ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ДЕКСАМЕТАЗОН

(DEXAMETHASONE)

Склад:

діюча речовина: дексаметазон;

1 таблетка містить дексаметазону 0,5 мг;

допоміжні речовини: крохмаль картопляний, кальцію стеарат, лактози моногідрат, натрію кроскармелоза.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Кортикостероїди для системного застосування. Глюкокортикоїди. 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 тропного гормону аденогіпофіза.

Механізм дії глюкокортикоїдів досі не повністю з’ясований. Є 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 змінює конформацію рецептора, що сприяє збільшенню його спорідненості з ДНК. Комплекс гормон/рецептор потрапляє у ядро клітини і зв'язується з регулюючим центром молекули ДНК, який також називають елементом глюкокортикоїдного відгуку (GRE). Активований рецептор, зв'язаний з GRE або зі специфічними генами, регулює транскрипцію мРНК, яка може бути збільшеною або зменшеною. Новоутворена мРНК транспортується до рибосоми, після чого відбувається утворення нових білків. Залежно від цільових клітин і процесів, що відбуваються у клітинах, синтез білків може бути посиленим (наприклад, утворення тирозинтрансамінази у клітинах печінки) або зменшеним (наприклад, 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 глюконеоґенезу у печінці. Прямий вплив на обмін жирів – це центровий розподіл жирової тканини та збільшення ліполітичної відповіді на катехоламіни.

За допомогою рецепторів у ниркових проксимальних канальцях 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 фібробластне продукування колагену типу I і типу III та утворення глікозаміногліканів. Таким чином, завдяки гальмуванню утворення позаклітинного колагену та матриксу виникає затримання загоєння ран. Довготривале введення високих доз спричиняє шляхом непрямого впливу прогресуючу резорбцію кісток і 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 і фосфатурії.

Вплив на гіпофіз та гіпоталамус

Дексаметазон проявляє у 30 разів сильнішу дію, ніж кортизол. Таким чином, він є більш потужним інгібітором кортикотропін-рилізинг-фактора (CRF) та АКТГ-секреції порівняно з ендогенним кортизолом. Це призводить до зменшення секреції кортизолу, а після довготривалого придушення 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 добу, або після 30-денної терапії низькими дозами. Після скасування короткочасної терапії (до 5 днів) високими дозами функція кори надниркових залоз повинна відновитись протягом одного тижня; після довготривалої терапії нормалізація відбувається пізніше, зазвичай до 1 року. У деяких пацієнтів може розвинутись необоротна атрофія надниркових залоз.

Протизапальна та імунодепресивна дія глюкокортикоїдів базується на їх молекулярному та біохімічному впливі. Молекулярна протизапальна дія виникає у результаті зв'язування з глюкокортикоїдними рецепторами і від 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 і лейкотрієнів. Дексаметазон зменшує утворення лейкотрієнів шляхом зменшення вивільнення арахідонової кислоти із клітинних фосфоліпідів, спричинене інгібуванням активності фосфоліпази A_2. Дія на фосфоліпази досягається не прямим впливом, а в результаті збільшення концентрації ліпокортину (макрокортин), який є інгібітором фосфоліпази A_2. Дексаметазон гальмує утворення простагландинів та тромбоксану шляхом зменшення утворення специфічного мДНК, а отже, і обсягу утворення циклооксигенази. Дексаметазон також зменшує продукування фактора активації тромбоцитів (PAF) за рахунок збільшення концентрації ліпокортину. Інші біохімічні протизапальні ефекти включають зниження утворення фактора некрозу пухлин (TNF) та інтерлейкіну (IL-1).

