

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МЕДЕКСОЛ

(MEDEXOL)

Склад:

діюча речовина: dexamethasone;

1 мл суспензії містить дексаметазону 1 мг;

допоміжні речовини: полісорбат 80; гіпромелоза; динатрію фосфат, додекагідрат; кислота лимонна, моногідрат; бензалконію хлорид; натрію хлорид; динатрію едетат; вода очищена.

Лікарська форма. Краплі очні, суспензія.

Основні фізико-хімічні властивості: суспензія білого або майже білого кольору, можлива наявність осаду, що швидко переходить до стану суспензії при збовтуванні.

Фармакотерапевтична група.

Протизапальні засоби, що застосовуються в офтальмології. Кортикостероїди. Дексаметазон. Код АТХ S01B A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ефективність кортикостероїдів для лікування запальних проявів з боку ока добре відома. Кортикостероїди чинять протизапальну дію шляхом пригнічення адгезії молекул до клітин ендотелію судин, циклооксигенази I або II та виділення цитокінів. У результаті цього зменшується формування медіаторів запалення та пригнічується адгезія лейкоцитів до судинного ендотелію, запобігаючи таким чином їх проникненню у запалені тканини ока.

Дексаметазон має виражену протизапальну дію зі зменшеними мінералокортикоїдними ефектами порівняно з деякими іншими стероїдами та є одним із найбільш сильнодіючих кортикостероїдів.

Високий ступінь активності є результатом додавання метилового радикалу та фтору до

молекули преднізолону. Цей синтетичний глюкокортикоїд пригнічує запальні реакції на чинники механічного, хімічного або імунологічного характеру.

На даний час пояснення цієї властивості не знайдене.

Точний механізм протизапальної дії дексаметазону невідомий. Він пригнічує чисельні запальні цитокіни та має чисельні глюкокортикоїдні та мінералокортикоїдні ефекти.

Дексаметазон є одним з найбільш сильнодіючих кортикостероїдів; він у 5–10 разів більш потужний, ніж преднізолон, і в 25 разів більш потужний, ніж кортизон та гідрокортизон.

Системна токсичність активної речовини добре вивчена. Системний вплив дексаметазону може бути пов'язаний з ефектами, що пов'язані з глюкокортикостероїдним дисбалансом.

Фармакокінетика.

Абсорбція.

Офтальмологічна біодоступність дексаметазону після місцевого застосування в око досліджувалася у пацієнтів, яким була проведена операція з видалення катаракти. Максимальний рівень дексаметазону у внутрішньоочній рідині, що дорівнює приблизно 30 нг/мл, досягався впродовж 90–120 хвилин. Далі відбувалося зниження концентрації з періодом напіввиведення 3 години. Системне поглинання після місцевого застосування є низьким.

Розподіл.

Після внутрішньовенного введення спостережуваний об'єм розподілу становив 0,58 л/кг. *In vitro* жодні зміни у зв'язуванні з білками у плазмі крові людини при концентрації дексаметазону від 0,04 до 4 мкг/мл, при середньому зв'язуванні з білками плазми крові на рівні 77,4 %, не спостерігались.

Метаболізм.

Дексаметазон метаболізується перш за все у печінці, переважно CYP3A4. Після місцевого застосування низькі концентрації виявлялись у внутрішньоочній рідині через 12 годин, тобто дексаметазон є стійким до метаболізму після проникнення до внутрішньоочної рідини.

Виведення.

Після внутрішньовенного введення 2,6 % незміненої початкової речовини виявлялось у сечі. При цьому після прийому всередину (≤ 4 мг/д) протягом кількох тижнів 60 % дози було відновлено як 6 β -гідроксидексаметазон, а 5–10 % – як додатковий метаболіт 6 β -гідрокси-20-дигідродексаметазон. Незмінений дексаметазон у сечі не був виявлений. Системний період напіввиведення з плазми крові відносно короткий – 3–4 години, але у чоловіків може бути трохи довшим. Ця різниця була пов'язана не зі змінами системного кліренсу, а з різними об'ємами розподілу та масою тіла. Дексаметазон приблизно на 77–84 % зв'язується з альбуміном плазми крові. Кліренс коливається від 0,10 до 0,25 л/год/кг, об'єм розподілу коливається від 0,576 до 1,15 л/кг. Біодоступність дексаметазону при пероральному застосуванні становить приблизно 70 %.

