забавяне на растежа при деца и юноши, атрофия (намаляване на реакция на стрес), синдром на Cushing, нередовна менструация, хирзутизъм</p>				
Нарушения на метаболизма и храненето	<p>намалена въглехидратна поносимост, повишен апетит и наддаване на тегло, централно затлъстяване, преход от латентен до клинично изявен диабет, повишени нужди за инсулин или перорални антидиабетни средства при пациенти с диабет, задръжка на натрий и вода, увеличена загуба на калий</p>	хипертриглицеридемия		<p>хипокалиемична алкалоза, отрицателен азотен баланс, поради протеинен катаболизъм</p>	



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)	екзофтالم	хориоретинопатия
Сърдечни нарушения				мултифокални камерни екстрасистоли, интермитентна брадикардия, руптура на миокарда след скорошен инфаркт на миокарда	
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 зарастване 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), ставни 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, стерилен 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.: +359 2 8903417  
уебсайт: [www.bda.bg](http://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 (вж. 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

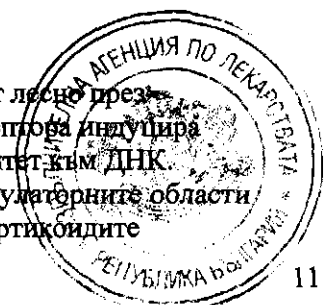
### Механизъм на действие

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 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 се приема, 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.

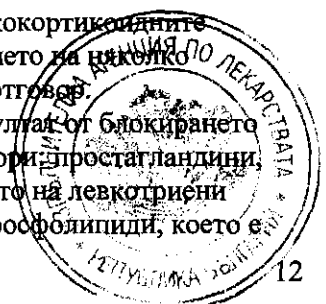
Чрез увеличаване броя и афинитета на  $\beta$ -адренергичните рецептори, които предават позитивните инотропни ефекти на катехоламините, дексаметазон увеличава директно сърдечния контрактилитет и периферния съдов тонус.

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. Адренкортикалната 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 ниско 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 адренкортикална атрофия.

*Противовъзпалително и имunosупресивно действие* на глюкокортикоидите се базира на техните молекулярни и биохимични ефекти. Причина 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 блокирането 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 фосфолипазната A<sub>2</sub> активност. Действието на фосфолипазата не е директно, а е резултат от повишаване на концентрацията на липокортин (макрокортин), който е инхибитор на фосфолипаза A<sub>2</sub>. 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.

#### Лечение на Covid-19

Проучването RECOVERY (Рандомизирана оценка на терапията за COVID-19) е иницирано от изследователите, индивидуално рандомизирано, контролирано, отворено проучване с адаптивна платформа за оценка на ефектите от потенциални лечения при пациенти, хоспитализирани с COVID-19.

Проучването е проведено в 176 болнични заведения във Великобритания.

6425 пациенти са рандомизирани да получават или дексаметазон (2104 пациенти) или само обичайно лечение (4321 пациенти). 89% от пациентите са имали лабораторно потвърдена SARS-CoV-2 инфекция.

При рандомизацията, при 16% от пациентите е приложена инвазивна механична вентилация или екстракорпорална мембранна оксигенация, 60% са получавали само кислород (с или без неинвазивна вентилация), а при 24% не са прилагани нито едното, нито другото.

Пациентите са били на средна възраст 66,1 +/- 15,7 години. 36% от пациентите са били жени. 24% от пациентите са били с анамнеза за диабет, 27% за сърдечно заболяване и 21% за хронични белодробни заболявания.

#### Първична крайна точка

Смъртността за 28 дневен период е била значително по-ниска в групата на дексаметазон в сравнение с групата с обичайно лечение, като смъртни случаи за съобщени при 482 от 2104 пациенти (22,9%) и съответно при 1110 от 4321 пациенти (25,7%), (коефициент на съотношение на риска - 0,83; 95% доверителен интервал [CI], 0,75 до 0,93; p<0,001).

