

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
16.05.2018 № 942
Реєстраційне посвідчення
№ UA/8538/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
д.д. 12.2023 № 2182

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ДЕКСАМЕТАЗОН
(DEXAMETHASON)

Склад:

діюча речовина: дексаметазону фосфат;

1 мл розчину для ін'єкцій містить 4 мг дексаметазону фосфату у вигляді дексаметазону натрію фосфату;

допоміжні речовини: гліцерин, динатрію едетат, натрію гідрофосфат дигідрат, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, від безбарвного до блідо-жовтого кольору розчин, практично без механічних включень.

Фармакотерапевтична група. Кортикостероїди для системного застосування. Код АТХ Н02А В02.

Фармакологічні властивості.

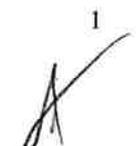
Фармакодинаміка.

Дексаметазон – це напівсинтетичний гормон надниркової залози (кортикостероїд) з глюкокортикоїдною активністю. Чинить протизапальну та імуносупресивну дію, а також впливає на енергетичний обмін, обмін глюкози і (через негативний зворотний зв'язок) на секрецію фактора активації гіпоталамуса і трофічного гормону аденогіпофіза.

Механізм дії глюкокортикоїдів досі не повністю з'ясований. Зараз існує достатня кількість повідомлень про механізм дії глюкокортикоїдів на підтвердження того, що вони діють на клітинному рівні. У цитоплазмі клітин існують дві добре визначені системи рецепторів. Через зв'язування з рецепторами глюкокортикоїдів кортикоїди проявляють протизапальну та імуносупресивну дію і регулюють обмін глюкози, а внаслідок зв'язування з рецепторами мінералокортикоїдів вони регулюють метаболізм натрію, калію та водно-електролітну рівновагу.

Глюкокортикоїди розчиняються у ліпідах і легко проникають у цільові клітини через клітинну мембрану. Зв'язування гормону з рецептором призводить до зміни конформації рецептора, що сприяє збільшенню його спорідненості з ДНК. Комплекс гормон/рецептор потрапляє в ядро клітини і зв'язується з регулюючим центром молекули ДНК, який також називають елементом глюкокортикоїдного відгуку (GRE). Активованій рецептор, зв'язаний з GRE або зі специфічними генами, регулює транскрипцію м-РНК, яка може бути збільшеною або зменшеною. Новоутворена м-РНК транспортується до рибосоми, після чого відбувається утворення нових білків. Залежно від цільових клітин і процесів, які відбуваються у клітинах, синтез білків може бути посиленням (наприклад, утворення тирозинтрансaminaзи у клітинах печінки) або зменшенням (наприклад,

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

1
 

утворення IL-2 у лімфоцитах). Оскільки рецептори глюкокортикоїдів є в усіх типах тканин, можна вважати, що глюкокортикоїди діють на більшість клітин організму.

Вплив на енергетичний обмін та гомеостаз глюкози

Дексаметазон разом з інсуліном, глюкагоном та катехоламінами регулюють зберігання та споживання енергії. У печінці збільшується утворення глюкози із піруватів або амінокислот та утворення глікогену. У периферичних тканинах, особливо у м'язах, зменшується споживання глюкози та мобілізація амінокислот (із білків), які є субстратами для глюконеогенезу у печінці. Прямий вплив на обмін жирів – це центровий розподіл жирової тканини та збільшення ліполітичної реакції на катехоламіни.

За допомогою рецепторів у ниркових проксимальних каналцях дексаметазон збільшує нирковий кровообіг та клубочкову фільтрацію, гальмує утворення та секрецію вазопресину, покращує здатність нирок виводити з організму кислоти.

За рахунок збільшення кількості β -адренорецепторів та спорідненості до β -адренорецепторів, які передають позитивний інотропний ефект катехоламінів, дексаметазон безпосередньо підвищує скоротливу функцію серця та тонус периферичних судин.

При застосуванні високих доз дексаметазон гальмує фіброblastне продукування колагену типу I та типу III та утворення глікозаміногліканів. Таким чином, завдяки гальмуванню утворення позаклітинного колагену та матриксу виникає затримання загоєння ран. Довготривале введення високих доз спричиняє прогресуючу резорбцію кісток шляхом непрямого впливу та зменшує остеогенез шляхом прямого впливу (збільшення секреції паратиреоїдного гормону та зменшення секреції кальцитоніну), а також є причиною негативного кальцієвого балансу за рахунок зменшення кальцієвої абсорбції у кишечнику та збільшення виділення його із сечею. Це зазвичай призводить до вторинного гіперпаратиреозу та фосфатурії.

Вплив на гіпофіз та гіпоталамус

Дексаметазон проявляє у 30 разів вищу дію, ніж кортизол. Таким чином, він є більш потужним інгібітором кортикотропін-релізінг фактора (CRF) та секреції АКТГ порівняно з ендогенним кортизолом. Це призводить до зменшення секреції кортизолу та після довготривалого пригнічення секреції CRF та АКТГ – до атрофії надниркових залоз. Недостатність кори надниркових залоз може виникнути уже на 5-й та 7-й день введення дексаметазону у дозі, еквівалентній 20-30 мг преднізону на день або після 30 денної терапії низькими дозами. Після скасування короткочасної терапії (до 5 днів) високими дозами функція кори надниркових залоз повинна відновитися протягом 1 тижня; після довготривалої терапії нормалізація відбувається пізніше, зазвичай до 1 року. У деяких пацієнтів може розвинути незворотна атрофія надниркової залози.

Протизапальна та імунодепресивна дія глюкокортикоїдів базується на їх молекулярному та біохімічному впливі. Молекулярна протизапальна дія виникає у результаті зв'язування з глюкокортикоїдними рецепторами та внаслідок зміни експресії ряду генів, які регулюють формування різних інформаційних молекул, білків та ферментів, що беруть участь у запальній реакції. Біохімічна протизапальна дія глюкокортикоїдів – результат блокування утворення та функціонування гуморальних медіаторів запалення: простагландинів, тромбоксанів, цитокінів та лейкотрієнів. Дексаметазон зменшує утворення лейкотрієнів шляхом зменшення вивільнення арахідонової кислоти з клітинних фосфоліпідів, спричинене інгібуванням активності фосфоліпази A₂. Дія на фосфоліпази досягається не прямим впливом, а в результаті збільшення концентрації ліпокортину (макрокортин), який є інгібітором фосфоліпази A₂. Дексаметазон гальмує утворення простагландинів та тромбоксану шляхом зменшення утворення специфічного мДНК і тим самим обсягу утворення циклооксигенази. Дексаметазон також зменшує продукування фактору активації тромбоцитів (PAF) за рахунок збільшення концентрації ліпокортину. Інші біохімічні протизапальні ефекти включають зниження утворення фактору некрозу пухлин (TNF) та інтерлейкіну (IL-1).