Клінічна ефективність та безпека застосування при COVID-19

Клінічна ефективність

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

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

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

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

Первинна кінцева точка

Летальність на 28 добу була значно нижчою у групі дексаметазону, ніж у групі звичайного лікування: 482 з 2104 пацієнтів (22,9 %) і 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 отримували інвазивну ШВЛ (29,3 % проти 41,4 %; коефіцієнт частоти 0,64; 95 % ДІ 0,51-0,81), та у тих, хто отримував додатковий кисень без інвазивної ШВЛ (23,3 % проти 26,2 %; коефіцієнт частоти 0,82; 95 % ДІ 0,72-0,94).

Не було чіткого ефекту дексаметазону 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), дещо менший ефект – серед пацієнтів, які отримували лише кисень (коефіцієнт частоти 1,15; 95 % ДІ 1,06-1,24), не було сприятливого ефекту у пацієнтів, які не отримували кисень (коефіцієнт частоти 0,96; 95 % ДІ 0,85-1,08).

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

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

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

Безпечність

У ході дослідження було зафіксовано 4 серйозні побічні явища, пов’язані з досліджуваним лікуванням, а саме: 2 випадки розвитку гіперглікемії, 1 випадок індукованого стероїдами психозу та 1 випадок кровотечі верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. В усіх випадках порушення були усунуті.

Аналіз підгруп

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

	Дексаметазон	**Звичайний догляд**			**RR (95 % CI)**
Відсутність кисню (χ_1^2 = 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 (χ_1^2 = 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 (χ_1^2 = 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**

0,5 0,75 1 1,5 2

Дексаметазон краще **Звичайний догляд краще**

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

	Дексаметазон	**Звичайний догляд**			**RR (95 % CI)**
Відсутність кисню (χ_1^2 = 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 (χ_1^2 = 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 (χ_1^2 = 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)** **$p < 0,001$**
			0,5 0,75 1 1,5 2	
			Дексаметазон краще **Звичайний догляд краще**	

[1] www.recoverytrial.net

[2, 3] (джерело: Horby P. et al., 2020; https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1;

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

Фармакокінетика.

Дексаметазон швидко та майже повністю всмоктується після перорального застосування. Біодоступність дексаметазону у таблетках наближається до 80 % (у різних джерелах вказується біодоступність від 53 % до 112 %). Максимум концентрації у плазмі крові після перорального застосування досягається після 1-2 годин, тривалість ефекту після прийому однієї дози становить приблизно 2,75 дня.

У плазмі крові приблизно 77 % дексаметазону зв'язується з білками плазми, переважно з альбуміном. Лише невелика кількість дексаметазону зв'язується з іншими білками крові. 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. Його руйнування відбувається у місці дії, тобто в самій клітині. Дексаметазон у першу чергу метаболізується у печінці, також, можливо, у нирках та інших тканинах. Переважно екскретується разом із сечею.

Клінічні характеристики.

Показання.

Ендокринні порушення:

· замісна терапія первинної або вторинної (гіпофізарної) недостатності надниркових залоз (крім гострої недостатності надниркових залоз, при якій гідрокортизон або кортизон є

препаратами вибору, зважаючи на їх більш виражений гормональний ефект); уроджена гіперплазія надниркових залоз; підгострий тиреоїдит (де Кервена) і тяжкі форми радіаційних тиреоїдитів.

Ревматичні захворювання:

· ревматоїдний артрит, включаючи ювенільний ревматоїдний артрит та позасуглобові прояви ревматоїдного артриту (ревматичні легені, зміни в серці та в очах, шкірний васкуліт), як допоміжна терапія у період, коли базова терапія ще не подіяла, та у випадку, коли знеболювальна та протизапальна дії НПЗЗ були незадовільними.

Системні захворювання сполучної тканини, васкулітні синдроми та амілоїдоз (підтримувальне та симптоматичне лікування у певних випадках під час основного захворювання):

· системний червоний вовчак (лікування полісирозитів та ураження внутрішніх органів); синдром Шегрена (лікування легеневих, ниркових та церебральних уражень); системний склероз (лікування міозитів, перикардитів та альвеолітів); поліміозити, дерматоміозити;

· системні васкуліти; амілоїдоз (замісна терапія при недостатності надниркових залоз).

