ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

РАФТ®

(RAFT)

Склад:

діюча речовина: дексаметазону натрію фосфат;

1 мл розчину містить дексаметазону натрію фосфату у перерахуванні на дексаметазону фосфат — 4 мг;

допоміжні речовини: динатрію едетат, натрію цитрат, креатинін, 1 М розчин натрію гідроксиду, вода для ін’єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін’єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: на момент випуску: прозора безбарвна рідина; протягом терміну придатності: прозора безбарвна або жовтуватого кольору рідина.

Фармакотерапевтична група. Глюкокортикостероїди. Код АТХ H02A B02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Дексаметазон є монофторованим глюкокортикоїдом з вираженими антиалергічними, протизапальними та мембраностабілізуючими властивостями, який також чинить вплив на вуглеводний, білковий та жировий обмін.

Дексаметазон має глюкокортикоїдну дію, яка майже в 7,5 раза перевищує дію преднізолону та преднізону, при порівнянні з гідрокортизоном ефективність дексаметазону вища в 30 разів, при цьому мінералокортикоїдні ефекти відсутні. Такі глюкокортикоїди, як дексаметазон, проявляють свою біологічну дію шляхом активізації транскрипції генів, чутливих до кортикоїдів. Протизапальні, імуносупресивні та антипроліферативні ефекти зумовлені, крім того, зниженням утворення, вивільнення та активності медіаторів запалення й інгібуванням специфічних функцій та міграції запальних клітин. Крім того, кортикостероїди можуть інгібувати дію сенсибілізованих Т-лімфоцитів та макрофагів на клітини-мішені.

У разі необхідності довготривалого прийому кортикоїдних препаратів слід враховувати

можливу індукцію транзитної недостатності кори надниркових залоз. Ризик пригнічення системи «гіпоталамус — гіпофіз — кора надниркових залоз» залежить, у тому числі, і від індивідуальних факторів.

Клінічна ефективність та безпека — COVID-19

Клінічна ефективність

Індивідуально рандомізоване контрольоване відкрите адаптивної платформи дослідження *RECOVERY* (Randomised Evaluation of Covid-19 Therapy)[1] було ініційоване дослідником для оцінки наслідків потенційних методів лікування у пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19.

Випробування проводили у 176 лікарнях Великобританії. 6425 пацієнтів було рандомізовано для отримання дексаметазону (2104 пацієнти) або звичайного лікування (4321 пацієнт). 89 % пацієнтів мали лабораторно підтверджену інфекцію SARS-CoV-2.

При рандомізації 16 % пацієнтів отримували інвазивну штучну вентиляцію легень (ШВЛ) або екстракорпоральну мембранну оксигенацію, 60 % отримували лише кисень (з неінвазивною вентиляцією або без такої), а 24 % не отримували ні того, ні іншого.

Середній вік пацієнтів становив 66,1 ± 15,7 року. 36 % пацієнтів були жінками. У 24 % пацієнтів в анамнезі був діабет, 27 % — із захворюванням серця та 21 % — із хронічними захворюваннями легенів.

Первинна кінцева точка

Летальність на 28 добу була значно нижчою у групі дексаметазону, ніж у групі звичайного лікування, де летальні наслідки зареєстровано у 482 з 2104 пацієнтів (22,9 %) та у 1110 з 4321 пацієнта (25,7 %) відповідно (коефіцієнт частоти 0,83; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,75−0,93; P < 0,001).

У групі дексаметазону частота летальних наслідків для пацієнтів була нижчою, ніж у групі звичайного лікування, які отримували інвазивну ШВЛ (29,3 % проти 41,4 %; коефіцієнт частоти, 0,64; 95 % ДІ 0,51−0,81), та у тих, хто отримував додатковий кисень без інвазивної ШВЛ (23,3 % проти 26,2 %; коефіцієнт частоти 0,82; 95 % ДІ 0,72−0,94).

Не було чіткого ефекту дексаметазону у пацієнтів, які не отримували жодних методів респіраторної підтримки при рандомізації (17,8 % проти 14,0 %; коефіцієнт частоти, 1,19; 95 % ДІ, 0,91−1,55).

Вторинна кінцева точка

У пацієнтів групи дексаметазону тривалість госпіталізації була меншою, ніж у групі звичайного лікування (медіана 12 днів проти 13 днів), і більша ймовірність виписки з лікарні протягом 28 днів (коефіцієнт частоти 1,10; 95 % ДІ 1,03−1,17).

Відповідно до первинної кінцевої точки, найбільший ефект щодо скорочення тривалості госпіталізації до 28 днів спостерігався серед пацієнтів, які отримували інвазивну ШВЛ при рандомізації (коефіцієнт частоти 1,48; 95 % ДІ 1,16, 1,90), менший ефект — серед

пацієнтів, які отримували лише кисень (коефіцієнт частоти 1,15; 95 % ДІ 1,06−1,24), не було сприятливого ефекту — у пацієнтів, які не отримували кисень (коефіцієнт норми 0,96; 95 % ДІ 0,85−1,08).

