|  |
| --- |
| **УТВЕРЖДЕНА**Приказом Председателя РГУ «Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан»от «\_\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_20\_\_г.№ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |
|  |

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

[ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], 4 мг/мл, раствор для инъекций

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

2.1 Общее описание

Дексаметазон

2.2. Качественный и количественный состав

Одна ампула (1 мл) препарата содержит

*активное вещество* - дексаметазона фосфат (в виде дексаметазона фосфата натрия) – 4 мг (4.37 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: [согласно НД РК и приложения 17 Приказа 10]

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Раствор для инъекций.

[ОПИСАНИЕ СОГЛАСНО НД РК]

**4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

**4.1. Показания к применению**

**Системное применение**

- отек головного мозга (при опухолях, нейрохирургическом вмешательстве, абсцессе головного мозга, черепно-мозговой травме, бактериальном менингите)

- посттравматический шок/профилактика посттравматического шока легких

- тяжелый острый приступ бронхиальной астмы

- первичное парентеральное лечение обширных острых тяжелых кожных заболеваний (эритродермия, вульгарная пузырчатка, острая экзема)

- первичное парентеральное лечение аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка (особенно висцеральных форм)

- активный ревматоидный артрит с тяжелым прогрессирующим течением, например, тяжелые деструктивные формы и/или формы с внесуставными проявлениями

- тяжелые инфекционные заболевания с токсическими состояниями (например, туберкулез, брюшной тиф, бруцеллез) только при одновременной противоинфекционной терапии

- паллиативная терапия злокачественных опухолей

- профилактика и лечение послеоперационной рвоты или рвоты, вызванной цитостатиками в рамках соответствующих схем лечения

[ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], раствор для инъекций 4 мг/мл используется для лечения инфекции COVID-19, требующей дополнительной оксигенации, у взрослых и подростков (в возрасте не менее 12 лет и весом не менее 40 кг).

**Местное применение**

- внутрисуставные инъекции: стойкое воспаление в одном или нескольких суставах после общего лечения хронических воспалительных заболеваний суставов, активированный артроз, острые формы плечелопаточной периартропатии

- инфильтрационная терапия (строгие показания): небактериальные тендовагиниты и бурситы, периартропатии, инсерционные тендопатии

- офтальмология: субконъюнктивальное применение при неинфекционном кератоконъюнктивите, склерите (за исключением некротизирующего склерита), переднем и промежуточном увеите

**4.2. Режим дозирования и способ применения**

**Режим дозирования**

Величина дозировки зависит от типа и тяжести заболевания, а также от индивидуальной реакции пациента на терапию. Как правило, применяют относительно высокие начальные дозы, которые должны быть значительно выше при острых, тяжелых формах, чем при хронических заболеваниях.

Если не указано иное, применяются следующие рекомендации по дозировке.

**Системное применение**

*Отек головного мозга*. Доза подбирается в зависимости от причины и тяжести заболевания: сначала 8–10 мг (до 80 мг) внутривенно, затем 16–24 мг (до 48 мг) в сутки, разделенных на 3–4 (6) разовых доз внутривенно около 4-8 дней. Во время лучевой терапии и при консервативной терапии неоперабельных опухолей головного мозга может потребоваться более длительное введение препарата в более низких дозах.

*Отек головного мозга на фоне бактериального менингита*: по 0,15 мг/кг массы тела каждые 6 часов в течение 4 дней, детям по 0,4 мг/кг массы тела каждые 12 часов в течение 2 дней; начиная с первой дозы антибиотиков.

*Посттравматический шок/профилактика посттравматического шока легких:* начальная доза 40-100 мг (детям 40 мг) внутривенно с повторением дозы через 12 часов или 16-40 мг каждые 6 часов в течение 2-3 дней.

*Анафилактический шок*: первичная инъекция адреналина внутривенно, затем 40-100 мг (детям 40 мг) внутривенно, повторная инъекция при необходимости.

*Тяжелый острый приступ астмы:* взрослые: 8-20 мг внутривенно как можно скорее, при необходимости повторные инъекции по 8 мг каждые 4 часа. Дети: 0,15-0,3 мг/кг массы тела внутривенно или перорально или 1,2 мг/кг массы тела вначале в виде болюса, затем по 0,3 мг/кг каждые 4-6 часов. Также можно вводить аминофиллин и секретолитики.

*Острые кожные заболевания*: в зависимости от вида и степени заболевания суточная доза 8-40 мг внутривенно, в отдельных случаях до 100 мг. Затем переходят на пероральное лечение в убывающих дозах.

*Активные фазы системных ревматических заболеваний*: системная красная волчанка - 6-16 мг в сутки.

*Активный ревматоидный артрит с тяжелой прогрессирующей формой*: 12-16 мг в сутки при тяжелых деструктивных формах, 6-12 мг в сутки при внесуставных проявлениях.

*Тяжелые инфекционные заболевания, токсические состояния (например, туберкулез, брюшной тиф; только в дополнение к соответствующей противоинфекционной терапии):* 4-20 мг в сутки внутривенно, в отдельных случаях (например, брюшной тиф) первоначально до 200 мг.

