

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ДЕКСАМЕТАЗОН

Склад:

діюча речовина: dexamethasone;

1 мл розчину містить дексаметазону натрію фосфату 4 мг;

допоміжні речовини: пропіленгліколь, гліцерин, фосфатний буферний розчин, динатрію едетат, метилпарагідроксибензоат (Е 218), пропілпарагідроксибензоат (Е 216), вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна рідина.

Фармакотерапевтична група. Кортикостероїди для системного застосування. Глюкокортикоїди. Код АТХ N02A B02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Дексаметазон – синтетичний 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. Зараз існує достатня кількість повідомлень про механізм дії глюкокортикоїдів на підтвердження того, що вони діють на клітинному рівні. У цитоплазмі клітин існують дві добре визначені системи рецепторів. Через зв'язування з рецепторами глюкокортикоїдів кортикоїди 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). Активований 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 тирозинтрансферази 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 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 $66,1 \pm 15,7$ 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 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), 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 норми 0,96; 95 % ДІ 0,85–1,08).

Результат	Дексаметазон (N = 2104)	Звичайне лікування (N = 4321)	Коефіцієнт частоти ризику* (95 % ДІ)
<i>Кількість / загальна кількість пацієнтів (%)</i>			
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 смертність, залежно від віку та способу підтримки дихання, отримані при рандомізації²

☒☒☒☒☒☒ Дексаметазон	Звичайний догляд	RR (95 % CI)
Відсутність кисню ($\chi_1^2 = 0,70$; $p = 0,40$)		
< 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 ($\chi_1^2 = 2,54$; $p = 0,11$)

<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> < 70	53/675 (7,9 %)	193/1473 (13,1 %)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	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 ($\chi_1^2 = 0,28$; $p = 0,60$)

<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> < 70	66/269 (24,5 %)	217/569 (38,1 %)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	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 %)	<input type="checkbox"/>	0,83 (0,75-0,93) $p < 0,001$
---------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------	---

0,5 0,75
1 1,5 2
Дексаметазон Звичайний
краще догляд краще

Ефекти призначення дексаметазону на 28-денну смертність, залежно від способу підтримки дихання, і від наявності будь-якого хронічного захворювання, отримані при рандомізації³

<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Дексаметазон Звичайний догляд		RR (95 % CI)
Відсутність кисню ($\chi_1^2 = 0,08$; $p = 0,78$)			
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Попереднє захворювання	65/313 (20,8 %)	100/598 (16,7 %)	<input type="checkbox"/> 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 ($\chi_1^2 = 2,05$; $p = 0,15$)

<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Попереднє захворювання	221/702 (31,5 %)	481/1473 (32,7 %)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	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 ($\chi_1^2 = 1,52$; $p = 0,22$)

<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Попереднє захворювання	51/159 (32,1 %)	150/346 (43,4 %)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	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) ✘ р < 0,001
			0,5 1,5	0,75 2
			1	
			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. Після внутрішньовенного введення максимальні концентрації дексаметазону фосфату у плазмі крові досягаються 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 препаратів починається швидко після внутрішньовенного введення. При внутрішньом'язовому введенні клінічний ефект спостерігається через 8 годин після введення. Дія препарату продовжується 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'язані з білками, переважно з альбуміном. Лише незначна кількість дексаметазону зв'язується з іншими білками плазми крові. Дексаметазон є жиророзчинною речовиною, тому він проходить 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. Невеликі кількості дексаметазону метаболізуються у нирках та інших тканинах. Основним шляхом виведення є нирки.

Клінічні характеристики.

Показання. Дексаметазон вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово у невідкладних випадках, а також при неможливості перорального застосування препарату при таких станах:

ендокринні порушення:

– замісна терапія первинної або вторинної (гіпофізарної) недостатності надниркових залоз (гідрокортизон або кортизон є препаратами вибору; при необхідності синтетичні аналоги можна застосовувати разом з 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 наднирковою недостатністю або при невизначеному адренкортикальному 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;
- синовіїті при остеоартрозі;
- ревматоїдному артриті, включаючи ювенільний ревматоїдний артрит (деякі випадки можуть потребувати низькодозової підтримуючої терапії);
- епікондиліті;
- гострому та підгострому бурситі;
- гострому неспецифічному тендосиновіїті;
- 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);
- ексfolіативний 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 та 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 з 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.

