

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ДЕКСАМЕТАЗОНУ ФОСФАТ

(DEXAMETHASONI PHOSPHAS)

Склад:

діюча речовина: dexamethasone;

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

допоміжні речовини: натрію хлорид, натрію гідрофосфат додекагідрат, динатрію едетат, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна або жовтуватого кольору рідина.

Фармакотерапевтична група.

Кортикостероїди для системного застосування. Глюкокортикоїди. Дексаметазон.

Код АТХ Н02А В02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Дексаметазон – напівсинтетичний гормон кори надниркових залоз (кортикостероїд), який чинить глюкокортикоїдну дію. Чинить протизапальну та імуносупресивну дію, а також впливає на енергетичний метаболізм, 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. 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 чинять

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

Клінічна ефективність та безпека - COVID-19

Клінічна ефективність

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

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

При рандомізації 16 % пацієнтів отримували інвазивну штучну вентиляцію легень (ШВЛ) або екстракорпоральну мембранну оксигенацію, 60 % отримували лише кисень (з або без неінвазивної вентиляції), 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 анамнезі був діабет, 27 % – із захворюванням серця та 21 % – із хронічними захворюваннями легенів.

Первинна кінцева точка

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

У групі дексаметазону частота летальних наслідків серед пацієнтів була нижчою, ніж у групі звичайного лікування, які отримують інвазивну ШВЛ (29,3 % проти 41,4 %; коефіцієнт частоти, 0,64; 95 % ДІ, 0,51–0,81) та у тих, хто отримує додатковий кисень без інвазивної ШВЛ (23,3 % проти 26,2 %; коефіцієнт частоти 0,82; 95 % ДІ від

0,72–0,94).

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

Вторинна кінцева точка

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

Відповідно до первинної кінцевої точки, найбільший ефект щодо скорочення тривалості госпіталізації до 28 днів спостерігався серед пацієнтів, які отримували інвазивну ШВЛ при рандомізації (коефіцієнт частоти 1,48; 95 % ДІ 1,16, 1,90), наступний – серед пацієнтів, які отримували лише кисень (коефіцієнт частоти, 1,15; 95 % ДІ 1,06–1,24) та без сприятливого ефекту у пацієнтів, які не отримують кисень (коефіцієнт норми 0,96; 95 % ДІ 0,85–1,08).

Результат	Дексаметазон	Звичайне лікування	Коефіцієнт частоти ризику* (95 % ДІ)
	(N = 2104)	(N = 4321)	
	Кількість/загальна кількість пацієнтів (%)		
<i>Первинна кінцева точка</i>			
Летальність у період 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;

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

Безпечність

У ході дослідження було зафіксовано 4 серйозні побічні явища, пов'язані з досліджуванним 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 смертність, залежно від віку та способу підтримки дихання, отримані при рандомізації²

	Дексаметазон	Звичайний догляд	RR (95 % CI)
Відсутність кисню (x	$\chi^2_1 = 0,70; p=0,40$		
< 70	10/197 (5,1 %)	18/462 (3,9 %)	1,31 (0,60-2,83)
≥ 70 < 80	25/114 (21,9 %)	35/224 (15,6 %)	1,46 (0,88-2,45)
≥ 80	54/190 (28,4 %)	92/348 (26,4 %)	1,06 (0,76-1,49)
Проміжна сума	89/501 (17,8 %)	145/1034 (14,0 %)	1,19 (0,91-1,55)
Тільки кисень (x	$\chi^2_1 = 2,54; p=0,11$		
< 70	53/675 (7,9 %)	193/1473 (13,1 %)	0,58 (0,43-0,78)
≥ 70 < 80	104/306 (34,0 %)	178/531 (33,5 %)	0,98 (0,77-1,25)
≥ 80	141/298 (47,3 %)	311/600 (51,8 %)	0,85 (0,70-1,04)
Проміжна сума	298/1279 (23,3 %)	682/2604 (26,2 %)	0,82 (0,72-0,94)
Механічна вентиляція (x	$\chi^2_1 = 0,28; p=0,60$		
< 70	66/269 (24,5 %)	217/569 (38,1 %)	0,61 (0,46-0,81)
≥ 70 < 80	26/49 (53,1 %)	58/104 (55,8 %)	0,85 (0,53-1,34)
≥ 80	3/6 (50,0 %)	8/10 (80,0 %)	0,39 (0,10-1,47)
Проміжна сума	95/324 (29,3 %)	283/683 (41,4 %)	0,64 (0,51-0,81)
Усі учасники	482/2104 (22,9 %)	1110/4321 (25,7 %)	0,83 (0,75-0,93)
			p < 0,001
	Дексаметазон	Звичайний догляд	
	краще	краще	