У дослідженнях на тваринах розщеплення піднебіння спостерігалось у щурів, мишей, хом'яків, кроликів, собак та приматів, але не у коней та овець. В деяких випадках розщеплення піднебіння поєднувалось з вадами центральної нервової системи та серця. У приматів порушення в головному мозку спостерігалися після опромінення. Окрім того, може затримуватися внутрішньоутробний ріст. Всі ці ефекти були помічені при застосуванні дексаметазону у високих дозах.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є



2

Випробування RECOVERY (рандомізоване оцінювання COVID-19 thERapY) - це ініційоване дослідником індивідуально рандомізоване контрольоване відкрите адаптивне дослідження платформи для оцінки ефектів потенційного лікування у пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19.

Випробування проводили у 176 лікарняних організаціях Великобританії.

Всього 6425 пацієнтів були рандомізовані для отримання або дексаметазону (2104 пацієнти), або лише звичайної допомоги (4321 пацієнт). 89 % пацієнтів мали лабораторно підтверджену інфекцію ГРВІ-CoV-2.

При рандомізації 16 % пацієнтів отримували інвазивну механічну вентиляцію легенів або екстракорпоральну мембранну оксигенацію, 60 % отримували лише кисень (з неінвазивною вентиляцією або без неї), а 24 % не отримували жодної.

Середній вік пацієнтів становив 66,1 +/- 15,7 року. 36 % пацієнтів були жінками. У 24 % пацієнтів в анамнезі був цукровий діабет, у 27 % - хвороби серця та 21 % - хронічні захворювання легенів.

Первинна кінцева точка

Летальність на 28 добу була значно нижчою у групі дексаметазону, ніж у групі звичайного догляду, при цьому летальність повідомлялась у 482 із 2104 пацієнтів (22,9 %) та у 1110 з 4321 пацієнтів (25,7 %) відповідно (коефіцієнт коефіцієнта 0,83; 95 % довірчий інтервал [ДІ], від 0,75 до 0,93; $P < 0,001$).

У групі дексаметазону частота летальності була нижчою, ніж у групі звичайного догляду, серед пацієнтів, які отримували інвазивну механічну вентиляцію легенів (29,3 % проти 41,4 %; коефіцієнт частоти, 0,64; 95 % ДІ, 0,51 до 0,81), а також у тих, хто отримував додатковий прийом кисень без інвазивної ШВЛ (23,3 % проти 26,2 %; коефіцієнт норми 0,82; 95 % ДІ від 0,72 до 0,94).

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

Вторинні кінцеві точки

Пацієнти в групі дексаметазону мали меншу тривалість госпіталізації, ніж у звичайної групи лікування (медіана, 12 днів проти 13 днів) і більшу ймовірність виписки живими протягом 28 днів (коефіцієнт частоти, 1,10; 95 % ДІ, 1,03 до 1,17).

Відповідно до первинної кінцевої точки, найбільший ефект щодо виписки протягом 28 днів спостерігався у пацієнтів, які отримували інвазивну механічну вентиляцію легень при рандомізації (коефіцієнт частоти 1,48; 95 % ДІ 1,16, 1,90), а потім лише кисню (коефіцієнт швидкості, 1,15; 95 % ДІ 1,06-1,24) без сприятливого ефекту у пацієнтів, які не отримують кисень (коефіцієнт швидкості 0,96; 95 % ДІ 0,85-1,08).

Результат	Дексаметазон	Звичайне лікування	Коефіцієнт частоти ризику*
	(N = 2104)	(N = 4321)	
	Кількість/загальна кількість пацієнтів (%)		(95 % ДІ)
<i>Первинна кінцева точка</i>			
Летальність у 28 днів	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75-0,93)
<i>Вторинна кінцева точка</i>			
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;

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

3



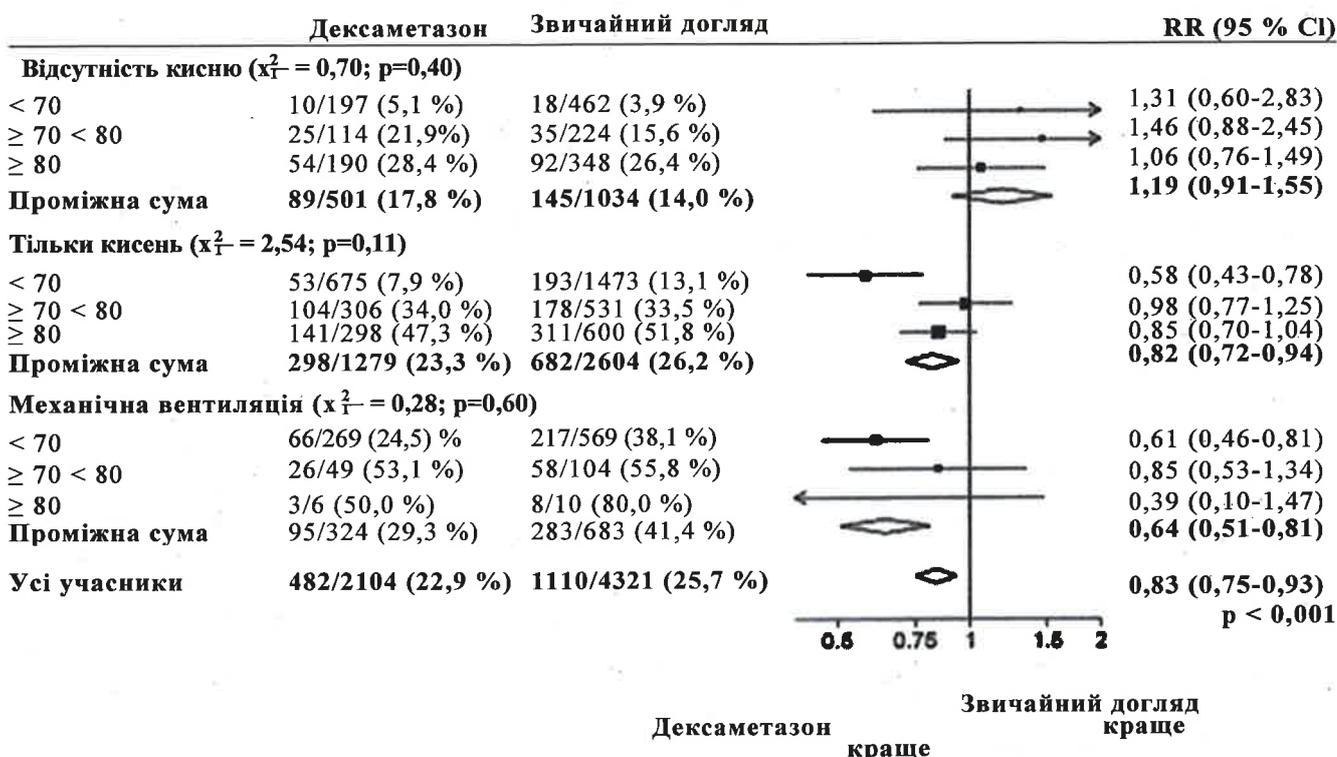
† З цієї категорії виключаються пацієнти, які отримували інвазивну ШВЛ при рандомізації.

