

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ДЕКСАМЕТАЗОН-ДАРНИЦЯ**  
**(DEXAMETHASONE-DARNITSA)**

**Склад:**

*діюча речовина:* dexamethasone;

1 таблетка містить дексаметазону 0,5 мг;

*допоміжні речовини:* лактоза моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію кроскармелоза, магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки білого або майже білого кольору, плоскоциліндричної форми, з фаскою.

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

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Дексаметазон-Дарниця – синтетичний гормон кори надниркових залоз (кортикостероїд), який має 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 глюкокортикостероїдів досі не повністю з'ясований. Зараз наявна достатня кількість повідомлень про механізм дії глюкокортикостероїдів на підтвердження того, що вони діють на клітинному рівні. У цитоплазмі клітин є дві добре вивчені системи рецепторів. Через зв'язування з рецепторами глюкокортикоїдів глюкокортикостероїди 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.

Глюкокортикостероїди 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 у ядро клітини і зв'язується з регулюючим центром молекули ДНК, який також називають елементом глюкокортикоїдної відповіді (GRE). Активованій рецептор, зв'язаний з GRE або зі специфічними генами, регулює транскрипцію м-РНК, що може бути збільшеною або зменшеною. Новоутворена м-РНК транспортується до рибосоми, після чого відбувається утворення нових білків. Залежно від цільових клітин і процесів, що відбуваються у клітинах, синтез білків може бути посилений (наприклад, утворення тирозинтрансамінази у клітинах печінки) або зменшений (наприклад, утворення ІЛ-2 у лімфоцитах). Оскільки рецептори глюкокортикостероїдів є в усіх типах тканин, можна вважати, що глюкокортикостероїди 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)<sup>1</sup>, 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*
	(N = 2104)	(N = 4321)	
	Кількість/загальна кількість пацієнтів (%)		(95 % ДІ)
<i>Первинна кінцева точка</i>			
Летальність у 28 днів	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75-0,93)
<i>Вторинна кінцева точка</i>			
Виписаний із лікарні протягом 28 днів	1413/2104 (67,2)	2745/4321 (63,5)	1,10 (1,03-1,17)
Інвазивна ШВЛ або летальний наслідок <sup>†</sup> :			
– інвазивна ШВЛ	456/1780 (25,6)	994/3638 (27,3)	0,92 (0,84-1,01)
– летальний наслідок	102/1780 (5,7)	285/3638 (7,8)	0,77 (0,62-0,95)
	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;

<sup>†</sup> З цієї категорії виключаються пацієнти, які отримували інвазивну ШВЛ при рандомізації.