*Паллиативная терапия злокачественных опухолей*: начальная 8-16 мг/сут, при более длительной терапии 4-12 мг в сутки.

*Профилактика и лечение рвоты, вызванной цитостатиками, в составе противорвотных схем:* 10-20 мг внутривенно или внутрь до начала химиотерапии, затем при необходимости по 4-8 мг 2-3 раза в сутки в течение 1-3 дней (умеренно эметогенная химиотерапия) или до 6 дней (высокоэметогенная химиотерапия).

*Профилактика и лечение послеоперационной рвоты:* разовая доза 8-20 мг внутривенно до начала операции, детям от 2 лет - 0,15-0,5 мг/кг массы тела (не более 16 мг).

*Для лечения COVID-19:* Взрослым пациентам назначают по 6 мг внутривенно 1 раз в сутки в течение 10 дней.

**Особые группы пациентов**

*Дети*

Для детей (подростков в возрасте 12 лет и старше) рекомендуется доза 6 мг внутривенно один раз в день в течение 10 дней. Продолжительность лечения зависит от клинического ответа и индивидуальных потребностей пациента.

*Пожилые пациенты, пациенты с почечной или печеночной недостаточностью* Коррекции дозы не требуется.

**Местное применение**

Местную инфильтрационно-инъекционную терапию обычно проводят по 4-8 мг, при введении в мелкие суставы и субконъюнктивальном применении достаточно 2 мг.

**Способ применения**

Следует использовать только прозрачные растворы. Содержимое ампулы предназначено только для однократного применения. Любые остатки раствора для инъекций должны быть уничтожены. О совместимости с инфузионными растворами см. раздел 6.6.

Препарат вводят медленно (2-3 минуты) внутривенно, но его также можно вводить внутримышечно, если имеют место заболевания вен и функция кровообращения не нарушена. Препарат также может применяться для внутрисуставного или субконъюнктивального введения, а также для местной инфильтрации. Длительность применения зависит от показаний.

При гипотиреозе или циррозе печени может быть достаточно введение низких доз или возможно потребуется снижение дозы препарата.

Проведение внутрисуставной инъекции следует рассматривать как процедуру на открытом суставе и проводить в строгих асептических условиях. Однократная внутрисуставная инъекция обычно достаточна для эффективного облегчения симптомов. При необходимости повторной инъекции введение препарата следует проводить не ранее, чем через 3–4 недели. Введение в один и тот же сустав следует проводить не более 3 или 4 раз в течение жизни. Необходимо проведение медицинского осмотра сустава, особенно после повторных инъекций.Местная инфильтрация: Дексаметазон вводится в область наибольшей боли или прикрепления сухожилий. Следует соблюдать осторожность, не вводить инъекции в сухожилие! Необходимо избегать частых инъекций и следует соблюдать строгие меры асептики.

В случае необходимости применения для однократного лечения высоких доз, следует рассмотреть возможность применения препаратов дексаметазона с более высокой дозой/объемом.

**4.3. Противопоказания**

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

*Противопоказания для внутрисуставных инъекций:*

- инфекции внутри или в непосредственной близости от сустава, подлежащего лечению

- бактериальный артрит

- нестабильность сустава, подлежащего лечению

- склонность к кровотечениям (спонтанно или из-за антикоагулянтов)

- метастатическая кальцификация периартикулярных тканей

- аваскулярный некроз кости

- разрыв сухожилия

- сустав Шарко

Проведение местной инфильтрации без дополнительной этиотропной терапии противопоказано в случае наличия инфекции в области введения, а также при субконъюнктивальном применении для лечения вирусных, бактериальных и грибковых инфекций глаза, при травмах и язвенных процессах роговицы без проведения специфической противоинфекционной терапии.

**4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

В отдельных случаях при применении препарата наблюдались тяжелые анафилактические реакции с недостаточностью кровообращения, остановкой сердца, аритмиями, бронхоспазмом и/или падением или повышением артериального давления. Из-за иммуносупрессии лечение препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], раствор для инъекций 4 мг/мл может привести к повышенному риску бактериальных, вирусных, паразитарных, условно-патогенных и грибковых инфекций. Симптомы существующей или развивающейся инфекции могут быть замаскированы, что затрудняет диагностику. Скрытые инфекции, такие как туберкулез или гепатит В, могут быть реактивированы.

Если во время лечения препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] возникают особые стрессовые ситуации (несчастный случай, хирургическое вмешательство, роды и т. д.), может потребоваться временное увеличение дозы.

Системные кортикостероиды не следует отменять у пациентов, которые уже получают системные (пероральные) кортикостероиды по другим причинам (например, у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких), при условии отсутствия необходимости в дополнительной оксигенной терапии.