Лінійність/нелінійність.

Площа під фармакокінетичною кривою «концентрація–час» після перорального прийому

дексаметазону підвищувалась лінійно до дози у діапазоні 0,5 мг–1,5 мг.

Особливі категорії пацієнтів.

Фармакокінетика системного дексаметазону істотно не відрізняється у пацієнтів з порушенням функції нирок у порівняно зі здоровими суб'єктами.

Доклінічні дані з безпеки.

Дослідження токсичності повторних доз очних крапель дексаметазону у кролів виявили системні ефекти, пов'язані з кортикостероїдами, але навіть у дозах, що істотно перевищують дозу у людини, цей прояв не має клінічного значення. При застосуванні очних крапель дексаметазону у рекомендованих дозах виникнення цих ефектів мало ймовірно.

Дексаметазон виявив кластогенні властивості в аналізі хромосомної аберації лімфоцитів людини *in vitro* та мікроядерному тесті у мишей *in vivo*.

Стандартних досліджень канцерогенності при застосуванні дексаметазону не проводили.

Стандартні дослідження фертильності при застосуванні дексаметазону не проводили.

Встановлено, що при пероральному введенні дексаметазон є тератогенним для тварин: дексаметазон спричиняв вади внутрішньоутробного розвитку, включаючи розщеплення піднебіння, уповільнення внутрішньоутробного росту, ретрогнатію, пупкові грижі, гіпоплазію тимуса, деформації скелета, в тому числі порушення розвитку довгих кісток та вплив на ріст та розвиток мозку.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування чутливих до стероїдів неінфекційних запальних та алергічних станів кон'юнктиви, рогівки та переднього сегмента ока, включаючи реакції запалення у післяопераційному періоді.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючої речовини та/або до інших компонентів лікарського засобу.
- Гострі неліковані бактеріальні інфекції.
- Коров'яча та вітряна віспа та інші вірусні інфекції рогівки та кон'юнктиви (крім кератиту, спричиненого *Herpes zoster*).
- Грибкові захворювання структур ока.
- Неліковані паразитарні інфекції ока.
- Мікобактеріальні інфекції ока.
- Гострий епітеліальний кератит, спричинений *Herpes zoster* (дендритний кератит).

- Гострі неліковані гнійні бактеріальні інфекції ока.
- Інфекції або травми, обмежені поверхневим епітелієм рогівки.
- Застосування після видалення стороннього тіла з рогівки без ускладнень.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводили.

Одночасне застосування стероїдів для місцевого офтальмологічного застосування та місцевих нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) може збільшити ризик виникнення ускладнень при загоєнні ран рогівки.

У пацієнтів, які отримували ритонавір або інші сильні інгібітори СYP3A4, концентрація дексаметазону у плазмі крові може підвищитися (див. розділ «Особливості застосування»). Інгібітори СYP3A4 (включаючи ритонавір та кобісцитат) можуть знижувати кліренс дексаметазону, що призводить до посилення ефектів та пригнічення функції надниркових залоз/синдрому Кушинга. Слід уникати таких взаємодій, якщо тільки перевага не перевищує підвищений ризик розвитку системних побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням кортикостероїдів. У цьому випадку слід стежити за станом пацієнтів щодо розвитку системних ефектів кортикостероїдів.

Місцеве офтальмологічне застосування дексаметазону може призвести до додаткового підвищення внутрішньоочного тиску при його одночасному застосуванні з очними краплями, що розширюють зіницю (атропін або інші антихолінергічні засоби), що також можуть спричиняти підвищення внутрішньоочного тиску.