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

Дексаметазон	Звичайний догляд	RR (95 % CI)
--------------	------------------	--------------

Відсутність кисню (х	$\chi^2_1 = 0,08; p=0,78)$		
Попереднє захворювання	65/313 (20,8 %)	100/598 (16,7 %)	1,22 (0,89-1,66)
Без попереднього захворювання	24/188 (12,8 %)	45/436 (10,3 %)	1,12 (0,68-1,83)
Проміжна сума	89/501 (17,8 %)	145/1034 (14,0 %)	1,19 (0,91-1,55)
Тільки кисень (х	$\chi^2_1 = 2,05; p=0,15)$		
Попереднє захворювання	221/702 (31,5 %)	481/1473 (32,7 %)	0,88 (0,75-1,03)
Без попереднього захворювання	77/577 (13,3 %)	201/1131 (17,8 %)	0,70 (0,54-0,91)
Проміжна сума	298/1279 (23,3 %)	682/2604 (26,2 %)	0,82 (0,72-0,94)
Механічна вентиляція (х	$\chi^2_1 = 1,52; p=0,22)$		
Попереднє захворювання	51/159 (32,1 %)	150/346 (43,4 %)	0,75 (0,54-1,02)
Без попереднього захворювання	44/165 (26,7 %)	133/337 (39,5 %)	0,56 (0,40-0,78)
Проміжна сума	95/324 (29,3 %)	283/683 (41,4 %)	0,64 (0,51-0,81)
Усі учасники	482/2104 (22,9 %)	1110/4321 (25,7 %)	0,83 (0,75-0,93)
			p < 0,001
	Дексаметазон	Звичайний догляд	
		краще	

¹ www.recoverytrial.net

^{2,3} (джерело: Horby P. et al., 2020;
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1>;

doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>).

Фармакокінетика.

Після внутрішньовенного введення максимальна концентрація дексаметазону фосфату у плазмі досягається всього за 5 хвилин, а після внутрішньом'язового введення – через 1 годину. При місцевому застосуванні у вигляді ін'єкцій у суглоби або м'які тканини всмоктування відбувається повільніше. Дія препарату починається швидко після внутрішньовенного введення. При внутрішньом'язовому введенні клінічний ефект спостерігається через 8 годин після введення. Діє препарат тривалий час: від 17 до 28 днів – після внутрішньом'язового введення і від 3 днів до 3 тижнів – після місцевого застосування.

Біологічний період напіввиведення дексаметазону становить 24-72 години. У плазмі та синовіальній рідині дексаметазону фосфат швидко перетворюється на дексаметазон.

У плазмі крові приблизно 77 % дексаметазону зв'язується з білками, переважно з альбуміном. Лише незначна кількість дексаметазону зв'язується з іншими білками плазми крові. Дексаметазон є жиророзчинною речовиною, тому він проникає у між- та внутрішньоклітинний простір. Чинить свою дію у центральній нервовій системі (гіпоталамус, гіпофіз) шляхом зв'язування з мембранними рецепторами. У периферичних тканинах зв'язується і діє через

рецептори цитоплазми. Дексаметазон розпадається у місці своєї дії, тобто у клітині. Дексаметазон метаболізується переважно у печінці. Невелика кількість дексаметазону метаболізується у нирках та інших тканинах. Основним шляхом виведення є нирки.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дексаметазону фосфат вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово у невідкладних випадках, а також коли неможливе пероральне застосування препарату при наступних станах.

Ендокринні порушення:

- замісна терапія первинної або вторинної (гіпофізарної) недостатності надниркових залоз (гідрокортизон або кортизон є препаратами вибору; у разі необхідності синтетичні аналоги можна застосовувати разом із мінералокортикоїдами; у педіатричній практиці сумісне застосування з мінералокортикоїдами надзвичайно важливе);
- гостра недостатність надниркових залоз (гідрокортизон або кортизон є препаратами вибору; може виявитися необхідним сумісне застосування з мінералокортикоїдами, особливо у разі застосування синтетичних аналогів);
- перед операціями та у випадках серйозних травм або захворювань у пацієнтів зі встановленою недостатністю надниркових залоз або при невизначеному адреналокортикальному запасі;
- шок, стійкий до традиційної терапії, при наявній або підозрюваній недостатності надниркових залоз;
- уроджена гіперплазія надниркових залоз;
- негнійне запалення щитовидної залози;
- гіперкальціємія, спричинена раковим ураженням.

