

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
30.10.2023 № 1866
Реєстраційне посвідчення
№ UA/16902/01/03
№ UA/16902/01/04

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ДЕКСАМЕТАЗОН КРКА
(DEXAMETHASON KRKA)

Склад:

діюча речовина: дексаметазон;

1 таблетка містить 4 мг або 8 мг дексаметазону;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль прежелатинізований, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 4 мг: білі або майже білі, круглі таблетки зі скошеними краями та рискою з одного боку; таблетку можна поділити по рисці на дві половини;

таблетки по 8 мг: білі або майже білі, овальні таблетки з рискою з одного боку; таблетку можна поділити по рисці на дві половини.

Фармакотерапевтична група. Кортикостероїди для системного застосування, глюкокортикоїди. Код АТХ N02A B02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Дексаметазон є дуже потужним глюкокортикоїдом тривалої дії з незначною здатністю утримувати натрій і тому прийнятний, зокрема, для застосування пацієнтам із серцевою недостатністю та артеріальною гіпертензією.

Його протизапальна дія в 7 разів сильніша, ніж преднізолону. Як і інші глюкокортикоїди, дексаметазон чинить антиалергічну, жарознижувальну та імуносупресивну дію.

Період напіввиведення дексаметазону становить 36–54 години, і тому його можна застосовувати при захворюваннях, які потребують безперервної дії глюкокортикоїдів.

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 закладах охорони здоров'я Великобританії.

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

При розподілі 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 ні того, ні іншого.

Середній вік пацієнтів становив $66,1 \pm 15,7$ року. 36 % пацієнтів були жінками. У 24 % пацієнтів в

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

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 про летальність повідомлялось у 482 із 2104 пацієнтів (22,9 %) та у 1110 з 4321 пацієнта (25,7 %) відповідно (коефіцієнт частоти 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 кисню 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 у 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 групи дексаметазону мали меншу тривалість госпіталізації, ніж пацієнти 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 кисень (коефіцієнт частоти, 1,15; 95% ДІ 1,06–1,24). Сприятливий ефект був відсутній у пацієнтів, які не отримують кисень (коефіцієнт частоти 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)
Первинна кінцева точка			
Летальність протягом 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.

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

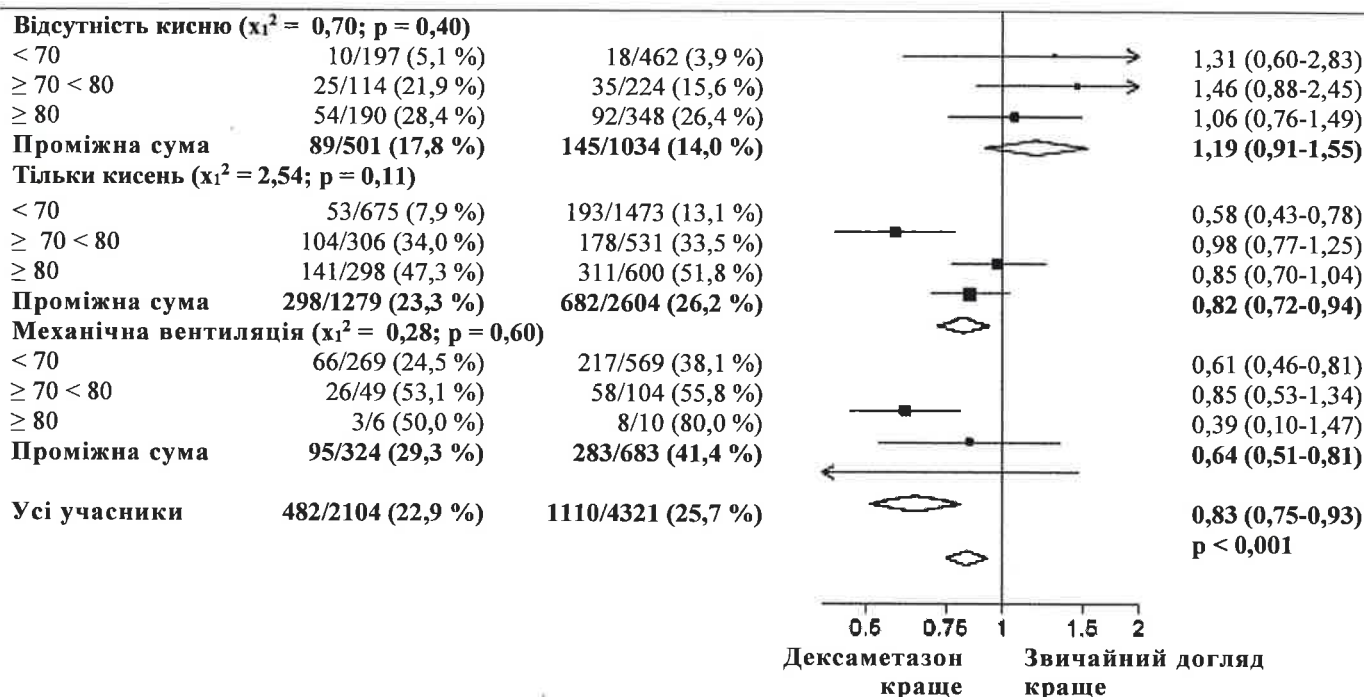
Ефекти призначення дексаметазону на 28-денну летальність залежно від віку та способу підтримки дихання, отримані при рандомізації²