У разі одночасного застосування декількох лікарських засобів для місцевого застосування в око, інтервал між їх введенням повинен становити щонайменше 5 хвилин. Очні мазі слід застосовувати останніми.

Особливості застосування.

Лікарський засіб призначений тільки для офтальмологічного застосування. Він не призначений для ін'єкцій або прийому всередину.

Лікарський засіб не слід застосовувати без медичної перевірки. Лікарський засіб повинен призначатись тільки після біомікроскопічного огляду за допомогою щілинної лампи та тесту з використанням флюоресцеїну.

Цей лікарський засіб не є ефективним для лікування кератокон'юнктивіту Сьогрена.

Надмірне та/або тривале застосування офтальмологічних кортикостероїдів підвищує ризик виникнення ускладнень з боку очей та може призвести до системних побічних ефектів. Якщо запалення не зменшується під час курсу терапії, необхідно використовувати інші види терапії для зменшення цих ризиків.

Тривале лікування кортикостероїдами для місцевого офтальмологічного застосування може

призвести до очної гіпертензії та/або глаукоми з подальшим ушкодженням зорового нерва, погіршенням гостроти зору та звуженням поля зору, а також до утворення субкапсулярної катаракти задньої камери ока. При тривалому місцевому застосуванні кортикостероїдів в око у пацієнтів слід регулярно та часто контролювати внутрішньоочний тиск. Це особливо важливо для дітей, оскільки ризик очної гіпертензії, спричиненої кортикостероїдами, у дітей вище, ніж у дорослих. Лікарський засіб не показаний для застосування дітям. Пацієнти з глаукомою в сімейному або особистому анамнезі мають вищий ризик розвитку внутрішньоочного тиску, спричиненого кортикостероїдами. У пацієнтів з глаукомою контроль стану ока слід проводити щотижня.

При гострих гнійних захворюваннях очей кортикостероїди можуть маскувати інфекції або поширювати наявну інфекцію. Якщо лікування триває більш ніж 10 днів, слід контролювати внутрішньоочний тиск.

При системному та місцевому застосуванні кортикостероїдів можливі розлади зору. Якщо пацієнт має такі симптоми, як розмитість зору або інші порушення зору, його слід направити до офтальмолога для оцінки можливих причин, які можуть включати катаракту, глаукому або такі рідкісні хвороби, як центральна серозна хоріоретинопатія (CSCR), які спостерігались після застосування системних та місцевих кортикостероїдів.

Синдром Кушинга та/або пригнічення функції кори надниркових залоз, пов'язані з системною абсорбцією очних лікарських форм дексаметазону, можуть виникати після інтенсивної або довгострокової безперервної терапії у пацієнтів зі схильністю, включаючи дітей і пацієнтів, які отримували інгібітори СYP3A4 (зокрема ритонавір і кобіцистат). У цих випадках лікування слід поступово припинити.

Кортикостероїди можуть зменшувати резистентність до бактеріальної, вірусної, грибкової або паразитарної інфекції та маскувати клінічні ознаки інфекції, перешкоджаючи виявленню неефективності з боку антибіотиків.

Імовірність грибкової інфекції слід розглянути у пацієнтів зі стійкою виразкою рогівки, які отримували або отримують ці препарати. При розвитку грибкової інфекції терапію кортикостероїдами слід припинити.

Кортикостероїди для офтальмологічного застосування можуть сповільнювати загоєння ран рогівки. Також відомо, що НПЗЗ для місцевого застосування уповільнюють або затримують загоєння ран. Одночасне застосування НПЗЗ для місцевого застосування і стероїдів для місцевого застосування може збільшити ризик виникнення ускладнень при загоєнні ран (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Відомо, що при наявності захворювань, які призводять до потоншення рогівки або склери, місцеве застосування кортикостероїдів може спричинити виникнення перфорацій.

