

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Преднизолон F 2 mg таблетки
Prednisolon F 2 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 2 mg дексаметазон (*dexamethasone*).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 70 mg лактоза (като лактоза монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Бяла или почти бяла, кръгла, плоска таблетка с диаметър 6 mm и означение "D2" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Преднизолон F се прилага при различни заболявания, които са подходящи за глюкокортикоидна терапия, като:

Неврологични заболявания

- Мозъчен едем, предизвикан от мозъчен тумор, неврохирургични интервенции, бактериален менингит, мозъчен абсцес.

Белодробни и респираторни заболявания

- Обостряне на бронхиална астма, когато употребата на перорален кортикостероид е подходяща.

Дерматологични заболявания

- Начално перорално лечение на обширни, тежки, остри кожни заболявания, повлияващи се от глюкокортикоиди, като еритродермия, пемфигус вулгарис, остра екзема.

Автоимунни/ревматологични заболявания

- Начално перорално лечение на автоимунни заболявания, като системен лупус еритематодес (особено висцерални форми).
- Активен ревматоиден артрит с тежка прогресивна форма на протичане, напр. бързо протичащи деструктивни форми и/или извънставни прояви.
- Тежък системен ход на ювенилен идиопатичен артрит (болест на Still).

Хематологични заболявания

- Идиопатична тромбоцитопенична пурпура при възрастни.

Инфекциозни заболявания

- Тежки инфекциозни заболявания с токсични състояния (напр. туберкулеза, тиф, сифилис) в комбинация с антиинфекциозна терапия).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	2019 0081
Разрешение №	64537 / 31-01-2024
ВГ/МА/МР -	/
Одобрение №	/



- Преднизолон F е показан за лечение на заболяване 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 и кислородна терапия.

Ендокринни заболявания

- Конгенитален адреногенитален синдром при възрастни (отнася се за Преднизолон F 0,5 mg).

Онкологични заболявания

- Палиативно лечение на неопластични заболявания.
- Лечение на симптоматичен мултиплен миелом, остра лимфобластна левкемия, болест на Ходжкин и неходжкинов лимфом, в комбинация с други лекарствени продукти.
- Профилактика и лечение на следоперативно или предизвикано от цитостатици повръщане, в рамките на антиеметично лечение.

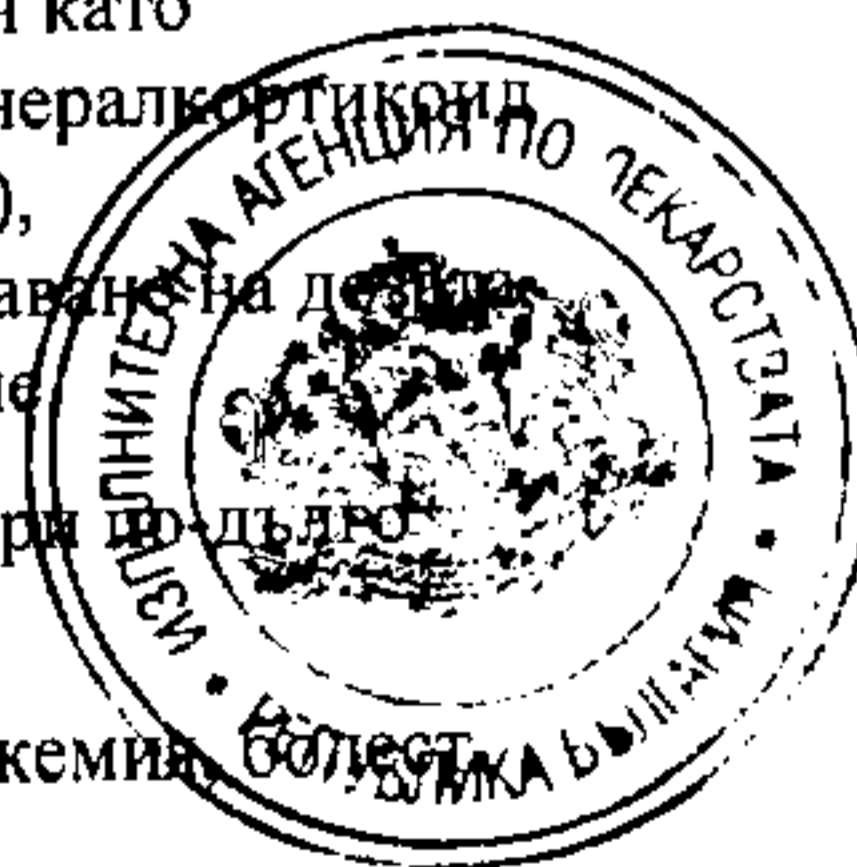
4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозировката зависи от вида и тежестта на заболяването и от индивидуалния отговор на пациента към терапията. Най-общо се прилагат относително високи начални дози, които трябва да са значително по-високи при острите, тежки форми на протичане, отколкото при хроничните заболявания.

Ако не е предписано друго, важат следните препоръки за дозиране:

- Мозъчен оток: в зависимост от причината и тежестта се прилага начална доза 8-10 mg (до 80 mg) интравенозно, след това 16-24 mg (до 48 mg) дневно перорално, разпределени на 3-4 (до 6) единични дози за 4-8 дни. По време на лъчетерапия, както и при консервативна терапия на неоперабилни мозъчни тумори може да е необходим по-продължителен прием на дексаметазон в по-ниски дози.
- Мозъчен оток, дължащ се на бактериален менингит: 0,15 mg/kg телесно тегло на всеки 6 часа в продължение на 4 дни; при деца: 0,4 mg/kg телесно тегло на всеки 12 часа в продължение на 2 дни, започвайки преди първия прием на антибиотик.
- Тежък остър пристъп на астма: възрастни 8-20 mg, а след това при необходимост 8 mg на всеки 4 часа. Деца: 0,15-0,3 mg/kg телесно тегло.
- Остри кожни заболявания: в зависимост от естеството и степента на заболяването се прилагат дневни дози от 8-40 mg, в отделни случаи до 100 mg. Последваща терапия с намаляващи дози.
- Активна фаза на ревматични системни заболявания: системен лупус еритематодес: 6-16 mg/ден.
- Активен ревматоиден артрит с тежък прогресивен ход на протичане: при бързо деструктивно протичащи форми 12-16 mg/ден, при извънставни прояви 6-12 mg/ден.
- Идиопатична тромбоцитопенична пурпура: 40 mg/ден в продължение на 4 дни в цикли.
- Тежки инфекциозни заболявания с токсични състояния (напр. туберкулоза, тиф): 4-20 mg/ден за няколко дни, само заедно със съпътстваща антиинфекциозна терапия.
- Конгенитален адреногенитален синдром при възрастни: 0,25-0,75 mg/ден като единична доза. При необходимост се добавя допълнителен прием на минералкортикоид (флудрокортизон). При особен физически стрес (напр. травма, операция), интеркурентни инфекции и др., може да се наложи 2 до 3кратно увеличаване на дозата, а при екстремни натоварвания (напр. раждане) – до 10кратно увеличение.
- Палиативна терапия на малигнени тумори: първоначално 3-20 mg/ден, при продължаваща терапия 4-12 mg/ден.
- Лечение на симптоматичен мултиплен миелом, остра лимфобластна левкемия, болест