Дексаметазон

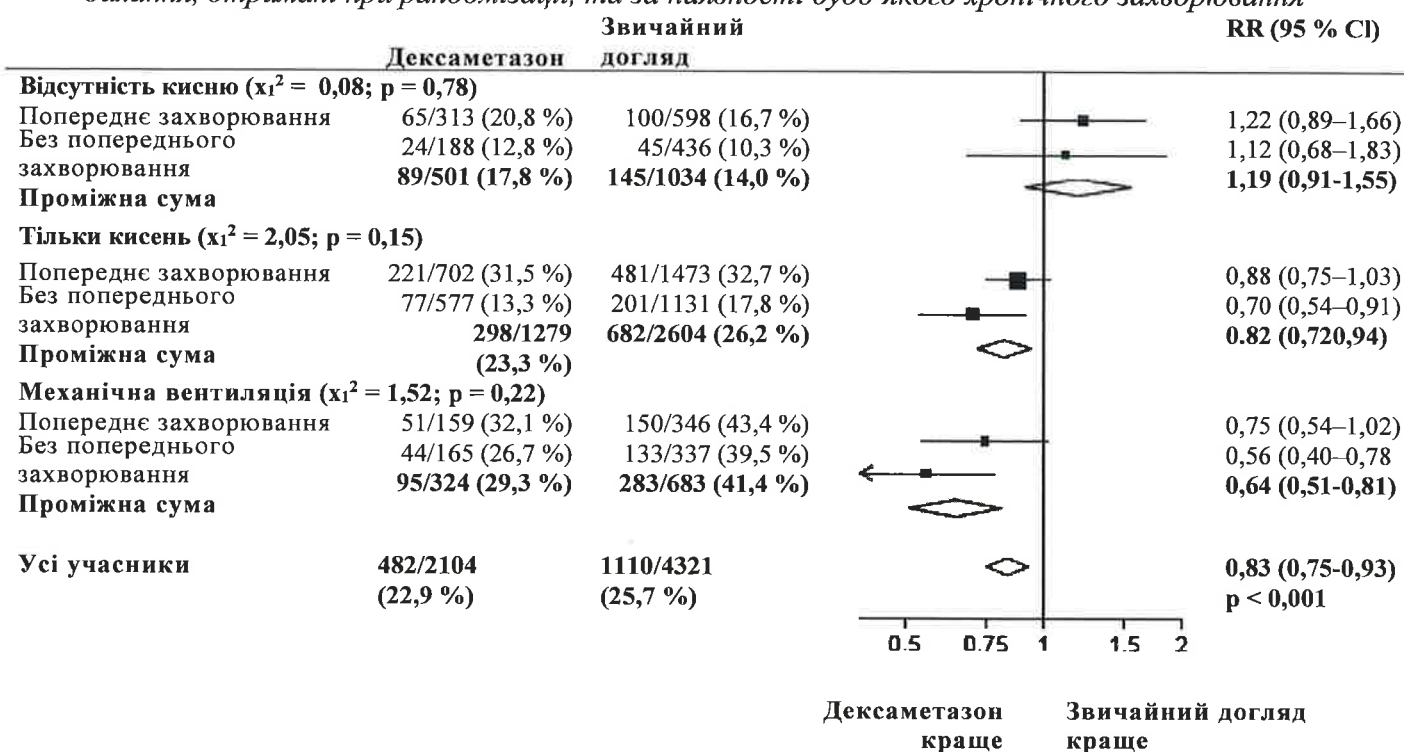
Звичайний догляд

RR (95 % CI)

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є



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



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.

Всмоктування і розподіл

Дексаметазон добре всмоктується при пероральному застосуванні; піковий рівень в плазмі крові досягається в межах від 1 до 2 годин після застосування і демонструє широкий діапазон міжіндивідуальної варіабельності. Середній період напіввиведення становить $3,6 \pm 0,9$ години. Дексаметазон зв'язується з білками плазми крові (близько 77 %), головним чином з альбуміном. Відсоток зв'язування дексаметазону з білками на відміну від кортизолу залишається практично

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

незміненим зі збільшенням концентрації стероїдів. Кортикостероїди швидко розподіляються по всіх тканинах організму, проникають через плаценту і можуть виділятися в невеликих кількостях в грудне молоко.

Біотрансформація

Дексаметазон метаболізується в основному в печінці, але також і в нирках.

Виведення

Дексаметазон та його метаболіти виводяться з організму із сечею.

Клінічні характеристики.

Показання.

- набряк мозку, викликаний пухлиною мозку, нейрохірургічним втручанням, бактеріальним менінгітом, абсцесом мозку.
- Тяжкий гострий напад астми.
- Початкове пероральне лікування обширних, тяжких, гострих шкірних захворювань, що реагують на терапію глюкокортикоїдами, наприклад, еритродермія, пухирчатка звичайна, гостра екзема.
- Початкове пероральне лікування аутоімунних розладів, таких як системний червоний вовчак (особливо його вісцеральних форм).
- Тяжкий прогресуючий перебіг активного ревматоїдного артриту, наприклад, деструктивні форми та/або позасуглобні прояви.
- Тяжкі інфекції з токсичними станами (наприклад, туберкульоз, тиф) лише з супутньою протиінфекційною терапією.
- 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.
- Паліативне лікування пухлин.
- Профілактика і лікування післяопераційного блювання або блювання, викликаного цитостатиками, в поєднанні із протиблювотними засобами.

Противоказання.

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

Системна інфекція, якщо не застосовується належна протиінфекційна терапія.

Виразка шлунка або дванадцятипалої кишки.

Вакцинація живою вакциною під час лікування великими терапевтичними дозами дексаметазону (та іншими кортикостероїдами) через можливість вірусної інфекції.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Перед застосуванням Дексаметазону КРКА в поєднанні з будь-яким іншим лікарським засобом слід прочитати інструкцію для медичного застосування цього лікарського засобу.

Фармакодинамічні взаємодії

Слід контролювати стан пацієнтів, які приймають нестероїдні протизапальні засоби, оскільки НПЗЗ можуть збільшувати частоту і/або тяжкість виразки шлунка. Ацетилсаліцилову кислоту слід застосовувати з обережністю в комбінації з кортикостероїдами при гіпопротромбінемії.