Ревматичні захворювання. Як допоміжна терапія для короткочасного застосування (для виведення пацієнта з гострого стану або при загостренні хвороби) при: посттравматичному остеоартрозі; синовіті при остеоартрозі; ревматоїдному артриті, включаючи ювенільний ревматоїдний артрит (у деяких випадках може знадобитися низькодозова підтримуюча терапія); гострому та підгострому бурситі; епікондиліті; гострому неспецифічному тендосиновіті; гострому подагричному артриті; псоріатичному артриті; анкілозуючому спондиліті.

Колагенози. У період загострення або в окремих випадках як підтримуюча терапія при системному червоному вовчаку, гострому ревматичному кардиті.

Захворювання шкіри: пухирчатка; тяжка мультиформна еритема (синдром

Стівенса-Джонсона); ексфоліативний дерматит; бульозний герпетиформний дерматит; тяжкий себорейний дерматит; тяжкий псоріаз; фунгоїдний мікоз.

Алергічні захворювання. Контроль тяжких або інвалідизуючих алергічних станів, 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; гострий неінфекційний набряк гортані (препаратом вибору є епінефрин).

Очні захворювання. Тяжкі гострі та хронічні алергічні і запальні процеси з ураженням очей: ураження очей, спричинене *Herpes zoster*; ірит, іридоцикліт; хоріоретиніт; дифузний задній увеїт та хоріоїдит; неврит зорового нерва; симпатична офтальмія; запалення переднього сегмента; алергічний кон'юнктивіт; кератит; алергічна крайова виразка рогівки.

Шлунково-кишкові захворювання. Для виведення пацієнта із критичного періоду при виразковому коліті (системна терапія), хворобі Крона (системна терапія).

Захворювання дихальних шляхів: симптоматичний саркоїдоз; бериліоз; вогнищевий або дисемінований туберкульоз легенів (разом із відповідною протитуберкульозною хіміотерапією); синдром Лефлера, який не піддається терапії іншими методами; аспіраційний пневмоніт.

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

Гематологічні захворювання: набута (аутоімунна) гемолітична анемія; ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура у дорослих (лише внутрішньовенне введення; внутрішньом'язове введення протипоказане); вторинна тромбоцитопенія у дорослих; еритробластопенія (еритроцитарна анемія); вроджена (еритроїдна) гіпопластична анемія.

Онкологічні захворювання: паліативне лікування лейкемії та лімфоми у дорослих; гостра лейкемія у дітей.

Стани, що супроводжуються набряком: стимулювання діурезу або зменшення протеїнурії при ідіопатичному нефротичному синдромі (без уремії) і порушення функції нирок при системному червоному вовчаку.

Діагностичне дослідження функції надниркових залоз.

Набряк мозку через первинну або метастатичну пухлину мозку, краніотомію або травму голови. Застосування при набряку мозку не замінює належні нейрохірургічні дослідження та кінцеві призначення, такі як нейрохірургічне втручання та інша специфічна терапія.

Інші показання: туберкульозний менінгіт із субарахноїдальною блокадою або загрозою блокади (разом із відповідною протитуберкульозною терапією); трихіноз із неврологічними симптомами або трихіноз міокарда.

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

Як допоміжна терапія для короткочасного застосування (з метою виведення пацієнта із гострого стану або при загостренні хвороби) при: ревматоїдному артриті (тяжке запалення окремого суглоба); синовіті при остеоартриті; гострому та підгострому бурситі; гострому подагричному артриті; епікондиліті; гострому неспецифічному тендосиновіті; посттравматичному остеоартриті.

Місцеве введення (введення у місце ураження): келоїдні ураження; локалізовані гіпертрофічні, запалені та інфільтративні ураження при оперізувальному лишаї, псоріазі, кільцеподібній гранульомі; дискоїдний червоний вовчак, ліпоїдний атрофічний дерматит Оппенгейма; локалізована алопеція.

Можливе також застосування при кістозних пухлинах апоневрозу або сухожилля (ганглія).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до дексаметазону або до будь-якого іншого інгредієнта препарату.

Гострі вірусні, бактеріальні або системні грибкові інфекції (якщо не застосовується належна терапія), синдром Кушинга. Вакцинація живою вакциною.