Лікування не слід припиняти передчасно через можливість рецидиву запального стану при раптовому перериванні застосування кортикостероїдів у високих дозах.

Лікарський засіб слід застосовувати з особливою обережністю і тільки у поєднанні з антивірусною терапією при лікуванні стромального кератиту або увеїту, спричиненого *Herpes simplex*; необхідно періодично здійснювати мікроскопію із застосуванням щільної лампи.

Не рекомендується носити контактні лінзи під час лікування запалень ока.

Лікарський засіб містить бензалконію хлорид, який може спричинювати подразнення ока і, як

відомо, знебарвлювати м'які контактні лінзи. Слід уникати контакту з м'якими контактними лінзами. Однак, якщо на думку лікаря використання контактних лінз є прийнятним, пацієнта слід попередити про те, що необхідно знімати контактні лінзи перед застосуванням очних крапель і зачекати 15 хвилин після інстиляції, перш ніж застосовувати контактні лінзи. Бензалконію хлорид може викликати подразнення очей, особливо при симптомах сухості очей або захворюваннях рогової оболонки (прозорого переднього шару ока).

Після застосування очних крапель показані такі заходи для зниження системної резорбції:

- тримати повіки закритими протягом 2 хвилин;
- закрити слізозову протоку пальцем на 2 хвилини.

Лікарський засіб містить динатрію фосфат, додекагідрат (див. розділ «Побічні реакції»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Період вагітності.

Належні або добре контрольовані дослідження, що дають змогу оцінити вплив місцевого офтальмологічного застосування дексаметазону на вагітних жінок, відсутні. Підвищений ризик внутрішньоутробної затримки росту був пов'язаний з тривалим або повторним застосуванням кортикостероїдів протягом вагітності. Немовлят, матері яких приймали значні дози кортикостероїдів протягом вагітності, необхідно ретельно обстежити на наявність ознак зниження функції надниркових залоз (див. розділ «Особливості застосування»). Репродуктивна токсичність була продемонстрована під час досліджень на тваринах при системному застосуванні. Офтальмологічне застосування 0,1 % розчину дексаметазону призвело до аномалій плода у кролів. Лікарський засіб не рекомендується застосовувати у період вагітності.

Період годування груддю.

Системне застосування кортикостероїдів призводить до їх появи у грудному молоці людини у кількості, що може впливати на дитину, яка знаходиться на грудному годуванні. Однак, при місцевому застосуванні дексаметазону системний прояв є незначним. Невідомо, чи дексаметазон проникає у грудне молоко. Дані щодо механізму потрапляння дексаметазону в грудне молоко відсутні. Малоімовірно, що після застосування лікарського засобу матір'ю дексаметазон буде виявлятися в грудному молоці або буде здатний спричиняти/проявляти клінічні ефекти у немовлят. Проте не можна виключати ризик для дитини, що знаходиться на грудному годуванні. Слід розглянути можливість тимчасового припинення годування груддю на час застосування лікарського засобу або припинення/утримання від лікування, зважаючи на потенційну користь від застосування лікарського засобу для матері та на користь від годування груддю для дитини.

Фертильність.

Досліджень щодо оцінки впливу дексаметазону на репродуктивну функцію при місцевому офтальмологічному застосуванні не проводили. Існують обмежені клінічні дані стосовно впливу дексаметазону на репродуктивну функцію у чоловіків та жінок.

На моделях щурів, які перебували під дією хоріонічного гонадотропіну, не було виявлено побічних впливів дексаметазону на репродуктивну функцію.

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

Дексаметазон для місцевого офтальмологічного застосування не має або має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. Як і у випадку застосування інших офтальмологічних засобів, тимчасове затуманення зору або інші порушення зору можуть впливати на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами.

Якщо затуманення зору виникає під час закапування, пацієнту необхідно зачекати, поки зір проясниться, перш ніж керувати автотранспортом або механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб призначений тільки для місцевого застосування (у кон'юнктивальний мішок).