Нирковий кліренс саліцилатів підвищується при прийомі кортикостероїдів. Таким чином, дозу саліцилатів можна зменшити при припиненні прийому стероїдів. Припинення застосування стероїдів може призвести до підвищення інтоксикації саліцилатами за рахунок збільшення їхньої концентрації у сироватці крові.

Кортикостероїди знижують ефект антидіабетичних засобів, таких як інсулін, сульфонілсечовина і метформін. Час від часу можуть виникати гіперглікемія та діабетичний кетоацидоз.

Таким чином, на початку лікування хворі на цукровий діабет повинні частіше здавати аналізи крові та сечі. Гіпокаліємічний ефект ін'єкцій ацеталозаміду, петльових діуретиків, тіазидних діуретиків, калійуретиків, амфотерицину В, глюкомінералкортикостероїдів, тетракозактиду і іпроносних засобів

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

буде збільшуватися. Гіпокаліємія призводить до виникнення серцевої аритмії, особливо «torsade de pointes», та підвищує токсичність серцевих глікозидів. Перед початком лікування кортикостероїдами пацієнту слід скоригувати гіпокаліємію та визначити вміст електролітів, провести ЕКГ. Крім того, повідомлялося, що одночасне застосування амфотерицину В і гідрокортизону призводило до збільшення розміру серця і серцевої недостатності.

Противиразкові препарати. Карбенексолон підвищує ризик розвитку гіпокаліємії.

Хлорохін, гідроксихлорохін і мефлохін. Підвищений ризик розвитку міопатії та кардіоміопатії.

Одночасне застосування з інгібіторами АПФ підвищує ризик гематологічних розладів. Кортикостероїди можуть впливати на гіпотензивний ефект антигіпертензивних препаратів., Може знадобитися коригування дози антигіпертензивних препаратів під час лікування дексаметазоном.

Талідомід. Особливої уваги потребує одночасне застосування з талідомідом, оскільки були зареєстровані випадки токсичного епідермального некролізу.

Ефект вакцинації може бути зменшений під час лікування дексаметазоном.

Вакцинація живими вакцинами під час лікування великими терапевтичними дозами дексаметазону (та іншими кортикостероїдами) протипоказана через можливість вірусної інфекції. У цьому випадку вакцинацію потрібно відкласти щонайменше на 3 місяці після завершення лікування кортикостероїдами. Інші види імунізації під час лікування великими терапевтичними дозами кортикостероїдів небезпечні через ризик неврологічних ускладнень та нижчі значення або відсутність підвищених значень титрів антитіл (в порівнянні з очікуваними значеннями), а отже, – нижчу захисну дію. Проте пацієнтам, які отримували кортикостероїди місцево або протягом короткого проміжку часу (менше 2-х тижнів) в менших дозах, можна робити щеплення.

Інгібітори холінестерази. Одночасне застосування інгібіторів холінестерази і кортикостероїдів може призвести до серйозної м'язової слабкості у пацієнтів з міастенією. Якщо це можливо, слід припинити застосування інгібіторів холінестерази принаймні за 24 години до початку терапії кортикостероїдами.

Існує підвищений ризик розвитку тендиніту та розриву сухожиль у пацієнтів, які отримували одночасно глюкокортикоїди та фторхінолони.

Фармакокінетичні взаємодії

Вплив інших лікарських засобів на дексаметазон

Дексаметазон метаболізується за участю цитохрому P450 3A4 (CYP3A4).

Прийом дексаметазону з індукторами CYP3A4, такими як ефедрин, барбітурати, рифабутин, рифампіцин, фенітоїн, карбамазепін, може призвести до зниження концентрації дексаметазону в плазмі крові, тому його дозу потрібно збільшити.

Аміноглютетимід може прискорити виведення дексаметазону і знизити його ефективність. У разі необхідності слід провести належне коригування дози дексаметазону.

Смоли жовчних кислот, такі як холестирамін, можуть зменшувати абсорбцію дексаметазону.

Препарати для місцевого застосування для лікування шлунково-кишкового тракту, антациди, активоване вугілля. Описано зниження всмоктування глюкокортикоїдів при одночасному застосуванні із преднізолоном та дексаметазоном. Таким чином, застосовувати глюкокортикоїди і препарати для місцевого застосування для лікування шлунково-кишкового тракту, антациди, активоване вугілля слід з інтервалом не менше двох годин.

Прийом дексаметазону з інгібіторами CYP3A4, такими як азольні противіральні препарати (наприклад, кетоконазол, ітраконазол), інгібітори протеази ВІЛ (наприклад, ритонавір) і макроліди (наприклад, еритроміцин), може призвести до підвищення концентрації в плазмі крові та зниження кліренсу дексаметазону. У разі необхідності дозу дексаметазону потрібно зменшити.

Кетоконазол може не тільки підвищувати концентрацію дексаметазону в плазмі шляхом пригнічення CYP3A4, але також пригнічувати синтез кортикостероїдів надниркових залоз і спричинити недостатність надниркових залоз після припинення лікування кортикостероїдами.

Естрогени, включаючи пероральні контрацептиви, здатні пригнічувати метаболізм певних кортикостероїдів і, таким чином, посилювати їхній ефект.

Вплив дексаметазону на інші лікарські засоби

Дексаметазон є помірним індуктором CYP3A4. Прийом дексаметазону з препаратами, які

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

метаболізуються за допомогою СУРЗА4, може призвести до збільшення кліренсу та зниження плазмової концентрації цих речовин.

Туберкулостатики. У разі одночасного застосування преднізолону спостерігалось зниження концентрації ізоніазиду в плазмі крові. Слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнтів, які приймають ізоніазид.

Циклоспорин. Одночасний прийом циклоспорину і кортикостероїдів може призвести до посилення дії обох речовин. Існує підвищений ризик розвитку церебральних судом.