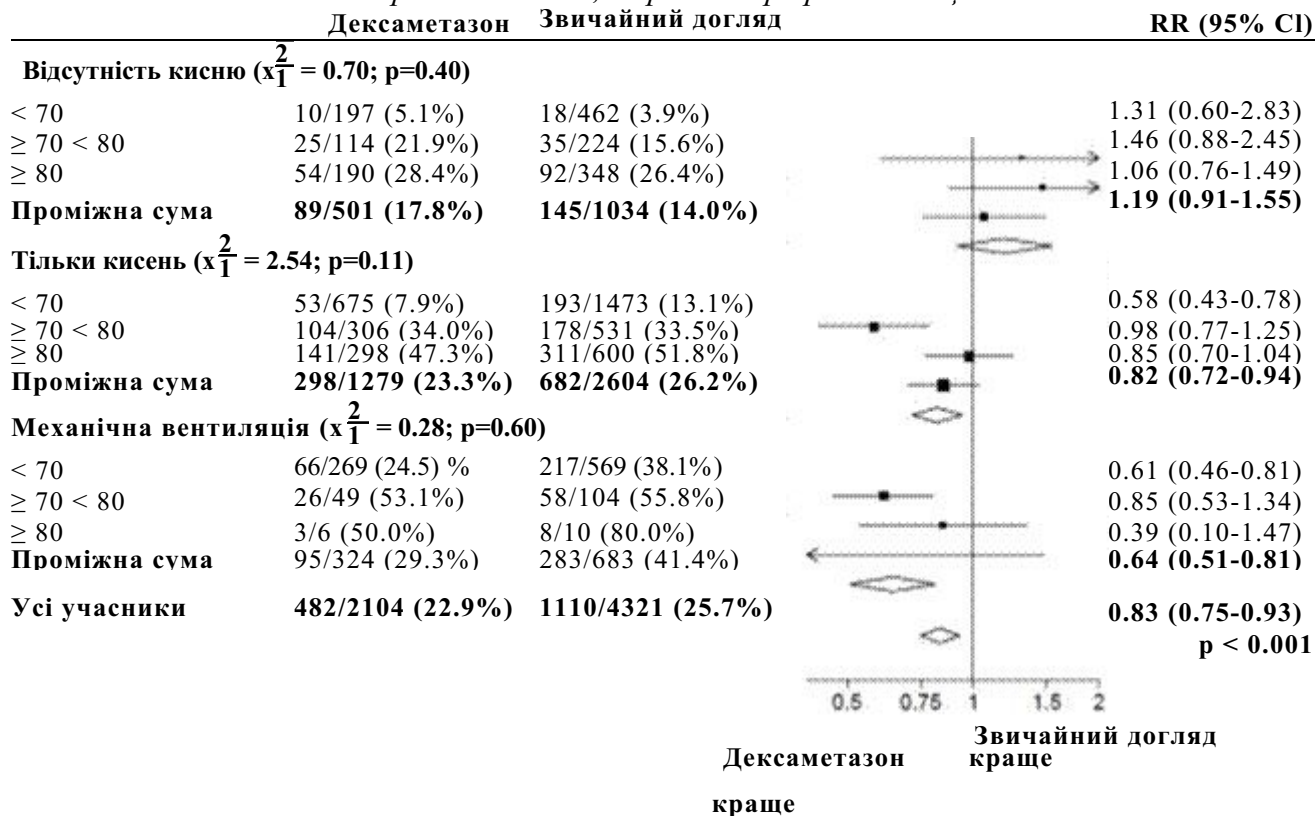
#### *Безпечність*

У ході дослідження було зафіксовано 4 серйозні побічні явища, пов'язані з досліджуваним лікуванням, а саме: 2 випадки розвитку гіперглікемії, 1 випадок стероїдного індукованого

психозу та 1 випадок кровотечі верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Всі випадки врегульовані.

Аналіз підгруп

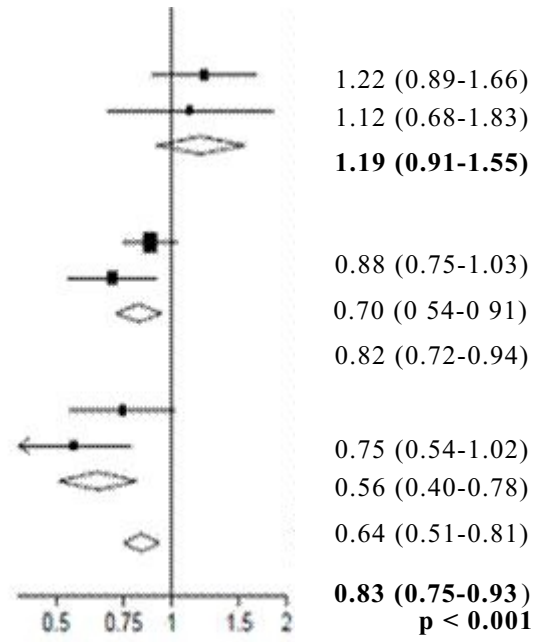
Ефекти призначення дексаметазону на 28-денну смертність, залежно від віку та способу підтримки дихання, отримані при рандомізації<sup>2</sup>



Ефекти призначення дексаметазону на 28-денну смертність, залежно від способу підтримки дихання, отримані при рандомізації, та за наявності будь-якого хронічного захворювання<sup>3</sup>

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

Відсутність кисню ( $\chi^2_1 = 0.08$ ; $p=0.78$ )			
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)
<b>Проміжна сума</b>	<b>89/501 (17.8%)</b>	<b>145/1034 (14.0%)</b>	<b>1.19 (0.91-1.55)</b>
Тільки кисень ( $\chi^2_1 = 2.05$ ; $p=0.15$ )			
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)
<b>Проміжна сума</b>	<b>298/1279 (23.3%)</b>	<b>682/2604 (26.2%)</b>	<b>0.82 (0.72-0.94)</b>
Механічна вентиляція ( $\chi^2_1 = 1.52$ ; $p=0.22$ )			
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)
<b>Проміжна сума</b>	<b>95/324 (29.3%)</b>	<b>283/683 (41.4%)</b>	<b>0.64 (0.51-0.81)</b>
<b>Усі учасники</b>	<b>482/2104 (22.9%)</b>	<b>1110/4321 (25.7%)</b>	<b>0.83 (0.75-0.93)</b>



Дексаметазон **краще**      Звичайний догляд **краще**

<sup>1</sup> www.recoverytrial.net

<sup>2, 3</sup> (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 прийому внутрішньо дексаметазон майже повністю всмоктується. Біодоступність дексаметазону в таблетках наближається до 80 %. Максимальні концентрації у плазмі крові та максимальна дія спостерігаються через 1–2 години. Після прийому разової дози дія продовжується протягом приблизно 2,75 дня.