на Ходжкин и неходжкинов лимфом, в комбинация с други лекарствени продукти: обичайната доза е 40 mg или 20 mg веднъж дневно.

- Профилактика и терапия на предизвикано от цитостатици повръщане, еметогенна химиотерапия, в рамките на антиеметично лечение: 8-20 mg преди започване на химиотерапия, след това при необходимост 4-16 mg за 1-3 дни (умерено еметогенна химиотерапия), респ. до 6 дни (силно еметогенна химиотерапия).
- Профилактика и терапия на следоперативно повръщане: единична доза от 8 mg преди операцията.
- Лечение на Covid-19: Възрастни пациенти: 6 mg перорално веднъж дневно в продължение на до 10 дни.
Педиатрична популация: Педиатричните пациенти (юноши на възраст над 12 години и с телесно тегло най-малко 40 kg) се препоръчва да приемат доза от 6 mg перорално 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, с бъбречно или чернодробно увреждане: Не е необходимо коригиране на дозата.

Бъбречно увреждане

Пациентите, подложени на активна хемодиализа, могат да имат повишен клирънс на лекарственото вещество и това да наложи корекция на дозата на кортикостероида.

Чернодробно увреждане

При пациенти с тежко чернодробно заболяване може да е необходима корекция на дозата. При пациенти с тежко чернодробно увреждане, биологичните ефекти на дексаметазон може да се потенцират поради неговия по-бавен метаболизъм (удължен плазмен полуживот) и поради хипоалбуминемия (повишени нива на свободното лекарство в плазмата), което може да е причина и за повече нежелани ефекти.

Старческа възраст

Лечението на пациенти в старческа възраст, особено ако е продължително, трябва да се планира, като се имат предвид по-сериозните последици на обичайните ефекти на кортикостероидите в старческа възраст (остеопороза, диабет, високо кръвно налягане, намален имунитет, психични промени). При такива пациенти плазмените концентрации на дексаметазон може да са по-високи, а неговата екскреция по-бавна, отколкото при по-млади пациенти, поради което дозата му трябва да се намали съответно.

Педиатрична популация

Екскрецията на дексаметазон е приблизително равна при деца и възрастни, ако дозата е коригирана спрямо телесната площ. Дозировката трябва да се планира като се имат предвид възможните ефекти върху растежа и развитието и спрямо признаци на потискане на надбъбречната функция.

Прекратяване на лечението

Остра адренална недостатъчност може да се развие след рязко прекратяване на продължително лечение с високи дози кортикостероиди. Ето защо, при такива случаи прекратяване на лечението трябва да става с постепенно намаляване на дозата (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

Таблетките трябва да се приемат по време или след хранене без да се съдвкват и е достатъчно количество течност. При лечение би трябвало по възможност цялата дневна доза да се приема сутрин (циркадианна терапия). При пациенти, които заради заболяването си имат индивидуална терапия с високи дози, често е необходим многократен прием през деня, за да се постигне максимален ефект.



В зависимост от основното заболяване, клиничната симптоматика и отговора на терапията, дозата може да се намалява различно бързо и лечението да се прекрати, или пациентът да премине на минималната възможна доза, и ако е необходимо, да се проследява надбъбречната функция. Принципно дозата трябва да се поддържа толкова висока, колкото е необходимо, но да е възможно най-ниска, а продължителността на лечението да бъдат толкова дълга, колкото е необходимо, възможно най-кратка. Намаляването на дозата би трябвало да става постепенно.

При дългосрочна терапия, която се счита за необходима след началното лечение, пациентите трябва да преминат на преднизон/преднизолон, тъй като това води до по-малко потискане на надбъбречната функция.

При хипотиреоидизъм или при чернодробна цироза може да се наложи да се дават сравнително по-ниски дози, респ. да се намали дозата.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Системни инфекции, освен ако не се използва специфична противоинфекциозна терапия.
- Ваксиниране с живи ваксини по време на лечение с големи терапевтични дози дексаметазон (и други кортикостероиди), поради възможност от развитие на вирусна инфекция.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Адренкортикалната недостатъчност, която е причинена от лечение с глюкокортикоиди, може в зависимост от дозата и продължителността на лечението, да персистира в продължение на няколко месеца, а в отделни случаи и повече от година след прекратяване на лечението. В ситуации на особен физически стрес (травма, хирургична интервенция, раждане и др.) по време на лечение с дексаметазон, може да се наложи временно увеличаване на дозата. Поради потенциален риск в стресови ситуации, пациентите на продължителна терапия трябва да получат карта за идентифициране на стероида. Дори и при продължителна адренкортикална недостатъчност след прекратяване на лечението, може да се наложи приложение на глюкокортикоиди в ситуации на физически стрес. В случай на планирано прекратяване на терапията, индуцираната от лечението остра надбъбречна недостатъчност може да се сведе до минимум чрез бавно намаляване на дозата.