Безпека

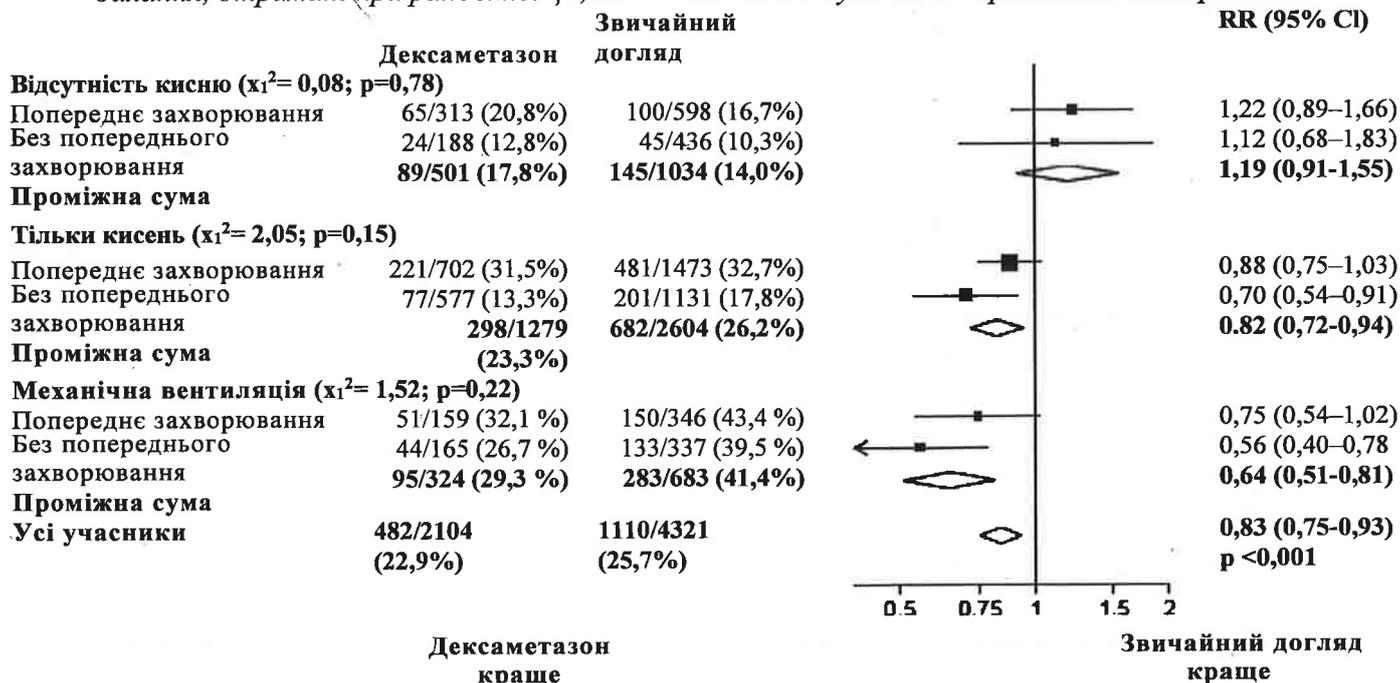
У ході дослідження було зафіксовано 4 серйозні побічні явища, пов'язані з досліджуваним лікуванням, а саме: 2 випадки розвитку гіперглікемії, 1 випадок стероїдного індукованого психозу та 1 випадок кровотечі верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Всі випадки врегульовані.

Аналіз підгруп

Ефекти призначення дексаметазону на 28-денну летальність, залежно від віку та способу підтримки дихання, отримані при рандомізації²



Ефекти призначення дексаметазону на 28-денну летальність, залежно від способу підтримки дихання, отримані при рандомізації, та за наявності будь-якого хронічного захворювання³



Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

4

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.

Абсорбція

Дексаметазон досягає піку концентрації у плазмі крові протягом перших 5 хвилин при внутрішньовенному введенні та протягом 1 години при внутрішньом'язовому введенні. Після місцевого ведення у суглоб або м'які тканини (вогнище запалення), всмоктування відбувається повільніше, ніж у випадку внутрішньом'язового введення. При внутрішньовенному введенні початок дії є миттєвим; після внутрішньом'язового введення клінічний ефект настає через 8 годин. Дія триває 17-28 днів після внутрішньом'язового введення та від 3 днів до 3 тижнів після введення місцево.

Розподіл

У плазмі крові та синовіальній рідині перетворення дексаметазону фосфату у дексаметазон відбувається дуже швидко. У плазмі крові приблизно 77 % дексаметазону зв'язуються з білками плазми крові, переважно з альбуміном. Лише невелика кількість дексаметазону зв'язується з іншими білками. Дексаметазон є жиророзчинним, тому він вільно проникає у клітини та міжклітинний простір. У центральній нервовій системі (гіпоталамус, гіпофіз) він зв'язується та діє через мембранні рецептори. У периферичних тканинах зв'язується та діє за допомогою цитоплазматичних рецепторів.

Біотрансформація

Руйнування дексаметазону відбувається у місці дії, тобто у самій клітині. Дексаметазон у першу чергу метаболізується у печінці, також, можливо, у нирках та інших тканинах.

Виведення

Біологічний період напіввиведення дексаметазону становить 24-72 години. Переважно виводиться разом із сечею.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дексаметазон вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово у невідкладних випадках та за відсутності можливості перорального застосування.