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. Проявляє 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. Лікарський засіб метаболізується переважно у печінці. Невелика кількість дексаметазону метаболізується у нирках та інших тканинах. Основним шляхом виведення є нирки.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

*Алергічні захворювання:* контроль тяжких або інвалідизуючих алергічних станів, що не піддаються традиційному лікуванню: бронхіальна астма; atopічний дерматит; контактний дерматит; алергія на лікарські засоби; хронічний або сезонний алергічний риніт; сироваткова хвороба.

*Захворювання шкіри:* бульозний герпетиформний дерматит; ексфолюативна еритродермія; фунгоїдний мікоз; пухирчатка; тяжка мультиформна еритема (синдром Стівенса-Джонсона).

*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 з мінералокортикоїдами; у педіатричній практиці сумісне застосування з мінералокортикоїдами надзвичайно важливе); уроджена гіперплазія надниркових залоз; гіперкальціємія, спричинена раковим ураженням; негнійне запалення щитовидної залози.

*Шлунково-кишкові захворювання:* для виведення пацієнта з критичного періоду при: хворобі Крона; виразковому коліті.

*Гематологічні захворювання:* набута (аутоімунна) гемолітична анемія; уроджена (еритроїдна) гіпопластична анемія; ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура у дорослих; справжня еритроцитарна аплазія; деякі випадки вторинної тромбоцитопенії.

*Онкологічні захворювання:* паліативне лікування лейкемії та лімфоми.

*Неврологічні захворювання:* загострення розсіяного склерозу; набряк мозку через первинну або метастатичну пухлину мозку, краніотомію або травму голови.

*Захворювання очей:* симпатична офтальмія; темпоральний артеріт; увеїт; запальні захворювання ока, що не піддаються лікуванню глюкокортикостероїдами для місцевого застосування.

*Захворювання нирок:* стимулювання діурезу або зменшення протеїнурії при ідіопатичному нефротичному синдромі та порушенні функції нирок при системному червоному вовчаку.

*Захворювання дихальних шляхів:* бериліоз; вогнищевий або дисемінований туберкульоз легенів (застосовувати разом із відповідною протитуберкульозною хіміотерапією); ідіопатична еозинофілічна пневмонія; симптоматичний саркоїдоз.

*Ревматичні захворювання:* як допоміжна терапія для короткочасного застосування (для виведення пацієнта з гострого стану або при загостренні хвороби) при: гострому подагричному артриті; гострому ревматичному кардиті; анкілозуючому спондиліті; псоріатичному артриті; ревматоїдному артриті, включаючи ювенільний ревматоїдний артрит (деякі випадки можуть потребувати низькодозової підтримуючої терапії); лікування дерматоміозиту, поліміозиту та системного червоного вовчака.

*Інші показання:* діагностичне випробування гіперфункції надниркових залоз; трихіноз із неврологічними симптомами або трихіноз міокарда; туберкульозний менінгіт із субарахноїдальною блокадою або загрозою блокади (разом із відповідною протитуберкульозною терапією); 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.

#### ***Протипоказання.***

Індивідуальна підвищена чутливість до дексаметазону або до інших компонентів лікарського засобу.

Паразитарні, вірусні, бактеріальні або системні грибкові інфекції (на даний час або нещодавно перенесені, включаючи нещодавній контакт із хворим), якщо не застосовується належна терапія.

Вакцинація живою вакциною, синдром Іценка-Кушинга, а також годування груддю (за винятком невідкладних випадків).

***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Одночасне застосування з дексаметазоном нестероїдних протизапальних засобів та етанолу підвищує ризик шлунково-кишкової кровотечі та утворення виразок.

Ефективність дексаметазону зменшується, якщо одночасно приймати рифампіцин, карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн, 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.

Сумісне застосування дексаметазону та лікарських засобів, що інгібують СYP 3A4 ферментну активність, таких як кетоконазол, антибіотики-макроліди, може спричиняти збільшення концентрації дексаметазону в сироватці та плазмі крові. Дексаметазон є помірним індуктором СYP 3A4. Одночасне застосування з лікарськими засобами, що метаболізуються СYP 3A4, такими як індинавір, еритроміцин, може збільшувати їхній кліренс, що спричиняє зниження концентрації у сироватці крові.

Шляхом інгібування ферментної дії СYP 3A4 кетоконазол може збільшувати концентрації дексаметазону в сироватці крові. З іншого боку, Кетоконазол може пригнічувати наднирковий синтез глюкокортикоїдів, тому внаслідок зниження концентрації дексаметазону може розвиватися недостатність надниркових залоз.