Терапию препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] следует проводить только при наличии строгих показаний и, при необходимости, сопровождать дополнительной таргетной противоинфекционной терапией при следующих показаниях:

- острые вирусные инфекции (гепатит В, опоясывающий герпес, простой герпес, ветряная оспа, герпетический кератит);

- HBsAg-положительный хронический активный гепатит;

- примерно за 8 недель до и через 2 недели после вакцинации живыми вакцинами;

- системные микозы и паразитозы (например, нематоды);

- у пациентов с подозрением или подтвержденным стронгилоидозом (заражение мелкими аскаридами) глюкокортикостероиды могут привести к активации и массовому размножению паразитов);

- полиомиелит;

- лимфаденит после прививки БЦЖ;

- острые и хронические бактериальные инфекции;

- при туберкулезе в анамнезе применять только под туберкулостатической защитой.

Кроме того, терапию препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] следует проводить только при наличии строгих показаний и при необходимости дополнительной специфической терапии в следующих случаях:

- язвы желудочно-кишечного тракта;

- остеопороз;

- тяжелая сердечная недостаточность;

- трудно контролируемая артериальная гипертензия;

- трудно контролируемый сахарный диабет;

- психические расстройства (в т.ч. в анамнезе), включая суицидальные наклонности - рекомендуется неврологический или психиатрический мониторинг;

- узкоугольная и открытоугольная глаукома - рекомендуется офтальмологический мониторинг и сопутствующая терапия;

- язвы и повреждения роговицы - рекомендуется офтальмологический мониторинг и сопутствующая терапия.

Из-за риска перфорации кишечника препарат [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] можно использовать только при наличии убедительных показаний и под соответствующим контролем в случае:

- тяжелый язвенный колит с угрозой перфорации, возможно, без раздражения брюшины;

- дивертикулит;

- энтероанастомозы (сразу после операции).

Признаки раздражения брюшины после перфорации желудочно-кишечного тракта могут отсутствовать у пациентов, получающих высокие дозы глюкокортикостероидов. Во время применения препарата пациентами с сахарным диабетом необходимо учитывать возможную повышенную потребность в инсулине или пероральных противодиабетических препаратах.

Во время лечения препаратом требуется регулярный контроль артериального давления, особенно при применении высоких доз и у пациентов с трудно контролируемой артериальной гипертензией.

Пациенты с тяжелой сердечной недостаточностью должны находиться под тщательным наблюдением, так как существует риск ухудшения состояния.

Брадикардия может возникнуть при приеме высоких доз дексаметазона.

Возможны тяжелые анафилактические реакции.

Риск заболеваний сухожилий, тендинита и разрыва сухожилий увеличивается при одновременном применении фторхинолонов и глюкокортикостероидов.

Сопутствующая миастения может первоначально ухудшиться во время лечения препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ].

Обычно возможна вакцинация инактивированными вакцинами. Однако следует отметить, что иммунный ответ и, следовательно, успех вакцинации могут быть нарушены при более высоких дозах кортикостероидов.

В случае высоких доз необходимо соблюдать осторожность, чтобы обеспечить адекватное потребление калия и ограничение натрия, а также контролировать уровень калия в сыворотке крови.

Резкое прекращение приема препарата, продолжающееся более 10 дней, может привести к обострению или рецидиву основного заболевания и возникновению острой надпочечниковой недостаточности/синдрома отмены кортизона; поэтому, если планируется прекращение, дозу следует снижать медленно.

Специфические вирусные заболевания (ветряная оспа, корь) могут особенно тяжело протекать у пациентов, получающих глюкокортикостероиды. Пациенты с ослабленной иммунной системой (иммуносупрессией), которые ранее не болели ветряной оспой или корью, особенно подвержены риску. Если эти пациенты контактировали с больными корью или ветряной оспой во время лечения препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], при необходимости следует начать профилактическое лечение.

В исследованиях в пострегистрационный период у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями после применения дексаметазона отдельно или в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами наблюдался синдром лизиса опухоли (СЛО). Пациенты с высоким риском СЛО, такие как пациенты с высокой скоростью пролиферации, высокой опухолевой массой и высокой чувствительностью к цитотоксическим препаратам, должны находиться под пристальным наблюдением и лечиться с соблюдением соответствующих мер предосторожности.

***Криз феохромоцитомы***

Сообщалось о кризе феохромоцитомы, который может привести к летальному исходу, после применения кортикостероидов. У пациентов с подозреваемой или диагностированной феохромоцитомой кортикостероиды следует использовать только после соответствующей оценки риска и пользы.

***Нарушение зрения***

Нарушения зрения могут возникать при системном и местном применении кортикостероидов. Если у пациента проявляются такие симптомы, как нечеткость зрения или другие нарушения зрения, следует рассмотреть вопрос о направлении пациента к офтальмологу для оценки возможных причин; к ним относятся, помимо прочего, катаракта, глаукома или редкие заболевания, такие как центральная серозная хориоретинопатия (CSC), о которой сообщалось после применения системных или местных кортикостероидов.

В случае внутривенного введения инъекцию следует проводить медленно (в течение 2-3 минут), так как при слишком быстром введении возможны кратковременные незначительные нежелательные реакции продолжительностью до 3 минут в виде неприятного покалывания или парестезии.

[ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] – препарат для кратковременного применения. При неправильном применении в течение длительного периода следует учитывать дополнительные предупреждения и меры предосторожности, описанных для долгосрочного применения лекарственных средств, содержащих глюкокортикостероиды.