В групата на дексаметазон, честотата на смъртните случаи е по-ниска отколкото в групата с обичайно лечение при пациенти на инвазивна механична вентилация (29,3% спрямо 41,4%; коефициент на съотношение на риска - 0,64; 95% CI, 0,51 до 0,81) и при получаващите допълнително кислород без инвазивна механична вентилация (23,3% спрямо 26,2%; коефициент на съотношение на риска - 0,82; 95% CI, 0,72 до 0,94).

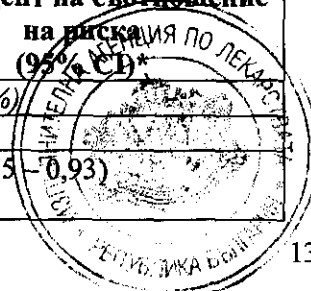
Не е установен категоричен ефект на дексаметазон при пациенти, които не са получавали дихателна помощ при рандомизацията (17,8% спрямо 14,0%; коефициент на съотношение на риска - 1,19; 95% CI, 0,91 до 1,55).

#### Вторична крайна точка

Пациентите в групата с дексаметазон са били хоспитализирани за по-кратко отколкото тези в групата с обичайно лечение (средно 12 дни спрямо 13 дни) и са били с по-голяма вероятност да бъдат изписани живи в рамките на 28 дни (коефициент на съотношение на риска - 1,10; 95% CI, 1,03 до 1,17).

В съответствие с първичната крайна точка, най-голям ефект относно изписването в рамките на 28 дни е наблюдаван при пациенти на инвазивна механична вентилация при рандомизацията (коефициент на съотношение на риска - 1,48; 95% CI 1,16, 1,90), последвана от получаването само на кислород (коефициент на съотношение на риска - 1,15; 95% CI, 1,06-1,24) без благоприятен ефект при пациенти, които не са получавали кислород (коефициент на съотношение на риска - 0,96; 95% CI, 0,85-1,08).

Резултат	Дексаметазон (N=2104)	Обичайно лечение (N=4321)	Коефициент на съотношение на риска (95% CI)*
	брой/общ брой пациенти (%)		
<b>Първичен резултат</b>			
Смъртност в рамките на 28 дни	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75 - 0,93)



Вторични резултати			
Изписани 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)

\*Съотношенията на риска са коригирани за възрастта спрямо смъртността за 28 дни и изписването от болница. Съотношенията на риска са коригирани за възрастта спрямо резултатите при прилагане на инвазивна механична вентилация или смъртността и нейните подкатегории.

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

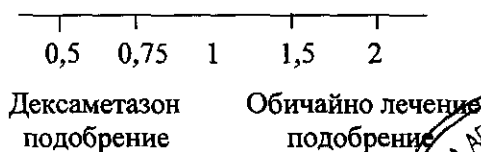
### Безопасност

Има съобщени четири сериозни нежелани събития (SAEs), свързани с проучваното лечение: две SAEs с хипергликемия, едно SAE със стероид-индуцирана психоза и едно SAE с кървене от горните отдели на гастро-интестиналния тракт. При всички тези случаи, пациентите са се възстановили от настъпилите SAEs.

### Анализ на подгрупите

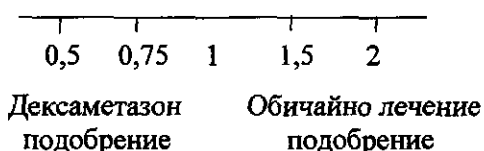
Ефекти на лечението с ДЕКСАМЕТАЗОН върху 28-дневната смъртност, разпределени по възраст и дихателно подпомагане, получено към момента на рандомизация.

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



Ефекти на лечението с ДЕКСАМЕТАЗОН върху 28-дневната смъртност, разпределени по дишателно подпомагане, получено към момента на рандомизация и анамнеза за хронични заболявания.