Результат	Дексаметазон	Звичайне лікування	Коефіцієнт частоти ризику*
	(N = 2104)	(N = 4321)	(95 % ДІ)
	Кількість/загальна кількість пацієнтів (%)		
Первинна кінцева точка Летальність у період 28 днів	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75-0,93)
Вторинна кінцева точка			
Виписаний із лікарні протягом 28 днів	1413/2104 (67,2)	2745/4321 (63,5)	1,10 (1,03-1,17)
Інвазивна ШВЛ або летальний наслідок†:	456/1780 (25,6)	994/3638 (27,3)	0,92 (0,84-1,01)
– інвазивна ШВЛ	102/1780 (5,7)	285/3638 (7,8)	0,77 (0,62-0,95)
– летальний наслідок	387/1780 (21,7)	827/3638 (22,7)	0,93 (0,84-1,03)

* Співвідношення показників було скориговано для віку з урахуванням результатів 28-денної летальності та виписки з лікарні. Співвідношення ризиків скориговано з урахуванням віку щодо результату отримання інвазивної ШВЛ або летального наслідку та його складових;

† З цієї категорії виключаються пацієнти, які отримували інвазивну ШВЛ при рандомізації.

Безпечність

У ході дослідження було зафіксовано 4 серйозні побічні явища, пов’язані з досліджуваним лікуванням, а саме: 2 випадки розвитку гіперглікемії, 1 випадок стероїдного психозу та 1 випадок кровотечі верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Всі випадки врегульовані.

Аналіз підгруп

Ефекти призначення дексаметазону на 28-денну смертність, залежно від віку та способу підтримки дихання, отримані при рандомізації[2]

Дексаметазон	**Звичайний догляд**	**ВР [відносний ризик] (95 % ДІ)**
Відсутність кисню (x^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)
Проміжна сума	**89/501 (17,8 %)**	**145/1034 (14,0 %)**	**1,19 (0,91–1,55)**
Тільки кисень (x $^{2}_{1}$ = 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)
Проміжна сума	**298/1279 (23,3 %)**	**682/2604 (26,2 %)**	**0,82 (0,72–0,94)**
Механічна вентиляція (x $^{2}_{1}$ = 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)
Проміжна сума	95/324 (29,3 %)	283/683 (41,4 %)	**0,64 (0,51–0,81)**
Усі учасники	**482/2104 (22,9 %)**	**1110/4321 (25,7 %)**	**0,83 (0,75–0,93) p < 0,001**

Дексаметазон краще | **Звичайний догляд краще**

Ефекти призначення дексаметазону на 28-денну смертність, залежно від способу підтримки дихання, отримані при рандомізації, та за наявності будь-якого хронічного захворювання[3]

	Дексаметазон	Звичайний догляд	ВР (95 % ДІ)
Відсутність кисню (x $^{2}_{1}$ = 0,08; p=0,78)			
Попереднє захворювання	65/313 (20,8 %)	100/598 (16,7 %)	1,22 (0,89–1,66)
Без попереднього захворювання	24/188 (12,8 %)	45/436 (10,3 %)	1,12 (0,68–1,83)
Проміжна сума	**89/501 (17,8 %)**	**145/1034 (14,0 %)**	**1,19 (0,91–1,55)**
Тільки кисень (x $^{2}_{1}$ = 2,05; p=0,15)			
Попереднє захворювання	221/702 (31,5 %)	481/1473 (32,7 %)	0,88 (0,75–1,03)
Без попереднього захворювання	77/577 (13,3 %)	201/1131 (17,8 %)	0,70 (0,54–0,91)
Проміжна сума	**298/1279 (23,3 %)**	**682/2604 (26,2 %)**	0,82 (0,72–0,94)
Механічна вентиляція (x $^{2}_{1}$ = 1,52; p=0,22)			
Попереднє захворювання	51/159 (32,1 %)	150/346 (43,4 %)	0,75 (0,54–1,02)
Без попереднього захворювання	44/165 (26,7 %)	133/337 (39,5 %)	0,56 (0,40–0,78)
Проміжна сума	**95/324 (29,3 %)**	**283/683 (41,4 %)**	0,64 (0,51–0,81)
Усі учасники	**482/2104(22,9 %)**	**1110/4321 (25,7 %)**	**0,83 (0,75–0,93**) **p < 0,001**

Дексаметазон краще | **Звичайний догляд краще**

[1] www.recoverytrial.net

[2, 3] (Джерело: 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.

Фармакокінетика.