Чрез имunosупресия, лечението с дексаметазон може да доведе до повишен риск от бактериални, вирусни, паразитни, опортюнистични и гъбични инфекции. То може да маскира симптомите на съществуваща или развиваща се инфекция, затруднявайки по този начин поставянето на диагнозата. Възможно е реактивиране на латентни инфекции, като туберкулоза или хепатит В.

Лечението с дексаметазон трябва да се прилага само при най-сериозни показания и, ако е необходимо, с допълнително прицелно антиинфекциозно лечение, прилагано за следните заболявания:

- Остри вирусни инфекции, херпес зостер, херпес симплекс, варицела, херпесен кератит);
- HbsAg-позитивен хроничен активен хепатит;
- Приблизително 8 седмици преди и до 2 седмици след ваксиниране със живи ваксини;
- Системни микози и паразитози (напр. нематоди);
- При пациенти с подозирана или потвърдена стронгилоидоза (инфестация с нематодите *Strongyloides stercoralis*) глюкокортикоидите могат да доведат до активиране и масова пролиферация на тези паразити;
- Полиомиелит;
- Лимфаденит след БЦЖ ваксинация;
- Остри и хронични бактериални инфекции;



- При анамнеза за туберкулоза (риск от реактивиране на инфекцията) да се използва само с туберкулозостатична защита.

В допълнение, лечението с дексаметазон трябва да се прилага само при сериозни показания и, ако е необходимо с допълнително специфично лечение, прилагано при:

- Стомашно-чревни язви;
- Тежка остеопороза;
- Тежка сърдечна недостатъчност;
- Трудно контролирано високо артериално налягане;
- Трудно контролиран захарен диабет;
- Психични нарушения (също и налични такива в миналото), включително суицидност: препоръчва се неврологично или психиатрично наблюдение;
- Закритоъгълна и откритоъгълна глаукома: препоръчва се офталмологично наблюдение и допълнителна терапия;
- Улцерации и наранявания на роговицата: препоръчва се офталмологично наблюдение и допълнителна терапия.

Поради риск от чревна перфорация, дексаметазон може да се прилага само при показание по спешност и при подходящо мониториране за:

- Тежък улцерозен колит със застрашаваща перфорация, възможно без перитонеално дразнене;
- Дивертикулит;
- Ентероентеростомата (непосредствено след операция).

Признаците на перитонеално дразнене след стомашно-чревна перфорация може да липсват при пациенти, които приемат високи дози кортикостероиди.

Трябва да се има предвид възможността за повишена нужда от инсулин или перорални противодиабетни средства, когато дексаметазон се прилага при диабетици.

Необходима е редовно мониториране на артериалното налягане по време на лечението с дексаметазон, особено при приложение на по-високи дози и при пациенти с високо артериално налягане, което е трудно да се регулира.

Поради риск от влошаване, пациентите с тежка сърдечна недостатъчност трябва да бъдат внимателно проследяване.

Необходимо е повишено внимание при употребата на кортикостероиди при пациенти, които наскоро са преживели инфаркт на миокарда, тъй като има съобщения за руптура на миокарда при такива пациенти.

При високи дози дексаметазон може да възникне брадикардия.

Могат да настъпят тежки анафилактични реакции.

Рискът от увреждане на сухожилията, тендинит и руптура на сухожилията се увеличава, когато се прилагат едновременно флуорохинолони и глюкокортикоиди.

Съпътстваща миастения гравис може първоначално да се влоши по време на лечение с дексаметазон.

Ваксинирането с инактивирани ваксини обикновено е възможно. Все пак трябва да се отбележи, че имунният отговор и ефикасността на ваксината могат да бъдат компрометирани при по-високи дози кортикостероиди.

По време на дългосрочна терапия с дексаметазон се препоръчват редовни медицински прегледи (вкл. офталмологични на всеки три месеца).



При високи дози трябва да се осигури достатъчен прием на калций и ограничаване на натрия, както и да се проследяват нивата на серумния калий.

В зависимост от дозата и продължителността на лечението може да се очаква отрицателен ефект върху калциевия метаболизъм. Поради това се препоръчва профилактика на остеопорозата. Това се отнася особено за пациентите със съпътстващи рискови фактори, като фамилна предразположеност, старческа възраст, постменопаузален период, недостатъчен прием на протеини и калций, усилено тютюнопушене, прекомерна консумация на алкохол и липса на физическа активност. Профилактиката се състои в достатъчен прием на калций и витамин D и физическа активност. При вече съществуваща остеопороза трябва да се обмисли допълнителна лекарствена терапия.

Кортикостероидите трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с мигрена, тъй като кортикостероидите могат да причинят задържане на течности.

При прекъсване на дългосрочно приложение на глюкокортикоиди трябва да се имат предвид следните рискове: екзацербация или рецидив на основното заболяване, остра надбъбречна недостатъчност, синдром на отнемане на кортизона („синдромът на отнемане“ може да включва повишена температура, мускулни и ставни болки, ринит, загуба на тегло, сърбеж по кожата и конюнктивит).

Някои вирусни заболявания (варицела, морбили) могат да протекат много тежко при пациенти, лекувани с глюкокортикоиди. Имунокомпрометирани пациенти без предшестващи данни за варицела или инфекция с морбили са особено изложени на риск. Ако тези пациенти са в контакт с хора, заразени с морбили или варицела, докато са подложени на лечение с дексаметазон, при необходимост трябва да се включи превантивно лечение.

При инфекция с COVID-19, терапията с кортикостероиди за системно приложение не трябва да се прекратява при пациентите, които вече са на лечение 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 малигнени хематологични 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 цитостатици, 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.

Педиатрична популация

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

Терапията трябва да бъде с ограничена продължителност или в случай на дългосрочна терапия трябва да се извършва на базата на редуване.

Преждевременно родени: наличните данни показват дългосрочни нежелани ефекти по отношение на развитието на нервната система след ранна терапия (< 96 часа) на недоносени деца с хронично белодробно заболяване при начални дози от 0,25 mg/kg два пъти дневно.



Старческа възраст

Тъй като пациентите в старческа възраст са с повишен риск от остеопороза, съотношението полза/риск от лечението с дексаметазон трябва внимателно да се прецени.