Празиквантел. Знижена концентрація празиквантелу в плазмі крові призводить до ризику відсутності ефективності лікування у зв'язку зі збільшенням печінкового метаболізму дексаметазону.

Пероральні антикоагулянти (кумарин). Супутня терапія кортикостероїдами може посилювати або послаблювати дію пероральних антикоагулянтів. У разі прийому високих доз або тривалості лікування понад 10 днів існує ризик кровотеч, специфічних для терапії кортикостероїдами (слизова оболонка шлунково-кишкового тракту, ламкість судин). Слід ретельно контролювати стан пацієнтів, які застосовують кортикостероїди в комбінації з пероральними антикоагулянтами (контроль на 8-й день, потім – через кожні два тижні під час і після лікування).

Атропін та інші антихолінергічні препарати. Підвищення внутрішньоочного тиску можливе при одночасному прийомі з дексаметазоном.

Недеполяризуючі міорелаксанти. Ефект розслаблення м'язів може тривати довше.

Соматотропін. Ефект гормону росту може бути зменшений.

Протирелін. Знижене підвищення ТТГ може бути меншим під час прийому протиреліну.

Очікується, що супутнє лікування інгібіторами СУРЗА, включаючи препарати, що містять кобіцистати, підвищує ризик виникнення системних побічних ефектів. Комбінації слід уникати, якщо тільки користь не перевищує підвищений ризик виникнення системних побічних ефектів кортикостероїдів, і в цьому випадку стан пацієнтів слід контролювати щодо виникнення системних ефектів кортикостероїдів.

Особливості застосування.

Недостатність надниркових залоз

Викликана лікуванням глюкокортикоїдами недостатність надниркових залоз, залежно від дозування і тривалості лікування, може зберігатися протягом багатьох місяців, а в деяких випадках – більш ніж рік після припинення лікування. Під час лікування дексаметазоном в окремих випадках фізичного стресу (травми, хірургічні операції, пологи тощо) може бути потрібне тимчасове збільшення дози. Через можливий ризик в стресових умовах необхідне введення початкової дози кортикостероїдів пацієнтам, що проходять тривале лікування. Навіть в разі тривалої недостатності надниркових залоз після припинення лікування може бути потрібне введення глюкокортикоїдів пацієнтам, які зазнають тяжкого стресу. Гостру недостатність надниркових залоз, викликану проведенням терапії, можна мінімізувати шляхом повільного зниження дози до запланованого часу припинення прийому препарату.

Лікування дексаметазоном слід проводити тільки строго за показаннями та у разі необхідності застосовувати додаткову цільову антиінфекційну терапію при таких захворюваннях і станах:

- гострі вірусні інфекції (оперізуючий лишай, вірус простого герпесу, вітряна віспа, герпетичний кератит);
- HBsAg-позитивний хронічний гепатит в активній фазі;
- приблизно за 8 тижнів до та через 2 тижні після вакцинації живою вакциною (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- системні мікози і паразитоз (наприклад, нематоди);
- поліомієліт;
- лімфаденіт після вакцинації БЦЖ;
- гострі і хронічні бактеріальні інфекції;
- туберкульоз в анамнезі (ризик реактивації), тільки при супутньому прийомі туберкулостатичних препаратів;

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

- відомий або підозрюваний стронгілоїдоз (нематодна інвазія). Лікування глюкокортикоїдами може привести до стронгілоїдозної гіперінфекції та поширеної міграції личинок.

Крім того, лікування дексаметазоном слід призначати лише за наявності строгих показань і в разі необхідності проводити додаткове специфічне лікування таких захворювань:

- шлунково-кишкові виразки;
- остеопороз (оскільки кортикостероїди негативно впливають на баланс кальцію);
- високий артеріальний тиск, який важко контролюється;
- цукровий діабет, який важко контролюється;
- психічні розлади (в т. ч. в анамнезі);
- закритокутова глаукома та ширококутова глаукома;
- виразки рогівки і травми рогівки;
- тяжка серцева недостатність.

Анафілактичні реакції

Можуть виникати серйозні анафілактичні реакції.

Тендиніт

Існує підвищений ризик розвитку тендиніту та розриву сухожиль у пацієнтів, яким одночасно застосовували глюкокортикоїди та фторхінолони.

Міастенія

Вже існуюча міастенія може погіршуватись на початку лікування дексаметазоном.

Порушення зору

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

Тривале застосування кортикостероїдів може призвести до задньої субкапсулярної катаракти, глаукоми з можливим ураженням зорового нерва та може збільшити ризик вторинних очних інфекцій, викликаних грибами або вірусами.

Кортикостероїди слід застосовувати з обережністю пацієнтам з очним герпесом через можливу перфорацію рогівки.

Перфорація кишечника

Через ризик перфорації кишечника дексаметазон слід застосовувати тільки при невідкладних показаннях і з належним контролем таких станів:

- тяжкий виразковий коліт із загрозою перфорації;
- дивертикуліт;
- ентероанастомоз (відразу після проведення операції).

Ознаки подразнення черевної порожнини після шлунково-кишкової перфорації можуть бути відсутніми у пацієнтів, які отримують високі дози глюкокортикоїдів.

Цукровий діабет

Слід враховувати збільшення потреби в інсуліні або пероральних антидіабетичних препаратах при прийомі дексаметазону у хворих на цукровий діабет.

Порушення серцево-судинної системи

Регулярний моніторинг артеріального тиску потрібно проводити під час лікування дексаметазоном, особливо при застосуванні високих доз та у разі наявності у пацієнта високого артеріального тиску, який важко регулюється. Через ризик погіршення слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю.

Брадикардія може виникнути у пацієнтів, які отримували високі дози дексаметазону.