Следует учитывать развитие потенциальных системных побочных эффектов, а также взаимодействий после местного применения препарата.

Внутрисуставное введение глюкокортикостероидов увеличивает риск развития инфекций суставов. Длительное введение и повторные инъекции глюкокортикостероидов в крупные суставы могут усугубить изменения суставов, вызванные нагрузкой. Это, вероятно, связано с увеличением нагрузки на пораженные суставы после исчезновения боли или других симптомов заболевания.

*Местное применение в офтальмологии*

При системной абсорбции дексаметазона при применении в офтальмологии в ходе интенсивного или длительного лечения у предрасположенных пациентов, включая детей и пациентов, получающих ингибиторы CYP3A4 (включая ритонавир и кобицистат), могут возникать синдром Кушинга и/или угнетение функции надпочечников. В этих случаях лечение следует прекращать постепенно.

***Дети и подростки***

*Недоношенные дети:*

Имеющиеся данные свидетельствуют о длительных нежелательных явлениях со стороны нервной системы после раннего лечения (< 96 часов после рождения) недоношенных детей с хроническими заболеваниями легких в стартовых дозах 0,25 мг/кг два раза в день.

При применении [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] у детей в период роста следует тщательно взвесить соотношение пользы и риска данного лечения.

***Гипертрофическая кардиомиопатия***

Сообщалось о гипертрофической кардиомиопатии после системного применения кортикостероидов, включая дексаметазон, у недоношенных детей. В большинстве зарегистрированных случаев это было обратимым после прекращения лечения. Диагностическую оценку и мониторинг сердечной функции и структуры следует проводить у недоношенных детей, получающих системную терапию дексаметазоном (см. раздел 4.8).

***Пожилые пациенты***

Учитывая, что пожилые пациенты подвержены повышенному риску развития остеопороза, при применении [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] следует тщательно взвесить соотношение пользы и риска данного лечения.

Применение [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] может привести к положительным результатам при проведении допинг-контроля.

***Вспомогательные вещества***

Лекарственный препарат содержит 16.92 мкмоль (0.393 мг) натрия в 1 мл раствора, то есть практически не содержит натрий.

**4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Эстрогены (например, ингибиторы овуляции): период полувыведения глюкокортикостероидов может быть продлен. Таким образом, терапевтический эффект может быть усилен.

Препараты, индуцирующие CYP3A4, такие как рифампицин, фенитоин, карбамазепин, барбитураты и примидон: эффекты глюкокортикостероидов могут быть снижены.

Ингибиторы CYP3A4 (включая кетоконазол, итраконазол, ритонавир и кобицистат): могут снижать клиренс дексаметазона, что может привести к усилению эффектов и угнетению надпочечников/синдрому Кушинга. Комбинации следует избегать, если польза не перевешивает повышенный риск системных нежелательных реакций кортикостероидов. В этом случае пациенты должны находиться под наблюдением на предмет системных эффектов кортикостероидов.

Эфедрин: может ускоряться метаболизм глюкокортикостероидов, что снижает их эффективность.

Ингибиторы АПФ: повышенный риск изменения состава крови.

Сердечные гликозиды: действие гликозидов может усиливаться при дефиците калия.

Салуретики/слабительные препараты: может увеличиваться выведение калия.

Противодиабетические препараты: эффект снижения уровня сахара в крови может быть снижен.

Производные кумарина: антикоагулянтный эффект может быть снижен или усилен. При одновременном применении может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)/ противоревматические препараты, салицилаты и индометацин: повышается риск желудочно-кишечных язв и кровотечений.

Недеполяризующие миорелаксанты: эффект расслабления мышц может длиться дольше.

Атропин, другие антихолинергические препараты: при одновременном применении возможно дополнительное повышение внутриглазного давления.

Празиквантел: кортикостероиды могут вызывать снижение концентрации празиквантела в крови.

Хлорохин, гидроксихлорохин, мефлохин: существует повышенный риск возникновения миопатий, кардиомиопатий.

Протирелин: повышение ТТГ при введении протирелина может быть снижено.

Иммунодепрессанты: повышенная восприимчивость к инфекциям и возможное обострение или активация латентных инфекций. Кроме того, для циклоспорина: повышение содержания циклоспорина в крови: существует повышенный риск судорог.

Фторхинолоны могут увеличить риск проблем с сухожилиями.

Влияние на методы исследования: может наблюдаться подавление кожных реакций на аллергические пробы.

**4.6. Фертильность, беременность и лактация**

*Беременность*

Дексаметазон проникает через плаценту. Во время беременности, особенно в первые три месяца, его следует применять только после тщательной оценки риска и пользы.

В случае длительного лечения глюкокортикостероидами во время беременности нельзя исключать нарушения роста у плода.

Введение кортикостероидов беременным животным может вызвать аномалии развития плода, включая расщепление неба, задержку внутриутробного развития и воздействие на рост и развитие мозга. Доказательства того, что применение кортикостероидов приводит к повышенной частоте врожденных аномалий, таких как расщелина неба/губ у человека отсутствуют (см. раздел 5.3).