Забележка

Употребата на Преднизолон F таблетки може да доведе до положителни резултати при контролни тестове за допинг.

Преднизолон F таблетки съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Преди употребата на Преднизолон F в комбинация с всеки друг лекарствен продукт, трябва да се направи справка с кратката характеристика на този продукт.

Фармакодинамични взаимодействия

Пациентите, приемащи нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), трябва да бъдат наблюдавани, тъй като НСПВС могат да увеличат честотата и/или тежестта на стомашни язви. При хипопротромбинемия ацетилсалицилова киселина трябва да се използва внимателно в комбинация с кортикостероиди.

Бъбречният клирънс на салицилатите се увеличава от кортикостероидите. Следователно, дозата на салицилатите може да се намали след прекратяването на кортикостероидите.

Прекратяването на кортикостероидите може да доведе до салицилова интоксикация, поради увеличението на концентрацията на салицилатите в серума.

Кортикостероидите намаляват ефекта на антидиабетните средства като инсулин, сулфонилкарбамид и метформин. В отделни случаи могат да се появят хипергликемия и диабетна кетоацидоза.

Поради това, в началото на лечението, на диабетиците трябва да се назначават по-чести изследвания на кръв и урина.

Хипокалиемичният ефект на ацетазоламид, бримкови диуретици, тиазидни диуретици, калиуретици, амфотерицин B за инжекции, (глюко- и минерало-) кортикостероиди, тетракозактид и лаксативи се увеличава. Хипокалиемията съдейства за появата на сърдечни аритмии, особено Torsade de Pointes, и увеличава токсичността на сърдечните гликозиди. Преди началото на лечението с кортикостероиди, хипокалиемията трябва да се коригира. Освен това, има съобщения за отделни случаи, при които едновременното приложение на амфотерицин B и хидрокортизон водят до хипертрофично сърце и сърдечна недостатъчност.

Лекарства за лечение на язва: Карбеноксолон увеличава риска от хипокалиемия.

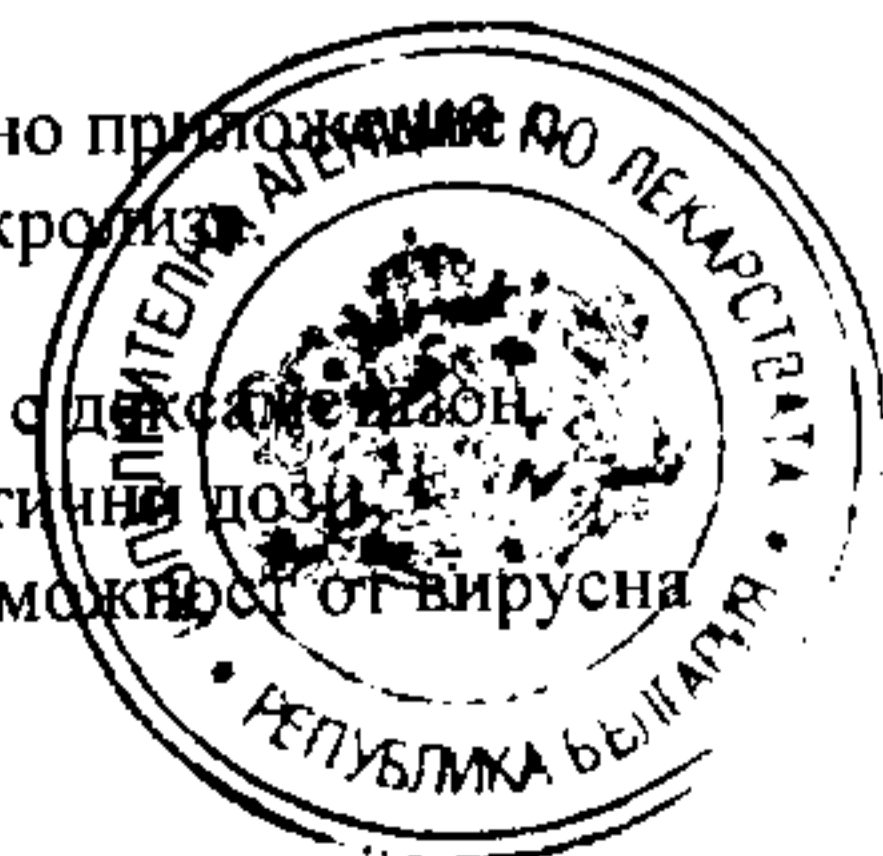
Хлороквин, хидроксихлороквин и мефлокин: Повишен риск от миопатии и кардиомиопатии.

Едновременното приложение на ACE-инхибитори създава повишен риск от нарушения на кръвта.

Ефектите на понижаване на кръвното налягане на антихипертензивните лекарства могат да се повлияят от кортикостероидите. Може да се наложи дозата на антихипертензивния лекарствен продукт да бъде коригирана по време на лечението с дексаметазон.

Талидомид: Необходимо е повишено внимание по време на едновременно приложение на талидомид, тъй като са съобщавани случаи на токсична епидермална некролиза.

Ефектът на ваксинирането може да бъде намален по време на лечението с дексаметазон. Ваксинирането с живи ваксини по време на лечението с големи терапевтични дози дексаметазон (и други кортикостероиди) е противопоказано, поради възможност от вирусна



инфекция. В този случай, ваксинацията трябва да се отложи за най-малко 3 месеца след приключване на лечението с кортикостероиди. Другите видове имунизации по време на лечението с големи терапевтични дози кортикостероиди са опасни, поради риск от неврологични усложнения и намалено или отсъстващо повишение на титрите на антителата (в сравнение с очакваните стойности) и следователно, по-малък защитен ефект. Въпреки това, пациентите, които са приемали кортикостероиди локално (парентерално) или за кратък период от време (по-малко от 2 седмици), в по-малки дози, могат да бъдат имунизирани.

Инхибитори на холинестераза: Едновременната употреба на инхибитори на холинестеразата и кортикостероиди може да доведе до сериозна мускулна слабост при пациенти с миастения гравис. Ако е възможно, приемът на инхибитори на холинестеразата трябва да се прекрати най-малко 24 часа преди началото на лечението с кортикостероиди.