Захворювання ендокринної системи:

- замісна терапія первинної або вторинної (гіпофізарної) недостатності надниркових залоз (крім гострої недостатності надниркових залоз, при якій гідрокортизон або кортизон є більш придатними, зважаючи на їх більш виражений гормональний ефект);
- гостра недостатність надниркових залоз (гідрокортизон або кортизон є препаратами вибору; може виявитися необхідним сумісне застосування з мінералокортикоїдами, особливо при застосуванні синтетичних аналогів);
- перед операціями та у випадках серйозних травм або захворювань у пацієнтів зі встановленою наднирковою недостатністю або при невизначеному адреналокортикальному запасі;
- шок, стійкий до традиційної терапії, при наявній або підозрюваній недостатності надниркових залоз;
- вроджена гіперплазія надниркових залоз;
- негнійне запалення щитовидної залози та тяжкі форми радіаційних тиреоїдитів.

Ревматологічні захворювання:

(як допоміжна терапія у період, коли базова терапія не подіяла, тобто у пацієнтів, у яких знеболювальна та протизапальна дії НПВЗ були незадовільними);

- ревматоїдний артрит, включаючи ювенільний ревматоїдний артрит та позасуглобові прояви ревматоїдного артрити (ревматичні легені, зміни серця, очей, шкірний васкуліт);
- синовіт при остеоартрозі; посттравматичний остеоартроз; епікондиліт; гострий неспецифічний тендосиновіт; гострий подагричний артрит; псоріатичний артрит; анкілозуючий спондиліт; системні захворювання сполучної тканини; васкуліт.

Захворювання шкіри:

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є



- пухирчатка; тяжка мультиформна еритема (синдром Стівенса-Джонсона); ексфолювативний дерматит; бульозний герпетиформний дерматит; тяжкі форми ексудативної еритеми; вузликова еритема; тяжкі форми себорейного дерматиту; тяжкі форми псоріазу; кропив'янка, що не піддається стандартному лікуванню; фунгоїдний мікоз; дерматомиозити.

Алергічні захворювання:

(що не піддаються традиційному лікуванню)

- бронхіальна астма; контактний дерматит; атопічний дерматит; сироваткова хвороба; хронічний або сезонний алергічний риніт; алергія на ліки; кропив'янка після переливання крові.

Захворювання органів зору:

- запальні захворювання очей (гострий центральний хоріоїдит, неврит зорового нерва); алергічні захворювання (кон'юнктивіти, увеїти, склерити, кератити, ірити); системні імунні захворювання (саркоїдоз, скроневий артеріт); проліферативні зміни в очниці (ендокринна офтальмопатія, псевдопухлина); імуносупресорна терапія при пересадці рогівки.

Розчин можливо вводити системно або ж місцево (введення під кон'юнктиву та ретробульбарне або парабульбарне введення)

Шлунково-кишкові захворювання:

для виведення пацієнта із критичного періоду при:

- виразковому коліті (тяжкий розвиток); хворобі Крона (тяжкий розвиток); хронічні аутоімунні гепатити; реакція відторгнення при пересадці печінки.

Захворювання дихальних шляхів:

- симптоматичний саркоїдоз (симптоматично); гострий токсичний бронхіоліт; хронічний бронхіт та астма (при загостренні); вогнищевий або дисемінований туберкульоз легенів (разом із відповідною протитуберкульозною терапією); бериліоз (гранульоматозне запалення); радіаційний або аспіраційний пневмоніт.

Гематологічні захворювання:

- набута або вроджена хронічна апластична анемія; аутоімунна гемолітична анемія;
- вторинна тромбоцитопенія у дорослих; еритробластопенія; гостра лімфобластозна лейкемія (індукційна терапія); ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура у дорослих (лише внутрішньовенне введення, внутрішньом'язове введення протипоказане).

Ниркові захворювання:

- імуносупресорна терапія при трансплантації нирки; стимулювання діурезу або зменшення протеїнурії при ідіопатичному нефротичному синдромі (без уремії) і порушення функції нирок при системному червоному вовчаку.

Злоякісні онкологічні захворювання:

- паліативне лікування лейкемії та лімфоми у дорослих; гостра лейкемія у дітей; гіперкальціємія при злоякісних захворюваннях.

Набряк мозку:

- набряк головного мозку внаслідок первинної або метастатичної пухлини головного мозку, трепанація черепа та черепно-мозкові травми.

Шок:

- шок, який не піддається класичному лікуванню; шок у пацієнтів із недостатністю кори надниркових залоз; анафілактичний шок (внутрішньовенно після призначення адреналіну); перед операцією для запобігання шоку при підозрі або при встановленій недостатності кори надниркових залоз.

Інші показання:

- туберкульозний менінгіт із субарахноїдальною блокадою (разом із належною протитуберкульозною терапією); трихінельоз із неврологічними симптомами або трихінельоз міокарда; кістозна пухлина апоневрозу або сухожилля (ганглія).
- Дексаметазон КРКА показаний при лікуванні коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19) у дорослих та підлітків (віком від 12 років з масою тіла не менше 40 кг), які потребують додаткової кисневої терапії.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

 6

Показання для внутрішньосуглобового введення або введення у м'які тканини:

- ревматоїдний артрит (тяжке запалення окремого суглоба); анкілозуючий спондиліт (коли запалені суглоби не піддаються традиційному лікуванню); псоріатичний артрит (олігоартикулярна форма та тендовагініт); моноартрит (після евакуації синовіальної рідини); остеоартрит суглобів (тільки у випадку синовіту та ексудації); позасуглобовий ревматизм (епікондиліт, тендовагініт, бурсит); гострий та подагричний артрит.

Місцеве введення (введення у місце ураження):

- келоїдні ураження; гіпертрофічні, запальні та інфільтровані ураження при лишай, псоріазі, кільцеподібній грануломі, склерозуючому фолікуліті, дискоїдному вовчаку та шкірному саркоїдозі; дисковий червоний вовчий лишай; хвороба Урбаха-Оппенгейма; локалізована алопеція.

Противопоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого інгредієнта препарату.

Гострі вірусні, бактеріальні або системні грибкові інфекції (якщо не застосовувати належну терапію).

Синдром Кушинга.

Вакцинація живою вакциною.

Період годування груддю (за винятком невідкладних випадків).

Внутрішньом'язове введення протипоказане пацієнтам з тяжкими захворюваннями згортання крові.