Дексаметазон дозозалежно зв'язується з альбумінами плазми крові. При дуже високих дозах більша частина вільно циркулює в крові. При гіпоальбумінемії зростає частка незв'язаного (діючого) кортикоїду. Через 4 години у людей після внутрішньовенного застосування радіоактивно маркованого дексаметазону спостерігалися максимальні рівні дексаметазону в ліквері, які становили близько $^{1}/_{6}$ одночасної концентрації у плазмі крові.

Дексаметазон, який має біологічний період напіввиведення більше 36 годин, належить до глюкокортикоїдів, що зберігають ефективність упродовж дуже тривалого часу. Водночас через тривалий час дії дексаметазону його щоденний постійний прийом може призвести до кумуляції та передозування.

Час напіввиведення (сироватковий час) дексаметазону становить у дорослих пацієнтів у середньому близько 250 хвилин (80 хвилин). Виведення дексаметазону переважно здійснюється нирками у формі вільної спиртової похідної. Частково відбувається метаболізація, метаболіти виділяються переважно нирками у вигляді глюкуронатів або сульфатів. Порушення функції нирок істотно не впливає на виведення дексаметазону. Тяжкі захворювання печінки подовжують час напіввиведення.

Клінічні характеристики.

Показання.

Системне застосування

– Набряк мозку, спричинений пухлиною мозку, нейрохірургічними втручаннями, абсцесом мозку, бактеріальним менінгітом.

– Політравматичний шок / профілактика посттравматичної шокової легені.

– Тяжкий гострий напад астми.

– Парентеральне початкове лікування гострих тяжких поширених шкірних захворювань, таких як еритродермія, вульгарна пухирчатка, гострі екземи.

– Парентеральне початкове лікування аутоімунних захворювань, таких як системний червоний вовчак (зокрема вісцеральна форма).

– Активний ревматоїдний артрит з тяжким прогресуючим перебігом, наприклад форми, що супроводжуються швидкою деструкцією та/або позасуглобовими проявами.

– Важкі інфекційні захворювання з токсичними станами (наприклад туберкульоз, тиф, бруцельоз), тільки при одночасній антиінфекційній терапії.

– Паліативна терапія злоякісних пухлин.

– Профілактика і терапія післяопераційного або індукованого цитостатиками блювання у рамках схем антиеметичної терапії.

– Лікування коронавірусної хвороби COVID-19 у дорослих та пацієнтів підліткового віку (віком від 12 років з масою тіла не менше 40 кг), які потребують додаткової кисневої терапії.

– *Місцеве застосування*

– Внутрішньосуглобові ін’єкції: персистуюче запалення в одному або декількох суглобах після загального лікування хронічних запальних захворювань суглобів, синовіїти при артрозі, гострі форми плечолопаткового періартриту.

– Інфільтраційна терапія (суворо за показаннями): небактеріальний тендовагініт і бурсит, періартропатії, інсерційні тендопатії.

– Офтальмологія: субкон’юнктивальне застосування при неінфекційних кератокон’юнктивітах, склериті (за винятком некротизуючого склериту), передньому і інтермедіарному увеїті.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

Внутрішньосуглобова ін’єкція протипоказана при:

– інфекції у суглобі, який підлягає лікуванню, або у безпосередній близькості від нього;

– бактеріальних артритах;

– нестабільності суглоба, який підлягає лікуванню;

– схильності до кровотеч (спонтанних або пов’язаних із прийомом антикоагулянтів);

– навколосуглобовій кальцифікації;

– аваскулярному некрозі кістки;

– розриві зв’язок;

– суглобі Шарко.

Забороняється інфільтрація без відповідної додаткової терапії при інфекціях у ділянці застосування, а також забороняється субкон’юнктивальне застосування при захворюваннях

очей вірусної, бактеріальної або грибкової природи, при ушкодженнях і виразкових процесах рогівки.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Естрогени (наприклад, інгібітори овуляції): може подовжуватися період напіввиведення глюкокортикоїдів, тому їхня дія може посилюватися.

Лікарські засоби — індуктори CYP3A4, такі як рифампіцин, фенітоїн, карбамазепин, барбітурати та примідон: дія кортикоїдів може знижуватися.

Інгібітори CYP3A4 (включаючи кетоконазол, ітраконазол, ритонавір та кобіцистат) можуть знижувати кліренс дексаметазону, призводячи до посилення дії з імовірністю супресії надниркових залоз / синдрому Кушинга. Слід уникати застосування такої комбінацій, окрім випадків, коли можлива користь переважає підвищений ризик системних побічних дій кортикостероїдів. У таких випадках необхідний контроль стану пацієнтів з огляду на системну дію кортикостероїдів.

Ефедрин: метаболізм глюкокортикоїдів може прискорюватися, і їх ефективність може знижуватись.