Слід з обережністю застосовувати кортикостероїди пацієнтам, які нещодавно перенесли інфаркт міокарда, оскільки були зафіксовані випадки розриву міокарда.

Інфекції

Лікування дексаметазоном може приховати симптоми існуючої інфекції або інфекції, що розвивається, ускладнюючи тим встановлення діагнозу. Тривале застосування навіть невеликих доз

дексаметазону призводить до підвищеного ризику зараження, навіть мікроорганізмами, які в іншому випадку рідко викликають інфекції (так звані опортуністичні інфекції).

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

Вакцинація

Проведення вакцинації інактивованою вакциною можливе. Проте слід зазначити, що більш високі дози кортикоїдів можуть негативно впливати на імунну реакцію і, отже, на успіх інокуляції. При тривалому лікуванні дексаметазоном рекомендується проведення регулярних обстежень у лікаря (в тому числі профілактичні перевірки зору з інтервалом три місяці).

Порушення обміну речовин

При високих дозах слід проводити моніторинг достатнього споживання кальцію і обмеження натрію, а також сироваткових рівнів калію. Залежно від тривалості та дозування при лікуванні можна очікувати негативний вплив на метаболізм кальцію, тому рекомендується профілактика остеопорозу. Це стосується, перш за все, супутніх факторів ризику, таких як сімейна схильність, старший вік, період після менопаузи, недостатнє вживання білка і кальцію, куріння, надмірне вживання алкоголю, а також недостатня фізична активність. Профілактика складається з достатнього споживання кальцію і вітаміну D та фізичної активності. Додаткове медичне лікування розглядається у разі існуючого остеопорозу.

Кортикостероїди слід призначати з обережністю пацієнтам з мігренню, оскільки застосування кортикостероїдів може призвести до затримки рідини.

Зміни психіки

Психологічні зміни проявляються в різних формах, найбільш поширеними з яких є ейфорія. Також можуть виникнути депресія, психотичні реакції і схильність до суїциду.

Ці захворювання можуть бути серйозними. Зазвичай вони починаються протягом декількох днів або тижнів після початку прийому препарату і частіше можливі при прийомі високих доз. Більшість з цих ефектів зникає при зниженні дози або припиненні прийому препарату. При виникненні цих ефектів вони, ймовірно, потребуватимуть лікування. У деяких випадках проблеми із психічним здоров'ям з'являлися при зменшенні дози або припиненні прийому препарату.

Набряк мозку і підвищений внутрішньочерепний тиск

Кортикостероїди не слід застосовувати при черепно-мозковій травмі, оскільки вони, ймовірно, не принесуть користі або навіть можуть зашкодити.

Синдром лізису пухлини

У пацієнтів із гематологічними злоякісними новоутвореннями спостерігався синдром лізису пухлини (СЛП) після застосування дексаметазону окремо або у комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами. Необхідно уважно стежити за станом пацієнтів з високим ризиком виникнення СЛП, таких як пацієнти з високою швидкістю проліферації, великою масою пухлини та високою чутливістю до цитотоксичних засобів, та проводити належні запобіжні заходи.

Припинення лікування

Дози глюкокортикоїдів слід поступово знижувати.

Слід враховувати такі ризики при перериванні або припиненні тривалого застосування глюкокортикоїдів:

- Загострення або рецидив основного захворювання, гостра недостатність надниркових залоз, синдром відміни кортикостероїдів (синдром відміни може включати підвищення температури, болі в м'язах та суглобах, запалення слизової оболонки носа (риніт), втрату маси тіла, свербіж шкіри та запалення очей (кон'юнктивіт)).
- Деякі вірусні захворювання (вітряна віспа, кір) у пацієнтів, які отримували глюкокортикоїди, можуть перебігати у тяжкій формі.
- Діти та особи з ослабленим імунітетом, які не хворіли на вітряну віспу або кір, особливо схильні до виникнення небажаних ефектів. Якщо такі особи вступають в контакт з людьми, інфікованими кором або вітряною віспою, при проходженні курсу лікування дексаметазоном

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

у разі потреби необхідно провести профілактичне лікування.

Феохромоцитомний криз

Криз при феохромоцитомі, який може призвести до летального наслідку, була зареєстрована після застосування системних кортикостероїдів. Кортикостероїди пацієнтам з підозрюваною або встановленою феохромоцитомою слід призначати тільки після відповідної оцінки співвідношення ризик/користь.

Діти

Кортикостероїди викликають дозозалежне інгібування росту у немовлят, дітей та підлітків, оскільки кортикостероїди можуть призвести до раннього закриття епіфізу, що може бути необоротним. Тому для тривалого застосування дексаметазону дітям повинні бути суворі показання, а ріст таких пацієнтів слід регулярно перевіряти.

Недоношені новонароджені: наявні дані свідчать про тривалі побічні явища нейророзвитку після раннього лікування (< 96 годин) недоношених дітей з хронічною хворобою легень у початкових дозах 0,25 мг/кг два рази на добу.

Пацієнти літнього віку

Побічні ефекти системних кортикостероїдів, особливо у літніх пацієнтів, можуть мати серйозні наслідки. В основному вони включають остеопороз, гіпертонію, гіпокаліємію, цукровий діабет, схильність до інфекції та атрофії шкіри. Необхідний ретельний клінічний контроль для запобігання небезпечним для життя реакціям.

Вплив на діагностику

Глюкокортикоїди можуть пригнічувати шкірні реакції при проведенні аналізів на виявлення алергії. Вони можуть також впливати на тест нітросинім тетразолієм для виявлення бактеріальних інфекцій і можуть призвести до хибнонегативних результатів.

Примітка щодо допінгу

Прийом дексаметазону може призвести до позитивних результатів тесту на допінг.