Внутрішньом'язове введення протипоказане пацієнтам із тяжкими порушеннями згортання крові.

Місцеве введення протипоказане при бактеріємії, системних грибкових інфекціях, у пацієнтів із нестабільними суглобами, інфекціями у місці застосування, в тому числі при септичному артриті внаслідок гонореї чи 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.

Ефективність дексаметазону зменшується, якщо одночасно приймати рифампіцин, рифамбутин, карбамазепін, фенобарбітон, фенітоїн (дифенілгідантоїн), примідон, ефедрин або аміноглутетимід, тому дозу дексаметазону у таких комбінаціях слід збільшувати.

Взаємодія між дексаметазоном та усіма вищезгаданими лікарськими засобами може спотворити тест пригнічення дексаметазону. Це потрібно враховувати при оцінці результатів тесту.

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

Сумісне застосування дексаметазону і препаратів, які інгібують CYP 3A4 ферментну активність,

таких як кетоконазол, антибіотики-макроліди, може спричинити збільшення концентрації дексаметазону в сироватці та плазмі крові. Дексаметазон є помірним індуктором CYP 3A4. Сумісне застосування з препаратами, які метаболізуються CYP 3A4, такими як індинавір, еритроміцин, може збільшувати їх кліренс, що спричиняє зниження концентрації у сироватці крові.

Кетоконазол може пригнічувати синтез глюкокортикоїдів наднирковими залозами, таким чином, унаслідок зниження концентрації дексаметазону може розвинутися недостатність надниркових залоз.

Дексаметазон зменшує терапевтичний ефект препаратів для лікування цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, кумаринових антикоагулянтів, празиквантелу і натрійуретиків (тому дозу цих лікарських засобів слід збільшити); він 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 дексаметазону і високих доз інших глюкокортикоїдів або агоністів β_2 -адренорецепторів підвищує ризик гіпокаліємії. У пацієнтів із гіпокаліємією серцеві глікозиди більшою мірою сприяють порушенню ритму і мають більшу токсичність.

Антациди зменшують всмоктування дексаметазону у шлунку. Дія дексаметазону при одночасному прийомі з їжею та алкоголем не досліджена, проте застосування ліків одночасно із вживанням їжі з високим вмістом натрію не рекомендується. Куріння не впливає на фармакокінетику дексаметазону.

Глюкокортикоїди посилюють нирковий кліренс саліцилату, тому іноді важко одержати терапевтичні концентрації саліцилатів у сироватці крові. Треба виявляти обережність пацієнтам, яким поступово знижують дозу кортикостероїду, оскільки при цьому може спостерігатися підвищення концентрації саліцилату в сироватці крові та інтоксикація.

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

Одночасне застосування ритодрину і дексаметазону протипоказане під час пологів, оскільки це може призвести до набряку легенів. Повідомлялося про летальний наслідок у породіллі через розвиток такого стану.

Одночасне застосування дексаметазону і талідоміду може спричинити токсичний епідермальний некроліз.

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

фторурацилом.

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 лікарські засоби в анамнезі).

Системні кортикостероїди не слід припиняти застосовувати пацієнтам, які вже приймають (пероральні) кортикостероїди з інших причин (наприклад, пацієнти з хронічною обструктивною хворобою легенів) та не потребують додаткового кисню.

У пацієнтів, які тривалий час лікуються дексаметазоном, може спостерігатися синдром відміни (також без видимих ознак недостатності надниркових залоз) при припиненні лікування (підвищена температура тіла, нежить, почервоніння кон'юнктиви, головний біль, запаморочення, сонливість або дратівливість, біль у м'язах та суглобах, блювання, зменшення маси тіла, слабкість, часто – конвульсії). Тому дозу дексаметазону треба зменшувати поступово. Раптове припинення лікування може мати летальний наслідок.

Якщо пацієнт перебуває у стані важкого стресу (через травму, операцію або тяжке захворювання) протягом терапії, дозу дексаметазону слід збільшити, а якщо це відбувається під час припинення лікування, то слід застосовувати 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.

Пацієнтам із туберкульозом легенів у активній формі слід одержувати дексаметазон (разом із засобами проти туберкульозу) тільки при швидкоплинному або дисемінованому туберкульозі легенів. Пацієнтам із неактивною формою туберкульозу легенів, які лікуються дексаметазоном, або пацієнтам, які реагують на туберкулін, слід одержувати хімічні профілактичні засоби.

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

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

При тривалому лікуванні слід контролювати рівень калію в сироватці крові.