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту: підвищений ризик змін складу крові.

Серцеві глікозиди: дія глікозидів може посилюватися внаслідок дефіциту калію.

Салуретики / проносні засоби: можливе посилення виділення калію.

Антидіабетичні засоби: гіпоглікемічна ефективність може бути зменшена.

Похідні кумарину: можливе зниження або посилення антикоагулянтної дії. При одночасному застосуванні може виникнути необхідність корекції дози антикоагулянтів.

Нестероїдні протизапальні засоби / протиревматичні засоби, саліцилати та індометацин: підвищується небезпека шлунково-кишкових виразок і кровотеч.

Недеполяризуючі міорелаксанти: можливе триваліше збереження міорелаксації.

Атропін, інші антихолінергічні засоби: при одночасному застосуванні можливе додаткове підвищення внутрішньоочного тиску.

Празиквантел: внаслідок прийому кортикостероїдів можливе зниження концентрації празиквантелу в крові.

Хлорохін, гідроксихлорохін, мефлохін: існує підвищений ризик виникнення міопатії, кардіоміопатії.

Протиреліn: ефект протиреліну щодо підвищення рівня тиреотропного гормону може знижуватися.

Імунодепресанти: підвищується схильність до інфекції та можливе погіршення або маніфестація латентних інфекцій. Додатково для циклоспорину: рівні циклоспорину в крові підвищуються, існує підвищена небезпека церебральних судомних нападів.

Фторхінолони підвищують ризик порушень, пов’язаних із сухожиллями.

Вплив на результати досліджень: можливе пригнічення шкірних реакцій під час алергодіагностики.

Особливості застосування.

В окремих випадках при застосуванні дексаметазону натрію фосфату спостерігалися тяжкі анафілактичні реакції з порушеннями кровообігу, зупинкою серця, аритмією, бронхоспазмом та/або падінням чи підвищенням артеріального тиску.

Лікування із застосуванням дексаметазону натрію фосфату внаслідок пригнічення імунітету підвищує ризик виникнення бактеріальних, вірусних, паразитарних, грибкових інфекцій, а також інфекцій, спричинених умовно патогенними організмами. Симптоматика існуючої інфекції або інфекції, що розвивається, може бути прихованою, що ускладнює діагностику. Можлива реактивація латентних інфекцій, таких як туберкульоз або гепатит В.

При виникненні під час терапії із застосуванням лікарського засобу Рафт® особливої стресової ситуації для організму (аварія, операція, пологи тощо) може потребуватися тимчасове підвищення дози.

Системні кортикостероїди не слід припиняти застосовувати пацієнтам, які вже лікуються системними (пероральними) кортикостероїдами з інших причин (наприклад, пацієнти з хронічним обструктивним захворюванням легень), але які не потребують додаткового кисню.

Терапія із застосуванням лікарського засобу Рафт® повинна відбуватися тільки за умови суворої відповідності показанням та, у разі необхідності, супроводжуватися додатковою цілеспрямованою антиінфекційною терапією у таких звипадках:

– гострі вірусні інфекції (гепатит В, оперізувальний лишай, *Herpes simplex*, вітряна віспа, герпетичний кератит);

– HbsAg-позитивний хронічно-активний гепатит;

– близько 8 тижнів до та до 2 тижнів після профілактичних щеплень із застосуванням живих вакцин;

– системні мікози та паразитарні захворювання (наприклад, нематодози);

– підозра на стронгілоїдоз або підтверджений стронгілоїдоз (інфекція, спричинена кишковою вугрицею) — глюкокортикоїди можуть призвести до активізації і масового розмноження паразитів;

– поліомієліт;

– лімфаденіт після щеплення БЦЖ;

– гострі і хронічні бактеріальні інфекції;

– наявності в анамнезі туберкульозу — застосування тільки під захистом туберкулостатичних засобів.

Окрім цього, терапія із застосуванням лікарського засобу Рафт® повинна відбуватися суворо за показаннями та, при необхідності, супроводжуватися додатково спеціальною терапією у разі наявності:

– шлунково-кишкової виразкової хвороби;

– остеопорозу;

– тяжкої серцевої недостатності;

– складно контрольованої гіпертонії;

– складно контрольованого цукрового діабету;

– психіатричних захворювань (у тому числі в анамнезі), включаючи суїциїдальні думки: рекомендується неврологічний або психіатричний контроль;

– вузькокутової та відкритокутової глаукоми: рекомендуються офтальмологічний контроль та супроводжувальна терапія;

– трофічних змін рогівки та ушкоджень рогівки: рекомендуються офтальмологічний контроль і супроводжуюча терапія.