Захворювання шкіри:

· пухирчатка; бульозний герпетиформний дерматит; ексфоліативний дерматит; ексудативна еритема (тяжкі форми); вузликова еритема; себорейний дерматит (тяжкі форми); псоріаз (тяжкі форми); лишай; кропив’янка, що не піддається стандартному лікуванню; фунгоїдний мікоз; склеродермія; набряк Квінке.

Алергічні захворювання (що не піддаються стандартному лікуванню):

· астма, контактний дерматит, атопічний дерматит, сироваткова хвороба, 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, склеротити, кератити, ірити); системні імунні захворювання (саркоїдоз, скроневий артеріїт); проліферативні зміни в очниці (ендокринна офтальмопатія, псевдопухлина); симпатична офтальмія; імуносупресорна терапія при пересадці рогівки.

Шлунково-кишкові захворювання:

· виразковий коліт (тяжке загострення), хвороба Крона (тяжке загострення), хронічні аутоімунні гепатити, реакція відторгнення при пересадці печінки.

Захворювання дихальних шляхів:

· гострий токсичний бронхіоліт, хронічний бронхіт;

· алергічний бронхолегеневий аспергільоз; екзогенний алергічний альвеоліт; ідіопатичний фіброзуючий альвеоліт; саркоїдоз; еозинофільна інфільтрація, вогнищевий або дисемінований туберкульоз легенів (разом із відповідною протитуберкульозною терапією); туберкульозний

плеврит (разом із відповідною протитуберкульозною терапією); плеврит при системних захворюваннях сполучних тканин; легеневий васкуліт; бериліоз (гранульоматозне запалення); облітеруючий бронхіт, спричинений отруєнням отруйними газами, радіаційний або аспіраційний пневмоніт.

Гематологічні захворювання:

· набута або вроджена хронічна апластична анемія; аутоімунна гемолітична анемія; вторинна тромбоцитопенія у дорослих; еритробластопенія; гостра лімфобластомна лейкемія (індукційна терапія); мієлодиспластичний синдром; ангіоімунобластна злоякісна Т-клітинна лімфома (у комбінації з цитостатиками); плазмоцитома (у комбінації з цитостатиками); тяжка анемія після мієлофіброзу із мієлоїдною метаплазією або з лімфоплазмоцитоїдною імуноцитомою; системний гістоцитоз (системна залежність).

Ниркові захворювання:

· первинний та вторинний гломерулонефрит (синдром Гудпасчера); ниркова недостатність при системних захворюваннях сполучних тканин (системний червоний вовчак, синдром Шегрена); системний васкуліт (зазвичай у комбінації з циклофосфамідами); гломерулонефрит при вузликовому поліартеріїті; синдром Черджа-Строса; гранулематоз Вегенера; пурпура Шенлейна-Геноха; змішана кріоглобулінемія; ниркова недостатність при артеріїті Такаясу; інтерстиціальний нефрит; імуносупресивна терапія при трансплантації нирки; індукція діурезу та зменшення протеїнурії при ідіопатичному нефротичному синдромі (без уремії) та ниркова недостатність при системному червоному вовчаку.

Онкологічні захворювання:

· паліативне лікування лейкемії та лімфоми у дорослих, гостра лейкемія у дітей, гіперкальціємія при злоякісних захворюваннях.

Неврологічні захворювання:

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

Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19):

- лікування коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19) у дорослих та пацієнтів підліткового віку (віком від 12 років з масою тіла не менше 40 кг), яким потрібна додаткова киснева терапія.