Рискът от тендинит и руптура на сухожилие се увеличава при пациенти, лекувани едновременно с глюкокортикоиди и флуорохинолони.

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.

Фармакокинетични взаимодействия

Ефекти на други лекарствени продукти върху дексаметазон:

Дексаметазон се метаболизира чрез цитохром P450 3A4 (СУРЗА4).

Приложението на дексаметазон с индуктори на СУРЗА4, като ефедрин, барбитурати, рифабутин, рифампицин, фенитоин и карбамазепин, може да доведе до понижени плазмени концентрации на дексаметазон, така че дозата трябва да се увеличи.

Аминоглутетимид може да ускори понижаването на концентрациите на дексаметазон и да намали неговата ефикасност. Ако е необходимо, дозата на дексаметазон трябва да се коригира. Смолите, които свързват жлъчните киселини, като холестирамин, може да намалят абсорбцията на дексаметазон.

Локално прилагани стомашно-чревни лекарства, антиациди, активен въглен: едновременното приложение на алуминиев или магнезиев хидроксид и активен въглен може да намали абсорбцията на глюкокортикоидите с намалена ефикасност на дексаметазон. Ето защо двете лекарства трябва да се приемат през интервал от най-малко два часа.

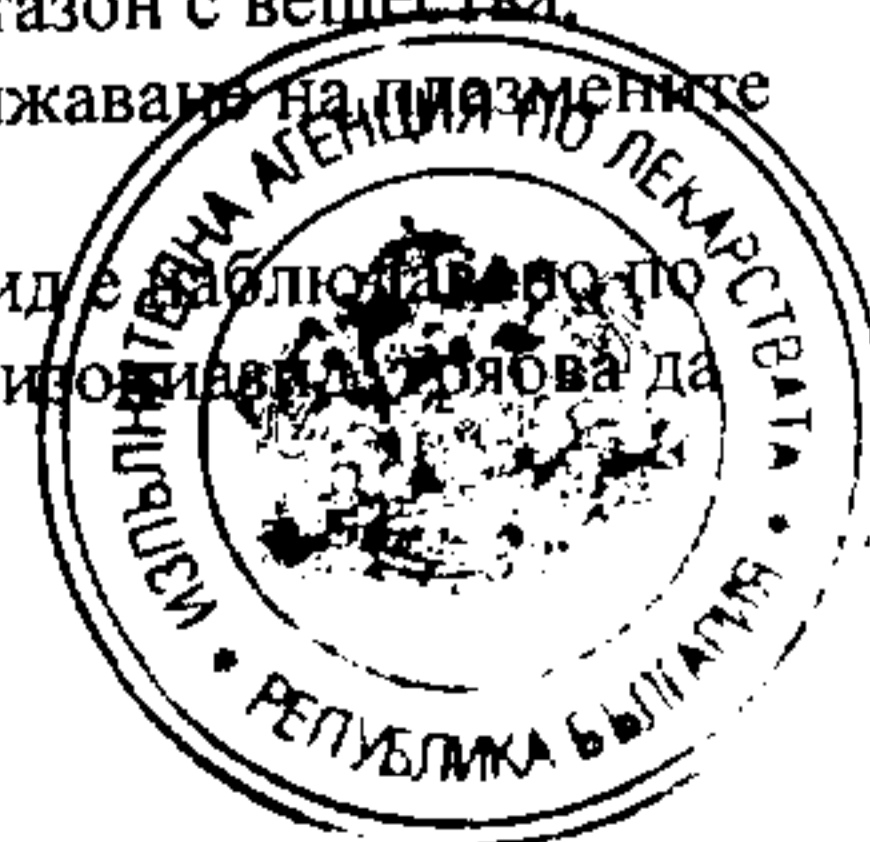
Приложението на дексаметазон с инхибитори на СУРЗА4, като азолови противогъбични средства (напр. кетоназол, итраконазол), HIV-протеазни инхибитори (напр. ритонавир) и макролидни антибиотици (напр. еритромицин) може да доведе до повишени плазмени концентрации и намален клирънс на дексаметазон. Ако е необходимо, дозата на дексаметазон трябва да се намали.

Кетоназол може не само да увеличи плазмената концентрация на дексаметазон чрез инхибиране на СУРЗА4, но и да потисне надбъбречния синтез на кортикостероиди и да предизвика надбъбречна недостатъчност след прекратяване на лечението с кортикостероиди. Естрогените, включително пероралните противозачатъчни средства, могат да инхибират метаболизма на някои кортикостероиди и по този начин, да усилят техния ефект.

Ефекти на дексаметазон върху други лекарствени продукти:

Дексаметазон е умерен индуктор на СУРЗА4. Приложението на дексаметазон с вещества, които се метаболизируют от СУРЗА4, може да доведе до повишен клирънс и понижаване на плазмените концентрации на тези вещества.

Туберкулостатици: Намаляване на плазмените концентрации на изониазид е възможно, ако по време на едновременна употреба с преднизолон. Пациентите, приемащи изониазид, трябва да бъдат внимателно наблюдавани.



Циклоспорин: Едновременното приложение на циклоспорин и кортикостероиди може да доведе до повишен ефект на двете вещества. Съществува повишен риск от церебрални пристъпи.

Празиквантел: Понижените плазмени концентрации на празиквантел създават риск от неуспех на лечението, поради повишения чернодробен метаболизъм на дексаметазон.

Перорални антикоагуланти (кумаринови): Едновременното лечение с кортикостероиди може или да потенцира, или да доведе до отслабване на ефекта на пероралните антикоагуланти. При високи дози или лечение с продължителност над 10 дни има риск от кървене, специфичен за терапията с кортикостероиди (стомашно-чревна лигавица, съдова чупливост). Пациентите, които използват кортикостероиди, комбинирани с перорални антикоагуланти, трябва да бъдат внимателно наблюдавани (контролни изследвания на ден 8-ми, след това на всеки две седмици по време на и след края на лечението).

Атропин и други антихолинергични средства: Наблюдавани са повишения на вътреочното налягане по време на едновременно приложение с дексаметазон.

Недеполяризиращи мускулни релаксанти: Ефектът на мускулна релаксация може да продължи по-дълго.