Дексаметазон КРКА містить лактозу. Пацієнти з рідкісними спадковими захворюваннями, пов'язаними з непереносимістю галактози, дефіцитом лактази або глюкозо-галактозною мальабсорбцією, не повинні приймати цей препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дексаметазон проникає через плаценту. Введення кортикостероїдів вагітним тваринам може призвести до вад розвитку плода, в тому числі до утворення вовчої пащі, внутрішньоутробної затримки росту, та вплинути на ріст і розвиток мозку. Немає жодних доказів того, що кортикостероїди призводять до збільшення частоти вроджених аномалій, таких як вовча паща/заяча губа, у людини. Довгострокова або повторна терапія кортикостероїдами під час вагітності підвищує ризик розвитку внутрішньоутробної затримки росту. У новонароджених, які зазнали впливу кортикостероїдів до народження, існує підвищений ризик розвитку недостатності надниркових залоз; в нормальних умовах відбувається її спонтанна постнатальна регресія, але це рідко має клінічне значення. Дексаметазон під час вагітності, особливо в першому триместрі, слід призначати, тільки якщо користь переважає ризики для матері і дитини.

Лактація

Глюкокортикоїди проникають у грудне молоко. Немає достатньої інформації щодо проникнення дексаметазону в грудне молоко. Ризик для новонароджених/немовлят не виключений. У дітей, матері яких приймають високі дози системних кортикостероїдів протягом тривалого періоду, можливе пригнічення функції надниркових залоз.

Рішення про продовження чи припинення грудного вигодування/або продовження чи припинення терапії дексаметазоном слід приймати, враховуючи переваги грудного вигодовування для дитини і користь терапії дексаметазоном для матері.

Фертильність

Дексаметазон зменшує біосинтез тестостерону та ендогенну секрецію АКТГ, що впливає на сперматогенез і оваріальний цикл.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

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

Дослідження впливу на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами не проводилися.

Дексаметазон може викликати стан сплутаної свідомості, галюцинації, запаморочення, сонливість, втомлюваність, непритомність і помутніння зору. Під час лікування дексаметазоном пацієнти повинні бути поінформовані про заборону керувати автотранспортом, працювати з іншими механізмами або виконувати небезпечні завдання.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Дексаметазон приймають в звичайних дозах від 0,5 до 10 мг на добу, залежно від захворювання, яке лікують. При більш тяжких станах може бути потрібне застосування доз понад 10 мг на добу. Дозу підбирають залежно від індивідуальної реакції пацієнта та тяжкості захворювання. Початкові дози дексаметазону застосовують до появи клінічної реакції, а потім дозу слід поступово зменшувати до найнижчої клінічно ефективної дози. Для лікування гострих тяжких станів застосовують значно вищі дози, ніж для лікування хронічних захворювань. Для того щоб мінімізувати побічні ефекти, слід використовувати найнижчу ефективну дозу.

Якщо не передбачено інше, керуються нижчезазначеними рекомендаціями з дозування.

Наведені нижче рекомендації з дозування подано виключно для ознайомлення. Початкові і добові дози завжди потрібно визначати на основі індивідуальної реакції пацієнта та тяжкості захворювання.

Набряк мозку: залежно від причини та тяжкості захворювання початкова доза становить внутрішньовенно 8–10 мг (до 80 мг)/добу, надалі – перорально 16–24 мг (до 48 мг)/добу, яку розподіляють на 3–4 (не більше 6) прийоми, протягом 4–8 днів. Терапія протягом більш тривалого часу із застосуванням нижчих доз дексаметазону може бути потрібна при опроміненні та консервативному лікуванні пухлин головного мозку, що не підлягають оперативному втручання.

Набряк мозку внаслідок бактеріального менінгіту: до застосування антибіотика – 0,15 мг/кг маси тіла кожні 6 годин протягом 4 днів; дітям – 0,4 мг/кг маси тіла кожні 12 годин протягом 2 днів.

Напад бронхіальної астми: дорослі – 8–20 мг/добу, а потім, якщо необхідно, 8 мг кожні 4 години.

Діти – 0,15–0,3 мг/кг маси тіла.

Гострі шкірні захворювання: залежно від характеру і ступеня захворювання добова доза становить 8–40 мг, а в деяких випадках – до 100 мг, потім дозу слід зменшити відповідно до клінічної необхідності.

Активна фаза ревматичних системних захворювань: системний червоний вовчак – 6–16 мг/добу.

Загострення ревматоїдного артрити з тяжкою формою прогресуючого перебігу: застосовується при швидких деструктивних формах у дозах 12–16 мг/добу, при позасуглобових проявах – у дозах 6–12 мг/добу.

Тяжкі інфекційні захворювання, токсичні стани (наприклад, туберкульоз, тиф): 4–20 мг протягом кількох днів лише з супутньою протиінфекційною терапією.

Лікування COVID-19: дорослим пацієнтам 6 мг перорально 1 раз на добу курсом до 10 днів.

Педіатрична популяція: підліткам (віком від 12 років) рекомендується приймати 6 мг/дозу перорально 1 раз на добу курсом до 10 днів.

Тривалість лікування залежить від клінічної реакції та індивідуальних потреб пацієнта.

Пацієнтам літнього віку, з нирковою недостатністю або з печінковою недостатністю коригування дози не потрібне.

Паліативне лікування пухлинних захворювань: початкова доза становить 8–16 мг/добу, при тривалому застосуванні – 4–12 мг/добу.

Профілактика і лікування блювання, викликаного застосуванням цитостатиків, еметогенною хіміотерапією, в поєднанні із протиблювотними засобами: перорально 10–20 мг дексаметазону до початку хіміотерапії, а потім, якщо необхідно, 4–8 мг 2–3 рази на добу протягом 1–3 днів (при

помірній еметогенній терапії) та до 6 днів (при інтенсивній еметогенній терапії).