При применении глюкокортикостероидов в конце периода беременности, существует риск атрофии коры надпочечников плода, что может потребовать заместительной терапии у новорожденного, которую далее необходимо медленно снижать.

Исследования показали повышенный риск неонатальной гипогликемии после краткосрочного применения кортикостероидов, включая дексаметазон, беременными женщинами с риском поздних преждевременных родов.

*Грудное вскармливание*

Дексаметазон проникает в грудное молоко. Неизвестны случаи нежелательного воздействия на детей грудного возраста. Тем не менее, в период лактации препарат следует применять по строгим показаниям. Если при заболевании требуется применение более высоких доз, грудное вскармливание следует прекратить.

**4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами**

Информация о влиянии [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами отсутствует.

**4.8. Нежелательные реакции**

Риск развития нежелательных эффектов является низким при кратковременном лечении дексаметазоном, за исключением парентеральной высокодозной терапии, когда могут наблюдаться изменения электролитов, возникновение отеков, возможно повышение артериального давления, остановка сердца, нарушения сердечного ритма или судороги, а также клинические проявления инфекций, которые могут наблюдаться при кратковременном лечении. Следует обратить внимание на наличие возможных язв желудка и кишечника (часто вызванные стрессом), поскольку лечение кортикостероидами может уменьшить проявления симптомов, а также снизить толерантность к глюкозе.

Возможно развитие следующих нежелательных эффектов, имеющих выраженную зависимость от дозы и продолжительности лечения, поэтому их частота не может быть определена.

*Инфекции и инвазии*

Маскировка инфекций, проявление и обострение вирусных инфекций, грибковых инфекций, бактериальных, паразитарных и оппортунистических инфекций, активация

стронгилоидоза (см. раздел 4.4).

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*

Умеренный лейкоцитоз, лимфоцитопения, эозинопения, полицитемия.

*Нарушения иммунной системы*

Реакции гиперчувствительности (например, медикаментозная экзантема), тяжелые анафилактические реакции, такие как аритмия, бронхоспазм, гипо - или гипертензия,

недостаточность кровообращения, остановка сердца, снижение иммунитета.

*Нарушения со стороны эндокринной системы*

Синдром Кушинга (типичные симптомы: лунообразное лицо, ожирение по центральному типу, избыточный вес), угнетение функции надпочечников (см. раздел 4.4).

*Нарушения обмена веществ и питания*

Задержка натрия при отеках, повышенная экскреция калия (риск развития аритмий), увеличение массы тела, снижение толерантности к глюкозе, сахарный диабет, гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, повышенный аппетит.

*Нарушения со стороны психики*

Депрессия, раздражительность, эйфория, повышенное влечение, психозы, мания, галлюцинации, эмоциональная лабильность, тревожность, нарушения сна, суицидальное поведение.

*Нарушения со стороны нервной системы*

Псевдотумор головного мозга, проявление латентной эпилепсии, повышение судорожной готовности при манифестной эпилепсии.

*Нарушения со стороны органа зрения*

Катаракта, особенно при заднем субкапсулярном помутнении, глаукома, обострение симптомов, связанных с изъязвлением роговицы, учащение возникновения вирусных, грибковых и бактериальных инфекций глаза, обострение бактериальных инфекций роговицы, птоз, мидриаз, хемоз, ятрогенная перфорация склеры, хориоретинопатия. Редкие случаи обратимого экзофтальма, после субконъюнктивального применения дексаметазона также герпетический кератит, перфорация роговицы в случаях существующего кератита, нечеткость зрения (см. также раздел 4.4).

*Нарушения со стороны сердца*

Гипертрофическая кардиомиопатия у недоношенных детей (см. раздел 4.4)*.*

*Нарушения со стороны сосудов*

Артериальная гипертензия, повышенный риск развития атеросклероза и тромбоза, васкулит (также как синдром отмены после длительной терапии), повышенная хрупкость капилляров.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечные кровотечения, панкреатит, дискомфорт в области желудке, икота.

*Нарушения со стороны* *кожи и подкожных тканей*

Стрии, атрофия, телеангиэктазии, петехии, экхимоз, гипертрихоз, стероидиндуцированные угри, розацеаподобный (периоральный) дерматит, изменения пигментации кожи.

*Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани*

Миопатия, атрофия и слабость мышц, остеопороз (дозозависимый, возможен также при кратковременном введении), асептический некроз костей, заболевания сухожилий, тендинит, разрывы сухожилий, эпидуральный липоматоз, угнетение роста у детей.

*Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез*

Нарушения секреции половых гормонов (как следствие: нерегулярные менструации вплоть до аменореи, гирсутизм, импотенция).

*Общие расстройства и реакции в месте введения*

Медленное заживление ран.

*Местное применение:* возможны реакции местного раздражения и непереносимости

(ощущение жара, длительная боль), особенно, при применении в офтальмологии. Атрофия кожи и атрофия подкожной клетчатки в месте инъекции не могут быть исключены, если кортикостероиды не вводятся осторожно в полость сустава.

**Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях**

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий».

http://www.ndda.kz

**4.9. Передозировка**

Существуют единичные сообщения о случаях острой передозировки или смерти из-за острой передозировки. Передозировка обычно проявляется только через несколько недель применения чрезмерных доз и может вызвать большинство из нежелательных реакций, указанных в разделе 4.8, прежде всего синдром Кушинга. Известного специфического антидота нет. Лечение поддерживающее и симптоматическое. Гемодиализ неэффективен для ускорения выведения дексаметазона из организма.

**5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

**5.1. Фармакодинамические свойства**

**Фармакотерапевтическая группа:** Кортикостероиды для системного использования. Кортикостероиды для системного применения, простые. Глюкокортикоиды. Дексаметазон.

Код АТХ: Н02АB02

Дексаметазон – монофторированный глюкокортикостероид, обладает выраженными противоаллергическими, противовоспалительными и мембраностабилизирующими свойствами, оказывающий влияние на углеводный, белковый и жировой обмен.

Дексаметазон обладает примерно в 7,5 раза большим глюкокортикоидным действием, по сравнению с преднизолоном и преднизоном, а по эффективности превосходит гидрокортизон в 30 раз, не проявляя минералокортикоидных свойств.

Глюкокортикостероиды, такие как дексаметазон, оказывают свое биологическое действие, активируя транскрипцию генов, чувствительных к кортикостероидам. Противовоспалительный, иммуносупрессивный и антипролиферативный эффекты обусловлены снижением образования, высвобождения и активности медиаторов воспаления, ингибированием специфических функций и миграцией воспалительных клеток. Кроме того, с помощью кортикостероидов можно предотвратить влияние сенсибилизированных Т-лимфоцитов и макрофагов на клетки-мишени.

При необходимости длительной терапии кортикостероидами необходимо учитывать возможность индукции транзиторной надпочечниковой недостаточности. Подавление

гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси также зависит от индивидуальных факторов.

*Лечение COVID-19*

Исследование RECOVERY (Randomised Evaluation of Covid-19 Therapy) — это индивидуально рандомизированное, контролируемое, открытое исследование с адаптивной платформой, инициированное исследованием для оценки влияния потенциальных методов лечения на пациентов, госпитализированных с COVID-19.

Исследование проводилось в 176 больницах Великобритании.

6425 пациентов были рандомизированы для получения либо дексаметазона (2104 пациента), либо обычной стандартной терапии (4321 пациент). Инфекция SARS-CoV-2 была подтверждена лабораторно у 89% пациентов.

На момент рандомизации 16% пациентов уже получали инвазивную искусственную вентиляцию легких или экстракорпоральную мембранную оксигенацию, 60% получали только кислород (с неинвазивной вентиляцией или без нее), а 24% не получали респираторной поддержки.

Средний возраст пациентов составил 66,1±15,7 года. 36% пациентов были женского пола. У 24% пациентов в анамнезе был диабет, у 27% — сердечно-сосудистые заболевания и у 21% — хронические заболевания легких.

*Первичная конечная точка*

Летальность на 28 сутки была значительно ниже в группе дексаметазона, чем в группе обычного лечения, где летальность зарегистрирована у 482 из 2104 пациентов (22,9%) и у 1110 из 4321 пациентов (25,7%) соответственно (коэффициент частоты 0,83 95% доверительный интервал (ДИ), 0,75-0,93; Р<0,001). В группе дексаметазона частота летальных исходов среди пациентов была ниже, чем в группе обычного лечения, получающих инвазивную ИВЛ (29,3% против 41,4%; коэффициент частоты, 0,64; 95% ДИ, 0,51-0,81) и у тех, кто получает дополнительный кислород без инвазивной ИВЛ (23,3% против 26,2%; коэффициент частоты 0,82; 95% ДИ от 0,72-0,94). Не было четкого эффекта дексаметазона среди пациентов, не получавших методов респираторной поддержки при рандомизации (17,8% против 14,0%; коэффициент частоты, 1,19; 95% ДИ, 0,91-1,55).

*Вторичная конечная точка.*

У пациентов группы дексаметазона продолжительность госпитализации была меньше, чем в группе обычного лечения (медиана, 12 дней против 13 дней) и больше вероятность выписки из больницы в течение 28 дней (коэффициент частоты, 1,10; 95% ДИ, 1,03-1, 17). Согласно первичной конечной точке, наибольший эффект по сокращению продолжительности госпитализации до 28 дней наблюдался среди пациентов, получавших инвазивную ИВЛ при рандомизации (коэффициент частоты 1,48; 95% ДИ 1,16, 1,90), следующий – среди пациентов, которые получали только кислород (коэффициент частоты, 1,15; 95% ДИ 1,06-1,24) и без благоприятного эффекта у пациентов, не получающих кислород (коэффициент нормы 0,96; 95% ДИ 0,85-1,08 ).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Результат | Дексаметазон | Обычное лечение | Коэффициент частоты риска\* |
| (N = 2104) | (N = 4321) | (95 % ДИ) |
|  | Количество/общее количество пациентов (%) |
| *Первичная конечная точка* |  |  |  |
| Летальность в период 28 дней | 482/2104 (22,9) | 1110/4321 (25,7) | 0,83 (0,75-0,93) |
| *Вторичная конечная точка* |  |  |  |
| Выписан из больницы в течение 28 дней | 1413/2104 (67,2) | 2745/4321 (63,5) | 1,10 (1,03-1,17) |
| Инвазивная ИВЛ или летальный исход†: | 456/1780 (25,6) | 994/3638 (27,3) | 0,92 (0,84-1,01) |
| * инвазивная ИВЛ
 | 102/1780 (5,7) | 285/3638 (7,8) | 0,77 (0,62-0,95) |
| * летальный исход
 | 387/1780 (21,7) | 827/3638 (22,7) | 0,93 (0,84-1,03) |