Вакцинація живою вакциною протипоказана під час лікування дексаметазоном. Вакцинація інактивованою вірусною або бактеріальною вакциною не призводить до очікуваного синтезу антитіл і не має очікуваного захисного ефекту. Дексаметазону фосфат зазвичай не застосовують за 8 тижнів до вакцинації і не розпочинати застосування 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 і утворення кісткової тканини.

Дія глюкокортикоїдів посилюється у хворих на цироз печінки або гіпотиреоз.

Тяжкі психічні реакції можуть супроводжувати системне застосування кортикостероїдів. Зазвичай симптоми з'являються через кілька днів або тижнів після початку лікування. Ризик розвитку цих симптомів збільшується при застосуванні високих доз. Більшість реакцій проходить при зменшенні дози або при відміні препарату. Потрібно спостерігати та вчасно виявляти зміни психічного стану, особливо депресивного настрою, суїцидальних думок та намірів. З особливою обережністю потрібно застосовувати кортикостероїди у пацієнтів з афективними розладами, наявними або в анамнезі, також у найближчих родичів. Появі небажаних ефектів можна запобігти, застосовуючи мінімальні ефективні дози протягом найкоротшого періоду або застосовуючи необхідну денну дозу препарату 1 раз, вранці. Внутрішньосуглобове застосування дексаметазону може призвести до системних 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, поки запалення буде вилікуване.

Треба уникати введення препарату у нестійкі суглоби.

Кортикоїди можуть спотворювати результати шкірних алергічних тестів.

Особливі застереження щодо допоміжних речовин. Препарат містить 1 ммоль (23 мг) натрію на дозу, що є надзвичайно малою кількістю.

Гіпертрофічна кардіоміопатія

Повідомлялося про гіпертрофічну кардіоміопатію після системного застосування кортикостероїдів, включаючи дексаметазон (dexamethasone), недоношеним немовлятам. У більшості випадків, про які повідомлялося, це було оборотним після припинення лікування. У недоношених дітей, які отримували дексаметазон (dexamethasone) для системного застосування, слід проводити діагностичну оцінку та моніторинг функції та структури серця (Розділ «Побічні реакції»).

Феохромоцитомний криз

Повідомлялося про розвиток феохромоцитомного кризу, який може призвести до летального наслідку, після лікування кортикостероїдами для системного застосування. Кортикостероїди слід призначати пацієнтам з підозрою на феохромоцитому або з діагностованою феохромоцитомою лише після відповідної оцінки співвідношення користь/ризик.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Шкідливий ефект на плід та новонароджену дитину не може бути виключеним. Лікарський засіб пригнічує внутрішньоутробний розвиток дитини. Дексаметазон можна призначати вагітним жінками тільки в поодиноких невідкладних випадках, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода. Особлива обережність рекомендується при прееклампсії. Відповідно до загальних рекомендацій при лікуванні під час вагітності глюкокортикостероїдами повинна бути застосована максимальна дієва доза для контролю за основним захворюванням. Дітей, матері яких під час вагітності застосовували глюкокортикоїди, треба ретельно перевіряти на наявність недостатності надниркових залоз.

Глюкокортикоїди проходять крізь плаценту та досягають високих концентрацій у плоді. Дексаметазон менш активно метаболізується в плаценті, ніж наприклад, преднізон, тому в сироватці крові плода можуть спостерігатися високі концентрації дексаметазону. За деякими даними, навіть фармакологічні дози глюкокортикоїдів можуть підвищити ризик недостатності плаценти, олігогідрамніону, уповільнення розвитку плода або його внутрішньоматкової смерті, підвищення кількості лейкоцитів (нейтрофілів) у плода і недостатності надниркових залоз. Дослідження показали підвищений ризик неонатальної гіпоглікемії після пренатального короткотривалого застосування кортикостероїдів, включаючи дексаметазон (dexamethasone), жінкам із ризиком пізніх передчасних пологів.

Немає жодних доказів, що підтверджують тератогенну дію глюкокортикостероїдів.

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

Невеликі кількості глюкокортикоїдів знаходять у грудному молоці, тому матерям, які застосовують дексаметазон, не рекомендується годувати груддю, особливо при його прийомі 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.

Враховуючи, що в чутливих хворих при застосуванні препарату можуть виникнути побічні реакції (запаморочення, сплутаність свідомості тощо), на час застосування препарату слід утриматися від керування транспортними засобами та виконання інших робіт, що потребують концентрації уваги.