Феохромоцитомний криз

Були повідомлення, що після введення кортикостероїдів для системного застосування, таких як дексаметазон, у пацієнтів із встановленою, підозрюваною чи непоміченою феохромоцитомою виникав феохромоцитомний криз — рідкісний стан, що загрожує життю. Пацієнтам із підозрюваною або діагностованою феохромоцитомою кортикостероїди слід застосовувати лише після відповідної оцінки ризику і користі.

Порушення зору.

При системному та топічному застосуванні кортикостероїдів можливе виникнення порушень зору. Якщо у пацієнта спостерігаються такі симптоми, як розмитість зору або інші порушення зору, слід розглянути доцільність консультації окуліста для оцінки можливих причин. Серед причин можуть бути катаракта, глаукома або захворювання, що рідко трапляються, наприклад центральна серозна хоріоретинопатія, про які повідомлялось після системного або топічного застосування кортикостероїдів.

Через небезпеку перфорації кишечнику лікарський засіб Рафт® слід застосовувати тільки у разі наявності обґрунтованих показань та за умов відповідного контролю при:

– виразковому коліті тяжкого ступеня із загрозою перфорації, можливо і без перитонеального подразнення;

– дивертикуліті;

– ентероанастомозі (безпосередньо післяопераційному).

У пацієнтів, які приймають високі дози глюкокортикоїдів, можуть бути відсутніми ознаки перитонеального подразнення після шлунково-кишкової перфорації.

Під час застосування лікарського засобу Рафт® для діабетиків треба враховувати можливе підвищення потреби в інсуліні або пероральних антидіабетичних засобах.

Упродовж застосування лікарського засобу Рафт® потрібен регулярний контроль артеріального тиску, зокрема при застосуванні високих доз і у пацієнтів з важко регульованою гіпертонією.

Для пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю необхідний ретельний нагляд, оскільки існує небезпека погіршення стану.

Під час прийому високих доз дексаметазону може спостерігатися брадикардія.

Можливе виникнення серйозних анафілактичних реакцій.

При одночасному прийомі фторхінолонів і глюкокортикоїдів існує підвищений ризик порушень з боку сухожилків — тендинітів та розривів сухожиль.

Можливе погіршення супутньої міастенії гравіс на початку лікування препаратом Рафт®.

Щеплення із застосуванням убитих вакцин можливі. Проте при застосуванні високих дозувань кортикоїдів необхідно зважати на ймовірне погіршення імунної реакції та вплив на успішність щеплень.

При високих дозах слід контролювати рівень калію в сироватці крові, звертати увагу на достатність надходження калію та обмеження натрію.

Раптове припинення терапії при її тривалості більше 10 днів може призвести до загострення або рецидиву основного захворювання, а також до виникнення гострої недостатності надниркових залоз / синдрому відміни кортизону; тому при передбаченому закінченні терапії дозу треба скорочувати повільно.

У пацієнтів, які приймають глюкокортикоїди, можливе ускладнене протікання окремих вірусних захворювань (вітряна віспа, кір). Особливий ризик існує для пацієнтів з ослабленим імунітетом, раніше не інфікованих вітряною віспою або кором. При контакті таких пацієнтів під час терапії із лікарським засобом Рафт® із хворими на кір або на вітряну віспу, за необхідності, слід розпочати профілактичну терапію.

У постмаркетинговому спостереженні пацієнтів зі злоякісними гематологічними захворюваннями після застосування дексаметазону або дексаметазону в комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами спостерігалося виникнення синдрому лізису пухлини. Для пацієнтів із підвищеним ризиком синдрому лізису пухлини, наприклад для пацієнтів із високим ступенем проліферації, високим пухлинним навантаженням та

високим рівнем чутливості до цитостатиків, необхідний ретельний нагляд та лікування із застосуванням відповідних запобіжних заходів.

Ін'єкції при внутрішньовенному введенні треба виконувати повільно (протягом більше 2–3 хвилин), оскільки при занадто швидкому введенні, що триває менше 3 хвилин, можливе виникнення нешкідливих побічних явищ у формі «повзання мурашок» або парестезії.

Рафт® є лікарським засобом для короткочасного застосування. При застосуванні без відповідних вказівок протягом тривалого часу необхідно враховувати всі попередження та запобіжні заходи, що рекомендуються при довготривалому використанні глюкокортикоїдовмісних лікарських засобів.

При місцевому застосуванні слід звертати увагу на можливі системні побічні дії та взаємодії.

Внутрішньосуглобове застосування глюкокортикоїдів підвищує небезпеку інфекційних захворювань суглобів.

Довготривале і повторне застосування глюкокортикоїдів для суглобів, що несуть навантаження, може призвести до погіршення змін у суглобах, зумовлених зносом. Можливою причиною цього є перевантаження суглоба після послаблення болю або інших симптомів.

Локальне застосування в офтальмології.