\* Соотношение показателей было скорректировано для возраста с учетом результатов 28-дневной летальности и выписки из стационара. Соотношение рисков скорректировано с учетом возраста результата получения инвазивной ИВЛ или летального исхода и его составляющих;

† Из этой категории исключаются пациенты, получавшие инвазивную ИВЛ при рандомизации.

*Безопасность*

В ходе исследования было зафиксировано 4 серьезных нежелательных явления, связанных с исследуемым лечением, а именно: 2 случая развития гипергликемии, 1 случай стероидного индуцированного психоза и 1 случай кровотечения верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Все случаи урегулированы.

*Анализы подгрупп.*

*Эффекты назначения дексаметазона на 28-дневную смертность в зависимости от возраста и полученной рандомизированной респираторной поддержки2*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Дексаметазон** | **Стандартная терапия** |  | **RR (95 % ДИ)** |
| **Нет кислорода** **(χ**$\frac{2}{1}$ **=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) |
| **Промежуточный итог** | **89/501 (17,8 %)** | **145/1034 (14,0 %)** | **1,19 (0,91-1,55)** |
| **Только кислород****(χ**$\frac{2}{1}$**= 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) |
| **Промежуточный итог** | **298/1279 (23,3 %)** | **682/2604 (26,2 %)** | **0,82 (0,72-0,94)** |
| **Механическая вентиляция** **(χ**$\frac{2}{1}$ **= 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) |
| **Промежуточный итог** | **95/324 (29,3 %)** | **283/683 (41,4 %)** | **0,64 (0,51-0,81)** |
|  |  |  |  |
| **Все участники** | **482/2104 (22,9 %)** | **1110/4321 (25,7 %)** | **0,83 (0,75-0,93)****р < 0,001** |
|  |  |  | **Дексаметазон** **лучше** | **Стандартная терапия лучше** |  |

*Эффекты назначения дексаметазона на 28-дневную смертность в зависимости от способа поддержания дыхания, полученных при рандомизации, и при наличии любого хронического заболевания3*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Дексаметазон** | **Стандартная терапия** |  | **RR (95 % ДИ)** |
| **Нет кислорода** **(χ** $\frac{2}{1}$ **= 0.08; p=0.78)**  |  |  |
| Предыдущее заболевание  | 65/313 (20,8 %) | 100/598 (16,7 %) | 1,22(0,89-1,66) |
| Без предыдущего заболевания | 24/188 (12,8 %) | 45/436 (10,3 %) | 1,12 (0,68-1,83) |
| **Промежуточный итог** | **89/501 (17,8 %)** | **145/1034 (14,0 %)** | **1,19** **(0,91-1,55)** |
| **Только кислород** **(χ** $\frac{2}{1}$**= 2.05; p=0.15)** |  |  |  |
|  |
| Предыдущее заболевание | 221/702 (31,5 %) | 481/1473 (32,7 %) | 0,88 (0,75-1,03) |
| Без предыдущего заболевания | 77/577 (13,3 %) | 201/1131 (17,8 %) | 0,70 (0,54-0,91) |
| **Промежуточный итог** | **298/1279 (23,3 %)** | **682/2604 (26,2 %)** | **0,82** **(0,72-0,94)** |
| **Механическая вентиляция****(χ** $\frac{2}{1}$**== 1.52; p=0.22)** |  |
| Предыдущее заболевание | 51/159 (32,1 %) | 150/346 (43,4 %) | 0,75 (0,54-1,02) |
| Без предыдущего заболевания | 44/165 (26,7 %) | 133/337 (39,5 %) | 0,56 (0,40-0,78) |
| **Промежуточный итог** | **95/324 (29,3 %)** | **283/683 (41,4 %)** | 0,64 (0,51-0,81) |
|  |  |  |  |
| **Все участники** | **482/2104(22,9 %)** | **1110/4321(25,7 %)** | **0,83** **(0,75-0,93**)**р < 0,001** |
|  |  |  | **Дексаметазон****лучше** | **Стандартная терапия лучше** |  |

2 (Quelle: 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)

3 (Quelle: 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. Фармакокинетические свойства**

*Абсорбция*

После внутривенного применения дексаметазон фосфат достигает пика концентрации в плазме уже через 5 мин и через один час после внутримышечной инъекции. После местного применения в виде инъекции в сустав или мягкие ткани (раны), абсорбция несколько ниже, чем после внутримышечного введения. После внутривенного применения начало действия происходит быстро; после внутримышечного применения клинический эффект достигается через 8 часов. Действие сохраняется в течение длительного времени: 17-28 дней после внутримышечного применения, и 3 дня - 3 недели после местного применения. Биологический период полувыведения дексаметазона составляет 24-72 часа. В плазме и в синовиальной жидкости дексаметазон фосфат быстро превращается в дексаметазон.