Дексаметазон зменшує терапевтичний ефект ліків: протидіабетичних лікарських засобів та антигіпертензивних засобів, кумаринових антикоагулянтів, празиквантелу і натрійуретиків (тому дозу цих лікарських засобів слід збільшити); він підвищує активність гепарину, альбендазолу і калійуретиків (дозу цих лікарських засобів 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 дексаметазону і високих доз інших глюкокортикоїдів або агоністів  $\beta_2$ -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. Не було встановлено, чи впливає одночасне вживання їжі або алкоголю на фармакокінетику дексаметазону, проте паралельний прийом лікарських засобів і їжі з високим вмістом натрію не рекомендований.

Глюкокортикостероїди посилюють нирковий кліренс саліцилату, тому іноді важко одержати терапевтичні концентрації саліцилатів у сироватці крові. Слід проявляти обережність пацієнтам, яким поступово знижують дозу глюкокортикостероїду, оскільки при цьому може спостерігатися підвищення концентрації саліцилату в сироватці крові та інтоксикація.

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

Одночасне застосування ритордину і дексаметазону протипоказане під час пологів, оскільки може призвести до набряку легенів. Повідомляли про летальні наслідки породіль через розвиток такого стану.

При одночасному застосуванні з живими противірусними вакцинами і на тлі інших видів імунізації збільшує ризик активації вірусів і розвитку інфекцій.

Посилює метаболізм ізоніазиду, мексилетину (особливо у «швидких ацетиляторів»), що призводить до зниження їхніх плазмових концентрацій.

Збільшує ризик розвитку гепатотоксичної дії парацетамолу (індукція «печінкових» ферментів і утворення токсичного метаболіту парацетамолу).

Підвищує (при тривалій терапії) вміст фолієвої кислоти.

Гіпокаліємія, зумовлена глюкокортикостероїдами, може збільшувати вираженість і тривалість м'язової блокади на тлі застосування міорелаксантів.

У високих дозах знижує ефект соматропіну.

Ослаблює вплив вітаміну D на всмоктування  $Ca^{2+}$  у просвіті кишечника.

Ергокальциферол та паратгормон перешкоджають розвитку остеопатії, спричиненої глюкокортикостероїдами.

Індометацин, витісняючи дексаметазон зі зв'язку з альбумінами, збільшує ризик розвитку його побічних ефектів.

Амфотерицин В та інгібітори карбоангідрази збільшують ризик розвитку остеопорозу.

Застосування мітотану та інших інгібіторів функції кори надниркових залоз – може призводити до необхідності підвищення дози глюкокортикостероїдів.

Кліренс глюкокортикостероїдів підвищується на тлі застосування гормонів щитовидної залози.

Імунодепресанти підвищують ризик розвитку інфекцій та лімфоми або інших лімфопроліферативних порушень, пов'язаних з вірусом Епштейна-Барра.

Естроген (включаючи пероральні естрогенвмісні контрацептиви) знижує кліренс глюкокортикостероїдів, подовжує період напіввиведення та їхні терапевтичні і токсичні ефекти.

Появі гірсутизму та вугрів сприяє одночасне застосування інших стероїдних гормональних лікарських засобів – андрогенів, естрогену, анаболіків, пероральних контрацептивів.

Трициклічні антидепресанти можуть посилювати вираженість депресії, спричиненої прийомом глюкокортикостероїдів.

Ризик розвитку катаракти підвищується при застосуванні на тлі інших глюкокортикостероїдів, антипсихотичних лікарських засобів (нейролептиків), карбутаміду та азатіоприну.

Одночасне призначення з м-холіноблокаторами, антигістамінними лікарськими засобами, трициклічними антидепресантами, нітратами сприяє підвищенню внутрішньоочного тиску.

Одночасне застосування циклоспорину та глюкокортикостероїдів призводить до підвищення їхньої активності; при їх одночасному застосуванні можливе виникнення судом.

Одночасне застосування дексаметазону і талідоміду може спричинити токсичний епідермальний некроліз.

Одночасне застосування дексаметазону з антихолінестеразними лікарськими засобами може призводити до вираженої слабкості у пацієнтів із міастенією *gravis*.

При одночасному застосуванні дексаметазону з амфотерицином В та лікарськими засобами, які виводять калій з організму (діуретики), відзначається гіпокаліємія, що може призводити до серцевої недостатності.

*Види взаємодії, що мають терапевтичні переваги:* одночасне призначення дексаметазону і метоклопраміду, дифенгідраміду, прохлорперазину або антагоністів рецепторів 5-НТ<sub>3</sub> (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.**

До початку і під час проведення терапії глюкокортикостероїдами необхідно контролювати загальний аналіз крові, рівень глікемії та вміст електролітів у плазмі крові.