Після інтенсивного або довготривалого лікування через системну абсорбцію офтальмологічного дексаметазону у пацієнтів із відповідною схильністю, включаючи дітей та пацієнтів, які лікуються інгібіторами CYP3A4 (у тому числі ритонавіром та кобіцистатом), можливе виникнення синдрому Кушинга та/або супресії надниркових залоз. У таких випадках лікування необхідно завершувати поступово.

Пацієнти літнього віку.

Оскільки у пацієнтів літнього віку існує підвищений ризик остеопорозу, слід ретельно зважувати співвідношення користь/ризик терапії лікарським засобом Рафт®.

Застосування лікарського засобу Рафт® може спричинити позитивні результати тестів на допінг.

Рафт® містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію на дозу, тобто майже вільний від натрію.

Гіпертрофічна кардіоміопатія.

Повідомлялося про гіпертрофічну кардіоміопатію після системного застосування кортикостероїдів, включаючи дексаметазон, недоношеним немовлятам. У більшості випадків, про які повідомлялося, це явище було оборотним після припинення лікування. У недоношених дітей, які отримували дексаметазон для системного

застосування, слід проводити діагностичну оцінку і моніторинг функції та структури серця (розділ «Побічні реакції»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Дексаметазон проходить крізь плаценту.

У період вагітності, особливо протягом перших 3 місяців, застосування повинне відбуватися тільки після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик.

При довготривалій терапії глюкокортикоїдами у період вагітності можливі порушення розвитку плода.

У дослідженнях на тваринах були отримані дані, що кортикостероїди можуть спричиняти вади у ході розвитку плода, включаючи розщеплення піднебіння, затримку внутрішньоутробного розвитку плода та вплив на ріст і розвиток мозку. Дані, які вказують на те, що кортикостероїди призводять до зростання частоти виникнення природжених аномалій у людини, таких як розщеплення піднебіння / розщеплення губи, відсутні.

Дослідження показали підвищений ризик неонатальної гіпоглікемії після пренатального короткотривалого застосування кортикостероїдів, включаючи дексаметазон, жінкам із ризиком пізніх передчасних пологів.

При прийомі глюкокортикоїдів наприкінці вагітності існує небезпека атрофії коркового шару надниркових залоз у плода, через що може стати потрібною замісна терапія для новонародженого.

Період годування груддю.

Дексаметазон проникає у грудне молоко. Досі невідомо про можливу шкоду немовляті. Проте застосування в період годування груддю повинно мати ретельне обґрунтування. Якщо матері для лікування захворювання потрібні підвищені дози, годування дитини груддю необхідно припинити.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Досі немає свідчень того, що застосування лікарського засобу Рафт® погіршує здатність до керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Розмір доз залежить від виду та ступеня тяжкості захворювання, а також від індивідуальної реакції пацієнта на терапію. В основному застосовують відносно високі початкові дози, які мають бути істотно вищими при гострих захворюваннях, з перебігом у тяжкій формі, ніж при хронічних захворюваннях.

Якщо не рекомендовано інше, слід застосовувати таку схему.

Системне застосування

– Набряк мозку: залежно від причини та ступеня тяжкості початкова доза становить 8–10 мг (до 80 мг) внутрішньовенно (в/в), потім 16–24 мг (до 48 мг) на добу з розподілом на 3–4 (6) разові дози в/в упродовж 4–8 днів. При опроміненні, а також при консервативній терапії неоперабельних пухлин мозку може виникнути потреба у більш довгостроковому прийомі менших доз дексаметазону.

– Набряк мозку внаслідок бактерійного менінгіту: 0,15 мг / кг маси тіла кожні 6 годин упродовж 4 днів, для дітей — 0,4 мг / кг маси тіла кожні 12 годин упродовж 2 днів; починати до першого прийому антибіотиків.

– Посттравматичний шок / профілактика посттравматичної шокової легені: первинна доза 40–100 мг (дітям — 40 мг) в/в, повторне введення дози через 12 годин або кожні 6 годин по 16–40 мг упродовж 2–3 днів.

– Анафілактичний шок: спочатку в/в введення епінефрину (адреналіну), після цього 40–100 мг (дітям — 40 мг) дексаметазону в/в, у разі необхідності повторити.

– Гострий напад астми тяжкого ступеня. Дорослі: невідкладна ін’єкція 8–20 мг в/в, у разі необхідності повторні ін’єкції по 8 мг кожні 4 години. Діти: 0,15–0,3 мг / кг маси тіла в/в або перорально у відповідній формі, або 1,2 мг / кг маси тіла болюсно, потім 0,3 мг / кг маси тіла кожні 4–6 годин. Додатково можна застосовувати амінофілін та секретолітичні засоби.

– Гострі форми шкірних захворювань: залежно від виду та тяжкості захворювання добові дози становлять 8–40 мг в/в, в окремих випадках до 100 мг. Подальше лікування — шляхом переведення на пероральні форми з поступовим зниженням дозування.