Соматотропин: Ефектът на растежния хормон може да се намали.

Протилерин: Може да се наблюдава намалено увеличение на тироид-стимулиращия хормон (TSH) по време на приложение на протилерин.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Дексаметазон преминава през плацентата. По време на бременност, особено през първия триместър, той трябва да се прилага само след внимателна оценка на съотношението полза/риск.

При дългосрочно лечение с глюкокортикоиди по време на бременност не могат да бъдат изключени нарушения в растежа на плода. Приложението на кортикостероиди на бременни животни може да причини аномалии в развитието на фетуса, вкл. незатваряне на твърдото небце, забавяне на интраутеринното развитие, ефекти върху мозъчния растеж и развитие. Няма доказателства, че кортикостероидите водят до повишаване на честотата на вродените аномалии, като незатваряне на твърдото небце при хора (вж. точка 5.3). Ако се прилагат глюкокортикоиди към края на бременността, съществува риск от атрофия на феталната надбъбречна кора, което може да наложи заместителна терапия при новороденото, която трябва да бъде бавно намалявана.

Кърмене

Глюкокортикоидите се екскретират в кърмата. Няма достатъчно информация за екскрецията на дексаметазон в кърмата при хора. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Новородени на майки, приемащи високи дози системни кортикостероиди за продължителни периоди, може да имат степен на потискане на надбъбречната функция. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/преустанови кърменето или да се продължи/преустанови терапията с дексаметазон, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с дексаметазон за жената.

Фертилитет

Дексаметазон намалява биосинтезата на тестостерон и ендогенната секреция на адренкортикотропния хормон (АСТН), което има ефект върху сперматогенезата и овариалния цикъл.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.



4.8. Нежелани лекарствени реакции

За представяне на възможните нежелани реакции е използвана следната конвенция:

- 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 (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

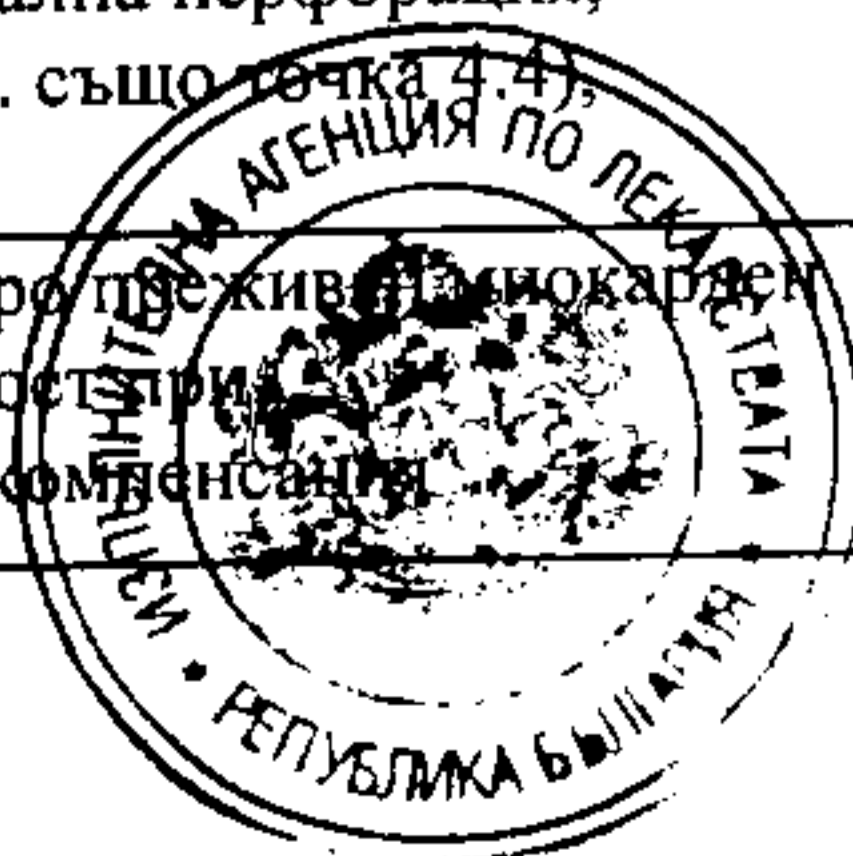
Хормонална заместителна терапия:

Няма риск от нежелани реакции при прилагане на препоръчителните дози.

Фармакотерапия:

Възможно е да се появят следните нежелани реакции; те са силно зависими от дозата и продължителността на лечението, така че тяхната честота не може да бъде определена:

Системо-органна класификация	Нежелани реакции / честота
	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации	Маскиране на инфекции, манифестиране и обостряне на вирусни инфекции, гъбични инфекции, бактериални, паразитни и опортюнистични инфекции, активирание на стронгилоидоза
Нарушения на кръвта и лимфната система	Умерена левкоцитоза, лимфоцитопения, еозинопения, полицитемия, промени в коагулацията
Нарушения на имунната система	Реакции на свръхчувствителност (напр. лекарствена ерупция), тежки анафилактични реакции, имunosупресия
Нарушения на ендокринната система	Потискане на надбъбречните жлези и индуциране на синдром на Къшинг (типични симптоми: лунообразно лице, централно затлъстяване и плетора), вторична адренална и хипофизна недостатъчност (особено при стрес, напр. травма или операция), потискане на растежа в ранна детска възраст, детството и юношеството, менструални нарушения и аменорея, хирзуитизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	Задържане на натрий с едем, повишена екскреция на калий (риск от аритмии), покачване на тегло, намален глюкозен толеранс, захарен диабет, хиперхолестеролемия и хипертриглицеридемия, повишен апетит
Психични нарушения	Депресия, раздразнителност, еуфория, състояние на повишено напрежение, психози, мания, халюцинации, емоционална лабилност, тревожност, нарушения на съня, влошаване на шизофрения, суицидност
Нарушения на нервната система	Псевдотумор на мозъка, проява на латентна епилепсия, повишена склонност към развитие на гърчове при манифестна епилепсия, вертиго, главоболие
Нарушения на очите	Катаракта, особено със задно субкапсуларно помътняване, глаукома, влошаване на симптомите, свързани с язва на роговицата, по-чести вирусни, гъбични и бактериални инфекции на окото, влошаване на бактериално възпаление на роговицата, птоза, мидриаза, хемоза, ятрогенна склерална перфорация, хориоретинопатия, замъглено зрение (вж. също точка 4.4), папилоедем
Сърдечни нарушения	Руптура на сърдечния мускул след наскоро преживян миокарден инфаркт, застойна сърдечна недостатъчност при предразположени пациенти, сърдечна декомпенсация