Спосіб застосування та дози.

Призначати дорослим та дітям від народження. Вводити внутрішньовенно (у вигляді ін'єкції або інфузії), внутрішньом'язово або місцево – за допомогою внутрішньосуглобової ін'єкції чи ін'єкції у місце ураження на шкірі або в інфільтрат м'яких тканин.

Як розчинник для внутрішньовенної інфузії застосовувати 0,9 % розчин натрію хлориду або 5 % розчин глюкози.

Розчини, призначені для внутрішньовенного введення або подальшого розчинення препарату, не повинні містити консерванти, якщо їх застосовувати для немовлят, особливо недоношених.

При змішуванні препарату з розчинником для інфузії слід дотримуватися стерильних заходів безпеки. Оскільки розчини для інфузій зазвичай не містять консервантів, суміші слід використати протягом 24 годин.

Препарати для парентерального введення слід візуально перевіряти на наявність сторонніх часточок та зміни кольору кожного разу перед введенням для визначення придатності розчину та контейнера.

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

Внутрішньовенне та внутрішньом'язове введення

Рекомендована початкова доза змінюється від 0,5 до 9 мг на добу залежно від діагнозу. У менш тяжких випадках може бути достатнім дозування нижче 0,5 мг, при тяжких захворюваннях може бути необхідним дозування вище 9 мг на добу.

Початкові дози Дексаметазону фосфату слід застосовувати до появи клінічної реакції, а потім дозу слід поступово зменшувати до найнижчої клінічно ефективної. Якщо високі дози призначати протягом періоду, що перевищує кілька днів, дозу потім слід поступово зменшувати протягом кількох наступних днів або навіть протягом більш тривалого періоду.

Якщо через відповідний період часу не відбувається задовільної клінічної реакції, слід

припинити ін'єкції дексаметазону і призначити пацієнту інше лікування.

Слід ретельно спостерігати за симптомами, що можуть потребувати корекції дозування: за змінами клінічного стану в результаті ремісії або загострення хвороби, індивідуальною реакцією на препарат, впливом стресу (наприклад, хірургічне втручання, інфекція, травма). Під час стресу може з'явитися необхідність у тимчасовому збільшенні дозування.

Якщо введення препарату необхідно припинити після кількох днів лікування, відміну слід проводити поступово.

Лікування коронавірусної хвороби COVID-19

Тривалість лікування визначається індивідуально, відповідно до клінічного стану пацієнта.

Дорослим та дітям (підліткам віком від 12 років і старше з масою тіла не менше 40 кг): по 6 мг дексаметазону внутрішньовенно 1 раз на добу курсом до 10 днів.

Пацієнти літнього віку, пацієнти із порушеннями функції нирок або печінки. Коригування дози не потрібно.

Шок

Дозування ін'єкції дексаметазону фосфату:

- 3 мг/кг маси тіла за 24 години шляхом постійної внутрішньовенної інфузії після початкової внутрішньовенної ін'єкції 20 мг;
- 2-6 мг/кг маси тіла у вигляді одноразової внутрішньовенної ін'єкції;
- початкова доза – 40 мг, потім повторні внутрішньовенні ін'єкції кожні 4-6 годин, доки спостерігаються симптоми шоку;
- початкова доза – 40 мг, потім повторні внутрішньовенні ін'єкції кожні 2-6 годин, доки спостерігаються симптоми шоку;
- 1 мг/кг маси тіла у вигляді одноразової внутрішньовенної ін'єкції.

Застосування високодозової кортикостероїдної терапії триває тільки до стабілізації стану пацієнта, зазвичай не довше 48-72 годин.

Набряк мозку

Дексаметазону фосфат зазвичай слід призначати у початковій дозі 10 мг внутрішньовенно, потім – по 4 мг кожні 6 годин внутрішньом'язово до зникнення симптомів.

Реакцію на лікування слід спостерігати протягом 12-24 годин, дозування може бути знижене після 2-4 діб лікування, препарат необхідно поступово відміняти протягом 5-7 діб. Для паліативного застосування пацієнтам із повторними або неоперабельними пухлинами мозку може бути ефективною підтримуюча терапія у дозуванні 2 мг 2-3 рази на добу.

Тяжкі алергічні захворювання

При гострих алергічних захворюваннях, які самокупіруються, або при тяжких загостреннях хронічних алергічних захворювань призначати Дексаметазону фосфат у перший день по 1 або 2 мл (4 або 8 мг), внутрішньом'язово; з другого дня продовжувати лікування пероральними формами препарату.