Під час лікування дексаметазоном (особливо тривалого) необхідний нагляд окуліста, контроль артеріального тиску і водно-електролітного балансу, зокрема рівня калію у сироватці крові, а також картини периферичної крові і рівня глікемії. З метою зменшення побічних явищ можна призначати препарати стероїдів, антациди, а також збільшити надходження  $K^+$  в організм (дієта, препарати  $K^+$ ). Їжа повинна бути багатого  $K^+$ , білками, вітамінами, із вмістом невеликої кількості жирів, вуглеводів і солі.

Тривале лікування лікарським засобом може призвести до пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи та атрофії кори надниркових залоз, що може зберігатися протягом років після припинення прийому дексаметазону.

Пацієнтам, які отримували більші ніж фізіологічні дози системних глюкокортикостероїдів (близько 1 мг дексаметазону) протягом більше 3 тижнів, припиняти лікування дексаметазоном слід поступово, залежно від дози, тривалості лікування, особливостей захворювання, зокрема здатності до рецидиву. При раптовій відміні лікарського засобу, особливо у разі попереднього застосування високих доз, виникає синдром відміни (без видимих ознак недостатності надниркових залоз) із симптомами: підвищена температура, нежить, почервоніння кон'юнктиви, головний біль, запаморочення, сонливість або дратівливість, загальмованість, біль у м'язах і суглобах, нудота, блювання, зменшення маси тіла, загальна слабкість, судоми. У зв'язку з чим дозу дексаметазону слід зменшувати поступово. Раптове припинення прийому може призвести до летального наслідку.

Різка відміна системних глюкокортикостероїдів при тривалості курсу лікування до 3 тижнів у дозі до 6 мг на добу навряд чи призведе до клінічно значущого пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. Але у наступних груп пацієнтів лікування слід припинити поступово, навіть якщо воно тривало менше 3 тижнів:

- пацієнти, які проходять повторне лікування дексаметазоном, особливо якщо попередні курси терапії тривали більше 3 тижнів;
- пацієнти, яким повторний курс лікування був призначений протягом року після тривалого лікування (місяці, роки);
- пацієнти з наднирковою недостатністю, причиною якої не є екзогенний прийом кортикостероїдів;
- пацієнти, які отримують дексаметазону більше 6 мг/добу.

При щоденному застосуванні до п'ятого місяця лікування розвивається атрофія кори надниркових залоз.

Якщо пацієнт перебуває у стані важкого стресу (через травму, операцію або тяжке захворювання) під час терапії або під час припинення терапії дексаметазоном, дозу слід збільшити або застосовувати гідрокортизон чи кортизон.

Пацієнтам, які застосовували дексаметазон тривалий час і зазнають важкого стресу після припинення терапії, слід відновити прийом дексаметазону, оскільки спричинена недостатність надниркових залоз може продовжуватися протягом кількох місяців після припинення лікування.

Лікування дексаметазоном або природними глюкокортикостероїдами може приховати симптоми наявної або нової інфекції, а також симптоми кишкової перфорації. Під час лікування слід уникати контакту з хворими на застуду чи інші інфекції.

Дексаметазон може спричинити загострення системної грибкової інфекції, латентний амебіаз і туберкульоз легень.

Пацієнти з туберкульозом легень в активній формі мають отримувати дексаметазон (разом із засобами проти туберкульозу) тільки при швидкоплинному або розсіяному туберкульозі легень.



Пацієнти з неактивною формою туберкульозу легень, які лікуються дексаметазоном, або пацієнти, які реагують на туберкулін, мають отримувати хімічні профілактичні засоби.

Вакцинація живою вакциною протипоказана під час лікування дексаметазоном. Вакцинація неживою вірусною або бактеріальною вакциною не призводить до очікуваного розвитку антитіл і не дає очікуваного захисного ефекту. Дексаметазон не призначати за 8 тижнів до вакцинації і не призначати раніше, ніж через 2 тижні після вакцинації.

Лікарський засіб з обережністю призначати інфекційним хворим, особливо з вітряною віспою та кором, тому що дані захворювання при застосуванні дексаметазону протікають у тяжчій формі. Особам, які не хворіли на ці захворювання, слід бути обережними, щоб максимально виключити інфікування. У випадку контакту з хворими необхідно одразу ж звернутися до лікаря. Рекомендовано профілактичне лікування імуноглобуліном.

При активних формах туберкульозу застосування дексаметазону слід обмежити випадками блискавичних або дисемінованих форм захворювання, при яких глюкокортикостероїди використовувати паралельно зі специфічною терапією. Пацієнти з латентними формами туберкульозу або позитивними туберкуліновими реакціями, яким показані кортикостероїди, мають перебувати під постійним наглядом лікаря для уникнення появи рецидивів.