*Распределение*

Примерно 77 % дексаметазона связывается с белками плазмы, преимущественно с альбумином. Лишь незначительное количество дексаметазона связывается с альбуминовыми белками. Так как дексаметазон жирорастворимое вещество, он может проникать во вне- и внутриклеточное пространство.

*Метаболизм*

В центральной нервной системе (гипоталамус, гипофиз) его эффекты обусловлены связыванием с мембранными рецепторами. В периферических тканях связывается с цитоплазматическими рецепторами. Распад происходит в месте его действия, т.е. в клетке. В основном препарат подвергается метаболизму в печени, но также метаболизируется в почках и других тканях.

*Выведение*

В основном выводится с мочой.

**5.3. Данные доклинической безопасности.**

*Острая токсичность*

После однократного перорального применения в течение первых 7 дней LD50 дексаметазона составляет 16 г/кг массы тела у мышей и более 3 г/кг массы тела у крыс. После однократного подкожного применения LD50 составляет более 700 мг/кг массы тела у мышей и около 120 мг/кг массы тела у крыс в течение первых 7 дней. При наблюдении в течение 21 дня эти значения смещаются в более низкие диапазоны, что интерпретируется как результат тяжелых инфекционных заболеваний, вызванных гормональной иммуносупрессией.

*Хроническая токсичность*

Информация о хронической токсичности для человека и животных отсутствует. Симптомы отравления, вызванного кортикостероидами, неизвестны. При длительном лечении дозами выше 1,5 мг/сут следует ожидать выраженных нежелательных реакций (см. раздел 4.8).

*Мутагенный и онкогенный потенциал*

Существующие результаты испытаний глюкокортикостероидов не дают доказательств клинически значимых генотоксических свойств.

*Репродуктивная токсичность*

В исследованиях на животных волчья пасть наблюдалась у крыс, мышей, хомяков, кроликов, собак и приматов, у лошадей и овец – не наблюдалась. В ряде случаев эти отклонения сочетались с пороками центральной нервной системы и сердца. Изменения в области мозга наблюдались у приматов после воздействия. Кроме того, может быть задержка внутриутробного роста. Все эти эффекты наблюдались при высоких дозах.

**6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

**6.1. Перечень вспомогательных веществ**

[согласно НД РК]

xxxxx

xxxxx

xxxxx

xxxxx

**6.2. Несовместимость**

Препарат не следует смешивать с другими препаратами, кроме следующих: 0.9 % раствор натрия хлорида или 5 % раствор глюкозы.

При смешивании дексаметазона с хлорпромазином, дифенгидрамином, доксапрамом, доксорубицином, даунорубицином, идарубицином, гидроморфоном, ондансетроном, прохлорперазином, калия нитратом и ванкомицином образуется осадок.

Приблизительно 16 % дексаметазона растворяется в 2.5 % растворе глюкозы и 0.9 % растворе натрия хлорида с амикацином.

Некоторые лекарственные препараты, такие как лоразепам, следует смешивать с дексаметазоном в стеклянных флаконах, а не в пластиковых пакетах (концентрация лоразепама уменьшается до значений ниже 90 % за 3-4 часа хранения в пакетах из поливинилхлорида при комнатной температуре).

Некоторые лекарственные препараты, такие как метапаминол, имеют так называемую «несовместимость, которая развивается медленно» – развивается в течение суток при смешивании с дексаметазоном.

Дексаметазон с гликопиролатом: значение рН окончательного раствора равно 6.4, что выходит за пределы диапазона стабильности.

**6.3. Срок годности**

[согласно НД РК]

Не применять по истечении срока годности.

**6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

[условия хранения согласно НД РК]

Хранить в недоступном для детей месте!

**6.5. Форма выпуска и упаковка**

[Описание упаковки согласно НД РК]

**6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним**

Дексаметазон следует вводить внутривенно по возможности непосредственно или вводить в инфузионную систему. Раствор для инъекций совместим со следующими инфузионными растворами (каждого по 250 и 500 мл) и предназначен для приема в течение 24 часов:

- изотонический солевой раствор;

- раствор Рингера;

- раствор глюкозы 5%.

При сочетании с инфузионными растворами необходимо соблюдать информацию от соответствующего поставщика об их инфузионных растворах, включая совместимость, противопоказания, нежелательные реакции и взаимодействия. Любой неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

**6.7 Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

[Заполняется на национальном уровне]

**7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

[Заполняется на национальном уровне]

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

[Заполняется на национальном уровне]

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

[Заполняется на национальном уровне]

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>