Місцеве введення

Внутрішньосуглобове введення, введення у місце ураження або у м'які тканини зазвичай застосовують у випадках, коли ураження обмежується одним або двома суглобами (ділянками). Дозування та частота ін'єкцій залежить від умов та місця введення. Звичайна доза – 0,2-6 мг. Частота застосування зазвичай коливається від одного введення на 3-5 діб до одного введення на 2-3 тижні. Часте внутрішньосуглобове введення може пошкодити суглобовий хрящ.

Внутрішньосуглобова ін'єкція кортикостероїдів може призвести до системних ефектів додатково до місцевих.

Слід уникати внутрішньосуглобового введення кортикостероїдів у інфіковані суглоби.

Кортикостероїди не слід вводити у нестабільні суглоби.

Деякі зі звичайних одноразових доз наведені нижче:

Місце ін'єкції	Доза дексаметазону фосфату (мг)
Великі суглоби (наприклад, колінний)	2-4
Маленькі суглоби (наприклад, міжфаланговий, скронево-нижньощелепний)	0,8-1
Міжм'язові сумки	2-3
Сухожильні оболонки	0,4-1
Інфільтрація м'яких тканин	2-6
Ганглії	1-2

Дексаметазону фосфат особливо рекомендований для застосування у поєднанні з одним із менш розчинних стероїдів тривалої дії для внутрішньосуглобового введення та введення у м'які тканини.

Дози для дітей

Рекомендована доза при замісній терапії становить 0,02 мг/кг маси тіла або 0,67 мг/м² площі поверхні тіла на добу за три ін'єкції.

При всіх інших показаннях діапазон початкових доз становить 0,02-0,3 мг/кг/добу за 3-4 ін'єкції (0,6-9 мг/м² площі поверхні тіла/добу).

З метою порівняння нижче наведені еквівалентні дози у мг для різних кортикостероїдів:

Доза 0,75 мг дексаметазону еквівалентна дозі 2 мг параметазону або 4 мг метилпреднізолону і триамцинолону, або 5 мг преднізолону і преднізолону, або 20 мг гідрокортизону, або 25 мг кортизону, або 0,75 мг бетаметазону.

Такі співвідношення дозувань належать лише до перорального чи внутрішньовенного застосування цих препаратів. Коли ці препарати або їхні похідні вводяться внутрішньом'язово або внутрішньосуглобово, їхні відносні властивості можуть значно змінюватись.

Діти. Застосовувати дітям від народження тільки за крайньої необхідності. Під час лікування дексаметазоном необхідний ретельний нагляд за ростом і розвитком дітей.

Передозування.

Дуже рідко з'являлися повідомлення про гостре передозування або летальний наслідок через гостре передозування.

Передозування, зазвичай тільки після кількох тижнів застосування надмірних доз, може спричинити більшість із небажаних ефектів, зазначених у розділі «Побічні реакції», перш за все синдром Кушинга.

Специфічного антидоту немає. Лікування повинно бути підтримуючим і симптоматичним. Гемодіаліз не є ефективним методом прискореного виведення дексаметазону фосфату з організму.

Побічні реакції.

З боку кровотворної та лімфатичної систем: випадки тромбоемболії, зменшення кількості моноцитів і/або лімфоцитів, лейкоцитоз, еозинофілія (як і при застосуванні інших глюкокортикоїдів), тромбоцитопенія і нетромбоцитопенічна пурпура.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, висипання, алергічний дерматит, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм і анафілактичні реакції, зменшення імунної відповіді та збільшення сприйнятливості до інфекцій.

З боку серця: політопна шлуночкова екстрасистолія, пароксизмальна брадикардія, серцева недостатність, зупинка серця, розрив серця у пацієнтів, які нещодавно перенесли інфаркт міокарда, гіпертрофічна кардіоміопатія у недоношених дітей (див. Розділ «Особливості застосування»).

З боку судин: артеріальна гіпертензія, гіпертонічна енцефалопатія.

З боку центральної нервової системи: після лікування можлива поява набряку диска зорового нерва і підвищеного внутрішньочерепного тиску (псевдопухлина). Можуть спостерігатися також такі неврологічні побічні ефекти, як запаморочення (вертиго), судоми і головний біль, порушення сну, сплутаність свідомості, нервозність, неспокій.