Інші показання:

· туберкульозний менінгіт із субарахноїдальною блокадою (разом із належною протитуберкульозною терапією), трихіноз із неврологічними симптомами або трихіноз міокарда; діагностичне випробування гіперфункції надниркових залоз.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до дексаметазону або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу. Гострі вірусні, бактеріальні або системні грибкові інфекції (якщо не

застосовується належна терапія), синдром Кушинга, вакцинація живою вакциною, а також годування груддю (за винятком невідкладних випадків).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Дія дексаметазону зменшується з одночасним застосуванням препаратів, які активують фермент CYP 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, що інгібують CYP 3A4 ферментну активність, таких як кетоконазол, макроліди, може спричиняти збільшення концентрації дексаметазону у сироватці крові. Дексаметазон є помірним індуктором CYP 3A4. Одночасне застосування з препаратами, що метаболізуються CYP 3A4, такими як індинавір, еритроміцин, може збільшувати їх кліренс, що спричиняє зниження концентрацій у сироватці крові.

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

Дексаметазон зменшує терапевтичний ефект протидіабетичних препаратів та антигіпертензивних засобів, празиквантелу і натрійуретиків (тому дозу цих препаратів 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 лікарських засобів слід частіше перевіряти протромбіновий час.

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

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

Антациди зменшують всмоктування дексаметазону у шлунку. Дія дексаметазону при одночасному 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 саліцилату, тому іноді важко одержати терапевтичні концентрації саліцилатів у сироватці крові. Слід виявляти обережність пацієнтам, яким поступово знижують дозу кортикостероїду, оскільки при цьому може спостерігатися підвищення концентрації саліцилату у сироватці крові та інтоксикація.

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

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

Одночасне застосування дексаметазону і талідоміду може спричинити токсичний епідермальний некроліз.

Види взаємодії, що мають терапевтичні переваги: одночасне призначення дексаметазону і метоклопраміду, дифенгідраміну, прохлорперазину або антагоністів рецепторів 5-HT_3 (рецепторів серотоніну або 5-гідрокси-триптаміну, тип 3, таких як ондансетрон або гранісетрон) ефективне для профілактики нудоти і блювання, спричинених хіміотерапією цисплатином, циклофосфамідом, метотрексатом, фторурацилом.

Очікується, що супутнє застосування з інгібіторами CYP 3A, включаючи препарати, що містять кобіцистат, збільшить ризик системних побічних ефектів. Слід уникати такої комбінації, якщо тільки перевага від її застосування не перевищує ризик розвитку системних побічних ефектів кортикостероїдів. У цьому випадку стан пацієнта потрібно контролювати щодо системних ефектів кортикостероїдів.

Особливості застосування.

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 особистому анамнезі, а також в анамнезі 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 такими симптомами: підвищена температура, нежить, почервоніння кон’юнктиви, головний біль, запаморочення, сонливість або дратівливість, біль у м’язах та суглобах, блювання, зменшення маси тіла, загальна слабкість, також часто виникають судоми. Тому дозу дексаметазону слід зменшувати поступово. Раптове припинення прийому може мати летальний наслідок.

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

Пацієнтам, які приймали дексаметазон тривалий час і зазнають сильного стресу після припинення терапії, слід відновити прийом дексаметазону, оскільки спричинена ним

недостатність надниркових залоз може тривати протягом кількох місяців після припинення лікування.

Лікування дексаметазоном або природними глюкокортикоїдами може приховати симптоми вже наявної або нової інфекції, а також симптоми кишкової перфорації. Дексаметазон може загострити системну грибкову інфекцію, латентний амебіаз і туберкульоз легенів.

Пацієнти з туберкульозом легень в активній формі повинні одержувати дексаметазон (разом із засобами проти туберкульозу) тільки при швидкоплинному або тяжкому розсіяному туберкульозі легень. Пацієнти з неактивною формою туберкульозу легень, які лікуються дексаметазоном, або пацієнти, які реагують на туберкулін, мають отримувати 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 тромбоемболією, 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 застосовувати протягом 8 тижнів до вакцинації і не починати застосовувати раніше ніж через 2 тижні після неї.