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);
- уроджена (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:

- набряк мозку через первинну або метастатичну пухлину мозку, краніотомію або травму голови.

Застосування при набряку мозку не заміняє належні нейрохірургічні дослідження та кінцеві призначення, такі як нейрохірургічне втручання та інша специфічна терапія.

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 або загрозою блокади (разом із відповідною протитуберкульозною терапією);

- трихіноз з 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, запальні та інфільтровані ураження при оперізувальному лишайі, псоріазі, кільцеподібній гранульомі;
- дискоїдний червоний вовчий лишай;
- ліпоїдний атрофічний дерматит Оппенгейма;
- локалізована алопеція.

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

Протипоказання. Внутрішньом'язове введення протипоказане пацієнтам з тяжкими захворюваннями згортання крові. Місцеве введення протипоказане при бактеріємії, системних грибкових інфекціях, для пацієнтів з нестабільними суглобами, інфекціями у місці застосування, у тому числі при септичному артриті внаслідок гонореї чи туберкульозу.

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.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Паралельне застосування дексаметазону і нестероїдних протизапальних засобів підвищує ризик шлунково-кишкової кровотечі та утворення виразок.

Дія дексаметазону зменшується з одночасним застосуванням препаратів, які активують

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

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

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

Дексаметазон зменшує терапевтичний ефект препаратів для лікування цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, празиквантелу і натрійуретиків (тому дозу цих лікарських засобів слід збільшити); проте підвищує активність гепарину, альбендазолу і калійуретиків (дозу цих препаратів слід зменшити у разі необхідності).

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

Паралельне застосування дексаметазону і 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.

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. Необхідно виявляти обережність щодо пацієнтів, яким поступово знижують дозу кортикостероїдів, оскільки при цьому може спостерігатися підвищення концентрації саліцилатів у сироватці крові та інтоксикація.

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

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

Одночасне застосування дексаметазону і талідоміду може спричинити токсичний епідермальний некроліз.

Види взаємодії, які мають терапевтичні переваги: паралельне призначення дексаметазону і метоклопраміду, дифенгідраміду, прохлорперазину або антагоністів рецепторів 5-НТ₃ (рецепторів серотоніну або 5-гідрокситриптаміну, тип 3, таких як ондансетрон або гранісетрон) ефективно для профілактики нудоти і блювання, спричинених хіміотерапією цисплатином, циклофосфамідом, метотрексатом, фторурацилом.

Особливості застосування. У пацієнтів, які тривалий час лікуються дексаметазоном, у разі припинення лікування може спостерігатися синдром відміни (без видимих ознак недостатності надниркових залоз) із симптомами: підвищена температура, нежить, почервоніння кон'юнктиви, головний біль, запаморочення, сонливість або дратівливість, біль у м'язах і суглобах, блювання, зменшення маси тіла, загальна слабкість, також часто судоми. Тому дозу дексаметазону треба зменшувати поступово. Раптове припинення прийому може мати летальний наслідок.

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).

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

Якщо пацієнтам вводили дексаметазон тривалий час і вони мають тяжкий стрес після припинення терапії, слід відновити застосування дексаметазону, оскільки спричинена ним недостатність надниркових залоз може тривати протягом кількох місяців після припинення лікування.

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 відміні препарату. Потрібно спостерігати та вчасно виявляти зміни психічного стану, особливо депресивного настрою, суїцидальних думок та намірів. З особливою обережністю потрібно застосовувати кортикостероїди пацієнтам з афективними розладами, наявними в анамнезі, особливо пацієнтам з алергічними реакціями на будь-які інші ліки в анамнезі, а також у найближчих родичів. Появі небажаних ефектів можна запобігти, застосовуючи мінімальні ефективні дози протягом найкоротшого періоду або застосовувати необхідну денну дозу препарату один раз вранці.

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.

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

Обережність і медичний нагляд рекомендовані хворим на остеопороз, артеріальну гіпертензію, серцеву недостатність, туберкульоз, глаукому, печінкову або ниркову недостатність, діабет,

активну пептичну виразку, недавній кишковий анастомоз, виразковий коліт і епілепсію. Особливого нагляду потребують пацієнти протягом перших тижнів після інфаркту міокарда, пацієнти з тромбоемболією, тяжкою 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 рівень калію у сироватці.

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

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

Рекомендується виявляти обережність пацієнтам, які одужують після операції або перелому кісток, оскільки дексаметазон може уповільнити загоєння ран та 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.