Глюкокортикостероїди слід з обережністю призначати хворим на пухирчатий лишай очей (*herpes simplex*), тому що їх застосування може призвести до перфорації рогівки.

Обережність і медичний нагляд рекомендовані хворим на остеопороз, артеріальну гіпертензію, серцеву недостатність, туберкульоз, глаукому, печінкову або ниркову недостатність, цукровий діабет, гастрит, езофагіт, дивертикуліт, активну пептичну виразку, з нещодавнім кишковим анастомозом, коліт і епілепсію, тиреотоксикоз, синдром Іценка-Кушинга, ожиріння (III–IV ступеня), нефроуролітіаз, гіперліпідемію, поліомієліт (за винятком форми бульбарного енцефаліту), гіпоальбумінемію та хворим у станах, що призводять до її виникнення, пацієнтам з імунодефіцитними станами (у т. ч. СНІД або ВІЛ-інфікування), лімфаденіт після щеплення БЦЖ.

Особливого догляду потребують пацієнти протягом перших тижнів після інфаркту міокарда, пацієнти з тромбоемболією, тяжкою міастенією, глаукомою, гіпотиреозом, психозом або психоневрозом, а також пацієнти літнього віку.

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

Дія глюкокортикостероїдів посилюється у хворих на цироз печінки або гіпотиреоз.

Пацієнти з порушенням водно-електролітного балансу повинні бути обережними при прийомі дексаметазону, тому що середні та великі дози глюкокортикостероїдів можуть спричинити в організмі затримку солі та рідини, а також підвищену екскрецію калію. У даних випадках показане обмеження вживання солі та додатковий прийом калію. Усі кортикостероїди підвищують процес виведення кальцію, внаслідок чого може бути порушена секреція мінералокортикоїдів. Тому показане додаткове призначення солі та/або мінералокортикоїдів.

Тривалий прийом глюкокортикостероїдів може призвести до розвитку задньої субкапсулярної катаракти, глаукоми, з можливим пошкодженням очного нерва, а також збільшити ризик вторинних вірусних або грибкових очних інфекцій.

Рекомендується бути обережними пацієнтам, які одужують після операції або перелому кісток, оскільки дексаметазон може уповільнити загоєння ран і утворення кісткової тканини.

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

Особливої уваги потребує питання застосування системних глюкокортикостероїдів пацієнтам з активними або наявними в анамнезі тяжкими афективними розладами, що включають

депресивний, манакально-депресивний психоз, попередній стероїдний психоз. Пацієнтів та/або опікунів слід попередити щодо можливості розвитку серйозних побічних ефектів з боку психіки. Симптоми зазвичай проявляються протягом кількох днів або тижнів після початку лікування. Ризик виникнення даних побічних ефектів вищий при застосуванні високих доз. Більшість реакцій зникає після зменшення дози або відміни лікарського засобу, хоча інколи є необхідним специфічне лікування. При розвитку подібних симптомів необхідно звернутися до лікаря. Також психічні розлади можуть спостерігатися під час відміни глюкокортикоїдів.

Глюкокортикостероїди можуть порушувати результати алергічних нашкірних тестів.

Дітей можна лікувати дексаметазоном тільки у разі явної необхідності. Під час лікування дексаметазоном необхідний ретельний нагляд за ростом і розвитком дітей.

Лікарський засіб містить лактозу, тому його не слід призначати пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, дефіцитом лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

Цей лікарський засіб містить 1,0 мг натрію кроскармелози. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Лікарський засіб не застосовувати у період вагітності або годування груддю.

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

Даних немає. Слід враховувати можливість розвитку побічних реакцій з боку нервової системи та органів зору.

#### ***Спосіб застосування та дози.***

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

#### *Дорослим.*

Рекомендована початкова доза становить 0,75–9 мг на добу залежно від діагнозу. 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 зменшити протягом кількох послідовних днів або навіть протягом більш тривалого часу (зазвичай на 0,5 мг за 3 дні). Підтримувальна доза зазвичай становить 2–4,5 мг на добу. Добову дозу можна застосовувати у 2–4 прийоми. Максимальна добова доза зазвичай становить 15 мг, мінімальна ефективна доза – 0,5–1 мг на добу. При лікуванні загострень розсіяного склерозу добова доза може становити 30 мг дексаметазону протягом першого тижня лікування з послідуочим застосуванням доз від 4 мг до 12 мг через день протягом 1 місяця.

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

#### *Дітям.*

Початкову дозу дексаметазону визначає лікар відповідно до характеристик конкретного захворювання.

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

При всіх інших показаннях діапазон початкових доз становить 0,02–0,3 мг/кг на добу за 3–4 прийоми (0,6–9 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла на добу).