Профілактика і лікування післяопераційного блювання: одноразово 8–20 мг до операції, дітям віком від 2 років – 0,15–0,5 мг/кг маси тіла (максимально 16 мг).

Порушення функції нирок

У пацієнтів, які знаходяться на активному гемодіалізі, може підвищитись кліренс препарату через діалізат і, таким чином, може бути потрібне коригування дози стероїдів.

Порушення функції печінки

Пацієнтам з тяжким перебігом хвороби печінки може бути потрібне коригування дози. У пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю біологічні ефекти дексаметазону можуть посилюватись за рахунок більш повільного метаболізму (продовжений час напіввиведення з плазми крові) і гіпоальбумінемії (підвищені рівні вільного препарату в плазмі крові), які також можуть викликати більше побічних ефектів.

Пацієнти літнього віку

Лікування пацієнтів літнього віку, особливо у разі довгострокового лікування, слід підібрати з урахуванням більш серйозних наслідків поширених побічних ефектів кортикостероїдів в літньому віці (остеопороз, цукровий діабет, гіпертонія, знижений імунітет, зміни психіки). У таких пацієнтів концентрації дексаметазону в плазмі крові можуть бути вищими, екскреція повільнішою, ніж у молодих пацієнтів, тому дозу потрібно зменшити відповідним чином.

Довготривале лікування

Для довготривалого лікування ряду захворювань після початкової терапії лікування глюкокортикоїдами слід змінити з дексаметазону на преднізон/преднізолон, щоб зменшити пригнічення функції кори надниркових залоз.

Припинення лікування

Гостра недостатність кори надниркових залоз може виникнути після різкого припинення тривалого лікування великими дозами глюкокортикоїдів. Таким чином, в подібних випадках дози глюкокортикоїдів слід знижувати поступово для припинення лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

Спосіб застосування

Дексаметазон слід приймати під час або одразу після прийому їжі, щоб звести до мінімуму подразнення шлунково-кишкового тракту. Слід уникати вживання напоїв, що містять алкоголь або кофеїн.

Дексаметазон КРКА випускається у формі таблеток по 4 мг, 8 мг, 20 мг і 40 мг. Таблетки можна розділити на рівні частини та забезпечити додаткові дози 2 мг та 10 мг для полегшення ковтання таблетки для пацієнта.

Коли неможливе проведення терапії через день, загальну добову дозу глюкокортикоїдів зазвичай можна застосовувати у вигляді одноразової ранкової дози; однак деякі пацієнти потребують розділення добових доз глюкокортикоїдів.

Діти.

Діапазон початкових доз дексаметазону становить 0,08–0,3 мг/кг на добу або 2,5–10 мг/м² площі поверхні тіла на добу за 3–4 прийоми. Виведення дексаметазону приблизно однакове у дітей і дорослих у разі коригування дози відповідно до площі поверхні тіла. Дозування підбирають з урахуванням можливого впливу на ріст і розвиток та наявності ознак пригнічення функції надниркових залоз. Недоношені новонароджені: наявні дані свідчать про тривалі неврологічні побічні ефекти після раннього лікування (до 96 годин) недоношених дітей із хронічним захворюванням легень при початкових дозах 0,25 мг/кг 2 рази на добу.

Передозування.

Симптоми

Про гостру токсичність та/або смертельні випадки після передозування глюкокортикоїдами повідомлялось рідко.

Передозування або тривале застосування може посилювати побічні ефекти глюкокортикоїдів.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Лікування

Антидоту не існує. Лікування симптоматичне і підтримуюче. Передбачається зменшення дозування дексаметазону або повільне припинення прийому, якщо це можливо. Ймовірно, лікування не показане для реакцій, що виникли через хронічне отруєння, за винятком коли стан пацієнта може зробити його надзвичайно сприйнятливим до негативних ефектів кортикостероїдів. У такому випадку слід промити шлунок і в разі потреби розпочати симптоматичне лікування. Анафілактичні реакції та реакції гіперчутливості можна лікувати за допомогою епінефрину (адреналіну), штучного дихання з позитивним тиском та еуфіліну. Пацієнт повинен перебувати у теплі та спокої. Період напіввиведення дексаметазону з плазми становить близько 190 хвилин.

Побічні реакції

Резюме профілю безпеки

Частота очікуваних побічних реакцій корелює з відносною активністю речовини, дозою, часом прийому і тривалістю лікування. Ризик побічних ефектів низький під час короткострокової терапії за умови дотримання рекомендацій щодо дозування і проведення ретельного нагляду за пацієнтами. Звичайні побічні ефекти короткострокового лікування дексаметазоном (дні/тижні) включають збільшення маси тіла, розлади психіки, порушення толерантності до глюкози і тимчасову недостатність надниркових залоз. Тривале лікування дексаметазоном (місяці/роки), як правило, спричиняє центральне ожиріння, вразливість шкіри, атрофію м'язів, остеопороз, уповільнення росту і довгострокову недостатність надниркових залоз (див. також розділ «Особливості застосування»).