Дозування.

Дорослі (включаючи осіб літнього віку).

При тяжкому або гострому запаленні слід закапувати 1-2 краплі лікарського засобу у кон'юнктивальний мішок (-ки) ураженого ока (очей) кожні 30-60 хвилин (початкова терапія).

У разі позитивного ефекту дозу слід зменшити до 1-2 крапель лікарського засобу у кон'юнктивальний мішок (-ки) ураженого ока (очей) кожні 2-4 години.

У подальшому дозу можна зменшити до 1 краплі лікарського засобу 3-4 рази на добу, якщо цієї дози достатньо, щоб контролювати запалення.

Якщо бажаний результат не досягається впродовж 3-4 діб, може бути призначена додаткова системна або субкон'юнктивальна терапія.

При хронічних запаленнях доза становить 1-2 краплі лікарського засобу у кон'юнктивальний мішок (-ки) ураженого ока (очей) кожні 3-6 годин або частіше, якщо це необхідно.

При алергії або незначному запаленні доза становить 1-2 краплі лікарського засобу у кон'юнктивальний мішок (-ки) ураженого ока (очей) кожні 3-4 години до досягнення бажаного ефекту.

Не слід припиняти лікування передчасно (див. розділ «Особливості застосування»).

Під час застосування лікарського засобу рекомендується постійно контролювати внутрішньоочний тиск.

Пацієнти із порушеннями функції печінки та/або нирок.

Безпека та ефективність таким пацієнтам не встановлені. Однак через низьку системну абсорбцію дексаметазону після місцевого офтальмологічного застосування цього лікарського засобу в коригуванні дози немає необхідності.

Спосіб застосування.

1. Вимити руки перед закапуванням.
2. Добре струснути флакон.
3. Для зручності сісти перед дзеркалом.
4. Відкрутити ковпачок. Слід бути обережним та нічого не торкатися крапельницею. Це може спричинити забруднення вмісту флакона.
5. Тримати флакон між вказівним і великим пальцями однієї руки догори дном.
6. Відхилити голову назад.
7. Відтягнути пальцем іншої руки нижню повіку.
8. Піднести край флакона до ока, не торкаючись його, та легенько натиснути на дно флакона вказівним пальцем, так щоб 1-2 краплі потрапили у проміжок між оком та повікою.
9. Закрити око та обережно натискати пальцем на внутрішній куточок ока біля носа протягом 2 хвилин. Це обмежує кількість лікарського засобу, що потрапляє у кров.
10. У разі необхідності слід повторити таку ж саму процедуру для іншого ока. Одразу ж після закапування щільно закрутити ковпачок на флаконі.

Якщо закапано більшу дозу, ніж потрібно, слід промити око теплою водою та не закапувати більше до моменту наступної дози.

Якщо дозу пропущено, слід закапати разову дозу, як тільки про це згадали. Але якщо настав час для наступної дози, то слід пропустити ту, про яку забули, і повернутися до звичайного режиму. Не слід застосовувати подвійну дозу.

Щоб попередити забруднення краю крапельниці та вмісту флакона, не слід торкатися повік, прилеглих ділянок або інших поверхонь краєм флакона-крапельниці. При зберіганні флакон необхідно тримати щільно закритим.

Після закапування очних крапель рекомендується нососльозова оклюзія або обережне закриття повік. Це знижує системну абсорбцію лікарського засобу, введенного в око, що зменшує вірогідність виникнення системних побічних реакцій.

У разі застосування більше одного місцевого офтальмологічного засобу інтервал між їх застосуванням повинен становити не менше 5 хвилин. Очні мазі слід застосовувати в останню чергу.

Діти.

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу дітям (віком до 18 років) не встановлені.

Передозування.