#### *Для лікування COVID-19*

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

Тривалість лікування визначається індивідуально, відповідно до клінічного стану пацієнта.

\* рекомендовано застосовувати дексаметазон у відповідному дозуванні.

*Пацієнти літнього віку, із порушеннями функції нирок або печінки.*

Коригування дози не потрібно.

*Діагностичне випробування гіперфункції надниркових залоз.*

Пробу з дексаметазоном (проба Лідла) 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 в добовій сечі. Наведені дози дексаметазону пригнічують утворення глюкокортикостероїдів майже у всіх практично здорових добровольців. 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 захворюванням або синдромом Іценка-Кушинга при проведенні малого тесту виведення глюкокортикостероїдів 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 Іценка-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 глюкокортикостероїдів не змінюється. У деяких пацієнтів з АКТГ-ектопованим синдромом зниження виведення глюкокортикостероїдів не виявляється навіть після прийому дексаметазону у дозі 32 мг на добу.

*З метою порівняння далі наведені еквівалентні дози у міліграмах для різних глюкокортикостероїдів.*

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 кортизолу, або 0,75 мг бетаметазону.

Такі співвідношення дозувань стосуються лише перорального або внутрішньовенного застосування цих лікарських засобів. Якщо ці лікарські засоби або їхні похідні вводити внутрішньом'язово або внутрішньосуглобово, їхні відносні властивості можуть значно змінюватися.

*Діти.*

Досвід щодо ефективності та безпеки застосування глюкокортикостероїдів дітям базується на добре обґрунтованому вивченні терапевтичної дії глюкокортикостероїдів, що є подібною для дитячої та дорослої вікових груп. Є повідомлення про підтвердження ефективності та безпеки застосування лікарського засобу дітям для лікування нефротичного синдрому (дітям віком від 2 років) та агресивних лімфоми та лейкомії (у дітей віком від 1 місяця). Застосування глюкокортикостероїдів дітям при інших показаннях, наприклад, тяжка бронхіальна астма та хрип, базуються на адекватних та добре контрольованих випробуваннях, проведених у дорослих, на допущенні, що перебіг захворювань та їхня патолофізіологія є в основному подібними для обох вікових груп.

Під час лікування дексаметазоном необхідний ретельний нагляд за ростом і розвитком дітей і підлітків.

***Передозування.***

Є рідкі повідомлення про гостре передозування або летальний наслідок через гостре передозування.

Разовий прийом надмірної кількості таблеток зазвичай не призводить до клінічно суттєвої інтоксикації.

Передозування, зазвичай тільки після кількох тижнів застосування надмірних доз, проявляється симптомами посилення описаних побічних ефектів, зокрема: перш за все синдром Іценка-Кушинга, акне, екхімози, гірсутизм, нудота, анорексія, пептична виразка травного тракту, артралгія, міопатія, міалгія, задишка, запаморочення, втрата свідомості, гарячка, підвищення артеріального тиску, гіперліпідемія, остеопороз, ортостатична гіпотензія, розвиток інфекцій, стероїдний діабет, «місяцеподібне» обличчя, статеві дисфункції.

*Лікування.* Дозу лікарського засобу слід зменшити або лікарський засіб відмінити, подальше лікування симптоматичне. Специфічного антидоту немає. Гемодіаліз не є ефективним методом прискореного виведення дексаметазону з організму.

### ***Побічні реакції.***

Частота появи побічних реакцій залежить від дози і тривалості лікування. Найпоширенішими побічними реакціями короткочасного лікування є тимчасова недостатність надниркових залоз, непереносимість глюкози, підвищений апетит і збільшення маси тіла, психічні порушення; більш рідкісними побічними ефектами є алергічні реакції, гіпертригліцеридемія, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки та гострий панкреатит.

Тривале лікування найчастіше призводить до тривалого порушення функції надниркових залоз, уповільненого росту дітей, центрального ожиріння, уразливості шкіри, атрофії м'язів, остеопорозу, рідше – до зниження імунного захисту та підвищеної сприйнятливості до інфекційних захворювань, катаракти, глаукоми, артеріальної гіпертензії, асептичного некрозу кісток.

*З боку органів зору:* підвищення внутрішньоочного тиску, глаукома, катаракта, екзофтальм, загострення офтальмологічних вірусних або грибкових захворювань.

*З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння:* набряк легенів.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* нудота, блювання, диспепсія, гикавка, метеоризм, езофагіт, кандидоз стравоходу, підвищення або зниження апетиту; рідко – пептичні виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, можливі також виразкові перфорації та кровотеча у травному тракті (криваве блювання, мелена), панкреатит і перфорація жовчного міхура та кишечника (особливо у пацієнтів із хронічним запаленням кишечника), атонія травного тракту; в окремих випадках – підвищення активності печінкових трансаміназ та лужної фосфатази.