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



## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

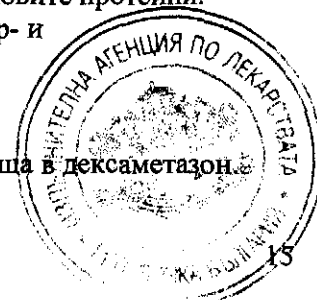
Дексаметазонов фосфат достига максимални плазмени концентрации още 5 минути след интравенозното приложение и до 1 час след интрамускулно инжектиране. Когато се инжектира локално в ставите и меките тъкани (лезии), резорбцията му е по-бавна. Интравенозното приложение се последва от бързо начало на действието. 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 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 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 дексаметазон се метаболлизират в бъбрека и другите тъкани.

#### Елиминиране

Екскретира се предимно с урината.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Нежеланите реакции на дексаметазон с възможно значение за клиничната употреба са наблюдавани при животни при нива на експозиция подобни на нивата на клинична експозиция. Проучванията за остра токсичност показват ниска токсичност на дексаметазон след перорално приложение: на LD<sub>50</sub> стойности са > 3 g/kg при плъхове и 6,5 g/kg при мишки.

Интраперитонеалното и интравенозните LD<sub>50</sub> стойности при плъхове са били 54 mg/kg и > 64 mg/kg, докато интраперитонеалната LD<sub>50</sub> при мишки е 410 mg/kg. Подкожното приложение на дексаметазон при мишки, плъхове и зайци дава LD<sub>50</sub> стойности съответно 4400 mg/kg, 14 mg/kg и 7 mg/kg. Клиничните признаци на токсичност след еднократна доза дексаметазон включват сълзене, хипермотилитет, диария, загуба на тегло, тремор и гърчове.

Повторното прилагане на дексаметазон при плъхове води до намаляване на телесното развитие, промени в теглото на слезката и тимуса, промени в кръвта, докато при зайци предизвиква чернодробна некроза. Дексаметазон предизвиква миокардна хипертрофия при новородени плъхове. Дексаметазон се класифицира по отношение на бременността от FDA в категория С. Той предизвиква вродени дефекти в повечето лабораторни животни. Проучванията за тератогенност показват, че той причинява краниофациални малформации, сърдечни дефекти и цепка на небцето, намалява ембрионалното тегло и предизвиква имунен дефицит, и формиране на екстраембрионални структури. При проучвания 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 комбинация с нарушения на централната нервна система и сърцето. При примати ефектите върху мозъка са наблюдавани след експозицията. Освен това, интраутеринният растеж може да бъде забавен. Всички тези ефекти са наблюдавани при високи дози.

За оценка за генотоксичност на дексаметазон са провеждани *in vitro* и *in vivo* изследвания които показват, че той повлиява генетичния материал, но въпреки това теста за мутагенност на Ames е отрицателен.

В отделни предклинични изследвания е доказано, че дексаметазон потиска растежа на раковите клетки и ангиогенезата.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидрогенфосфат дихидрат;  
Динатриев фосфат дихидрат;  
Динатриев едетат;  
Глицерол;  
Разтвор на натриев хидроксид 1 mol/l (за корекция на рН);  
1% Разтвор на концентрирана фосфорна киселина;  
Вода за инжекции

### 6.2 Несъвместимости

Неприложимо.



### **6.3 Срок на годност**

3 години

След отваряне на опаковката: Продуктът трябва да бъде използван веднага. Изхвърлете неизползваното количество

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25°C в оригиналната опаковка.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Ампули. Всяка ампула от 1 ml е изработена от прозрачно, неутрално стъкло, с бял керамичен отчупващ се пръстен.

25 ампули x 1 ml в картонена 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 местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Galenika International Kft  
2040 Budaörs, Baross utca 165/3  
Унгария

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Регистрационен № 20200219

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

Дата на първо разрешаване: 09 ноември 2020 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

08/2022