Про будь-які випадки передозування не повідомляли. У разі гострого передозування при офтальмологічному застосуванні або у разі випадкового проковтування вмісту флакона,

зважаючи на властивості/характеристики даного лікарського засобу, не слід очікувати додаткових токсичних ефектів.

У разі місцевого передозування лікарського засобу слід вимити його надлишок з ока (очей) теплою водою. У разі випадкового проковтування показана симптоматична та підтримуюча терапія.

Побічні реакції.

Найчастішим побічним ефектом, який спостерігався впродовж клінічних досліджень, було відчуття дискомфорту в очах.

Побічні ефекти були класифіковані за частотою: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ і $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ і $<1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ і $<1/1000$), дуже рідко ($<1/10000$), частота невідома (неможливо оцінити частоту їх виникнення з існуючих даних). У межах кожної групи побічні ефекти представлені у порядку зменшення їх ступеня тяжкості. Дані щодо побічних ефектів були отримані під час клінічних досліджень та впродовж постмаркетингового періоду застосування дексаметазону, очні краплі та/або очна мазь.

Інфекції та інвазії:

рідко – очні інфекції (загострення існуючих або розвиток вторинних).

З боку імунної системи:

частота невідома – реакції гіперчутливості.

З боку ендокринної системи:

частота невідома – синдром Кушинга, пригнічення функції надниркових залоз (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку нервової системи:

нечасто – дисгевзія; частота невідома – запаморочення, головний біль.

З боку органів зору:

часто – відчуття дискомфорту в очах; нечасто – кератит, кон'юнктивіт, сухий кератокон'юнктивіт, забарвлення рогівки, фотофобія, затуманення зору (див. розділ «Особливості застосування»), свербіж очей, відчуття стороннього тіла в очах, підвищена слъозотеча, незвичне відчуття в очах, утворення лусочок по краях повік, подразнення очей, гіперемія очей; рідко – субкапсулярна катаракта, глаукома, звуження полів зору; частота невідома – виразковий кератит, підвищення внутрішньоочного тиску, зниження гостроти зору, ерозія рогівки, птоз повік, біль в очах, мідріаз.

Травми, отруєння і ускладнення, пов'язані із процедурами:

дуже рідко – перфорація рогівки.

Опис деяких побічних реакцій.

Тривале лікування кортикостероїдами для місцевого офтальмологічного застосування може призвести до очної гіпертензії та/або глаукоми з подальшим ушкодженням зорового нерва, зниженням гостроти зору та поля зору, а також до утворення субкапсулярної катаракти задньої камери ока (див. розділ «Особливості застосування»).

Оскільки лікарський засіб містить кортикостероїд, то при наявності захворювань, що призводять до потоншення рогівки або склери, підвищується ризик перфорації, особливо після довготривалого застосування (див. розділ «Особливості застосування»).

Кортикостероїди можуть зменшувати резистентність до інфекцій та підвищувати ризик зараження інфекцією (див. розділ «Особливості застосування»).

Дуже рідко повідомлялося про випадки кальцифікації рогівки у зв'язку з прийомом очних крапель, що містять фосфат, деякими пацієнтами, у яких була значно пошкоджена рогівка.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції, що виникли після реєстрації лікарського засобу, надзвичайно важливі. Це дає змогу постійно спостерігати за балансом користь/ризик лікарського засобу. Працівників системи охорони здоров'я просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °C у недоступному для дітей місці.

Після відкриття флакона препарат використати протягом 4 тижнів.

Упаковка.

Суспензія по 10 мл у пластиковому флаконі-крапельниці. По одному флакону-крапельниці в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

К.О. Ромфарм Компані С.Р.Л./

S.C. Rompharm Company S.R.L.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

м. Отопень, вул. Ероілор № 1А, 075100, округ Ілфов, Румунія/

Otopeni city, Eroilor str. № 1A, 075100, jud. Ilfov, Romania.

Заявник.

ТОВ «УОРЛД МЕДИЦИН», Україна/

WORLD MEDICINE, LLC, Ukraine.