Психічні порушення: зміна особистості та поведінки, що частіше проявляються як ейфорія; повідомлялося також про такі побічні ефекти: безсоння, дратівливість, гіперкінезія, депресія та психози, а також маніакально-депресивний психоз, делірій, дезорієнтація, галюцинації, параноя, лабільність настрою, думки про самогубство,

погіршення перебігу шизофренії, амнезія, погіршення перебігу епілепсії.

З боку ендокринної системи та метаболізму: пригнічення функції та атрофія надниркових залоз (зменшення реакції на стрес), синдром Кушинга, затримка росту у дітей та підлітків, порушення менструального циклу, аменорея, гірсутизм, перехід латентного діабету у клінічно активну форму, зменшення толерантності до вуглеводів, збільшення апетиту та збільшення маси тіла, гіпертригліцеридемія, ожиріння, підвищена потреба в інсуліні або пероральних засобах проти діабету у хворих на діабет, негативний азотний баланс через катаболізм білків, гіпокаліємічний алкалоз, затримка в організмі натрію і води, підвищена втрата калію, гіпокальціємія.

З боку шлунково-кишкового тракту: езофагіт, диспепсія, нудота, блювання, гикавка, пептичні виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, можливі також виразкові перфорації та кровотеча у травному тракті (блювання з домішками крові, мелена), панкреатит і перфорація жовчного міхура та кишечника (особливо у пацієнтів з хронічним запаленням кишечника).

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: м'язова слабкість, стероїдна міопатія (м'язова слабкість спричиняє м'язовий катаболізм), м'язова атрофія, остеопороз (підвищене виведення кальцію) і компресійні переломи хребта, переломи трубчастих кісток, асептичний остеонекроз (частіше – асептичний некроз головок кісток стегон і плечей), розриви сухожиль (особливо при паралельному застосуванні деяких хінолонів), пошкодження суглобового хряща та некроз кісток (внаслідок внутрішньосуглобної інфекції), передчасне закриття епіфізарних зон росту.

З боку шкіри та підшкірних тканин: уповільнене загоєння ран, свербіж, потоншення та підвищена чутливість шкіри, стрії, петехії та синці, акне, телеангіоектазія, еритема, підвищене потовиділення, пригнічена реакція на шкірні тести.

З боку органів зору: підвищений внутрішньоочний тиск, глаукома, катаракта або екзофтальм, витончення рогівки, загострення бактеріальних, грибкових або вірусних інфекцій очей.

Інфекції та інвазії: розвиток опортуністичних інфекцій, рецидив неактивного туберкульозу.

З боку репродуктивної системи: імпотенція.

Загальні порушення: набряк, гіпер- або гіпопигментація шкіри, атрофія шкіри або підшкірного шару, стерильний абсцес та почервоніння шкіри, транзиторне відчуття печіння та пощипування у промежині при внутрішньовенному введенні або при введенні високих доз.

Загальні розлади та розлади у місці введення: при внутрішньом'язовому введенні – зміни в місці введення, включаючи набряк, печіння, оніміння, біль, парестезії та інфекції у місці введення, рідко – некроз оточуючих тканин, утворення рубців у місці ін'єкції; атрофія шкіри та підшкірної клітковини при внутрішньом'язовому введенні (особливо небезпечне введення у дельтоподібний м'яз).

При внутрішньовенному введенні – аритмії, припливи крові до обличчя, судом.

При інтракраніальному введенні – носові кровотечі.

При внутрішньосуглобовому введенні – посилення болю в суглобі.

Ознаки синдрому відміни глюкокортикоїдів

У пацієнтів, які тривалий час лікувалися дексаметазоном, під час надто швидкого зниження дози може спостерігатися синдром відміни та 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.

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

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Тримати ампули в зовнішній пачці для захисту від дії світла. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Препарат не слід змішувати з іншими препаратами, крім наступних: 0,9 % розчин натрію хлориду або 5 % розчин глюкози.

При змішуванні дексаметазону з хлорпромазином, дифенгідраміном, доксапрамом, доксорубіцином, даунорубіцином, ідарубіцином, гідроморфоном, ондансетроном, прохлорперазином, калію нітратом та ванкоміцином утворюється 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 з дексаметазоном 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).

Деякі лікарські засоби, такі як метапамінол, мають так звану «несумісність, що розвивається повільно» – розвивається протягом доби при змішуванні з дексаметазоном.

Дексаметазон із глікопіролатом: значення рН остаточного розчину становить 6,4, що виходить за межі діапазону стабільності.

Упаковка. По 1 мл в ампулі. По 5 або 10 ампул у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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