Місцеве введення протипоказане при бактеріемії, системних грибкових інфекціях, пацієнтам із нестабільними суглобами, інфекціями у місці застосування, у тому числі септичному артриті внаслідок гонореї або туберкульозу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Паралельне застосування дексаметазону і нестероїдних протизапальних засобів підвищує ризик шлунково-кишкової кровотечі та утворення виразок.

Дія дексаметазону зменшується з одночасним застосуванням препаратів, які активують фермент СYP 3A4 (фенітоїн, фенобарбітал, карбамазепін, примідон, рифабутин, рифампіцин) або збільшують метаболічний кліренс глюкокортикоїдів (ефедрин та аміноглутетимід). У цих випадках доза дексаметазону має бути збільшена. Взаємодія між дексаметазоном та усіма вищезгаданими лікарськими засобами може спотворити тест пригнічення дексаметазону. Це потрібно враховувати при оцінці результатів тесту.

Сумісне застосування дексаметазону і препаратів, які інгібують СYP 3A4 ферментну активність (кетоконазол, макроліди), може спричинити збільшення концентрації дексаметазону у сироватці крові. Дексаметазон є помірним індуктором СYP 3A4. Сумісне застосування з препаратами, які метаболізуються СYP 3A4 (індинавір, еритроміцин), може збільшувати їх кліренс, що спричиняє зниження концентрацій у сироватці крові.

Шляхом інгібування ферментної дії СYP 3A4 кетоконазол може збільшувати концентрації дексаметазону в сироватці. З іншого боку, кетоконазол може пригнічувати наднирковозалозний синтез глюкокортикоїдів, таким чином, унаслідок зниження концентрації дексаметазону може розвиватися недостатність надниркових залоз.

Дексаметазон зменшує терапевтичний ефект ліків проти діабету, артеріальної гіпертензії, празиквантелу і натрійуретиків (тому дозу цих ліків слід збільшити), проте підвищує активність гепарину, альбендазолу і калійуретиків (дозу цих препаратів слід зменшити у разі необхідності).

Дексаметазон може змінити дію кумаринових антикоагулянтів, тому при застосуванні такої комбінації ліків слід частіше перевіряти протромбіновий час.

Паралельне застосування високих доз глюкокортикоїдів та агоністів β_2 -адренорецепторів підвищує ризик гіпокаліємії. У пацієнтів із гіпокаліємією серцеві глікозиди більшою мірою сприяють порушенню ритму і мають більшу токсичність.

Дексаметазон зменшує терапевтичний ефект антихолінергічних засобів, які застосовуються при міастенії.

Антациди зменшують всмоктування дексаметазону у шлунку. Дія дексаметазону при одночасному

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

 7

прийомі з їжею та алкоголем не досліджена, проте одночасне вживання ліків та їжі з високим вмістом натрію не рекомендується. Куріння не впливає на фармакокінетику дексаметазону.

Глюкокортикоїди посилюють нирковий кліренс саліцилатів, тому іноді важко одержати їх терапевтичні концентрації у сироватці крові. Неохідно проявляти обережність пацієнтам, яким поступово знижують дозу кортикостероїдів, оскільки при цьому може спостерігатися підвищення концентрації саліцилатів у сироватці крові та інтоксикація.

Якщо паралельно застосовувати оральні контрацептиви, період напіввиведення глюкокортикоїдів може подовжитися, що посилює їхню біологічну дію і може підвищити ризик побічних ефектів.

Одночасне застосування ритордину і дексаметазону протипоказане під час пологів, оскільки це може призвести до летального наслідку породіллі, зумовленого набряком легенів. Повідомлялося про летальний наслідок породіллі через розвиток такого стану.

Одночасне застосування дексаметазону і талідоміду може спричинити токсичний епідермальний некроліз.

Види взаємодії, які мають терапевтичні переваги: паралельне призначення дексаметазону і метоклопраміду, дифенгідраміду, прохлорперазину або антагоністів рецепторів 5-HT₃ (рецепторів серотоніну або 5-гідрокси-триптамін, тип 3, таких як ондансетрон або гранісетрон) ефективно для профілактики нудоти і блювання, спричинених хіміотерапією цисплатином, циклофосфамідом, метотрексатом, фторурацилом.

Очікується, що супутнє лікування інгібіторами СYP3A, включаючи препарати, що містять кобіцистати, підвищує ризик виникнення системних побічних ефектів. Цієї комбінації слід уникати, крім випадків, коли користь перевищує ризик — в такому разі слід контролювати стан пацієнта щодо системних ефектів кортикостероїдів.

Особливості застосування.

Під час парентерального лікування кортикоїдами рідко можуть спостерігатися реакції гіперчутливості, тому треба вжити належних заходів перед початком лікування дексаметазоном, зважаючи на можливість алергічних реакцій (особливо у пацієнтів з алергічними реакціями на будь-які інші ліки в анамнезі).

Тяжкі психічні реакції можуть супроводжувати системне застосування кортикостероїдів. Зазвичай симптоми проявляються через кілька днів або тижнів після початку лікування. Ризик розвитку цих симптомів збільшується при застосуванні високих доз. Більшість реакцій проходить при зменшенні дози або відміні препарату. Потрібно спостерігати та вчасно виявляти зміни психічного стану, особливо депресивного настрою, суїцидальних думок та намірів. З особливою обережністю потрібно застосовувати кортикостероїди пацієнтам з афективними розладами, наявними в анамнезі, особливо пацієнтам з алергічними реакціями на будь-які інші ліки в анамнезі, а також у найближчих родичів. Появі небажаних ефектів можна запобігти, застосовуючи мінімальні ефективні дози протягом найкоротшого періоду або застосовуючи необхідну денну дозу препарату один раз вранці.

У пацієнтів, які тривалий час лікуються дексаметазоном, у разі припинення лікування може спостерігатися синдром відміни (без видимих ознак недостатності надниркових залоз) із симптомами: підвищена температура, нежить, почервоніння кон'юнктиви, головний біль, запаморочення, сонливість або дратівливість, біль у м'язах і суглобах, блювання, зменшення маси тіла, загальна слабкість, також часто судоми. Тому дозу дексаметазону треба зменшувати поступово. Раптове припинення прийому може мати летальний наслідок. Якщо пацієнт знаходиться у стані важкого стресу (через травму, операцію або тяжке захворювання) протягом терапії, дозу дексаметазону слід збільшити, якщо ж це відбувається під час припинення лікування, застосовувати слід гідрокортизон або кортизон.