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

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

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

Треба уникати введення препарату у нестійкі суглоби.

Кортикоїди можуть спотворювати результати шкірних алергічних тестів.

Повідомлялося про гіпертрофічну кардіоміопатію у передчасно народжених немовлят після системного застосування кортикостероїдів, включаючи дексаметазон. Більшість випадків, про які повідомлялося, були оборотними після припинення лікування. У недоношених немовлят, які отримували дексаметазон для системного застосування, слід проводити діагностичну оцінку і моніторинг функції та структури серця.

Феохромоцитомний криз.

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.

Спеціальна інформація про деякі інгредієнти.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Наявність у складі лікарського засобу допоміжних речовин метилпарагідроксибензоату (E 218), пропілпарагідроксибензоату (E 216) може спричинити алергічні реакції (можливо уповільнені), а в окремих випадках – бронхоспазм.

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 жінкам тільки у поодиноких невідкладних випадках, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода. Особлива обережність рекомендується при прееклампсії. Відповідно до загальних рекомендацій при лікуванні під час вагітності глюкокортикоїдами, слід застосовувати найнижчу дієву дозу для контролю основного захворювання. Дітей, народжених матерями, яким призначали глюкокортикоїди під час 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, преднізолон, тому у сироватці крові зародка можуть спостерігатися високі концентрації дексаметазону. За деякими даними, навіть фармакологічні дози глюкокортикоїдів можуть підвищити ризик недостатності плаценти, олігогідрамніозу, уповільненого розвитку плода або його внутрішньоматкової загибелі, підвищення кількості лейкоцитів (нейтрофілів) у плода і недостатності надниркових залоз. Немає жодних доказів, що підтверджують тератогенну дію глюкокортикостероїдів.

Дослідження показали підвищений ризик неонатальної гіпоглікемії після пренатального короткотривалого застосування кортикостероїдів, включаючи дексаметазон, жінкам із ризиком пізніх передчасних пологів.

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

Лактація. Застосування у період годування груддю протипоказане (за винятком невідкладних випадків). Невелика кількість глюкокортикоїдів проникають 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. Призначати дорослим та дітям з періоду новонародженості. 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 немовлятам, особливо недоношеним.

Коли препарат змішується з розчинником для інфузії, слід дотримуватись правил асептики. Оскільки розчини для інфузій зазвичай не містять консервантів, суміші слід застосовувати протягом 24 годин.

Препарати для парентерального введення слід візуально перевіряти на наявність сторонніх частинок 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 достатньою доза нижче 0,5 мг, у той час як при тяжких захворюваннях може бути необхідною доза вище 9 мг на добу.

Початкові дози Дексаметазону слід застосовувати до появи клінічної реакції, а потім дозу слід поступово зменшувати до найнижчої клінічно ефективної. Якщо високі дози призначати більше кількох днів, дозу потім слід поступово зменшувати протягом 5-7 днів або і більш тривалого періоду.

Якщо через відповідний період часу не відбувається задовільної клінічної реакції, слід припинити ін'єкції дексаметазону фосфату і призначити пацієнту інше лікування.

Слід ретельно спостерігати за симптомами, що можуть потребувати корекції дозування, а саме: змінами клінічного стану у результаті ремісії або загострення хвороби, індивідуальною реакцією на препарат і впливом стресу (наприклад, хірургічне втручання, інфекція, травма). Під час стресу може виявитися необхідним тимчасово збільшити дозу.

Якщо введення препарату потрібно припинити після більше ніж 2-3 днів лікування, відміну слід проводити поступово.

При внутрішньовенному введенні дозування зазвичай є таким самим, як і при пероральному застосуванні. Проте при деяких негайних, гострих, небезпечних для життя ситуаціях застосування доз, що перевищують звичайні, може бути виправданим і суміщатися з пероральним дозуванням. Слід взяти до уваги, що при внутрішньом'язовому введенні швидкість абсорбції є повільнішою.

Шок

У поточній медичній практиці застосовують високі (фармакологічні) дози кортикостероїдів для лікування шоку, стійкого до традиційної терапії. Існують наступні 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.

40 мг початково, потім повторні внутрішньовенні ін'єкції кожні 4-6 годин, доки спостерігаються симптоми шоку.

40 мг початково, 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 повинно тривати тільки до стабілізації стану пацієнта і зазвичай не довше 48-72 годин.