Пацієнтам, які тривалий час лікуються високими дозами дексаметазону і ніколи не хворіли на кір, необхідно 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 уповільнювати загоєння ран і утворення кісткової тканини.

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.

Дія глюкокортикоїдів посилюється у хворих на цироз печінки або гіпотиреоз.

Кортикостероїди можуть спотворювати результати шкірних алергічних тестів.

Під час постмаркетингового дослідження 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 застосовувати належні запобіжні заходи.

Системне та місцеве лікування глюкокортикоїдами може призвести до порушення зору. У разі появи затуманення або іншого порушення зору слід направити пацієнта на офтальмологічне обстеження, щоб з’ясувати причину. Це може бути катаракта, глаукома або рідкісне захворювання хоріоретинопатія, про які повідомляли під час системного та місцевого застосування кортикостероїдів.

Повідомлялося про розвиток феохромоцитомного кризу, який може призвести до летального наслідку, після лікування кортикостероїдами для системного застосування. Пацієнтам, у яких підозрюється або діагностована феохромоцитома, кортикостероїди слід призначати лише після відповідної оцінки співвідношення користь/ризик.

Лікарський засіб містить лактозу. Якщо у пацієнта встановлена непереносимість деяких цукрів, слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Шкідливий ефект на плід та новонароджену дитину не може бути виключений. 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 у випадку прееклампсії. Відповідно до загальних рекомендацій щодо лікування глюкокортикоїдами у період вагітності, потрібно застосовувати найнижчу дієву дозу для контролю основного захворювання. Дітей, народжених матерями, яким призначали глюкокортикоїди у період вагітності, треба 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, тому у сироватці крові плода можуть спостерігатися високі концентрації дексаметазону. За деякими даними, навіть фармакологічні дози глюкокортикоїдів можуть підвищити ризик недостатності плаценти, олігогідрамніону, 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.

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

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.

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

Лікування.

Рекомендована початкова доза для дорослих становить 0,5-9 мг на добу. Підтримувальна доза зазвичай становить 0,5-3 мг на добу. Добову дозу можна розподілити на 2-4 прийоми.

Початкові дози дексаметазону застосовувати до появи клінічної реакції, а потім дозу слід поступово зменшити до найнижчої клінічно ефективної дози. Якщо пероральне лікування великими дозами триває протягом періоду, що перевищує кілька днів, дозу слід поступово зменшувати протягом кількох послідовних днів або навіть протягом більш тривалого часу (зазвичай на 0,5 мг за 3 дні). Максимальна добова доза зазвичай становить 15 мг, мінімальна ефективна доза – 0,5-1 мг на добу.

Під час тривалого лікування високими дозами рекомендується приймати дексаметазон разом з їжею, а між прийомами їжі застосовувати антациди.

Лікування COVID-19

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

Тривалість лікування визначається індивідуально, відповідно до клінічного стану пацієнта.

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

Дози для дітей

Рекомендована доза для перорального застосування при замісній терапії становить 0,02 мг/кг маси тіла або 0,67 мг/м^2 площі поверхні тіла на добу за 3 прийоми.

При всіх інших показаннях діапазон початкових доз становить 0,08-0,3 мг/кг на добу або 2,5-10 мг/м^2 площі поверхні тіла на добу у 3-4 прийоми.

Діагностичне випробування гіперфункції надниркових залоз

Проба з дексаметазоном (проба Ліддла). Проводити у вигляді малого та великого тестів.

Під час малого тесту дексаметазон призначати по 0,5 мг кожні 6 годин протягом 48 годин (а саме: о 8 годині ранку, о 14 годині, 20 годині та 2 годині ночі). До і після призначення дексаметазону визначати вміст 17-гідроксикортикостероїду або вільного кортизолу у добовій сечі. Наведені дози дексаметазону пригнічують утворення кортикостероїдів майже у всіх практично здорових осіб. Через 6 годин після останньої дози дексаметазону вміст кортизолу у плазмі крові нижче 135-138 нмоль/л (4,5-5 мкг/100 мл). Зниження виведення 17-гідроксикортикостероїду нижче 3 мг на добу, а вільного кортизолу – нижче 54-55 нмоль на

добу (19-20 мкг на добу) виключає гіперфункцію надниркових залоз. В осіб із хворобою або синдромом Кушинга при проведенні малого тесту виведення кортикостероїдів не змінюється.