– Активні фази ревматичних системних захворювань: системний червоний вовчак — 6–16 мг/добу.

– Активний ревматоїдний артрит з тяжким прогресуючим перебігом: при формах, що супроводжуються швидкою деструкцією — 12–16 мг/добу, при позасуглобових проявах — 6–12 мг/добу.

– Тяжкі інфекційні захворювання, токсичні стани (наприклад, туберкульоз, тиф; тільки при одночасній відповідній антиінфекційній терапії): 4–20 мг/доба в/в, в окремих випадках (наприклад, тиф) первинна доза може бути до 200 мг.

– Паліативна терапія злоякісних пухлин: початково 8–16 мг/добу, при продовженні тривалої терапії — 4–12 мг/добу.

– Профілактика і терапія індукованого цитостатичною терапією блювання у рамках схем

протиблювотної терапії: 10–20 мг в/в або перорально у відповідній формі до початку хіміотерапії, потім у разі потреби — 4–8 мг від 2 до 3 разів щоденно упродовж 1–3 днів (при помірноеметогенній хіміотерапії) або до 6 днів (високоеметогенна хіміотерапія).

– Профілактика і терапія післяопераційного блювання: окрема доза 8–20 мг в/в до початку операції, дітям віком від 2 років — 0,15–0,5 мг / кг маси тіла (максимум 16 мг).

– Лікування коронавірусної хвороби COVID-19: дорослим та дітям (підліткам віком від 12 років з масою тіла не менше 40 кг) — по 6 мг дексаметазону внутрішньовенно 1 раз на добу курсом до 10 днів.

– Пацієнтам літнього віку та пацієнтам з нирковою або печіночною недостатністю корекція дози не потрібна.

Місцеве застосування

Локальну інфільтраційну та ін'єкційну терапію у більшості випадків виконувати шляхом застосування 4–8 мг, при ін'єкції у дрібні суглоби і при субкон'юнктивальному застосуванні достатньо 2 мг дексаметазону фосфату.

Спосіб застосування

При внутрішньовенних ін'єкціях або інфузіях препарат вводити повільно (2–3 хвилини), при неможливості внутрішньовенної ін'єкції і при інтактній гемодинаміці можливі внутрішньом'язові ін'єкції. Крім того, лікарський засіб Рафт® можна застосовувати інфільтраційно, внутрішньосуглобово або субкон'юнктивально. Тривалість застосування визначається відповідно до показань.

При гіпотиреозі або при цирозі печінки можуть бути достатніми порівняно низькі дозування або може вимагатися зниження дози.

Внутрішньосуглобові ін'єкції розглядаються як відкриті втручання, і їх слід проводити тільки у строго асептичних умовах. Як правило, для успішного ослаблення симптому вистачає одноразової внутрішньосуглобової ін'єкції. Якщо необхідна повторна ін'єкція, то таку ін'єкцію слід виконувати не раніше чим через 3–4 тижні. Кількість ін'єкцій на суглоб є обмеженою і не повинна перевищувати 3–4 ін'єкції. Після повторної ін'єкції необхідний контроль стану суглоба з боку лікаря.

Інфільтрація: інфільтрація здійснюється у ділянці найсильнішого болю або у місці кріплення сухожиль. **Не допускаються внутрішньосухожильні ін'єкції!** Слід уникати виконання ін'єкцій на близькій відстані одна від одної. Потрібно суворо дотримуватись правил асептики.

Придатність розчину.

Можна використовувати тільки прозорі розчини. Вміст ампули призначається тільки для одноразового відбору. Залишки розчину для ін'єкцій підлягають знищенню.

Лікарський засіб сумісний з нижчевказаними інфузійними розчинами (відповідно 250 та 500 мл) і підлягає використанню протягом 24 годин:

– ізотонічний фізіологічний розчин;

– розчин Рінгера;

– розчин глюкози 5 %.

При комбінації з іншими інфузійними розчинами слід звертати увагу на інформацію відповідних постачальників, враховувати сумісність, протипоказання, побічні дії та взаємодії.

Діти.

Існують дані про негативний довготривалий вплив на нейронний розвиток при ранньому застосуванні терапії (менше ніж через 96 годин після народження) з початковими дозами 0,25 мг/кг двічі на добу щоденно у недоношених дітей з хронічним захворюванням легенів.

При вирішенні питання про терапію лікарським засобом Рафт® для дітей у фазі росту слід ретельно аналізувати співвідношення користь/ризик.

Передозування.

Гострі отруєння дексаметазоном невідомі. При хронічному передозуванні посилюються побічні реакції, особливо з боку ендокринної системи, обміну речовин та електролітного балансу.

Побічні реакції.