Пацієнтам, яким вводили дексаметазон тривалий час і які зазнають важкого стресу після припинення терапії, слід відновити застосування дексаметазону, оскільки спричинена ним недостатність надниркових залоз може тривати протягом кількох місяців після припинення лікування.

Лікування дексаметазоном або природними глюкокортикоїдами може приховати симптоми існуючої або нової інфекції, а також симптоми кишкової перфорації.

Дексаметазон може загострити системну грибкову інфекцію, латентний амебіаз і туберкульоз легенів.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

8


Пацієнти з туберкульозом легенів в активній формі повинні одержувати дексаметазон (разом із засобами проти туберкульозу) тільки при швидкоплинному або сильно розсіяному туберкульозі легенів. Пацієнти з неактивною формою туберкульозу легенів, які лікуються дексаметазоном, або пацієнти, які реагують на туберкулін, повинні одержувати хімічні профілактичні засоби.

Обережність і медичний нагляд рекомендовані хворим на остеопороз, артеріальну гіпертензію, серцеву недостатність, туберкульоз, глаукому, печінкову або ниркову недостатність, діабет, активну пептичну виразку, нещодавній кишковий анастомоз, виразковий коліт та епілепсію. Особливого догляду потребують пацієнти протягом перших тижнів після інфаркту міокарда, пацієнти з тромбемболією, міастенією гравіс, глаукомою, гіпотиреозом, психозом або психоневрозом, а також пацієнти літнього віку.

Під час лікування може спостерігатися загострення діабету або перехід від латентної фази до клінічних проявів діабету.

При тривалому лікуванні слід контролювати рівні калію у сироватці крові.

Вакцинація живою вакциною протипоказана під час лікування дексаметазоном. Вакцинація неживою вірусною або бактеріальною вакциною не призводить до очікуваного синтезу антитіл і не має очікуваного захисного ефекту. Дексаметазон зазвичай не слід призначати за 8 тижнів до вакцинації і не починати застосовувати раніше ніж через 2 тижні після вакцинації.

Пацієнти, які тривалий час лікуються високими дозами дексаметазону і ніколи не хворіли на кір, повинні уникати контакту з інфікованими особами; при випадковому контакті рекомендоване профілактичне лікування імуноглобуліном.

Рекомендується проявляти обережність пацієнтам, які одужують після операції або перелому кісток, оскільки дексаметазон може уповільнити загоєння ран та утворення кісткової тканини.

Дія глюкокортикоїдів посилюється у хворих на цироз печінки або гіпотиреоз.

Внутрішньосуглобове введення кортикостероїдів може призвести до місцевого та системного ефектів. Часте застосування може спричинити ураження хряща або некроз кістки.

Перед внутрішньосуглобовим введенням слід видалити із суглоба синовіальну рідину і дослідити її (перевірити на наявність інфекції). Слід уникати введення кортикоїдів в інфіковані суглоби. Якщо інфекція суглоба розвивається після ін'єкції, слід розпочати належну терапію антибіотиками.

Пацієнтів треба повідомити про те, щоб вони уникали фізичного навантаження на уражені суглоби до часу, коли запалення будевилікуване.

Треба уникати введення препарату у нестійкі суглоби.

Кортикоїди можуть спотворювати результати шкірних алергічних тестів.

При лікуванні коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19) системні кортикостероїди не слід відмінити пацієнтам, які вже лікуються системними (пероральними) кортикостероїдами з інших причин (наприклад, пацієнти з хронічною обструктивною хворобою легень), але не потребують додаткового кисню.

Можуть виникати порушення зору при системному та місцевому застосуванні кортикостероїдів. Якщо у пацієнта є такі симптоми, як помутніння зору або інші порушення зору, його слід направити до офтальмолога для оцінки можливих причин, які можуть включати катаракту, глаукому або рідкісні захворювання, такі як центральна серозна хоріоретинопатія (ЦСХ), і про які повідомлялося після застосування системних та місцевих кортикостероїдів.

Феохромоцитомна криза

Повідомлялося про феохромоцитомну кризу, яка може мати летальний наслідок, після застосування системних кортикостероїдів. Кортикостероїди слід призначати пацієнтам із підозрюваною або ідентифікованою феохромоцитомою лише після відповідної оцінки співвідношення користь/ризик.

Гіпертрофічна кардіоміопатія

Повідомлялося про гіпертрофічну кардіоміопатію після системного застосування кортикостероїдів, включаючи дексаметазон, передчасно народженим немовлятам. У більшості зареєстрованих випадків це було оборотним після припинення лікування. У недоношених новонароджених, які отримували системне лікування дексаметазоном, слід проводити діагностичне обстеження та моніторинг функції та структури серця (див. «Побічні реакції»).

Недоношені новонароджені: відомо про тривалі порушення нейророзвитку після раннього лікування

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

 9

(< 96 год) недоношених дітей з хронічною хворобою легень дексаметазоном у початкових дозах 0,25 мг/кг два рази на добу.

Особливі застереження щодо допоміжних речовин

Препарат містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію на дозу, що є незначною кількістю.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Шкідливий ефект на плід та новонароджену дитину не може бути виключеним. Лікарський засіб пригнічує внутрішньоутробний розвиток дитини. Дексаметазон можна призначати вагітним жінкам тільки у поодиноких невідкладних випадках, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода. Особлива обережність рекомендується при прееклампсії. Відповідно до загальних рекомендацій при лікуванні у період вагітності глюкокортикоїдами, слід використати найнижчу дієву дозу для контролю за основним захворюванням. Дітей, народжених матерями, яким призначали глюкокортикоїди у період вагітності, необхідно ретельно перевіряти на наявність недостатності надниркових залоз.

Глюкокортикоїди проходять крізь плаценту і досягають високих концентрацій у плоді. Дексаметазон менш активно метаболізується у плаценті ніж, наприклад, преднізон. Виходячи з цього, у сироватці крові плода можуть спостерігатися високі концентрації дексаметазону. За деякими даними, навіть фармакологічні дози глюкокортикоїдів можуть підвищити ризик недостатності плаценти, олігогідрамніозу, уповільненого розвитку плода або його внутрішньоматкової загибелі, підвищення кількості лейкоцитів (нейтрофілів) у плода і недостатності надниркових залоз. Немає жодних доказів, що підтверджують тератогенну дію глюкокортикостероїдів.