Класи систем органів	Побічні реакції (частота невідома)
Інфекції та інвазії	Підвищена сприйнятливість до інфекцій* або їх загострення (латентних), в тому числі сепсису, туберкульозу, очних інфекцій, вітряної віспи, кору, грибкових і вірусних інфекцій, з маскуванням клінічних симптомів, опортуністичні інфекції
З боку крові та лімфатичної системи	Лейкоцитоз, лімфопенія, еозинопенія, поліцитемія, порушення коагуляції
З боку імунної системи	Алергічні реакції, включаючи анафілаксію, зниження імунітету (див. також «Інфекції та інвазії»)
З боку ендокринної системи	Пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі та індукція синдрому Кушинга (типіві симптоми: місяцеподібне обличчя, рум'янець на щоках (повнокров'я), ожиріння), вторинна недостатність надниркових залоз та гіпофіза (особливо при стресі, такому як травма або хірургічне втручання), пригнічення росту у немовлят, дітей та підлітків, нерегулярність менструацій та аменорея, гірсутизм
З боку обміну речовин та харчування	Збільшення маси тіла, негативний баланс білка і кальцію, підвищений апетит, затримка натрію і води, втрата калію* (обережно: аритмія), гіпокаліємічний алкалоз, прояви латентного цукрового діабету, порушення толерантності до вуглеводів з потребою підвищення дози антидіабетичних препаратів*, гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія
З боку психіки*	Психологічна залежність, депресія, безсоння, загострення шизофренії, психічні захворювання від ейфорії до вираженого психозу
З боку нервової системи	Підвищений внутрішньочерепний тиск з папілоедемою у дітей (ідіопатична внутрішньочерепна гіпертензія), як правило, після припинення лікування; прояви прихованої епілепсії, збільшення кількості судом при існуючій епілепсії, запаморочення, головний біль
З боку органів зору	Підвищений внутрішньоочний тиск, глаукома, папілоедема,

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

	катаракта*, в основному із заднім субкапсулярним помутнінням, атрофія рогівки і склери, збільшення кількості офтальмологічних вірусних, грибкових і бактеріальних інфекцій, погіршення симптомів, пов'язаних з виразками рогівки*, розмитість зору, хоріоретинопатія
З боку серця	Розрив серцевого м'яза після нещодавно перенесеного інфаркту міокарда, застійна серцева недостатність у схильних до цього пацієнтів, серцева декомпенсація*
Судинні розлади	Артеріальна гіпертензія, васкуліт, підвищення атеросклерозу і ризик розвитку тромбозів/тромбоемболій (збільшення згортання крові може призвести до тромбоемболічних ускладнень)
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Гикавка
З боку шлунково-кишкового тракту	Диспепсія, здуття живота*, виразки шлунка з перфорацією і кровотечею, гострий панкреатит, виразковий езофагіт, кандидоз стравоходу, метеоризм, нудота, блювання
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Гіпертрихоз, атрофія шкіри, телеангіектазії, стрії, еритема, стероїдні вугрі, петехії, екхімози, алергічний дерматит, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, стоншення волосся, порушення пігментації, підвищена ламкість капілярів, періоральний дерматит, гіпергідроз, схильність до утворення синців
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини	Передчасне закриття епіфізів, остеопороз, переломи хребта і довгих трубчастих кісток, асептичний некроз стегнової та плечової кісток, розтягнення сухожиль*, проксимальна міопатія, м'язова слабкість, втрата м'язової маси
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Імпотенція
Загальні реакції	Зниження відповіді на вакцинацію та шкірні тести. Затримка загоєння ран, дискомфорт, нездужання, синдром відміни кортикостероїдів: занадто швидке зниження дози кортикостероїдів після тривалого лікування може призвести до гострої недостатності надниркових залоз, гіпотонії та смерті. Абстинентний синдром може проявлятися лихоманкою, міалгією, артралгією, ринітом, кон'юнктивітом, виникненням хворобливих вузликів на шкірі, які сверблять, і втратою маси тіла.

*Див. також розділ «Особливості застосування».

Опис окремих побічних реакцій

Недостатність надниркових залоз

Недостатність надниркових залоз, викликана лікуванням глюкокортикоїдами, може залежно від дози і тривалості лікування зберігатися протягом багатьох місяців, а в деяких випадках – понад рік після припинення лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

Зміни психіки

Зміни психіки проявляються в різних формах, найбільш поширеними з яких є ейфорія. Також можливі депресія, психотичні реакції і схильність до суїциду. Ці захворювання можуть бути серйозними. Зазвичай вони проявляються протягом декількох днів або тижнів після початку прийому препарату. Вони більш ймовірно виникають при прийомі високих доз. Більшість з цих проблем зникає при зниженні дози або припиненні прийому препарату (див. розділ «Особливості застосування»).

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Інфекції

Лікування дексаметазоном може приховувати симптоми існуючої інфекції або інфекції, що розвивається. Це ускладнює встановлення діагнозу та може призвести до підвищеного ризику інфікування (див. розділ «Особливості застосування»).

Перфорація кишечника

Застосування кортикостероїдів може бути пов'язані з підвищеним ризиком перфорації товстої кишки при тяжкому виразковому коліті із загрозою перфорації, дивертикулітом та ентероанастомозом (відразу після операції).

Ознаки подразнення черевної порожнини після перфорації шлунково-кишкового тракту можуть бути відсутніми у пацієнтів, які отримують високі дози глюкокортикоїдів (див. розділ «Особливості застосування»).

Порушення з боку серцево-судинної системи

Можуть виникати брадикардія, погіршення тяжкої серцевої недостатності та високий артеріальний тиск, який важко регулюється. Слід з обережністю застосовувати кортикостероїди пацієнтам, які нещодавно перенесли інфаркт міокарда, оскільки були зафіксовані випадки розриву міокарда (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти

Кортикостероїди викликають дозозалежну затримку росту у немовлят, дітей та підлітків, оскільки кортикостероїди можуть призвести до раннього закриття епіфізів, що може бути необоротним (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти літнього віку

Побічні ефекти системних кортикостероїдів можуть мати серйозні наслідки, особливо у пацієнтів літнього віку. В основному вони включають остеопороз, артеріальну гіпертензію, гіпокаліємію, цукровий діабет, схильність до інфекції та атрофії шкіри (див. розділ «Особливості застосування»).

Звіт про очікувані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу до Державного експертного центру МОЗ України за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Для лікарського засобу не потрібні спеціальні температурні умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від дії світла та вологи.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 1 або 2, або 3 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

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/Smrjerska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

Дата останнього перегляду.

Узгоджено згідно з
24.09.2023
реєстраційного дос'є