При короткочасній терапії дексаметазоном небезпека виникнення побічних реакцій є незначною. Виняток становить парентеральна терапія із застосуванням високих доз, при якій треба звертати увагу на порушення електролітного балансу, утворення набряків, можливе підвищення артеріального тиску, серцеву недостатність, порушення серцевого ритму або судоми. Крім того, можлива клінічна маніфестація інфекцій, у тому числі при короткочасному застосуванні.

Виразки шлунка та кишечнику (часто зумовлені стресом) внаслідок терапії кортикоїдами можуть проходити зі слабко вираженою симптоматикою, можливе зниження толерантності до глюкози.

Під час застосування лікарського засобу можливі нижченаведені побічні дії. Значною мірою вони залежать від дози та тривалості терапії, тому частота виникнення таких побічних дій не може бути вказана.

Інфекції і паразитарні захворювання: маскування інфекцій, маніфестації, загострення або реактивації вірусних інфекцій, грибкові інфекції, бактеріальні, паразитарні інфекції, а також інфекції, спричинені умовно-патогенними мікроорганізмами, активізація стронгілоїдозу.

З боку крові і лімфатичної системи: помірний лейкоцитоз, лімфопенія, еозинопенія, поліцитемія.

З боку серцево-судинної системи: гіпертрофічна кардіоміопатія у недоношених дітей (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку імунної системи: реакції підвищеної чутливості (наприклад, медикаментозний висип), серйозні анафілактичні реакції, такі як аритмія, бронхоспазм, гіпотонія або гіпертонія, судинний колапс, зупинка серця, послаблення імунного захисту.

Ендокринні захворювання: синдром Кушинга (типові симптоми: місяцеподібне обличчя, ожиріння тулуба та плетора (повнокрів'я)), супресія надниркових залоз.

З боку обміну речовин та травлення: затримка натрію з утворенням набряків, підвищене виділення калію (обережно: аритмія), збільшення маси тіла, знижена толерантність до глюкози, цукровий діабет, гіперхолестеринемія і гіпертригліцеридемія, посилення апетиту.

Психіатричні захворювання: депресії, дратівливість, ейфорія, зміни настрою, психози, манія, галюцинації, афектна лабільність, почуття страху, порушення сну, схильність до суїциду.

З боку нервової системи: псевдопухлина мозочка, маніфестація латентної епілепсії, підвищення готовності нападу при маніфестній епілепсії.

З боку органів зору: катаракта, зокрема із заднім субкапсулярним помутнінням, глаукома, погіршення симптомів при виразці рогівки, схильність до вірусних, грибкових і бактеріальних запалень очей, загострення бактеріальних запалень у роговій оболонці ока, птоз верхньої повіки, розширення зіниці, хемоз, ятрогенна склеральна перфорація, хоріоретинопатія. В окремих випадках — оборотний екзофтальм, при субкон'юнктивальному застосуванні — герпетичний кератит, перфорація рогівки при існуючому кератиті, розпливчатість зору.

З боку кровоносних судин: гіпертонія, підвищення ризику артеріосклерозу і тромбозу, васкуліт (також як синдром відміни після довготривалої терапії), підвищена ламкість капілярів.

З боку шлунково-кишкового тракту: виразки шлунка та кишечнику, шлунково-кишкові кровотечі, панкреатит, болі у шлунку.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: стрії, атрофія, телеангіоектазія, петехії, екхімози, гіпертрихоз, стероїдні акне, розацеаподібний (періоральний) дерматит, зміни пігментації шкіри.

З боку скелетної мускулатури, сполучної тканині та кісток: міопатія, м'язова атрофія та м'язова слабкість, остеопороз (залежно від дози, можливий також при короткочасному застосуванні), асептичні некрози кісток, захворювання сухожиль, тендиніт, розрив зв'язок, епідуральний ліпоматоз, затримка росту у дітей.

Захворювання статевих органів і молочних залоз: порушення секреції статевих гормонів (внаслідок цього виникнення таких явищ, як нерегулярна менструація, до аменореї, гірсутизм, імпотенція).

Загальні захворювання та місцеві прояви: уповільнене загоєння ран.

Місцеве застосування: локальні подразнення та симптоми несумісності (відчуття жару, тривале відчуття болю), особливо при застосуванні для очей. У разі недотримання обережності при ін’єкції кортикостероїду у порожнину суглоба не можна виключати розвиток атрофії шкіри та атрофії підшкірної клітковини у місці ін’єкції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутність ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https//aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності.

2 роки. Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність. Препарат не змішувати з іншими лікарськими засобами.

Упаковка.

По 1 мл або по 2 мл в ампулах скляних з брунатного скла по 5 або 10 ампул у пачці або по 5 ампул в блістерах по 1 або 2 блістери у пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.