Застосування кортикостероїдів вагітним тваринам може спричинити порушення розвитку плода, включаючи розщеплення піднебіння, внутрішньоутробну затримку росту та вплив на ріст та розвиток мозку. Немає доказів того, що кортикостероїди збільшують частоту вроджених порушень, таких як розщеплення піднебіння/губи, у людини (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Рекомендовано застосовувати додаткові дози глюкокортикостероїдів під час пологів жінкам, які приймали глюкокортикостероїди у період вагітності. У випадку затяжних пологів або планування кесаревого розтину рекомендується внутрішньовенне введення 100 мг гідрокортизону кожні 8 годин.

Дослідження показали підвищений ризик неонатальної гіпоглікемії після антенатального введення короткого курсу кортикостероїдів, включаючи дексаметазон, жінкам із ризиком пізніх передчасних пологів.

Годування груддю.

Застосування у період годування груддю протипоказане (за винятком невідкладних випадків).

Невелика кількість глюкокортикоїдів проникає у грудне молоко, тому матерям, які лікуються дексаметазоном, не рекомендується грудне годування, особливо при його застосуванні понад фізіологічні норми (близько 1 мг). Це може призвести до уповільнення росту дитини та зменшення секреції ендогенних кортикостероїдів.

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

Дексаметазон не впливає на здатність керувати автомобілем та іншими механічними засобами.

Спосіб застосування та дози.

Дексаметазон розчин для ін'єкцій призначати дорослим та дітям від народження.

Розчин для ін'єкцій можна призначати внутрішньовенно (за допомогою ін'єкції або інфузії з розчином глюкози або розчином натрію хлориду), внутрішньом'язово або місцево (за допомогою ін'єкції у суглоб або ін'єкції у місце ураження на шкірі або в інфільтрат у м'які тканини). Як розчинник для внутрішньовенної інфузії застосовувати 0,9 % розчин натрію хлориду або 5 % розчин глюкози.

Розчини, що призначені для внутрішньовенного введення або подальшого розчинення препарату, не повинні містити консерванти при застосуванні для немовлят, особливо недоношених.

При змішуванні препарату з розчинником для інфузії слід дотримуватися стерильних заходів безпеки. Суміш слід застосовувати протягом 24 годин, оскільки розчини для інфузій зазвичай не містять

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

10


консервантів. Препарати для парентерального введення слід візуально перевіряти на наявність сторонніх включень та зміни кольору кожного разу перед введенням.

Дозу слід визначати індивідуально відповідно до захворювання конкретного пацієнта, передбаченого періоду лікування, переносимості кортикоїдів і реакції організму.

Парентеральне введення

Дексаметазон вводити парентерально у невідкладних випадках, у випадках, коли оральна терапія неможлива та у випадках, зазначених у розділі «Показання до застосування».

Розчин для ін'єкцій призначати для введення внутрішньовенно, внутрішньом'язово або за допомогою інфузії (з розчином глюкози або розчином натрію хлориду).

Рекомендована середня початкова добова доза для внутрішньовенного або внутрішньом'язового введення – 0,5-9 мг на добу, при необхідності дозу можна збільшити. Початкові дози препарату слід застосовувати до появи клінічної реакції, а потім дозу слід поступово зменшувати до найнижчої клінічно ефективної дози.

При призначенні високих доз протягом кількох днів дозу поступово зменшувати протягом кількох наступних днів або й тривалішого періоду.

Для лікування COVID-19

Дорослим пацієнтам 6 мг внутрішньовенно 1 раз на добу курсом до 10 днів.

Педіатрична популяція

Підліткам віком від 12 років рекомендується приймати 6 мг внутрішньовенно 1 раз на добу курсом до 10 днів.

Тривалість лікування залежить від клінічної реакції та індивідуальних потреб пацієнта.

Пацієнти літнього віку, з порушенням функції нирок, з порушенням функції печінки

Коригування дози не потрібно.

Місцеве застосування

Для введення у суглоб рекомендовані дози від 0,4 мг до 4 мг. Доза залежить від розміру ураженого суглоба. Зазвичай вводити 2-4 мг у великі суглоби та 0,8-1 мг – у маленькі. Повторне введення у суглоб можливе після 3-4 місяців. Введення може бути виконано три або чотири рази в один суглоб протягом усього життя та одночасно не більше ніж у 2 суглоби. Частіше внутрішньосуглобове введення може ушкодити суглобовий хрящ та спричинити кістковий некроз.

Доза дексаметазону, що вводиться у синовіальну сумку, зазвичай становить 2-3 мг, доза в оболонку сухожилля – 0,4-1 мг, у ганглії – від 1 до 2 мг.

Доза дексаметазону, що вводиться у місце пошкодження, прирівнюється до внутрішньосуглобової дози. Дексаметазон можна водночас вводити не більше ніж у два місця пошкодження.

Дози для введення у м'які тканини (навколо суглоба) становлять 2-6 мг.

Дози для дітей

При внутрішньом'язовому введенні рекомендована доза при замісній терапії становить 0,02 мг/кг маси тіла або 0,67 мг/м² площі поверхні тіла, розподілена на 3 дози, що вводиться кожного третього дня, або 0,008-0,01 мг/кг маси тіла або 0,2-0,3 мг/м² площі поверхні тіла на добу.

При всіх інших показаннях рекомендована доза становить 0,02-0,1 мг/кг маси тіла або 0,8-5 мг/м² площі поверхні тіла кожні 12-24 години.

Еквівалентні дози кортикостероїдів

Дексаметазон 0,75 мг	Преднізон 5 мг
Кортизон 25 мг	Метилпреднізолон 4 мг
Гідрокортизон 20 мг	Триамцинолон 4 мг
Преднізолон 5 мг	Бетамезон 0,75 мг

Діти.

Застосовувати дітям з народження тільки у разі крайньої необхідності. Під час лікування дексаметазоном необхідний ретельний нагляд за ростом і розвитком дітей і підлітків.

Передозування.

Існують поодинокі повідомлення про гостре передозування або про летальний наслідок через гостре

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

11


передозування.

Передозування виникає зазвичай тільки після кількох тижнів введення. Передозування може спричинити більшість із небажаних ефектів, зазначених у розділі «Побічні реакції», насамперед синдром Кушинга. Специфічного антидоту не існує. Лікування передозування має бути підтримуючим і симптоматичним. Гемодіаліз не є ефективним методом прискореного виведення дексаметазону з організму.

Побічні реакції.

Побічні явища при короткостроковому лікуванні дексаметазоном

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості.

З боку ендокринної системи: транзиторне пригнічення функції надниркових залоз.

З боку обміну речовин та харчування: зниження толерантності до вуглеводів, збільшення апетиту та збільшення маси тіла, гіпертригліцеридемія.