*З боку ендокринної системи:* пригнічення функції та атрофія надниркових залоз (зменшення реакції на стрес), синдром Іценка-Кушинга, затримка статевих розв'язків у дітей, порушення секреції статевих гормонів (порушення менструального циклу, аменорея, гірсутизм, імпотенція), гіперглікемія, «стероїдний» цукровий діабет, перехід латентного діабету у клінічно активну форму, зменшення переносимості вуглеводів, підвищена потреба в інсуліні або пероральних протидіабетичних лікарських засобах у хворих на цукровий діабет.

*З боку обміну речовин, метаболізму:* підвищене виведення іонів кальцію, гіпокальціємія, підвищення маси тіла, негативний азотистий баланс (підвищений розпад білків), затримка рідини та іонів натрію (периферичні набряки), гіпернатріємія, підвищене виділення калію, гіпокаліємічний синдром: гіпокаліємія, гіпокаліємічний алкалоз, аритмія, міалгія або спазм м'язів, незвична слабкість і підвищена стомлюваність.

*З боку нервової системи:* після лікування можлива поява набряку диска зорового нерва і підвищення внутрішньочерепного тиску (псевдопухлина), загострення епілепсії, запаморочення, непритомність, судоми, головний біль, гіперкінезія, неврит, невропатія, парестезії; у дітей лікарський засіб може спричинити параліч кори головного мозку.

*З боку психіки:* зміни особистості та поведінки, що найчастіше проявляються у вигляді афективних порушень (дратівливість, ейфорія, делірій, параноя, нервозність, неспокій,

дезорієнтація, депресія, лабільність настрою, суїцидальні думки), порушення сну, пізнавальна дисфункція (включаючи сплутаність свідомості та амнезію), психотичні реакції (включаючи манію, галюцинації, психози та загострення шизофренії).

*З боку серцево-судинної системи:* пароксизмальна брадикардія, зупинка серця, серцеві аритмії, напад стенокардії, збільшення серця, судинна недостатність, хронічна серцева недостатність, жирова емболія, артеріальна гіпертензія, гіпертрофічна кардіоміопатія у недоношених немовлят; дуже рідко – розрив серця у пацієнтів, які нещодавно перенесли інфаркт міокарда; також можуть виникати політропна шлуночкова екстрасистола, гіпертонічна енцефалопатія, тахікардія, тромбоемболія, тромбофлебіт, васкуліт.

*З боку крові та лімфатичної системи:* випадки тромбоемболії, зменшення кількості моноцитів та/або лімфоцитів, лейкоцитоз, еозинфілія (як і при застосуванні інших глюкокортикоїдів); рідко – тромбоцитопенія і нетромбоцитопенічна пурпура.

*З боку імунної системи:* пригнічення реакції на нашкірні тести та щеплення, імуносупресія, реакції гіперчутливості, зокрема висипання, свербіж, гіперемія, алергічний дерматит, кропив'янка, набряк Квінке, бронхоспазм, анафілактичний шок.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* уповільнене загоєння ран, потоншена та чутлива шкіра, сухість шкіри, гіпер- або гіпопигментація, петехії, синці, вугри, стрії, телеангіектазія.

*З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини:* м'язова слабкість, атрофія м'язів, стероїдна міопатія (м'язова слабкість спричиняє м'язовий катаболізм), остеопороз (підвищене виведення кальцію), переломи трубчастих кісток або компресійні переломи хребта, асептичний остеонекроз (більш частіше – асептичний некроз головок кісток стегон і плечей), розриви сухожил'я (особливо при паралельному застосуванні деяких хінолонів), затримка росту і процесу мінералізації кісток у дітей, передчасне закриття епіфізарних зон росту.

*Інші:* підвищення ризику виникнення або загострення грибкових, вірусних або бактеріальних інфекцій, розвиток умовно-патогенних інфекцій, пригнічення регенеративних і репаративних процесів, набряки, підвищене потовиділення, лейкоцитурія, синдром відміни. Лікарський засіб може спричинити фізичну залежність.

*Ознаки синдрому відміни глюкокортикостероїдів:* у пацієнтів, які тривалий час лікувалися дексаметазоном, під час дуже швидкого зниження дози може спостерігатися синдром відміни та траплятися випадки недостатності надниркових залоз, артеріальної гіпотензії або летального наслідку. У деяких випадках симптоми синдрому відміни можуть бути подібними до ознак погіршення або рецидиву захворювання, від якого пацієнт лікувався.

**Термін придатності.** 2 роки.

Не застосовувати лікарський засіб після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

**Умови зберігання.**

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

**Упаковка.**

По 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 5 контурних чарункових упаковок у пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.