Съдови нарушения	Хипертония, повишен риск от атеросклероза и тромбоза, васкулит (също и синдром на отнемане след продължителна терапия), повишена капилярна чупливост
Стомашно-чревни нарушения	Стомашен дискомфорт, гадене, повръщане, стомашно-чревни язви, стомашно-чревно кървене, остър панкреатит, улцерозен езофагит, езофагеална кандидоза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Хипертрихоза, атрофия на кожата, телеангиектазии, стрии, еритем, стероидно акне, петехии, екхимоза, алергичен дерматит, уртикария, ангионевротичен оток, изтъняване на косата, пигментни нарушения, повишена чупливост на капилярите, периорален дерматит, хиперхидроза, склонност към образуване на синини
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миопатия, мускулна атрофия и слабост, остеопороза (дозозависима, възможна и при краткотрайно приложение), асептична костна некроза, сухожилни нарушения, тендинит, руптура на сухожилията, епидурална липоматоза, потискане на растежа при деца (преждевременно затваряне на епифизите), фрактури на прешлени и дълги кости Забележка: Твърде бързото намаляване на дозата след продължително лечение може да причини симптоми като болки в мускулите и ставите
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нарушения в секрецията на половите хормони (като следствие: нередовна менструация до аменорея, хирзутизъм, импотентност)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Намален отговор към ваксинация и кожни тестове. Забавено заздравяване на рани. Синдром на отнемане (повишена температура, мускулна болка, артралгия, ринит, конюнктивит, болезнени сърбящи кожни нодули, загуба на тегло)

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: +35928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Симптоми

Не са известни случаи на остра интоксикация с дексаметазон. В случай на хронично предозиране може да се очаква повишаване на нежеланите ефекти, особено ендокринните, метаболитните и електролитните ефекти (вж. точка 4.8).

Лечение

Не е известен антидот на дексаметазон.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: кортикостероиди за системно приложение, глюкокортикоиди.
АТС код: H02AB02

Механизъм на действие

Дексаметазон е монофлуориран глюкокортикоид с изразени антиалергични, противовъзпалителни и мембранно-стабилизиращи свойства, както и ефекти върху въглехидратния, протеиновия и мастния метаболизъм.

Дексаметазон има около 7,5 пъти по-силна глюкокортикоидна активност от преднизолон, а в сравнение с хидрокортизон, той е 30 пъти по-ефективен, без минералкортикоидни ефекти.

Глюкокортикоидите, като дексаметазон, упражняват своите биологични ефекти чрез активиране на транскрипцията на кортикостероид-чувствителни гени. Противовъзпалителните, имуносупресивни и антипролиферативни ефекти са причинени и от намаленото производство, освобождаване и активност на възпалителните медиатори, чрез инхибиране на специфичните функции и миграция на инфламаторните клетки. В допълнение, ефектът на сенсibiliзираните Т-лимфоцити и макрофаги върху прицелните клетки може да бъде предотвратен чрез кортикостероидите.

Когато се налага дългосрочно кортикоидно лечение, трябва да се има предвид възможността за индуциране на преходна надбъбречна недостатъчност. Потискането на хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната ос зависи също и от индивидуални фактори.

Изпитването RECOVERY (Randomised Evaluation of COVid therapy)¹ е изследовател-инициирано, индивидуално рандомизирано, контролирано, отворено, с адаптивна платформа изпитване за оценка на ефектите на потенциалните терапии при пациенти, хоспитализирани с COVID-19.

Изпитването е проведено в 176 болнични организации във Великобритания. Включени са 6 425 пациенти, рандомизирани да получат или дексаметазон (2 104 пациенти), или само обичайните грижи (4 321 пациенти). 89% от пациентите са имали лабораторно потвърдена SARS-CoV-2 инфекция.

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

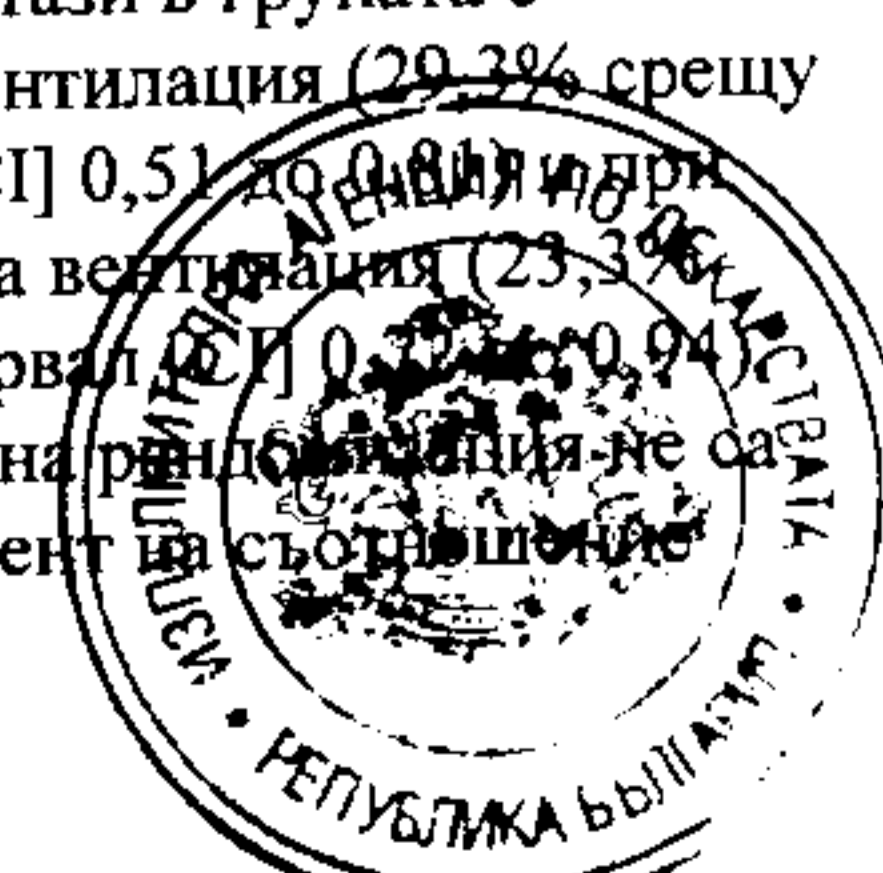
Средната възраст на пациентите е била $66,1 \pm 15,7$ години. 36% от пациентите са жени. 24% от пациентите са имали анамнеза за диабет, 27% за сърдечни заболявания и 21% за хронични белодробни заболявания.