Набряк мозку

Дексаметазон, розчин для ін'єкцій, зазвичай призначати у початковій дозі 10 мг внутрішньовенно, потім по 4 мг кожні 6 годин внутрішньом'язово до зникнення симптомів.

Реакція на лікування зазвичай спостерігається протягом 12-24 годин, дозування може бути знижене після 2-4 днів лікування, препарат слід відмінити поступово протягом 5-7 днів. Для паліативного застосування у пацієнтів з 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 самі купіруються, або тяжких загостреннях хронічних алергічних захворювань призначати наступну схему дозування, яка об'єднує парентеральну та пероральну терапію:

Дексаметазон, розчин для ін'єкцій, 4 мг/мл: *перший день* - 1 або 2 мл (4 або 8 мг),

внутрішньом'язово.

Дексаметазон, таблетки, 0,5 мг: *другий і третій дні* – 6 таблеток за два прийоми кожен день; *четвертий день* – 3 таблетки за два прийоми; *п'ятий і шостий дні* – 1½ таблетки кожен день; *сьомий день* – немає лікування; *восьмий день* – повторний візит до лікаря.

Ця схема призначена для забезпечення адекватного лікування протягом епізодів загострення для зниження ризику передозування у хронічних випадках.

Лікування COVID-19

Дорослим та дітям віком від 12 років з масою тіла не менше 40 кг: по 6 мг дексаметазону внутрішньовенно 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.

Місцеве введення

Внутрішньосуглобове введення, введення у місце ураження або у м'які тканини зазвичай застосовувати у випадках, коли ураження обмежується одним або двома суглобами (ділянками). Дози та частота ін'єкцій залежить від умов та місця введення. Звичайна доза – 0,2–6 мг. Повторне введення в суглоб можливе після 3-4 місяців. Введення може бути виконано три або чотири рази в один суглоб протягом усього життя та одночасно не більш ніж у 2 суглоби. Часте внутрішньосуглобове введення може ушкодити суглобовий хрящ та викликати кістковий некроз.

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

Слід уникати внутрішньосуглобового введення кортикостероїдів в 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

Дексаметазон, розчин для ін'єкцій, 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 у 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 міліграмах для різних кортикостероїдів.

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

Такі співвідношення доз стосуються лише перорального чи внутрішньовенного застосування цих препаратів. Коли ці препарати або їхні похідні вводити внутрішньом'язово або внутрішньосуглобово, їхні відносні властивості можуть значно змінюватись.

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

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

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

Побічні реакції.

Побічні явища при короткостроковому лікуванні дексаметазоном:

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості.

З боку ендокринної системи: транзиторне пригнічення функції надниркових залоз.

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

З боку психіки: психічні розлади.

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

Побічні явища при довготривалому лікуванні дексаметазоном:

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

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

З боку обміну речовин та харчування: ожиріння.

З боку органів зору: катаракта, глаукома.

З боку судин: гіпертензія; телеангіоектазія.

З боку шкіри та підшкірних тканин: потоншення шкіри;

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

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

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

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

З боку серця: мультифокальна екстрасистолія шлуночка, тимчасова брадикардія, серцева недостатність, зупинка серця, перфорація міокарда внаслідок перенесеного інфаркту міокарда, гіпертрофічна кардіоміопатія у передчасно народжених немовлят.

З боку судин: гіпертензивна енцефалопатія.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 та внаслідок цього можуть траплятися випадки недостатності надниркових залоз, артеріальної гіпотензії або летальний наслідок. У деяких випадках ознаки синдрому відміни можуть бути подібними до ознак погіршення або рецидиву захворювання, від якого пацієнт лікувався. Якщо трапляються тяжкі небажані реакції, лікування необхідно припинити.

Термін придатності. 3 роки.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

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

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

Приблизно 16 % дексаметазону розкладаються 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 падає 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 з глікопіролатом: значення рН залишкового розчину становить 6,4, що виходить за межі діапазону стабільності.

Упаковка. По 1 мл або 2 мл в ампулах № 5, № 10 у пачці; № 5 у блістері у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Товариство з обмеженою відповідальністю «Дослідний завод «ГНЦЛС».

Товариство з обмеженою відповідальністю «Фармацевтична компанія «Здоров'я».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 61057, 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 «Фармацевтична компанія «Здоров'я»)