З боку психіки: психічні розлади.

З боку шлунково-кишкового тракту: пептична виразка та гострий панкреатит.

Побічні явища при довготривалому лікуванні дексаметазоном

З боку імунної системи: зменшення імунної відповіді та збільшення сприйнятливості до інфекцій.

З боку ендокринної системи: постійне пригнічення функції надниркових залоз, затримка росту у дітей та підлітків, передчасне закриття епіфізарних зон росту.

З боку обміну речовин та харчування: ожиріння.

З боку органів зору: катаракта, глаукома.

З боку судин: гіпертензія; телеангіоектазія.

З боку шкіри та підшкірних тканин: потоншення шкіри.

З боку кістково-м'язової та сполучної тканини: м'язова атрофія, остеопороз, асептичний кістковий некроз, переломи трубчатих кісток.

Побічні явища, що також можуть виникати в окремих органах та системах при лікуванні дексаметазоном:

З боку крові та лімфатичної системи: тромбоемболічні ускладнення; зменшення кількості моноцитів та/або лімфоцитів; лейкоцитоз; еозинофілія (як і з іншими глюкокортикостероїдами); тромбоцитопенія та нетромбоцитопенічна пурпура.

З боку імунної системи: висип, бронхоспазм, анафілактичні реакції, розвиток опортуністичних інфекцій.

З боку серця: мультифокальна екстрасистолія шлуночка, тимчасова брадикардія, серцева недостатність, зупинка серця, перфорація міокарда внаслідок перенесеного інфаркту міокарда, гіпертрофічна кардіоміопатія у недоношених немовлят (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку судин: гіпертензивна енцефалопатія.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: рецидив неактивного туберкульозу.

З боку нервової системи: набряк зорового нерва та збільшення внутрішньочерепного тиску (доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія) після припинення лікування; запаморочення; вертиго; головний біль; судоми.

З боку психіки: зміни особистості та поведінки частіше проявляються у вигляді ейфорії; безсоння, дратівливість, гіперкінез, депресія, нервозність, неспокій, маніакально-депресивний психоз, делірій, дезорієнтація, галюцинації, параноя, лабільність настрою, думки про самогубство, психози, порушення сну, сплутаність свідомості, амнезія, погіршення перебігу шизофренії, погіршення перебігу епілепсії.

З боку ендокринної системи: пригнічення функції надниркових залоз та атрофія надниркових залоз (зменшення реагування на стрес), синдром Кушинга, порушення менструального циклу, гірсутизм.

З боку обміну речовин та харчування: перехід від латентної форми до клінічних проявів діабету; збільшення потреби в інсуліні та оральних протидіабетичних лікарських засобах у хворих на цукровий діабет; затримка натрію та води; збільшення витрат калію; гіпокаліємічний алкалоз; негативний азотний баланс, зумовлений білковим катаболізмом; гіпокальціємія.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



З боку шлунково-кишкового тракту: диспепсія, блювання, нудота, гикавка, пептична виразка шлунка або дванадцятипалої кишки, езофагіт, перфорації та кровотечі у шлунково-кишковому тракті (блювання з домішками крові, мелена), панкреатити, перфорація жовчного міхура та кишкова перфорація (особливо у пацієнтів з із запальними захворюваннями кишечника).

З боку кістково-м'язової та сполучної тканини: м'язова слабкість, стероїдна міопатія (м'язова слабкість, зумовлена м'язовим катаболізмом), переломи хребта при здавлюванні, розриви сухожиль (особливо при одночасному застосуванні з деякими хінолінами), пошкодження суглобового хряща та кістковий некроз (при частих введеннях у суглоб).

З боку шкіри та підшкірних тканин: уповільнене загоєння ран, стрії, петехії та синці, підвищене потовиділення, акне, пригнічення шкірних тестів, набряк Квінке, алергічний дерматит, кропив'янка, свербіж шкіри.

З боку органів зору: підвищення внутрішньоочного тиску; екзофтальм; загострення бактеріальних, грибкових або вірусних інфекцій очей; потоншення рогівки, розмитість зору, хоріоретинопатія.

З боку статевих органів та молочної залози: імпотенція, аменорея.

Загальні розлади та розлади у місці введення: транзиторне відчуття печіння та пощипування у промежині при внутрішньовенному введенні або при введенні високих доз; набряк, гіпер- або гіпопигментація шкіри, атрофія шкіри та підшкірної тканини, стерильний абсцес та почервоніння шкіри.

Ознаки синдрому відміни глюкокортикоїдів.

У пацієнтів, які тривалий час лікувалися дексаметазоном, під час надто швидкого зниження дози може спостерігатися синдром відміни та внаслідок цього можуть траплятися випадки недостатності надниркових залоз, артеріальної гіпотензії або летальний наслідок. У деяких випадках ознаки синдрому відміни можуть бути подібними до ознак погіршення або рецидиву захворювання, від якого пацієнт лікувався. Якщо трапляються тяжкі небажані реакції, лікування необхідно припинити.

Термін придатності.

5 років.

Умови зберігання.

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

Несумісність.

Препарат не слід змішувати з іншими ліками, крім 0,9 % розчину натрію хлориду або 5 % розчину глюкози.

При змішуванні дексаметазону з хлорпромазином, дифенгідраміном, доксапрамом, доксорубіцином, даунорубіцином, ідарубіцином, гідроморфіном, ондасетроном, прохлорперазином, калію нітратом та ванкоміцином виникає осад.

Приблизно 16 % дексаметазону розкладається у 2,5 % розчині глюкози та 0,9 % розчині натрію хлориду з амікацином.

Деякі лікарські засоби, такі як лоразепам, слід змішувати тільки у скляних флаконах, а не у пластикових пакетах (концентрація лоразепаму зменшується до значень нижче 90 % за 3-4 години зберігання у полівінілхлоридних пакетах при кімнатній температурі).

Із деякими ліками, такими як метарамінол, розвивається так звана несумісність, що розвивається повільно після 24 годин при змішуванні з дексаметазоном.

Дексаметазон та глюкопіролат: значення рН остаточного розчину становить 6,4, що знаходиться поза межами діапазону стабільності.

Упаковка.

По 1 мл в ампулі із темного скла; по 5 ампул у блістері; по 5 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



Виробник.

КРКА, д.д., Ново место/KRKA, d.d., Novo mesto.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjenska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

Дата останнього перегляду.

22.12.2023



Текст узгоджено
04.05.2023

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