¹ www.recoverytrial.net

Първична крайна точка

Смъртността през изследвания период от 28 дни е била значително по-ниска в групата на дексаметазон, в сравнение с групата с обичайни грижи, като смъртни случаи са съобщени при 482 от 2 104 пациенти (22,9%) и при 1 110 от 4 321 пациенти (25,7%) (коефициент на съотношение 0,83; доверителен интервал [CI] 0,75 до 0,93; $P < 0,001$).

В групата с дексаметазон честотата на смъртните случаи е по-ниска от тази в групата с обичайни грижи сред пациентите, получаващи инвазивна механична вентилация (29,3% срещу 41,4%; коефициент на съотношение 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 0,82; 95% доверителен интервал [CI] 0,72 до 0,94). Няма ясен ефект от дексаметазон сред пациентите, които към момента на рандомизацията 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 с дексаметазон са имали по-кратка продължителност на хоспитализация от тези в групата с обичайни грижи (медиана, 12 дни спрямо 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 пациенти, които към момента на рандомизиране 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) и 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% CI)*
<i>Брой/общ брой пациенти (%)</i>			
Първична крайна точка			
Смъртност за 28 дни	428/2104 (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 (1,03-1,117)
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 (SAEs), 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 28-дневната смъртност по възраст и дихателна подкрепа към момента на рандомизация.²

	Дексаметазон	Обичайни грижи		Относителен риск (95% CI)
Без кислород ($\chi_1^2=0,70$; $p=0,40$)				
<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 ($\chi_1^2=2,54$; $p=0,11$)				
<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 ($\chi_1^2=0,28$; $p=0,60$)				
<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
Обичайни грижи
подобрение
подобрение

Ефекти от разпределението на ДЕКСАМЕТАЗОН върху 28-дневната смъртност по дихателна подкрепа, получена към момента на рандомизация и анамнеза за хронично заболяване.²

	Дексаметазон	Обичайни грижи		Относителен риск (95% CI)
Без кислород ($\chi_1^2=0,08$; $p=0,78$)				
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 ($\chi_1^2=2,05$; $p=0,15$)				
Предходни заболявания	221/702 (31,5%)	481/1473 (32,7%)		8,88 (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 ($\chi_1^2=1,52$; $p=0,22$)				
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
Обичайни грижи
подобрение
подобрение

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>)



5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

След перорално приложение дексаметазон се абсорбира бързо и почти напълно в стомаха и тънките черва. Бионаличността му е 80-90%. Максимални нива в кръвта се достигат между 60 и 120 минути. Свързването на дексаметазон с плазмените албумини е дозо-зависимо. При много високи дози, най-голямата част циркулира свободно в кръвта. При хипоалбуминемия се повишава делът на несвързания (активен) кортикоид.

Биотрансформация

Средният (серумен) елиминационен полуживот на дексаметазон при възрастни е 250 минути (+80 минути). Поради дългия биологичен полуживот над 36 часа, ежедневното продължително приложение на дексаметазон може да доведе до натрупване и предозиране.

Елиминиране

Елиминаренето е до голяма степен бъбречно, под формата на свободен дексаметазонов алкохол. Дексаметазон се метаболизира частично, метаболитите се екскретират като глюкуронати или сулфати, главно чрез бъбреците.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Нарушението на бъбречната функция няма значим ефект върху клирънса на дексаметазон. Елиминационният полуживот, обаче е удължен при тежко чернодробно заболяване.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност:

При мишки и плъхове LD₅₀ за дексаметазон след единична перорална доза е 16 g/kg телесно тегло и съответно над 3 g/kg телесно тегло през първите 7 дни. След единична подкожна доза LD₅₀ при мишки е над 700 mg/kg телесно тегло, а при плъхове около 120 mg/kg телесно тегло през първите 7 дни.

За период от 21 дни тези стойности стават по-ниски, което се тълкува като последица от сериозните инфекциозни заболявания, причинени от хормонално предизвиканата имуносупресия.

Хронична токсичност:

Няма данни за хронична токсичност при хора и животни. Не са известни интоксикации, предизвикани от кортикоиди. При дългосрочно лечение с дози над 1,5 mg/ден може да се очакват изразени нежелани реакции (вж. точка 4.8).

Мутагенен и карциногенен потенциал:

Наличните данни от проучвания за глюкокортикоиди не показват данни за клинично значими генотоксични свойства.

Репродуктивна токсичност:

В проучвания при животни се наблюдават небцови цепки при плъхове, мишки, хамстери, зайци, кучета и примати, но не и при коне и овце. В някои случаи тези отклонения се комбинират с дефекти на централната нервна система и на сърцето. При примати, ефекти в мозъка са наблюдавани след експозиция. Освен това, вътреутробният растеж може да се забави. Всички тези ефекти са наблюдавани при високи дози.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат/Царевично нишесте (85:15)
Магнезиев стеарат



6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

2 (две) години.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
При температура под 25°C.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

10 (десет) броя таблетки са опаковани в блистер от PVC/PVdC/AL фолио.
Пет блистера се поставят в картонена кутия.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Антибиотик-Разград АД
бул. "Априлско въстание", № 68, офис 201
7200 Разград, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №: 20190081

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

Дата на първо разрешаване: 16.04.2019 г.
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11/2023