Під час проведення великого тесту дексаметазон призначати по 2 мг кожні 6 годин протягом 48 годин (а саме: 8 мг дексаметазону на добу). Також проводити збір сечі для визначення 17-гідроксикортикостероїду або вільного кортизолу (у разі необхідності визначати вільний кортизол у плазмі крові). При хворобі Кушинга спостерігається зниження виведення 17-гідроксикортикостероїду або вільного кортизолу на 50 % та більше, у той час як при пухлинах надниркових залоз або АКТГ-ектопованому (або кортиколіберин-ектопованому) синдромі виведення кортикостероїдів не змінюється. У деяких пацієнтів з АКТГ-ектопованим синдромом зниження виведення кортикостероїдів не виявляється навіть після прийому дексаметазону у дозі 32 мг на добу.

Еквівалентні дози кортикостероїдів:

Дексаметазон 0,75 мг	Преднізон 5 мг
Кортизон 25 мг	Метилпреднізолон 4 мг
Гідрокортизон 20 мг	Тріамцинолон 4 мг
Преднізолон 5 мг	Бетаметазон 0,75 мг

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

Діти.

Дексаметазон можна застосовувати дітям та підліткам тільки у разі явної необхідності. Під час лікування дексаметазоном необхідний ретельний нагляд за ростом і розвитком дітей.

Передозування.

Відомо про поодинокі випадки гострого передозування, в тому числі з летальним наслідком.

Передозування після кількох тижнів застосування надмірних доз може спричинити більшість із побічних ефектів, перш за все медикаментозний синдром Кушинга.

Разовий прийом надмірної кількості таблеток не призводить до клінічно значущої інтоксикації. Специфічного антидоту немає. Лікування передозування має бути підтримувальним 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 порушення.

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, хоріоретинопатія.

З боку судин: гіпертензія, телеангіоектазія.

З боку шкіри та підшкірних тканин: потоншання шкіри.

З боку кістково-м'язової та сполучної тканини: м'язова атрофія, остеопороз (збільшення виведення кальцію з організму), 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 при застосуванні інших глюкокортикоїдів), 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.

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, судоми, головний біль.

З боку психіки: зміни особистості та поведінки частіше проявляються у вигляді ейфорії;

безсоння, дратівливість, гіперкінез та 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 надниркової залози та атрофія надниркової залози (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 пероральних протидіабетичних лікарських засобах у хворих на цукровий діабет, затримка натрію та води, збільшення витрат калію, гіпокаліємічний алкалоз; негативний азотний баланс, зумовлений білковим катаболізмом; гіпокальціємія.

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

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

З боку шкіри та підшкірних тканин: уповільнене загоєння ран, стрії, петехії та екхімози, 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, затуманення зору.

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 гіпопігментація 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 і як результат – випадки недостатності надниркових залоз, артеріальної гіпотензії, можливий 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.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення.

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

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістерах; по 1 або 5 блістерів у коробці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Товариство з обмеженою відповідальністю «Дослідний завод «ГНЦЛС».

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОРПОРАЦІЯ «ЗДОРОВ’Я».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, Харківська обл., місто Харків, вулиця Воробйова, будинок 8.

(Товариство з обмеженою відповідальністю «Дослідний завод «ГНЦЛС»)

Україна, 61013, Харківська обл., місто Харків, вулиця Шевченка, будинок 22.

(ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОРПОРАЦІЯ «ЗДОРОВ’Я»)